

PŘÍLOHA I
SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

ORENCIA 250 mg prášek pro koncentrát pro infuzní roztok

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jedna injekční lahvička obsahuje abataceptum 250 mg.

Jeden ml obsahuje po rekonstituci abataceptum 25 mg.

Abatacept je fúzní protein vytvořený rekombinantní DNA technologií z vaječnickových buněk křečička.

Pomocná látka se známým účinkem

sodík: 0,375 mmol (8,625 mg) v jedné injekční lahvičce

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Prášek pro koncentrát pro infuzní roztok.

Prášek je ve formě bílé až téměř bílé kusové nebo fragmentované sušiny.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Revmatoidní artritida

ORENCIA je v kombinaci s methotrexátem indikována k:

- léčbě středně těžké až těžké aktivní revmatoidní artritidy (RA) u dospělých pacientů, kteří dostatečně neodpovídali na předchozí léčbu jedním nebo více nemoc modifikujícími antirevmatickými léky (DMARDs - disease-modifying anti-rheumatic drugs) včetně methotrexátu (MTX) anebo inhibitoru tumor nekrotizujícího faktoru (TNF).
- léčbě vysoce aktivní a progredující choroby u dospělých pacientů s revmatoidní artritidou bez předchozí léčby methotrexátem.

Při kombinované léčbě abataceptem a methotrexátem bylo prokázáno snížení progresu poškození kloubů a zlepšení fyzické funkce.

Psoriatická artritida

ORENCIA je samostatně nebo v kombinaci s methotrexátem (MTX) indikována k léčbě aktivní psoriatické artritidy (PsA) u dospělých pacientů, u kterých byla odpověď na předchozí terapii nemoc modifikujícími antirevmatiky (DMARD) včetně MTX nedostatečná a jejichž stav nevyžaduje přídatnou systémovou léčbu psoriatických kožních lézí.

Polyartikulární juvenilní idiopatická artritida

ORENCIA je v kombinaci s methotrexátem indikována k léčbě středně těžké až těžké aktivní polyartikulární juvenilní idiopatické artritidy (pJIA) u pediatrických pacientů ve věku 6 let a starších, kteří neměli přiměřenou odpověď na předchozí terapii DMARD.

ORENCIA může být podávána v monoterapii v případě nesnášenlivosti methotrexátu nebo pokud léčba methotrexátem není vhodná.

4.2 Dávkování a způsob podání

Léčbu zahajuje a řídí specialista s praxí v diagnostice a léčbě revmatoidní artritidy a juvenilní idiopatické artritidy (pJIA).

Jestliže se odpověď na abatacept nedostaví během 6 měsíců od zahájení léčby, je třeba zvážit pokračování léčby (viz bod 5.1).

Dávkování

Revmatoidní artritida

Dospělí

ORENCIA se aplikuje v 30 minutové intravenózní infuzi v dávkách uvedených v tabulce č. 1. Po první aplikaci se ORENCIA dále aplikuje po 2 a 4 týdnech od první infuze a poté vždy po 4 týdnech.

Tabulka č. 1: Dávkování přípravku ORENCIA^a

Tělesná hmotnost pacienta	Dávka	Počet injekčních lahviček^b
< 60 kg	500 mg	2
≥ 60 kg až ≤ 100 kg	750 mg	3
> 100 kg	1 000 mg	4

^a Přibližně 10 mg/kg.

^b V každé injekční lahvičce je 250 mg abataceptu k aplikaci.

Při použití v kombinaci s jinými DMARD, kortikosteroidy, salicyláty, nesteroidními antirevmatiky (NSAID) nebo analgetiky není třeba dávkování upravovat.

Psoriatická artritida

Dospělí

Podává se formou 30minutové intravenózní infuze v dávce uvedené v tabulce 1. Po první aplikaci se ORENCIA dále podává 2 a 4 týdny po první infuzi, a poté každé 4 týdny.

Pediatrická populace

Polyartikulární juvenilní idiopatická artritida

Doporučená dávka přípravku ORENCIA u pacientů ve věku od 6 do 17 let s polyartikulární juvenilní idiopatickou artritidou, kteří váží méně než 75 kg, je 10 mg/kg počítáno pro každou dávku podle tělesné hmotnosti pacienta. Pediatričtí pacienti vážící 75 kg a více mají dostávat přípravek ORENCIA podle dávkovacího režimu pro dospělé, avšak maximální dávka 1 000 mg nemá být překročena. Přípravek ORENCIA by se měl podávat jako 30minutová intravenózní infuze. Po první aplikaci se ORENCIA dále aplikuje po 2 a 4 týdnech od první infuze, a poté vždy po 4 týdnech.

Bezpečnost a účinnost přípravku ORENCIA podávaného intravenózně nebyla u dětí mladších 6 let studována, a proto se přípravek ORENCIA podávat intravenózně dětem mladším než 6 let nedoporučuje.

ORENCIA injekční roztok v předplněné injekční stříkačce k subkutánnímu podání je k dispozici pro pediatrické pacienty ve věku 2 roky a starší k léčbě pJIA (viz souhrn údajů o přípravku pro přípravek ORENCIA injekční roztok v předplněné injekční stříkačce).

Zvláštní skupiny pacientů

Starší pacienti

Úprava dávkování není potřebná (viz bod 4.4).

Porucha funkce ledvin a jater

ORENCIA nebyla u těchto skupin pacientů studována. Nelze podat žádné doporučení k úpravě dávkování.

Způsob podání

Intravenózní podání.

Veškerý naředěný roztok ORENCIA se aplikuje po dobu 30 minut. Při aplikaci se musí použít infuzní set a sterilní nepyrogenní filtr s nízkou vazbou proteinů (velikost pórů 0,2 až 1,2 μm). Pokyny k rekonstituci a ředění léčivého přípravku před podáním viz bod 6.6.

4.3 Kontraindikace

Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku tohoto přípravku uvedenou v bodě 6.1.

Těžké a nekontrolované infekce, jako jsou sepse a oportunní infekce (viz bod 4.4).

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Kombinace s TNF-inhibitory

Zkušenosti s používáním abataceptu v kombinaci s inhibitory TNF jsou omezené (viz bod 5.1). V placebem kontrolovaných klinických studiích se u pacientů, kteří užívali inhibitory TNF s abataceptem ve srovnání s pacienty léčenými inhibitory TNF a placebem, zvýšil celkový výskyt infekcí a výskyt vážných infekcí (viz bod 4.5). Používání abataceptu v kombinaci s inhibitory TNF se nedoporučuje.

Při přechodu z terapie inhibitory TNF na léčbu přípravkem ORENCIA je třeba u pacientů sledovat známky infekce (viz bod 5.1, studie VII).

Alergické reakce

Alergické reakce byly v klinických studiích při podání abataceptu hlášeny méně často, pokud nešlo o pacienty, kteří potřebovali premedikaci na prevenci alergických reakcí (viz bod 4.8). Po první infuzi se mohou vyskytnout anafylaktické nebo anafylaktoidní reakce, které mohou být život ohrožující. Při postmarketingovém používání byl hlášen případ fatální anafylaxe po první infuzi přípravku ORENCIA. Jestliže se objeví závažná alergická nebo anafylaktická reakce, je třeba léčbu přípravkem ORENCIA (intravenózním nebo subkutánním) okamžitě přerušit, zahájit vhodnou terapii a užívání přípravku ORENCIA trvale ukončit.

Vliv na imunitní systém

Léčivé přípravky ovlivňující imunitní systém včetně přípravku ORENCIA mohou ovlivnit obranyschopnost příjemce proti infekcím a malignitám a rovněž mohou ovlivnit reakci na očkování.

Podávání přípravku ORENCIA souběžně s biologickými imunosupresivními nebo imunomodulačními látkami by mohlo zesílit vliv abataceptu na imunitní systém (viz bod 4.5).

Infekce

V souvislosti s abataceptem byly hlášeny závažné infekce, včetně sepse a pneumonie (viz bod 4.8). Některé z těchto infekcí byly fatální. Mnohé ze závažných infekcí se objevily u pacientů souběžně užívajících imunosupresivní léčbu, která je navíc k jejich základnímu onemocnění může predisponovat k infekcím. Léčba přípravkem ORENCIA se nemá zahajovat u pacientů s aktivní infekcí, dokud nebude infekce zvládnuta. Lékař musí pečlivě zvážit podávání přípravku ORENCIA pacientům, kteří mají v anamnéze recidivující infekce nebo jejichž zdravotní stav je predisponuje k infekcím. Pacienty, u nichž se vyskytne nová infekce v průběhu léčby přípravkem ORENCIA, je třeba pečlivě monitorovat. Jestliže se u pacienta rozvine těžká infekce, je třeba podávání přípravku ORENCIA ukončit.

V pivotních studiích kontrolovaných placebem nebyl pozorován zvýšený výskyt tuberkulózy, avšak všichni pacienti léčení přípravkem ORENCIA byli na tuberkulózu vyšetřeni. Bezpečnost přípravku ORENCIA u osob s latentní tuberkulózou není známa. Tuberkulóza byla u pacientů užívajících přípravek ORENCIA hlášena (viz bod 4.8). Před zahájením léčby přípravkem ORENCIA je třeba pacienty vyšetřit na latentní tuberkulózu. Rovněž je třeba vzít v úvahu dostupná zdravotnická doporučení.

Antirevmatická terapie je spojena s reaktivací hepatitidy B. Proto je nutné před zahájením léčby přípravkem ORENCIA provést vyšetření na virovou hepatitidu v souladu s vydanými pokyny.

Léčba imunosupresivními léky, jako je ORENCIA, může být spojena s progresivní multifokální leukoencefalopatií (PML). Jestliže se během léčby přípravkem ORENCIA objeví neurologické příznaky budící dojem PML, je třeba přerušit léčbu přípravkem ORENCIA a zahájit vhodné diagnostické opatření.

Malignity

V klinických studiích kontrolovaných placebem byl výskyt malignit ve skupině léčené abataceptem 1,2 % a ve skupině léčené placebem 0,9 % (viz bod 4.8). Do těchto klinických studií nebyli zařazeni pacienti se známými malignitami. Ve studiích karcinogenity na myších byl zaznamenán zvýšený výskyt lymfomů a tumorů prsních žláz. Klinický význam tohoto pozorování není znám (viz bod 5.3). Potenciální role abataceptu při rozvoji malignit včetně lymfomů není u lidí známa. U pacientů užívajících přípravek ORENCIA byly hlášeny nemelanomové karcinomy kůže (viz bod 4.8). U všech pacientů, zvláště u těch s rizikovými faktory pro vznik rakoviny kůže, se doporučuje pravidelné vyšetření kůže

Vakcinace

Pacienti léčení přípravkem ORENCIA mohou podstupovat očkování s výjimkou použití živých očkovačích látek. Živé vakcíny se po dobu léčby abataceptem a 3 měsíce po jejím ukončení nemají podávat. Léčivé přípravky ovlivňující imunitní systém včetně abataceptu mohou snížit účinnost některých imunizací.

Doporučuje se, aby před zahájením léčby přípravkem ORENCIA byli pacienti s juvenilní idiopatickou artritidou očkováni v souladu s platnými doporučeními pro očkování (viz bod 4.5).

Starší pacienti

V klinických studiích kontrolovaných placebem byl abatacept podáván celkem 404 pacientům starším 65 let, z nichž 67 bylo starších 75 let. U těchto pacientů byla pozorována podobná účinnost jako u mladších pacientů. Výskyt závažných infekcí a malignit v porovnání s placebem byl u pacientů nad 65 let léčených abataceptem vyšší než u pacientů do 65 let. Protože u starších osob je výskyt infekcí a malignit obecně vyšší, je při léčbě starších pacientů potřebná opatrnost (viz bod 4.8).

Autoimunitní procesy

Existuje teoretická možnost, že by léčba abataceptem mohla zvyšovat riziko autoimunitních procesů u dospělých a dětí, například zhoršení roztroušené sklerózy. V klinických studiích kontrolovaných

placebem nevedla léčba abataceptem v porovnání s placebem k zvýšené tvorbě autoprotilátek, jako jsou antinukleární a anti-dsDNA protilátky (viz body 4.8 a 5.3).

Měření glykémie

Parenterální léčivé přípravky obsahující maltosu mohou zkreslovat hodnoty glykémie při měření pomocí glukometrů a testovacích proužků s glukoso-dehydrogenaso-pyrolochinolinchinonem (GDH-PQQ). Monitorovací systémy na bázi GDH-PQQ mohou reagovat s maltosou přítomnou v přípravku ORENCIA a vyvolávat tak falešně zvýšené hodnoty glykémie v den infuze. Při podávání přípravku ORENCIA je třeba pacientům, kteří si potřebují měřit glykémii, doporučit, aby používali takové testovací metody, které nereagují s maltosou, jako jsou metody na bázi glukosa-dehydrogenasa-nikotin-adenin-dinukeotidu (GDH-NAD), glukosooxidázy nebo glukosohexokinázy.

Pacienti na dietě s nízkým obsahem soli

Tento léčivý přípravek obsahuje 34,5 mg sodíku v maximální dávce 4 injekční lahvičky (8,625 mg sodíku v 1 injekční lahvičce), což odpovídá 1,7 % maximální denní dávky 2 g sodíku, doporučené WHO pro dospělého.

Sledovatelnost

Za účelem zlepšení sledovatelnosti biologických léčivých přípravků mají být název a číslo šarže podávaného přípravku přesně zaznamenány.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Kombinace s inhibitory TNF

Zkušenosti s používáním abataceptu v kombinaci s inhibitory TNF jsou omezené (viz bod 5.1). Zatímco inhibitory TNF neovlivnily v placebem kontrolovaných klinických studiích clearance abataceptu, u pacientů, jimž byl souběžně podáván abatacept a inhibitory TNF, byl vyšší výskyt infekcí a závažných infekcí než u pacientů, kteří byli léčeni pouze inhibitory TNF. Souběžná terapie abataceptem a inhibitorem TNF se proto nedoporučuje.

Kombinace s jinými léčivými přípravky

V populačních farmakokinetických analýzách nebyl zjištěn žádný vliv methotrexátu, NSAID a kortikosteroidů na clearance abataceptu (viz bod 5.2).

Při používání abataceptu v kombinaci se sulfasalazinem, hydroxychlorochinem nebo leflunomidem nebyly zjištěny žádné větší bezpečnostní problémy.

Kombinace s jinými léčivými přípravky ovlivňujícími imunitní systém a kombinace s vakcínami

Podávání abataceptu souběžně s biologickými imunosupresivními nebo imunomodulačními látkami by mohlo zesílit vliv abataceptu na imunitní systém. Nejsou k dispozici dostatečné důkazy pro hodnocení bezpečnosti a účinnosti abataceptu v kombinaci s anakinrou nebo rituximabem (viz bod 4.4).

Vakcinace

Živé vakcíny se po dobu léčby abataceptem a 3 měsíce po jejím ukončení nemají podávat. Nejsou k dispozici žádné údaje o sekundárním přenosu infekce z osob očkováných živými vakcínami na pacienty užívající abatacept. Léčivé přípravky ovlivňující imunitní systém včetně abataceptu mohou snížit účinnost některých imunizací (viz body 4.4 a 4.6).

Výsledky studií zkoumajících účinek abataceptu na protilátkovou odpověď na očkování u zdravých dobrovolníků jakož i protilátkovou odpověď na vakcíny proti chřipce a pneumokokům u pacientů

s revmatoidní artritidou naznačují, že abatacept může snižovat účinnost imunitní odpovědi, ale neinhibuje významně schopnost rozvoje klinicky významné nebo pozitivní imunitní odpovědi.

Abatacept byl hodnocen v otevřené studii u pacientů s revmatoidní artritidou, kterým byla podána 23valentní pneumokoková vakcína. Po podání pneumokokové vakcíny, bylo 62 ze 112 pacientů léčených abataceptem schopno reagovat odpovídající imunitní odpovědí, která představovala alespoň 2násobný nárůst titru protilátek proti polysacharidové pneumokokové vakcíně.

Abatacept byl rovněž hodnocen v otevřené studii u pacientů s revmatoidní artritidou, kterým byla podána trivalentní vakcína proti chřipce. Po podání chřipkové vakcíny bylo 73 ze 119 pacientů léčených abataceptem, kteří nedosahovali na začátku studie ochranných hladin protilátek, schopno reagovat odpovídající imunitní odpovědí, která představovala alespoň 4násobný nárůst titru protilátek proti trivalentní chřipkové vakcíně.

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Těhotenství a ženy ve fertilním věku

Adekvátní údaje o podávání abataceptu těhotným ženám nejsou k dispozici. V preklinických studiích embryo-fetálního vývoje nebyly pozorovány žádné nežádoucí účinky při dávkách až do 29násobku humánní dávky 10 mg/kg na základě AUC. Ve studiích prenatalního a postnatalního vývoje u potkanů byly pozorovány omezené změny v imunitní funkci při dávce rovnající se 11násobku humánní dávky 10 mg/kg na základě hodnoty AUC (viz bod 5.3).

ORENCIA se nemá podávat během těhotenství, pokud klinický stav ženy léčbu abataceptem nevyžaduje. Ženy ve fertilním věku musí během léčby a ještě 14 týdnů po poslední dávce abataceptu používat účinnou antikoncepci.

Abatacept může přecházet přes placentu do séra dětí narozených ženám léčených abataceptem v průběhu těhotenství. V důsledku toho mohou být tyto děti vystaveny zvýšenému riziku infekce. Bezpečnost podání živých vakcín kojencům vystavených abataceptu *in utero* není známa. Podávání živých vakcín kojencům vystavených abataceptu *in utero* se nedoporučuje po dobu 14 týdnů po poslední dávce abataceptu užití matkou během těhotenství.

Kojení

Bylo prokázáno, že abatacept se vyskytuje v mateřském mléku potkanů.

Není známo, zda se abatacept vylučuje do lidského mateřského mléka.

Riziko pro novorozence/kojence nelze vyloučit.

Kojení má být přerušeno během léčby přípravkem ORENCIA a ještě po dobu 14 týdnů po poslední dávce abataceptu.

Fertilita

Nebyly prováděny formální studie možného vlivu abataceptu na lidskou fertilitu.

U krys neměl abatacept žádné nežádoucí účinky na plodnost samců nebo samic (viz bod 5.3).

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Vzhledem k mechanismu účinku se u abataceptu nepředpokládá žádný nebo pouze zanedbatelný vliv na schopnost řídit nebo obsluhovat stroje. Nicméně u pacientů léčených přípravkem ORENCIA byly jako časté, resp. méně časté nežádoucí účinky hlášeny závratě a snížená zraková ostrost. Pacienti, u nichž se tyto příznaky projeví, by se měli řízení a obsluhu strojů vyhnout.

4.8 Nežádoucí účinky

Souhrn bezpečnostního profilu u revmatoidní artritidy

Abatacept byl studován u pacientů s aktivní revmatoidní artritidou v placebem kontrolovaných klinických studiích (2 653 pacientů ve skupině s abataceptem, 1 485 ve skupině s placebem).

V placebem kontrolovaných klinických studiích s abataceptem byly nežádoucí účinky (AR) hlášeny u 49,4 % pacientů léčených abataceptem a u 45,8 % pacientů léčených placebem. Mezi nejčastěji hlášené nežádoucí účinky ($\geq 5\%$) ve skupině pacientů léčených abataceptem patřily bolesti hlavy, nauzea a infekce horních cest dýchacích (včetně sinusitidy). Procento pacientů, kteří přerušili léčbu v důsledku nežádoucích účinků, bylo 3,0 % ve skupině pacientů léčených abataceptem a 2,0 % ve skupině pacientů léčených placebem.

Souhrn bezpečnostního profilu u psoriatické artritidy

Abatacept byl studován u pacientů s aktivní psoriatickou artritidou ve dvou placebem kontrolovaných klinických studiích (341 pacientů s abataceptem, 253 pacientů s placebem) (viz bod 5.1). Během 24týdenní placebem kontrolované fáze ve větší studii PsA-II, byl podíl pacientů s nežádoucími účinky podobný ve skupinách abataceptu a placeba (15,5 %, resp. 11,4 %). Žádné nežádoucí účinky se během 24týdenní placebem kontrolované fáze v žádné ze skupin nevyskytly s frekvencí $\geq 2\%$. Celkový bezpečnostní profil byl u studií PsA-I a PsA-II srovnatelný a byl rovněž konzistentní s bezpečnostním profilem u revmatoidní artritidy (tabulka 2).

Tabulkový souhrn nežádoucích účinků

V tabulce č.2 jsou uvedeny nežádoucí účinky pozorované v klinických hodnoceních a postmarketingovém používání, seřazené podle třídy systémových orgánů a četnosti s použitím následujících kategorií: velmi časté ($\geq 1/10$); časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$); méně časté ($\geq 1/1\ 000$ až $< 1/100$); vzácné ($\geq 1/10\ 000$ až $< 1/1\ 000$); velmi vzácné ($< 1/10\ 000$). V každé skupině četností jsou nežádoucí účinky seřazeny podle klesající závažnosti.

Tabulka č. 2: Nežádoucí účinky

Infekce a infestace	Velmi časté	Infekce horních cest dýchacích (včetně tracheitidy, nasofaryngitidy a sinusitidy)
	Časté	Infekce dolních cest dýchacích (včetně bronchitidy), infekce močových cest, herpetické infekce (včetně herpes simplex, orálního herpes a pásového oparu), pneumonie, chřipka
	Méně časté	Infekce zubů, onychomykóza, sepse, muskuloskeletální infekce, kožní absces, pyelonefritida, rinitida, infekce ucha
	Vzácné	Tuberkulóza bakteriémie, gastrointestinální infekce, zánětlivé onemocnění orgánů malé pánve
Novotvary benigní, maligní a blíže neurčené (zahrnující cysty a polypy)	Méně časté	Bazocelulární karcinom, kožní papilom
	Vzácné	Lymfom, maligní plicní neoplasma, skvamocelulární karcinom

Poruchy krve a lymfatického systému	Méně časté	Trombocytopenie, leukopenie
Poruchy imunitního systému	Méně časté	Přecitlivělost
Psychiatrické poruchy	Méně časté	Deprese, úzkost, poruchy spánku (včetně nespavosti)
Poruchy nervového systému	Časté Méně časté	Bolesti hlavy, závratě Migréna, parestezie
Poruchy oka	Méně časté	Konjunktivitida, suché oko, snížená zraková ostrost
Poruchy ucha a labyrintu	Méně časté	Vertigo
Srdeční poruchy	Méně časté	Palpitace, tachykardie, bradykardie
Cévní poruchy	Časté Méně časté	Hypertenze, zvýšení krevního tlaku Hypotenze, návaly horka, zrudnutí, vaskulitida, snížení krevního tlaku
Respirační, hrudní a mediastinální poruchy	Časté Méně časté	Kašel Exacerbace chronické obstrukční plicní nemoci, bronchospasmus, sípot, dušnost, pocit přiškrčení v hrdle
Gastrointestinální poruchy	Časté Méně časté	Bolesti břicha, průjem, nauzea, dyspepsie, vřed v ústech, aftózní stomatitida, zvracení Gastritida
Poruchy jater a žlučových cest	Časté	Abnormální výsledky jaterních testů (včetně zvýšených hodnot transamináz)
Poruchy kůže a podkožní tkáň	Časté Méně časté	Exantém (včetně dermatitidy) Zvýšená tendence vzniku modřin, alopecie, pruritus, suchá kůže, kopřivka, psoriáza, akné, erytém, hyperhidróza
Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáň	Méně časté	Bolesti kloubů, bolesti v končetinách

Poruchy reprodukčního systému a prsu	Méně časté	Amenorea, menorrhagie
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace	Časté Méně časté	Únava, slabost Onemocnění podobající se chřipce, nárůst tělesné hmotnosti

Popis vybraných nežádoucích účinků

Infekce

V placebem kontrolovaných klinických studiích s abataceptem byly infekce, jejichž vznik bylo alespoň možné spojovat s léčbou, hlášeny u 22,7 % pacientů léčených abataceptem a u 20,5 % pacientů léčených placebem.

Vážné infekce, jejichž vznik bylo alespoň možné spojovat s léčbou, byly hlášeny u 1,5 % pacientů léčených abataceptem a u 1,1 % pacientů léčených placebem. Typy závažných infekcí byly u skupin léčených abataceptem a placebem podobné (viz bod 4.4).

Incidence (95% CI) závažných infekcí ve dvojitě zaslepených studiích na 100 pacient-roků byla 3,0 (2,3; 3,8) ve skupině pacientů léčených abataceptem a 2,3 (1,5; 3,3) ve skupině pacientů léčených placebem.

V dvojitě zaslepených a otevřených klinických studiích u 7 044 pacientů léčených intravenózně abataceptem během 20 510 pacient-roků byla incidence závažných infekcí 2,4 na 100 pacient-roků a incidence v ročním průměru byla stabilní.

Malignity

V klinických studiích kontrolovaných placebem byly malignity hlášeny u 1,2 % (31/2 653) pacientů léčených abataceptem a u 0,9 % (14/1 485) pacientů léčených placebem. Hodnota incidence malignit byla 1,3 (0,9; 1,9) na 100 pacient-roků ve skupině pacientů léčených abataceptem a 1,1 (0,6; 1,9) na 100 pacient-roků ve skupině pacientů léčených placebem.

Během prodlouženého období sledování byl u 7 044 pacientů léčených abataceptem v průběhu 21 011 pacient-roků (z nichž více než 1 000 bylo léčeno abataceptem více než 5 let) výskyt malignit 1,2 (1,1; 1,4) na 100 pacient-roků a incidence v ročním průměru byla stabilní.

Nejčastěji hlášenou malignitou v placebem kontrolovaných klinických studiích byla nemelanomový karcinom kůže s frekvencí výskytu 0,6 (0,3; 1,0) na 100 pacient-roků ve skupině pacientů léčených abataceptem a 0,4 (0,1; 0,9) na 100 pacient-roků ve skupině pacientů léčených placebem a 0,5 (0,4; 0,6) na 100 pacient-roků během prodlouženého sledovacího období.

Nejčastěji hlášeným orgánovým karcinomem v placebem kontrolovaných klinických studiích byl karcinom plic s výskytem 0,17 (0,05; 0,43) na 100 pacient-roků ve skupině pacientů léčených abataceptem; 0 (0,4; 0,6) na 100 pacient-roků ve skupině pacientů léčených placebem a 0,12 (0,08; 0,17) na 100 pacient-roků během prodlouženého sledovacího období. Nejčastěji hlášenou hematologickou malignitou byl lymfom s výskytem 0,04 (0; 0,24) na 100 pacient-roků ve skupině pacientů léčených abataceptem; 0 ve skupině pacientů léčených placebem a 0,06 (0,03; 0,1) na 100 pacient-roků během prodlouženého sledovacího období.

Reakce v souvislosti s infuzí

Akutní příhody související s infuzí (nežádoucí reakce vzniklé do 1 hodiny od zahájení infuze) v sedmi sloučených intravenózních studiích (studie II, III, IV a V viz bod 5.1) byly častější u pacientů léčených

abataceptem než u pacientů léčených placebem (5,2 % ve skupině abatacept, 3,7 % ve skupině placebo). Nejčastější příhodou hlášenou ve skupině s abataceptem (1–2 %) byla závrať.

Mezi akutní příhody související s infuzí, které byly hlášeny u $> 0,1$ % a ≤ 1 % pacientů léčených abataceptem, patřily kardiopulmonární symptomy, jako je hypotenze, snížení krevního tlaku, tachykardie, bronchospasmus a dušnost; další symptomy zahrnovaly myalgii, nauzeu, erytém, zrudnutí, kopřivku, hypersenzitivitu, svědění, pocit přiškrcení v hrdle, hrudní diskomfort, zimnici, extravazaci v místě infuze, bolest v místě infuze, zduření v místě infuze, reakci spojenou s infuzí a vyrážku. Většinou šlo o reakce mírné až středně těžké.

Během dvojitě zaslepeného i prodlouženého období sledování zůstal výskyt anafylaxe vzácný. Hypersenzitivita byla hlášena méně často. Další reakce, které by mohly potenciálně souviset s hypersenzitivitou na léčivý přípravek, jako je hypotenze, kopřivka a dušnost, jež se vyskytly během 24 hodin po infuzi přípravkem ORENCIA, byly méně časté.

K přerušení léčby v důsledku akutní reakce související s infuzí došlo u 0,3 % pacientů užívajících abatacept a u 0,1 % pacientů léčených placebem.

Nežádoucí účinky u pacientů s chronickou obstrukční plicní nemocí (CHOPN)

Ve studii IV bylo 37 pacientů s CHOPN léčených intravenózním abataceptem a 17 pacientů léčených placebem. U pacientů s CHOPN léčených abataceptem se nežádoucí účinky vyskytovaly častěji než u pacientů léčených placebem (51,4 % oproti 47,1 %). Respirační poruchy se vyskytovaly častěji u pacientů léčených abataceptem než u pacientů léčených placebem (10,8 % oproti 5,9 %); mezi tyto poruchy patřila exacerbace CHOPN a dušnost. K vážné nežádoucí reakci došlo u pacientů s CHOPN ve větším procentu ve skupině pacientů léčených abataceptem než ve skupině léčené placebem (5,4 % oproti 0 %); včetně exacerbace CHOPN (1 z 37 pacientů [2,7 %]) a bronchitidy (1 z 37 pacientů [2,7 %]).

Autoimunitní procesy

V porovnání s placebem terapie abataceptem nevedla k vyšší tvorbě autoprotilátek, tj. antinukleárních a anti-dsDNA protilátek.

Výskyt autoimunitních onemocnění ve skupině pacientů léčených abataceptem během dvojitě zaslepeného období byl 8,8 (7,6; 10,1) na 100 osobo-roků expozice a ve skupině pacientů léčených placebem byl 9,6 (7,9; 11,5) na 100 osobo-roků expozice. Incidence ve skupině pacientů léčených abataceptem byl 3,8 na 100 osobo-roků v prodlouženém sledovacím období. Nejčastěji hlášenými s autoimunitou souvisejícími onemocněními, jinými než byly sledované indikace, během prodlouženého sledovacího období byly psoriáza, revmatoidní uzly a Sjogrenův syndrom.

Imunogenicita

U 3 985 pacientů s revmatoidní artritidou léčených abataceptem po dobu až 8 let byly protilátky proti molekule abataceptu hodnoceny metodou ELISA. U 187 z 3 877 (4,8 %) pacientů se po dobu léčby vyvinuly antiabataceptové protilátky. U pacientů, u nichž byly antiabataceptové protilátky hodnoceny po ukončení léčby abataceptem (> 42 dnů po poslední dávce), bylo 103 z 1 888 (5,5 %) pacientů séropozitivních.

U vzorků s potvrzenou vazebnou aktivitou na CTLA-4 byla hodnocena přítomnost neutralizačních protilátek. Neutralizační aktivita byla signifikantně prokázána u 22 ze 48 hodnocených pacientů. Potenciální klinický význam vzniku neutralizačních protilátek není znám.

Celkově nebyla zjištěna žádná zjevná korelace mezi tvorbou protilátek a klinickou odpovědí nebo nežádoucími účinky. Avšak počet pacientů, u nichž se protilátky vyvinuly, byl příliš malý, aby bylo možné provést definitivní hodnocení. Protože imunogenetické analýzy jsou specifické pro daný přípravek, srovnávání údajů o výskytu protilátek s údaji získanými u jiných přípravků není vhodné.

Bezpečnostní informace týkající se farmakologické třídy

Abatacept je první selektivní ko-stimulační modulátor. Informace o jeho relativní bezpečnosti v klinických studiích v porovnání s infliximabem jsou shrnuty v bodu 5.1.

Pediatrická populace

Abatacept byl hodnocen u pacientů s pJIA ve dvou klinických studiích (pJIA studie se s.c. podáním a pJIA studie se i.v. podáním). Subkutánní pJIA studie zahrnovala 46 pacientů v kohortě s věkovým rozmezím 2 až 5 let a 173 pacientů v kohortě s věkovým rozmezím 6 až 17 let. Intravenózní pJIA studie zahrnovala 190 pacientů v kohortě s věkovým rozmezím 6 až 5 let a 17 let. Během první 4měsíční otevřené fáze byl celkový bezpečnostní profil u těchto 419 pacientů s pJIA podobný profilu pozorovanému u populace s RA s následujícími výjimkami u pacientů s pJIA:

- Časté nežádoucí účinky: pyrexie
- Méně časté nežádoucí účinky: hematurie, zánět (středního a vnějšího) ucha.

Popis vybraných nežádoucích účinků

Infekce

Infekce byly nejčastěji hlášenými nežádoucími účinky u pacientů s pJIA. Typ infekcí odpovídal infekcím běžně pozorovaným u ambulantních pediatrických pacientů. Během prvních 4 měsíců léčby intravenózním a subkutánním abataceptem byly u 9 pacientů s pJIA nejčastějšími nežádoucími účinky nazofaryngitida (3,7 % pacientů) a infekce horních cest dýchacích (2,9 % pacientů). Dvě závažné infekce (varicella a sepse) byly hlášeny během prvních 4 měsíců léčby abataceptem.

Reakce v souvislosti s infuzí

Ze 190 pacientů s pJIA léčených přípravkem ORENCIA intravenózně jeden pacient (0,5 %) přerušil léčbu kvůli reakcím na infuze, které po sobě nenásledovaly, jednalo se o bronchospasmus a urtikarii. Během Period A, B, a C se objevily akutní reakce v souvislosti s infuzí v četnosti 4 %, 2 %, a 4 %, a odpovídaly stejným typům reakcí, které byly hlášeny u dospělých.

Imunogenicita

U pacientů s pJIA po opakované léčbě intravenózním přípravkem ORENCIA byly protilátky proti molekule abataceptu nebo části abataceptu CTLA-4 hodnoceny metodou ELISA. Během léčby pacientů abataceptem byla míra séropozitivity 0,5 % (1/189) v průběhu Periody A; 13,0 % (7/54) v průběhu Periody B; a 12,8 % (19/148) v průběhu Periody C. U pacientů v Periodě B, kteří byli randomizováni do skupiny s placebem (proto léčbu přerušili až na 6 měsíců), byla míra séropozitivity 40,7 % (22/54). Protilátky proti abataceptu byly obecně přechodné a vyskytovaly se v nízkých koncentracích. Absence souběžně užívaného methotrexátu (MTX) se nezdála být spojena s vyšší mírou séropozitivity v Periodě B ve skupině s placebem. Přítomnost protilátek nebyla spojena s výskytem nežádoucích účinků nebo s reakcemi v souvislosti s infuzí, nebo se změnami v účinnosti nebo v koncentracích abataceptu v séru. Z 54 pacientů, kteří odstoupili z léčby přípravkem ORENCIA během dvojité zaslepené periody trvající až 6 měsíců, neměl žádný z nich reakce v souvislosti s infuzí po znovuzahájení léčby přípravkem ORENCIA.

Dlouhodobá prodloužená fáze

Během prodlouženého období pJIA studií (20 měsíců u s.c. pJIA studie a 5 let u i.v. pJIA studie) byl bezpečnostní profil u pacientů ve věku 6 až 17 let srovnatelný s profilem zaznamenaným u dospělých pacientů. U jednoho pacienta byla v prodloužené fázi i.v. pJIA studie diagnostikována roztroušená skleróza. Jeden závažný infekční nežádoucí účinek (absces končetiny) byl hlášen během 20měsíční prodloužené fáze s.c.pJIA studie, a to v kohortě pacientů ve věku 2 až 5 let.

Dlouhodobá bezpečnostní data v kohortě pacientů ve věku 2 až 5 let s pJIA jsou omezená, ale existující data neodhalila u mladší pediatrické populace žádný bezpečnostní problém. Během 24měsíční kumulativní fáze s.c. pJIA studie (4měsíční krátkodobá fáze plus 20měsíční prodloužená) byla hlášena vyšší frekvence infekcí v kohortě pacientů ve věku 2 až 5 let (87,0 %) ve srovnání

s kohortou pacientů ve věku 6 až 17 let (68,2 %). Šlo především o nezávažné infekce horních cest dýchacích v kohortě pacientů ve věku 2 až 5 let.

Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky prostřednictvím **národního systému hlášení nežádoucích účinků** uvedeného v [Dodatku V](#).

4.9 Předávkování

Byly podány dávky až do 50 mg/kg bez zjevného toxického účinku. Při předávkování se doporučuje sledovat u pacienta případné známky či symptomy nežádoucích reakcí a zahájit vhodnou symptomatickou léčbu.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Imunosupresivum: selektivní imunosupresivum, ATC kód: L04AA24

Abatacept je fúzní protein skládající se z extracelulární domény humánního cytotoxického antigenu 4 souvisejícího s T-lymfocytem (CTLA-4) navázaného na modifikovanou Fc část humánního imunoglobulinu G1 (IgG1). Abatacept je vytvořen rekombinantní DNA technologií na vaječnickových buňkách křečka.

Mechanismus účinku

Abatacept selektivně moduluje klíčový kostimulační signál potřebný pro plnou aktivaci T lymfocytů exprimujících CD28. Plná aktivace T lymfocytů vyžaduje dva signály předané buňkami, které jsou nositeli antigenu (APC = antigen presenting cell): rozpoznání specifického antigenu receptorem T buněk (signál 1) a druhý, kostimulační signál. Hlavní kostimulační dráha zahrnuje navázání molekul CD80 a CD86, přítomných na povrchu buněk prezentujících antigen, na receptor CD28 na T lymfocytech (signál 2). Abatacept selektivně inhibuje tuto kostimulační dráhu specifickým navázáním na CD80 a CD86. Studie naznačují, že odpověď naivních T lymfocytů je ovlivněna abataceptem více než odpověď paměťových T lymfocytů.

Studie *in vitro* a studie na zvířecích modelech prokázaly, že abatacept moduluje protilátkovou odpověď závislou na T lymfocytech a zánět. *In vitro* abatacept zeslabuje aktivaci humánních T lymfocytů, měřeno nižší proliferací a produkcí cytokinu. Abatacept snižuje tvorbu antigen-specifického TNF α , interferonu- γ a interleukinu-2 v T lymfocytech.

Farmakodynamické účinky

U abataceptu bylo pozorováno na dávce závislé snížení sérové hladiny receptoru rozpustného interleukinu-2, markeru aktivace T lymfocytů; sérového interleukinu-6, produktu aktivovaných synoviálních makrofágů a synoviocytů podobných fibroblastům při revmatoidní artritidě; revmatoidního faktoru, autoprotilátky produkované plazmatickými buňkami; a C-reaktivního proteinu, reaktantu akutní fáze zánětu. Kromě toho se snížily sérové hladiny matrix metaloproteinázy-3, která vyvolává destrukci chrupavky a remodelaci tkáně. Rovněž bylo pozorováno snížení sérového TNF α .

Klinická účinnost a bezpečnost u dospělých s revmatoidní artritidou

Účinnost a bezpečnost intravenózního abataceptu podávaného intravenózně byla hodnocena v randomizovaných dvojitě zaslepených klinických studiích kontrolovaných placebem u dospělých

pacientů s aktivní revmatoidní artritidou diagnostikovanou podle kritérií ACR (American College of Rheumatology). Ve studii I, II, III, V a VI museli mít pacienti při randomizaci alespoň 12 citlivých a 10 oteklých kloubů. Ve studii IV nebyl stanoven žádný konkrétní počet citlivých či oteklých kloubů.

Ve studiích I, II a V byla hodnocena účinnost a bezpečnost abataceptu v porovnání s placebem u pacientů s nedostatečnou odpovědí na methotrexát, kteří nadále užívali stabilní dávku methotrexátu. Studie V navíc zkoumala bezpečnost a účinnost abataceptu nebo infliximabu v porovnání s placebem. Ve studii III byla hodnocena účinnost a bezpečnost abataceptu u pacientů s nedostatečnou odpovědí na inhibitor TNF, přičemž před randomizací byla léčba inhibitorem TNF vysazena; jiné léky typu DMARD byly povoleny. Studie IV primárně hodnotila bezpečnost u pacientů s aktivní revmatoidní artritidou vyžadující další zásah i přes stávající terapii pomocí nebiologických a/nebo biologických léků typu DMARD; všechny léky typu DMARD používané při zařazení do studie byly dále podávány i v průběhu studie. Ve studii VI byla hodnocena účinnost a bezpečnost abataceptu u pacientů dosud neléčených methotrexátem, s pozitivním revmatoidní faktorem (RF) a/nebo protilátkami proti citrulinovaným peptidům 2 (Anti-CCP2) a s časnou, erozivní revmatoidní artritidou (≤ 2 roky trvající onemocnění), kteří byli randomizováni do skupiny s abataceptem plus methotrexát nebo do skupiny s methotrexátem plus placebo. Studie SC-II zkoumala relativní účinnost a bezpečnost abataceptu a adalimumabu, v obou případech při subkutánním podání bez úvodní intravenózní dávky a v kombinaci s MTX, u pacientů se středně závažnou až závažnou aktivní RA a nedostatečnou odpověď na předchozí léčbu MTX. Ve studii SC-III byl subkutánní abatacept hodnocen v kombinaci s methotrexátem nebo v monoterapii ve srovnání s monoterapií methotrexátem v indukci remise po 12měsíční léčbě a případném udržení remise bez léčby po jejím úplném vysazení u dospělých MTX-naivních pacientů s vysoce aktivní časnou revmatoidní artritidou (průměr DAS28-CRP činí 5,4; průměrná doba trvání příznaků méně než 6,7 měsíců) s prognózou rychle progredující choroby (např. anticitrulinové protilátky [ACPA+] měřené anti-CCP2 testem a/nebo RF+, kloubní eroze na počátku studie).

Pacienti ze studie I byli randomizováni do skupiny s abataceptem v dávce 2 nebo 10 mg/kg anebo do skupiny s placebem po dobu 12 měsíců. Pacienti ve studii II, III, IV a VI byli randomizováni do skupiny s fixní dávkou abataceptu přibližně 10 mg/kg nebo do skupiny s placebem po dobu 12 měsíců (studie II, IV a VI) nebo 6 měsíců (studie III). Dávka abataceptu byla 500 mg u pacientů s hmotností do 60 kg, 750 mg u pacientů s hmotností od 60 kg do 100 kg a 1 000 mg u pacientů s hmotností vyšší než 100 kg. Pacienti ve studii V byli randomizováni do skupiny se stejnou fixní dávkou abataceptu nebo do skupiny s dávkou 3 mg/kg infliximabu nebo do placebové skupiny po dobu 6 měsíců. Studie V poté pokračovala dalších 6 měsíců pouze se skupinou abatacept a infliximab.

Ve studii I, II, III, IV, V, VI, SC-II a SC-III bylo hodnoceno 339, 638, 389, 1 441, 431, 509, 646 a 351 dospělých pacientů.

Klinická odpověď

Odpověď ACR

V tabulce č. 3 je uvedeno procento pacientů léčených abataceptem, kteří ve studii II (pacienti s nedostatečnou odpovědí na methotrexát), studii III (pacienti s nedostatečnou odpovědí na inhibitor TNF) a studii VI (pacienti dosud neléčení methotrexátem) dosáhli odpovědi ACR 20, 50 a 70.

Ve studii II a III bylo u pacientů léčených abataceptem pozorováno statisticky významné zlepšení odpovědi ACR 20 v porovnání s placebem již po podání první dávky (den 15) a toto zlepšení zůstalo významné po celou dobu trvání studie. Ve studii VI bylo statisticky signifikantní zlepšení odpovědi ACR 20 u pacientů léčených abataceptem plus methotrexát oproti pacientům ve skupině s methotrexátem plus placebo pozorováno ve 29. dni, a toto zlepšení se udrželo po celou dobu léčby. Ve studii II 43 % pacientů, kteří nedosáhli odpovědi ACR 20 v 6 měsících, dosáhlo této odpovědi ve 12 měsících.

Tabulka č. 3: Klinické odpovědi v kontrolovaných studiích

Procento pacientů						
	Dosud neléčení methotrexátem (MTX)		Nedostatečná odpověď na methotrexát (MTX)		Nedostatečná odpověď na inhibitor TNF	
	Studie VI		Studie II		Studie III	
Míra odpovědi	Abatacept ^a +MTX n = 256	Placebo +MTX n = 253	Abatacept ^a +MTX n = 424	Placebo +MTX n = 214	Abatacept ^a +DMARD ^b n = 256	Placebo +DMARD ^b n = 133
ACR 20						
Den 15	24 %	18 %	23 %*	14 %	18 %**	5 %
Měsíc 3	64 %††	53 %	62 %***	37 %	46 %***	18 %
Měsíc 6	75 %†	62 %	68 %***	40 %	50 %***	20 %
Měsíc 12	76 %‡	62 %	73 %***	40 %	NA ^d	NA ^d
ACR 50						
Měsíc 3	40 %‡	23 %	32 %***	8 %	18 %**	6 %
Měsíc 6	53 %‡	38 %	40 %***	17 %	20 %***	4 %
Měsíc 12	57 %‡	42 %	48 %***	18 %	NA ^d	NA ^d
ACR 70						
Měsíc 3	19 %†	10 %	13 %***	3 %	6 %††	1 %
Měsíc 6	32 %†	20 %	20 %***	7 %	10 %**	2 %
Měsíc 12	43 %‡	27 %	29 %***	6 %	NA ^d	NA ^d
Velká klinická odpověď^c	27 %‡	12 %	14 %***	2 %	NA ^d	NA ^d
DAS28-CRP remise^e						
Měsíc 6	28 %‡	15 %	NA	NA	NA	NA
Měsíc 12	41 %‡	23 %	NA	NA	NA	NA

* p < 0,05; abatacept v porovnání s placebem.

** p < 0,01; abatacept v porovnání s placebem.

*** p < 0,001; abatacept v porovnání s placebem.

† p < 0,01, abatacept plus MTX v porovnání s MTX plus placebo

‡ p < 0,001, abatacept plus MTX v porovnání s MTX plus placebo

†† p < 0,05, abatacept plus MTX v porovnání s MTX plus placebo

^a Fixní dávka přibližně 10 mg/kg (viz bod 4.2).

^b Souběžná medikace DMARD zahrnovala jeden nebo několik z následujících léků: methotrexát, chlorochin/hydroxychlorochin, sulfasalazin, leflunomid, azathioprin, zlato a anakinru.

^c Velká klinická odpověď je definována jako dosažení odpovědi ACR 70 po souvislou dobu 6 měsíců.

^d Po 6 měsících dostali pacienti možnost vstoupit do otevřené studie.

^e DAS28-CRP remise je definována jako DAS28-CRP skóre < 2,6

V otevřené, prodloužené fázi studie I, II, III a VI byla pozorována trvalá a pokračující odpověď ACR 20, 50 a 70 na léčbu abataceptem během 7 let, 5 let, 5 let a 2 let. Ve studii I byla po 7 letech u 43 pacientů hodnocena odpověď ACR 20 u 72 % pacientů, ACR 50 u 58 % pacientů a ACR 70 u 44 % pacientů. Ve studii II byla po 5 letech u 270 pacientů hodnocena odpověď ACR 20 u 84 % pacientů, ACR 50 u 61 % pacientů a ACR 70 u 40 % pacientů. Ve studii III byla po 5 letech u 91 pacientů hodnocena odpověď ACR 20 u 74 % pacientů, ACR 50 u 51 % pacientů a ACR 70 u 23 % pacientů. Ve studii VI byla po 2 letech u 232 pacientů hodnocena odpověď ACR 20 u 85 % pacientů, ACR 50 u 74 % pacientů a ACR 70 u 54 % pacientů.

Větší zlepšení bylo pozorováno u abataceptu než u placebo u ostatních kritérií aktivity revmatoidní artritidy nezařazených do kritérií odpovědi ACR, jako je například ranní ztuhlost.

Odpověď DAS28

Aktivita onemocnění byla hodnocena také podle skóre DAS28 ESR (Disease Activity Score 28). Ve studiích II, III, V a VI bylo zjištěno signifikantní zlepšení DAS ve srovnání s placebem nebo komparátorem.

Ve studii VI, zahrnující pouze dospělé, signifikantně vyšší procento pacientů ve skupině s abataceptem plus methotrexát (41 %) dosáhlo DAS28 (CRP)-definovaná remise (skóre < 2,6) oproti skupině s methotrexátem plus placebo (23 %) v 1. roce. Odpověď v 1. roce u skupiny s abataceptem se udržela po dobu 2. roku.

Vhodnými pacienty pro zařazení do podstudie studie VI byli ti, kteří dosáhli remise ve 2. roce (DAS 28 ESR < 2,6) a kteří byli alespoň 1 rok léčeni abataceptem ve studii VI. Ve dvojitě zaslepené podstudii bylo randomizováno 108 pacientů v poměru 1:1, kterým byl podáván abatacept v dávkách přibližně 10 mg/kg (ABA 10) nebo 5 mg/kg (ABA 5). Po 1. roce léčby bylo hodnoceno udržení remise pomocí opětovného návratu aktivity onemocnění (relapsu). Sledovaný čas k dosažení opětovného návratu aktivity onemocnění a podíl pacientů s relapsem onemocnění byly v obou skupinách srovnatelné.

Studie V: abatacept nebo infliximab oproti placebo

Randomizovaná, dvojitě zaslepená studie hodnotící bezpečnost a účinnost abataceptu nebo infliximabu v porovnání s placebem byla provedena u pacientů s nedostatečnou odpovědí na methotrexát (studie V). Primárním cílovým parametrem byla střední změna aktivity onemocnění ve skupině pacientů léčených abataceptem v porovnání s pacienty léčenými placebem po 6 měsících s následným dvojitě zaslepeným hodnocením bezpečnosti a účinnosti abataceptu a infliximabu po 12 měsících. Větší zlepšení ($p < 0,001$) v DAS28 bylo po 6 měsících v části studie kontrolované placebem pozorováno ve skupině s abataceptem a infliximabem než v placebové skupině; výsledky ve skupině s abataceptem a skupině s infliximabem byly podobné. Odpovědi ACR ve studii V byly v souladu se skóre DAS28. Další zlepšení bylo pozorováno po 12 měsících u abataceptu. V 6 měsících byla incidence infekčních nežádoucích účinků 48,1 % (75), 52,1 % (86) a 51,8 % (57) a incidence závažných infekčních nežádoucích účinků byla 1,3 % (2), 4,2 % (7) a 2,7 % (3) ve skupině s abataceptem, infliximabem, resp. placebem. Ve 12 měsících byl výskyt infekčních nežádoucích účinků 59,6 % (93), 68,5 % (113) a výskyt závažných infekčních nežádoucích účinků byl 1,9 % (3) a 8,5 % (14) ve skupině s abataceptem, resp. infliximabem. Otevřená část studie umožnila zhodnotit schopnost abataceptu zachovat účinnost u subjektů původně randomizovaných na abatacept a účinnost odpovědi u těch subjektů, kteří byli převedeni na léčbu abataceptem následující po léčbě infliximabem. Snížení z výchozí hodnoty ve středním skóre DAS28 ve dni 365 (-3,06) bylo udrženo až do dne 729 (-3,34) u těch pacientů, kteří pokračovali v léčbě abataceptem. U pacientů, kteří původně užívali infliximab a poté byli převedeni na abatacept, bylo snížení středního skóre DAS28 z výchozí hodnoty 3,29 ve dni 729 a 2,48 ve dni 365.

Studie SC-II: abatacept oproti adalimumabu

Randomizovaná, jednoduše (zkoušející) zaslepená, studie non-inferiority byla provedena s cílem vyhodnotit bezpečnost a účinnost abataceptu podávaného subkutánně (s.c.) jednou týdně bez úvodní intravenózní (i.v.) dávky ve srovnání s adalimumabem podávaným subkutánně jednou za dva týdny, obojí v kombinaci s MTX, u pacientů s nedostatečnou odpovědí na methotrexát (studie SC-II). Primární cílový parametr ukázal non-inferioritu (předdefinované rozpětí 12 %) odpovědi ACR 20 po 12 měsících léčby, 64,8 % (206/318) pro skupinu léčenou subkutánně podávaným abataceptem a 63,4 % (208/328) pro skupinu léčenou subkutánně podávaným adalimumabem; rozdíl léčby byl 1,8 % [95% interval spolehlivosti (CI): -5,6 , 9,2], se srovnatelnou odpovědí po celé období 24 měsíců. Příslušné hodnoty pro ACR 20 za 24 měsíců byly 59,7 % (190/318) pro skupinu léčenou abataceptem a 60,1 % (197/328) pro skupinu léčenou adalimumabem. Příslušné hodnoty pro ACR 50 a ACR 70 za 12 měsíců a 24 měsíců byly konzistentní a podobné pro abatacept i adalimumab. Upravené průměrné změny (standardní chyba, SE) od výchozích hodnot v DAS28-CRP byly -2,35 (SE 0,08) [95% CI: -

2,51, -2,19] pro skupinu léčenou abataceptem a -2,33 (SE 0,08) [95% CI: -2,50 , -2,17] pro skupinu léčenou adalimumabem, po dobu 24 měsíců, s podobnými změnami v průběhu času. Po 24 měsících 50,6 % (127/251) [95% CI: 44,4 , 56,8] pacientů léčených abataceptem a 53,3 % (130/244) [95% CI: 47,0 , 59,5] pacientů léčených adalimumabem dosáhlo DAS 28 < 2,6. Zlepšení oproti výchozí hodnotě, měřené HAQ-DI po 24 měsících a v průběhu studie, bylo také podobné pro obě léčené skupiny pacientů se subkutánně podávaným abataceptem a adalimumabem.

Hodnocení bezpečnosti a strukturálního poškození byla provedena po prvním a druhém roce. Celkový bezpečnostní profil, pokud jde o nežádoucí účinky, byl podobný u obou skupin pacientů po celou dobu 24 měsíců. Po 24 měsících byly nežádoucí účinky hlášeny u 41,5 % (132/318) pacientů léčených abataceptem a u 50 % (164/328) pacientů léčených adalimumabem. Závažné nežádoucí účinky byly hlášeny u 3,5 % (11/318) pacientů léčených abataceptem a 6,1 % (20/328) pacientů léčených adalimumabem. Po 24 měsících 20,8 % (66/318) pacientů léčených abataceptem a 25,3 % (83/328) pacientů léčených adalimumabem ukončilo léčbu.

V SC-II byly závažné infekce hlášeny u 3,8 % (12/318) pacientů léčených abataceptem subkutánně jednou týdně , přičemž žádná z nich nevedla k přerušení léčby, a u 5,8 % (19/328) pacientů léčených adalimumabem subkutánně jednou za dva týdny , přičemž 9 těchto infekcí vedlo k přerušení léčby ve sledovaném 24měsíčním období.

Četnost lokálních reakcí v místě aplikace injekce byla 3,8 % (12/318) a 9,1 % (30/328) po 12 měsících ($p = 0,006$) a 4,1 % (13/318) a 10,4 % (34/328) po 24 měsících u skupiny pacientů léčených abataceptem resp. adalimumabem. V průběhu dvou let trvání studie, byla u 3,8 % (12/318) a 1,5 % (5/328) pacientů léčených abataceptem resp. adalimumabem zaznamenána mírná až středně závažná autoimunitní onemocnění (např. lupénka, Raynaudův fenomén, erythema nodosum).

Studie SC-III: Indukce remise u methotrexát naivních RA pacientů

Randomizovaná dvojitě zaslepená studie hodnotila SC podávaný abatacept v kombinaci s methotrexátem (abatacept + MTX), SC abatacept v monoterapii a methotrexát v monoterapii (MTX skupina) v indukci remise po 12měsíční léčbě a udržení remise bez léčby po jejím úplném vysazení u dospělých MTX-naivních pacientů s vysoce aktivní časnou revmatoidní artritidou s prognózou rychle progredující choroby. Úplné vysazení léčby vedlo k ukončení remise (návrat k aktivitě onemocnění) ve všech třech léčebných ramenech (abatacept s methotrexátem, abatacept nebo methotrexát v monoterapii) u většiny pacientů (Tabulka č. 4).

Tabulka č. 4: Míra remise na konci léčby a ve fázích s vysazenou léčbou ve studii SC-III

Počet pacientů	Abatacept SC + MTX n = 119	MTX n = 116	Abatacept SC n = 116
Podíl randomizovaných pacientů s indukci remise po 12 měsících léčby			
DAS28-remise ^a	60,9 %	45,2 %	42,5 %
Poměr pravděpodobnosti (95% CI) vs. MTX	2,01 (1,18; 3,43)	N/A	0,92 (0,55; 1,57)
p-hodnota	0,010	N/A	N/A
SDAI klinická remise ^b	42,0 %	25,0 %	29,3 %
Odhad rozdílu (95% CI) vs. MTX	17,02 (4,30; 29,73)	N/A	4,31 (-7,98; 16,61)
Boolean klinická remise	37,0 %	22,4 %	26,7 %
Odhad rozdílu (95% CI) vs. MTX	14,56 (2,19; 26,94)	N/A	4,31 (-7,62; 16,24)

Počet pacientů	Abatacept SC + MTX n = 119	MTX n = 116	Abatacept SC n = 116
Podíl randomizovaných pacientů s indukcí remise po 12 měsících a 18 měsících (6 měsících úplného vysazení léčby)			
DAS28-remise ^a	14,8 %	7,8 %	12,4 %
Poměr pravděpodobnosti (95% CI) vs. MTX	2,51 (1,02; 6,18)	N/A	2,04 (0,81; 5,14)
p-hodnota	0,045	N/A	N/A

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

^b SDAI kritérium (SDAI ≤ 3,3)

Ve studii SC-III byly bezpečnostní profily všech tří léčebných ramen (abatacept + MTX, monoterapie abataceptem, skupina MTX) celkově podobné. Během 12měsíční léčby byly nežádoucí účinky hlášeny u 44,5 % (53/119), 41,4 % (48/116) a 44,0 % (51/116) pacientů a závažné nežádoucí účinky u 2,5 % (3/119), 2,6 % (3/116) a 0,9 % (1/116) pacientů v uvedených třech léčebných skupinách. Závažné infekce byly hlášeny u 0,8 % (1/119), 3,4 % (4/116) a 0 % (0/116) pacientů.

Radiografická odpověď

Ve studiích II a VI bylo ve dvouletém období radiograficky hodnoceno strukturální poškození kloubů. Výsledky byly měřeny pomocí celkového Sharpova skóre modifikovaného podle Genanta (TSS) a jeho komponent, erozního skóre a skóre zúžení kloubní štěrbiny (JSN).

Ve studii II byl medián výchozí hodnoty TSS 31,7 u pacientů léčených abataceptem a 33,4 u pacientů léčených placebem. Jak je uvedeno v tabulce č. 5, po 12 měsících léčby snížil abatacept/methotrexát rychlost progresu strukturálního poškození v porovnání s placebem/methotrexátem. U pacientů randomizovaných do skupiny s abataceptem byla rychlost progresu strukturálního poškození v roce 2 signifikantně nižší než v roce 1 ($p < 0,0001$). Pacienti, kteří vstoupili do dlouhodobého prodloužení studie po 1 roce dvojitě zaslepené léčby, byli všichni léčeni abataceptem a radiografický vývoj byl hodnocen až do 5.roku. Údaje byly analyzovány z pozorované analýzy užívající střední změnu v celkovém skóre od předchozí roční návštěvy. Střední změna byla 0,41 a 0,74 od roku 1 do roku 2 (n = 290, 130), 0,37 a 0,68 od roku 2 do roku 3 (n = 293, 130), 0,34 a 0,43 od roku 3 do roku 4 (n = 290, 128) a změna byla 0,26 a 0,29 (n = 233, 114) od roku 4 do roku 5 u pacientů původně randomizovaných do skupiny s abataceptem v kombinaci s MTX, resp.do skupiny s placebem v kombinaci s MTX.

Tabulka č. 5: Střední radiografické změny v průběhu 12 měsíců ve studii II

Parametr	Abatacept/MTX n = 391	Placebo/MTX n = 195	P-hodnota ^a
Celkové Sharpovo skóre	1,21	2,32	0,012
Erozní skóre	0,63	1,14	0,029
JSN skóre	0,58	1,18	0,009

^a Na základě neparametrické analýzy.

Ve studii VI byla střední změna TSS ve 12. měsíci signifikantně nižší u pacientů léčených abataceptem plus methotrexát ve srovnání se skupinou léčenou methotrexátem plus placebo. Ve 12. měsíci nemělo 61 % (148/242) pacientů léčených abataceptem plus methotrexát a 53 % (128/242) pacientů léčených methotrexátem plus placebo žádnou progresi (TSS ≤ 0). Progrese strukturálního poškození byla nižší u pacientů, kteří dostávali nepřetržitě abatacept plus methotrexát (po dobu 24 měsíců), oproti pacientům, kteří původně dostávali methotrexát plus placebo (po dobu 12 měsíců) a poté byli převedeni na abatacept plus methotrexát po dobu dalších 12 měsíců. Mezi pacienty, kteří

vstoupili do otevřené 12měsíční periody, nemělo žádnou progresi 59 % (125/213) pacientů nepřetržitě léčených abataceptem plus methotrexátem a 48 % (92/192) pacientů, kteří původně dostávali methotrexát a poté byli převedeni na kombinaci s abataceptem.

Strukturální poškození kloubů bylo ve studii SC-III hodnoceno pomocí MRI. Skupina abatacept + MTX vykazovala menší progresi ve strukturálním poškození ve srovnání se skupinou MTX, což se odrazilo v průměrném léčebném rozdílu mezi skupinou abatacept + MTX a skupinou MTX (Tabulka č. 6).

Tabulka č. 6: Strukturální a zánětlivé MRI hodnocení ve studii SC-III

Průměrný léčebný rozdíl mezi Abatacept SC+MTX vs. MTX po 12 měsících (95% CI)*

MRI skóre erozí	-1,22 (-2,20; -0,25)
MRI skóre osteitidy/kostního edému	-1,43, (-2,68; -0,18)
MRI skóre synovitydy	-1,60, (-2,42; -0,78)

* n = 119 u Abataceptu SC + MTX; n = 116 u MTX

Odpověď fyzické funkce

Ve studiích II, III, IV, V a VI bylo zlepšení fyzické funkce měřeno indexem HAQ-DI (Health Assessment Questionnaire Disability Index) a ve studii I modifikovaným indexem HAQ-DI. Výsledky studií II, III a VI jsou uvedeny v tabulce č.7.

Tabulka č. 7: Zlepšení fyzické funkce ve studiích kontrolovaných placebem

	Methotrexátem dosud neléčení pacienti		Nedostatečná odpověď na methotrexát		Nedostatečná odpověď na inhibitor TNF	
	Studie VI		Studie II		Studie III	
Index invalidity HAQ ^c	Abatacept ^a +MTX	Placebo +MTX	Abatacept ^a +MTX	Placebo +MTX	Abatacept ^a +DMARD ^b	Placebo +DMARD ^b
Výchozí hodnota (střední)	1,7 (n = 254)	1,7 (n = 251)	1,69 (n = 422)	1,69 (n = 212)	1,83 (n = 249)	1,82 (n = 130)
Střední zlepšení oproti výchozí hodnotě						
Měsíc 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)
Měsíc 12	0,96 (n = 254)	0,76 (n = 251)	0,66*** (n = 422)	0,37 (n = 212)	NA ^e	NA ^e
Procento pacientů s klinicky významným zlepšením ^d						
Měsíc 6	72 % [†]	63 %	61 %***	45 %	47 %***	23 %
Měsíc 12	72 % [†]	62 %	64 %***	39 %	NA ^e	NA ^e

*** p < 0,001, abatacept v porovnání s placebem.

† p < 0,05, abatacept plus MTX v porovnání s MTX plus placebo

^a Fixní dávka přibližně 10 mg/kg (viz bod 4.2).

^b Souběžná medikace DMARD zahrnovala jeden nebo několik z následujících léků: methotrexát, chlorochin/hydroxychlorochin, sulfasalazin, leflunomid, azathioprin, zlato a anakinru.

^c Dotazník HAQ (Health Assessment Questionnaire); 0 = nejlepší, 3 = nejhorší; 20 otázek; 8 kategorií: oblékání a sebeobsluha, vstávání, jídlo, chůze, hygiena, dosah, úchop a aktivity.

^d Snížení HAQ-DI o $\geq 0,3$ jednotek oproti výchozí hodnotě.

^e Po 6 měsících měli pacienti možnost vstoupit do otevřené studie.

Ve studii II si 88 % pacientů s klinicky významným zlepšením v měsíci 12 udrželo odpověď v měsíci 18 a 85 % si udrželo odpověď v měsíci 24. V průběhu otevřených období studií I, II a III a VI se zlepšení fyzické funkce udrželo po dobu 7 let, 5 let, 5 let a 2 let.

Podíl pacientů s HAQ odpovědí jakožto měřítkem klinicky významného zlepšení fyzických funkcí (snížení HAQ-DI skóre o $\geq 0,3$ oproti hodnotám při vstupu do studie) byl ve studii SC-III po 12 měsících větší ve skupině abatacept + MTX ve srovnání se skupinou MTX (65,5 % vs 44,0 %; léčebný rozdíl proti skupině MTX byl 21,6 % [95% CI: 8,3; 34,9]).

Zdravotní výsledky a kvalita života

Kvalita života související se zdravím byla hodnocena ve studiích I, II a III po 6 měsících a ve studiích I a II po 12 měsících pomocí dotazníku SF-36. V těchto studiích bylo pozorováno klinicky a statisticky významné zlepšení ve skupině s abataceptem ve srovnání s placebovou skupinou ve všech 8 sférách SF-36 (4 fyzické sféry: fyzická funkce, fyzická role, tělesná bolest, celkové zdraví; a 4 mentální sféry: vitalita, sociální funkce, emocionální role, mentální zdraví), jakož i podle souhrnu fyzických komponent a souhrnu mentálních komponent (Physical Component Summary - PCS a Mental Component Summary - MCS). Ve studii VI bylo po 12 měsících pozorováno zlepšení ve skupině s abataceptem plus methotrexát v porovnání se skupinou s methotrexátem plus placebo jak u PCS, tak u MCS, a toto zlepšení se udrželo po dobu 2 let.

Studie VII: Bezpečnost abataceptu u pacientů s nebo bez washout po předchozí léčbě inhibitory TNF

Otevřená studie s abataceptem na pozadí s nebiologickými léky typu DMARD byla provedena u pacientů s aktivním RA, kteří neměli dostatečnou odpověď na předchozí léčbu inhibitory TNF (washout nejméně 2 měsíce; n = 449) nebo na současnou léčbu inhibitory TNF (bez washout periody; n = 597) (Studie VII). Primární cílový parametr, výskyt nežádoucích účinků, závažných nežádoucích účinků a přerušení léčby kvůli nežádoucím účinkům během 6 měsíců léčby, byl podobný u obou skupin s předchozí léčbou nebo současnou léčbou inhibitory TNF při zařazení, stejně jako četnost závažných infekcí.

Klinická účinnost a bezpečnost u dospělých s psoriatickou artritidou

Účinnost a bezpečnost abataceptu byla hodnocena ve dvou randomizovaných dvojitě zaslepených placebem kontrolovaných studiích (studie PsA-I a PsA-II) u dospělých pacientů ve věku 18 let a starších. Pacienti měli aktivní PsA (≥ 3 oteklé klouby a ≥ 3 bolestivé klouby) i přes předchozí léčbu DMARD a měli jednu psoriatickou kožní lézi s průměrem alespoň 2 cm.

Ve studii PsA-I dostávalo 170 pacientů placebo nebo abatacept intravenózně v den 1, 15, 29 a poté každých 28 dní po dobu 24 týdnů ve dvojitě zaslepeném režimu; pak následovala otevřená fáze s 10 mg/kg abataceptu intravenózně každých 28 dní. Pacienti byli randomizováni k placebo nebo abataceptu v dávkách 3 mg/kg, 10 mg/kg nebo dvěma dávkám 30 mg/kg, následovaným 10 mg/kg bez přerušení po dobu 24 týdnů. Dále následovala otevřená fáze s abataceptem 10 mg/kg měsíčně intravenózně každý měsíc. Pacientům bylo dovoleno užívat stabilní dávky souběžného methotrexátu, nízké dávky kortikosteroidů (odpovídající ≤ 10 mg prednisonu) a/nebo NSAID během studie.

Ve studii PsA-II bylo 424 pacientů randomizováno v poměru 1:1 k podávání týdenních subkutánních dávek placebo nebo abataceptu 125 mg v dvojitě zaslepeném režimu bez nasycovací dávky podobou 24 týdnů; pak následovala otevřená fáze se 125 mg abataceptu subkutánně týdně. Pacientům bylo během studie dovoleno současně užívat stabilní dávky methotrexátu, sulfasalzinu, leflunomidu, hydroxychlorochinu, nízkých dávek kortikosteroidů (odpovídajících ≤ 10 mg prednisonu) a/nebo

NSAID. Pacienti, kteří nedosáhli alespoň 20% zlepšení ve srovnání se vstupem do studie v počtu oteklých a bolestivých kloubů do týdne 16, přešli do otevřené fáze s 125 mg abataceptu subkutánně týdně.

Primárním cílovým parametrem studie byl jak v PsA-I, tak v PsA-II podíl pacientů, kteří dosáhli odpovědi ACR 20 v týdnu 24 (den 169).

Klinická odpověď

Známky a příznaky

Procento pacientů, kteří dosáhli odpovědi ACR 20, 50 nebo 70 při doporučeném dávkování abataceptu ve studiích PsA-I (10 mg/kg intravenózně) a PsA-II (125 mg subkutánně), je uvedeno v tabulce 8 níže.

Tabulka č. 8: Podíl pacientů s odpovědí ACR ve 24. týdnu ve studii PsA-I a PsA-II

	PsA-I ^a			PsA-II ^{b,c}		
	Abatacept 10 mg/kg i.v. N = 40	Placebo N = 42	Odhad rozdílu (95% CI)	Abatacept 125 mg s.c. N = 213	Placebo N = 211	Odhad rozdílu (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, p-hodnoty nebyly zkoumány pro ACR 50 a ACR 70.

^a 37 % pacientů bylo léčeno předchozí léčbou TNF inhibitory.

^b 61 % pacientů bylo léčeno předchozí léčbou TNF inhibitory.

^c Pacienti, kteří měli méně než 20% zlepšení bolestivých a oteklých kloubů v 16. týdnu, splnili kritérium k vyřazení a byli považováni za non-respondéry.

Ze všech pacientů zařazených do studií dosáhl odpovědi ACR 20 ve 24. týdnu významně vyšší podíl pacientů po léčbě abataceptem v intravenózní dávce 10 mg/kg ve studii PsA-I nebo v subkutánní dávce 125 mg ve studii PsA-II ve srovnání s placebem. Vyššího počtu odpovědí ACR 20 bylo v obou studiích dosaženo ve skupině abataceptu vs. placebo bez ohledu na předchozí léčbu TNF inhibitory. V menší studii PsA-I (abatacept 10 mg/kg intravenózně vs. placebo) dosáhlo odpovědi ACR 20 55,6 % (abatacept) vs. 20,0 % (placebo) u pacientů bez předchozí léčby TNF inhibitory a 30,8 % (abatacept) vs. 16,7 % (placebo) u pacientů s předchozí léčbou TNF inhibitory. Ve studii PsA-I (abatacept 125 mg subkutánně vs placebo) dosáhlo odpovědi ACR 20 44,0 % vs. 22,2 % (21,9 [8,3; 35,6], odhad rozdílu [95% CI]) u pacientů bez předchozí léčby TNF inhibitory a 36,4 % vs. 22,3 % (14,0 [3,3; 24,8], odhad rozdílu [95% CI]) u pacientů s předchozí léčbou TNF inhibitory.

Vyšší odpovědi ACR 20 ve studii PsA-II byly pozorovány u abataceptu 125 mg subkutánně vs. placebo bez ohledu na souběžnou nebiologickou léčbu DMARD. Odpovědi ACR 20 u abataceptu 125 mg subkutánně vs. placebo u pacientů bez souběžné nebiologické léčby DMARD byly 27,3 % (abatacept) vs. 12,1 % (placebo) (15,15 [1,83; 28,47], odhad rozdílu [95% CI]), a u pacientů se souběžnou nebiologickou léčbou DMARD byly 44,9 % vs. 26,9 %, (18,00 [7,20; 28,81], odhad rozdílu [95% CI]). Klinické odpovědi ve studiích PsA-I a PsA-II byly až po dobu jednoho roku setrvalé nebo se dále zlepšovaly.

Strukturální odpověď

Ve studii PsA-II byl podíl pacientů bez radiografické progresy (≤ 0 změna od počátečního stavu) z celkového počtu pacientů s PsA modifikovaným SHS skóre na RTG snímku v týdnu 24 vyšší u abataceptu 125 mg subkutánně (42,7 %) než u placeba (32,7 %) (10,0 [1,0, 19,1], odhad rozdílu [95% CI]).

Odpověď z hlediska fyzických funkcí

Ve studii PsA-I byl podíl pacientů se snížením ze základní hodnoty skóre HAQ-DI $\geq 0,30$ ve 24. týdnu 45,0 % u intravenózního abataceptu vs. 19,0 % u placeba (26,1 [6,8; 45,5], odhad rozdílu [95% CI]). Ve studii PsA-II byl podíl pacientů se snížením ze základní hodnoty skóre HAQ-DI $\geq 0,35$ ve 24. týdnu 31,0 % u abataceptu vs. 23,7 % u placeba (7,2 [-1,1; 15,6], odhad rozdílu [95% CI]). Zlepšení HAQ-DI skóre bylo při pokračující léčbě abataceptem v obou studiích PsA-I a PsA-II zachováno či zlepšeno po dobu až 1 roku.

Během 24týdenního dvojité zaslepeného období léčby abataceptem nebyly pozorovány žádné významné změny ve skóre PASI. Pacienti, kteří vstupovali do obou PSA studií, měli mírnou až středně těžkou psoriázu s mediánem PASI skóre ve výši 8,6 u studie PsA-I a 4,5 u PsA-II. Ve studii PsA-I byl podíl pacientů, kteří dosáhli odpovědi PASI 50, 28,6 % u abataceptu a 14,3 % u placeba (14,3 [-15,3; 43,9], odhad rozdílu [95% CI]) a podíl pacientů, kteří dosáhli odpovědi PASI 75, 14,3 % u abataceptu a 4,8 % u placeba (9,5 [-13,0; 32,0], odhad rozdílu [95% CI]). Ve studii PsA-II byl podíl pacientů, kteří dosáhli odpovědi PASI 50, 26,7 % u abataceptu a 19,6 % u placeba (7,3 [-2,2; 16,7], odhad rozdílu [95% CI]) a podíl pacientů, kteří dosáhli odpovědi PASI 75, 16,4 % u abataceptu a 10,1 % u placeba (6,4 [-1,3; 14,1], odhad rozdílu [95% CI]).

Pediatrická populace s polyartikulární juvenilní idiopatickou artritidou

Do studie byly zařazeny děti a dospívající se středně těžkou až těžkou aktivní pJIA, ve věku 6 až 17 let, které měly nedostatečnou odpověď nebo netolerovaly alespoň jeden lék typu DMARD, které mohly zahrnovat biologické léky. Bezpečnost a účinnost intravenózního abataceptu byla hodnocena ve studii sestavené ze tří částí. Perioda A byla 4měsíční otevřená úvodní část navržená, aby vyvolala odpověď ACR Pedi 30. Pacienti, kteří dosáhli odpovědi ACR Pedi 30 alespoň na konci Periody A, byli randomizováni do dvojité zaslepené, rozřazovací fáze (Perioda B) a užívali buď abatacept nebo placebo po 6 měsíců nebo po dobu, než došlo ke vzplanutí onemocnění pJIA, jak bylo ve studii definováno. Pokud pacienti nepřerušili léčbu z důvodu bezpečnosti, bylo všem pacientům, kteří dokončili Periodu B nebo měli vzplanutí onemocnění během Periody B nebo neodpovídali na léčbu v Periodě A, nabídnuto vstoupit do Periody C, otevřené prodloužené části, která hodnotila dlouhodobou bezpečnost a účinnost.

V Periodě A dostávali všichni pacienti abatacept v dávce 10 mg/kg ve dnech 1, 15, 29, 57 a 85 a v den 113 byli hodnoceni. Během Periody A 74 % pacientů užívalo methotrexát (průměrná dávka na začátku studie 13,2 mg/m²/týden), a tedy 26 % pacientů užívalo abatacept jako monoterapii v Periodě A. Ze 190 pacientů zařazených do studie bylo 57 (30 %) předtím léčeno inhibitory TNF.

Pacienti s odpovědí ACR Pedi 30 na konci Periody A byli randomizováni do Periody B, dvojité zaslepené, rozřazovací fáze, kdy užívali buď abatacept nebo placebo po 6 měsíců, nebo dokud nedošlo ke vzplanutí JIA.

Vzplanutí bylo definováno jako:

- $\geq 30\%$ zhoršení u alespoň 3 ze 6 základního souboru proměnných pJIA
- $\geq 30\%$ zlepšení u ne více než 1 ze 6 základního souboru proměnných pJIA
- ≥ 2 cm (možné až do 10 cm) zhoršení muselo být přítomno, jestliže komplexní hodnocení lékaře nebo rodiče (Physician or Parent Global Assessment) bylo použito k definování vzplanutí.
- zhoršení u ≥ 2 kloubů muselo být přítomno, jestliže počet aktivních kloubů nebo kloubů s omezenou mírou pohybu bylo použito k definování vzplanutí.

Pacienti zařazení do studie byly v průměru 12,4 roků staří se střední dobou trvání onemocnění 4,4 roky. Měli aktivní onemocnění s výchozí střední hodnotou počtu aktivních kloubů 16 a průměrným počtem kloubů se ztrátou hybnosti 16; a zvýšenou hladinou C-reaktivního proteinu (CRP) (střední hodnota 3,2 mg/dl) a ESRs (střední hodnota 32 mm/h). Jejich subtypy pJIA na počátku onemocnění byly: oligoartikulární (16 %), polyartikulární (64 %; 20 % z celkového počtu mělo pozitivní revmatoidní faktor) a systémové (20 %).

Ze 190 zařazených pacientů 170 dokončilo Periodu A, 65 % (123/190) dosáhlo odpovědi ACR Pedi 30, a 122 bylo randomizováno do Periody B. Odpovědi byly podobné u všech subtypů zkoumané pJIA a pro pacienty užívající nebo neužívající methotrexát. Ze 133 (70 %) pacientů bez předchozí léčby inhibitory TNF jich 101 (76 %) dosáhlo alespoň odpovědi ACR Pedi 30; z 57 pacientů, kteří předtím užívali inhibitor TNF, 22 (39 %) dosáhlo alespoň odpovědi ACR Pedi 30.

Během Periody B byla doba do vzplanutí onemocnění u pacientů randomizovaných do skupiny s placebem signifikantně kratší než u pacientů randomizovaných do skupiny s abataceptem (primární cílový parametr, $p = 0,0002$; log-rank test). U signifikantně více pacientů užívajících placebo došlo ke vzplanutí onemocnění během Periody B (33/62; 53 %) než u pacientů užívajících abatacept (12/60; 20 %; chi-square $p < 0,001$). U pacientů, kteří pokračovali v léčbě abataceptem, bylo riziko vzplanutí onemocnění méně než jedna třetina oproti pacientům ve skupině s placebem (odhadovaný poměr rizika = 0,31; 95% CI 0,16; 0,59).

Většina randomizovaných pacientů v Periodě B byla zařazena do Periody C (58/60 abataceptem léčených pacientů v Periodě B; 59/62 pacientů ve skupině s placebem v Periodě B), stejně jako 36 ze 47 pacientů, kteří neodpovídali na léčbu v Periodě A ($n = 153$ celkový počet pacientů).

Výskyt odpovědí na konci Periody A, na konci Periody B a po 5 letech expozice v Periodě C je shrnut v tabulce 9:

Tabulka č. 9: Procento (%) pacientů s polyartikulární JIA s odpovědí ACR nebo s inaktivním onemocněním

	Konec Periody A (den 113)	Konec Periody B ^a (den 169)		Perioda C ^b (den 1765)		
	Abatacept	Abatacept	Placebo	Skupina s abataceptem v Periodě B	Skupina s placebem v Periodě B	Neodpovídající pacienti v Periodě 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
inaktivní onemocnění	nebylo hodnoceno	31	10	52	33	31

^a den 169 odhad podle předchozích hodnot (Last Observation Carried Forward - LOCF) u pacientů léčených v Periodě C

^b Jak bylo pozorováno

V Periodě C bylo ke dni 1765 zahrnuto 33 z 58 pacientů léčených abataceptem v Periodě B, 30 z 59 pacientů v Periodě B léčených placebem a 13 ze 36 pacientů v Periodě A, kteří neodpovídali na léčbu. Střední doba trvání léčby abataceptem v Periodě C byla 1815 dnů (v rozmezí 57–2 415 dnů; téměř 61 měsíců). V Periodě C bylo 102 pacientů (67 %) léčeno abataceptem nejméně 1080 dnů (~ 36 měsíců). Všichni pacienti měli alespoň 4 měsíce předchozí otevřenou léčbu abataceptem v Periodě A.

Abatacept v subkutánní formě byl u pacientů s pJIA hodnocen i u dětí a dospívajících ve věku 2 až 17 let se středně těžkou až těžkou aktivní pJIA, kteří odpovídali nepřiměřeně nebo trpěli nesnášenlivostí alespoň jednoho léku typu DMARD, včetně biologických léků. Bezpečnost a účinnost abataceptu v probíhající s.c. studii byla konzistentní s výsledky zaznamenanými u abataceptu v i.v. studii (pro úplný popis studie a výsledků viz bod 5.1. SPC pro ORENCIA injekční roztok v předplněné stříkačce).

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Revmatoidní artritida u dospělých

Po mnohočetných intravenózních infuzích (den 1, 15, 30 a poté každé 4 týdny) vykázala farmakokinetika abataceptu u pacientů s revmatoidní artritidou dávkově úměrné zvýšení hodnot C_{max} a AUC v rozpětí dávek od 2 mg/kg po 10 mg/kg. Při dávce 10 mg/kg byl střední terminální poločas 13,1 dne s rozsahem od 8 do 25 dnů. Střední distribuční objem (V_{ss}) byl 0,07 l/kg s rozsahem od 0,02 do 0,13 l/kg. Systémová clearance byla přibližně 0,22 ml/h/kg. Střední stabilní prahová koncentrace byla přibližně 25 $\mu\text{g/ml}$ a střední koncentrace C_{max} byla přibližně 290 $\mu\text{g/ml}$. Při pokračující opakované léčbě pacientů s revmatoidní artritidou dávkou 10 mg/kg v měsíčních intervalech nedošlo k žádné systémové akumulaci abataceptu.

Populační farmakokinetické analýzy ukázaly, že existuje trend k vyšší clearance abataceptu se zvyšující se tělesnou hmotností. Věk a pohlaví (po korekci na tělesnou hmotnost) clearance neovlivňovaly. Nebylo zjištěno, že by methotrexát, NSAID, kortikosteroidy a inhibitory TNF ovlivňovaly clearance abataceptu. Nebyly provedeny žádné studie zaměřené na studování vlivu poruchy ledvin nebo jater na farmakokinetiku abataceptu.

Psoriatická artritida u dospělých

Ve studii PsA-I byli pacienti randomizováni k intravenóznímu podávání placeba či abataceptu v dávkách 3 mg/kg (3/3 mg/kg), 10 mg/kg (10/10 mg/kg), nebo ve dvou dávkách 30 mg/kg následovaných 10 mg/kg (30/10 mg/kg), v den 1, 15, 29 a poté každých 28 dní. V této studii byly koncentrace abataceptu v rovnovážném stavu závislé na dávce. Geometrický průměr (CV%) c_{min} v den 169 byl 7,8 $\mu\text{g/ml}$ (56,3 %) pro režim dávkování 3/3 mg/kg, 24,3 $\mu\text{g/ml}$ (40,8 %) pro režim 10/10 mg/kg a 26,6 $\mu\text{g/ml}$ (39,0 %) pro režim 30/10 mg/kg.

Ve studii PsA-II, kdy byl týdně podáván abatacept subkutánně v dávce 125 mg, koncentrace abataceptu v rovnovážném stavu bylo dosaženo v den 57 s geometrickým průměrem (CV%) c_{min} od 22,3 (54,2 %) $\mu\text{g/ml}$ v den 57 do 25,6 (47,7 %) $\mu\text{g/ml}$ v den 169.

V souladu s předchozími výsledky dosaženými u RA pacientů prokázaly populační farmakokinetické analýzy abataceptu u pacientů zařazených do PsA studií, že existuje trend vyšší clearance (l/h) abataceptu se zvyšující se tělesnou hmotností.

Pediatričtí pacienti

Populační farmakokinetické analýzy údajů koncentrace abataceptu v séru u pacientů s pJIA ve věku 6 až 17 let po podání intravenózního abataceptu 10 mg/kg odhalily, že odhadovaná clearance abataceptu, pokud je normalizována na výchozí tělesnou hmotnost, byla vyšší u pJIA pacientů (0,4 ml/h/kg pro dítě vážící 40 kg) v porovnání s dospělým pacientem s revmatoidní artritidou. Typické odhady pro distribuční objem a eliminační poločas byly 0,12 l/kg a 11,4 dny pro dítě vážící 40 kg. V důsledku vyšší clearance normalizované na tělesnou hmotnost a distribučního objemu u pacientů s pJIA, byly odhadované a pozorované systémové expozice abataceptu nižší než expozice pozorované u dospělých, takže pozorovaný průměrný (rozsah) vrchol a průběžné koncentrace byly 204 (66 až 595) $\mu\text{g/ml}$ a 10,6 (0,15 až 44,2) $\mu\text{g/ml}$ u pacientů vážících méně než 40 kg, a 229 (58 až 700) $\mu\text{g/ml}$ a 13,1 (0,34 až 44,6) $\mu\text{g/ml}$ u pacientů vážících 40 kg nebo více.

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

V řadě studií *in vitro* nebyla v souvislosti s abataceptem pozorována žádná mutagenita ani klastogenita. Ve studii karcinogenity u myši došlo ke zvýšenému výskytu maligních lymfomů a nádorů prsní žlázy (u samic). Zvýšená incidence lymfomů a nádorů prsní žlázy pozorovaná u myši léčených abataceptem může souviset se sníženou kontrolou myšního viru leukémie a myšního viru nádorů prsní žlázy v přítomnosti dlouhodobé imunomodulace. Při jednoróční studii toxicity na opicích *cynomolgus* nesouvisel abatacept s žádnou významnou toxicitou. Reverzibilní farmakologické účinky

spočívaly v minimálním přechodném snížení sérového IgG a minimální až těžké lymfoidní depleci germinálních center ve slezině a/nebo lymfatických uzlinách. I přes přítomnost lymfokryptoviru, viru, o němž je známo, že působí takovéto léze u opic s potlačenou imunitou, nebyl v časovém rámci studie pozorován žádný důkaz lymfomů nebo preneoplastických morfoloických změn. Relevance těchto zjištění pro klinické využití abataceptu není známa.

U potkanů neměl abatacept žádný nežádoucí vliv na fertilitu samců ani samic. Studie embryofetálního vývoje byly s abataceptem provedeny na myších, potkanech a králících v dávkách do 20 až 30-násobku humánní dávky 10 mg/kg, přičemž nebyly zjištěny žádné nežádoucí účinky na potomstvo. U potkanů a králíků byla expozice abataceptu až 29-násobná oproti humánní expozici 10 mg/kg na základě hodnoty AUC. Bylo prokázáno, že abatacept prochází placentou u potkanů a králíků. Ve studiích prenatalního a postnatalního vývoje u potkanů nebyly zjištěny žádné negativní vlivy abataceptu na mláďata samic, jimž byl abatacept podáván v dávkách do 45 mg/kg, což představuje trojnásobek humánní expozice 10 mg/kg na základě hodnoty AUC. Při dávce 200 mg/kg, což představuje 11-násobek humánní expozice 10 mg/kg na základě hodnoty AUC, byly pozorovány omezené změny imunitní funkce (9-násobné zvýšení střední protilátkové odpovědi závislé na T buňkách u samičích mláďat a zánět štítné žlázy u 1 samičího mláďete z 10 samičích a 10 samičích mláďat hodnocených při této dávce).

Neklinické studie týkající se užití u pediatrické populace

Studie na potkanech vystavených účinkům abataceptu ukázaly abnormality imunitního systému včetně nízkého výskytu infekcí vedoucích k úmrtí (u mláďat potkanů). Navíc byl často pozorován zánět štítné žlázy a pankreatu u mláďat i u dospělých potkanů vystavených účinkům abataceptu. U mláďat potkanů se projevila větší náchylnost k lymfocytickému zánětu štítné žlázy. Studie u dospělých myší a opic neprokázaly podobné nálezy. Je pravděpodobné, že zvýšená náchylnost k oportunním infekcím pozorovaným u mláďat potkanů je spojena s expozicí abataceptu před rozvojem paměťových odpovědí. Význam těchto výsledků na lidský organismus není znám.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Maltosa
Monohydrát dihydrogenfosforečnanu sodného
Chlorid sodný

6.2 Inkompatibility

Studie kompatibility nejsou k dispozici, a proto nesmí být tento léčivý přípravek mísen s jinými léčivými přípravky. ORENCIA nemá být podávána ve stejné intravenózní infuzi s jinými léčivými přípravky.

ORENCIA NESMÍ být aplikována stříkačkou s obsahem silikonu (viz bod 6.6).

6.3 Doba použitelnosti

Neotevřená lahvička

3 roky

Po rekonstituci

Chemická a fyzikální stabilita byla prokázána po dobu 24 hodin při teplotě 2 °C – 8 °C. Z mikrobiologického hlediska má být rekonstituovaný roztok okamžitě naředěn.

Po naředění:

Když je rekonstituovaný roztok okamžitě naředěný, chemická a fyzikální stabilita naředěného infuzního roztoku byla prokázána po dobu 24 hodin při teplotě 2 °C - 8 °C. Z mikrobiologického hlediska má být přípravek použit okamžitě.

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Uchovávejte v chladničce (2 °C – 8 °C).

Uchovávejte v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před světlem.

Podmínky uchovávání tohoto léčivého přípravku po jeho rekonstituci jsou uvedeny v bodě 6.3.

6.5 Druh obalu a obsah balení

Injekční lahvička (15 ml, sklo třídy I) s pryžovou zátkou (halobutylová pryž) a hliníkovým uzávěrem s odtrhovacím víčkem.

Balení po 1 injekční lahvičce a 1 stříkačce bez obsahu silikonu (polyethylen) a vícečetná balení obsahující 2 nebo 3 injekční lahvičky a 2 nebo 3 stříkačky bez obsahu silikonu (2 nebo 3 balení po 1).

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a pro zacházení s ním

Rekonstituci a ředění je třeba provádět v souladu se zásadami správné praxe, zejména s ohledem na aseptickou manipulaci.

Rekonstituce

1. Stanovte dávku a potřebný počet injekčních lahviček přípravku ORENCIA (viz bod 4.2).
2. Za aseptických podmínek rekonstituuje každou injekční lahvičku 10 ml vody pro injekci za použití **přibalené jednorázové stříkačky bez obsahu silikonu** (viz bod 6.2) a jehly velikosti 18–21 gauge.
 - Odrhnete z hrdla injekční lahvičky kryt a hrdlo otřete tampónem namočeným v alkoholu.
 - Středem pryžové zátky zasunete do injekční lahvičky jehlu injekční stříkačky a vstříknete směrem na stěnu lahvičky proud vody pro injekci.
 - Nepoužívejte injekční lahvičku, pokud není přítomno vakuum.
 - Po vstříknutí 10 ml vody pro injekci do injekční lahvičky vyjměte stříkačku a jehlu.
 - Aby se minimalizovala tvorba pěny v roztoku přípravku ORENCIA, lehce lahvičkou pohupujte, dokud se obsah zcela nerozpustí. **Netřepejte**. Vyhněte se dlouhému nebo agresivnímu míchání.
 - Po úplném rozpuštění prášku je třeba injekční lahvičku propíchnout jehlou a odstranit případnou pěnu, je-li přítomna.
 - Po rekonstituci musí být roztok čirý a bezbarvý až světle žlutý. Nepoužívejte roztok, pokud se v roztoku vyskytují neprůhledné částice, zabarvení nebo jiné cizí částice.

Ředění

3. Okamžitě po rekonstituci musí být koncentrát dále naředěn na 100 ml roztokem chloridu sodného na injekci 9 mg/ml (0,9%).
 - Ze 100 ml infuzního vaku nebo lahve odeberte takové množství roztoku chloridu sodného na injekci 9 mg/ml (0,9%), které se rovná objemu rekonstituovaných injekčních lahviček.
 - Pomalu do infuzního vaku nebo lahve přidávejte rekonstituovaný roztok přípravku ORENCIA z injekčních lahviček pomocí stejné **stříkačky bez obsahu silikonu přibalené ke každé injekční lahvičce**.

- Lehce promíchejte. Výsledná koncentrace roztoku abataceptu v infuzním vaku nebo lahvi bude záležet na množství přidané léčivé látky, ale nebude větší než 10 mg/ml.
 - Všechny nespotřebovaný obsah injekčních lahviček musí být okamžitě zlikvidován v souladu s místními požadavky.
4. Je-li rekonstituce a naředění provedeno za aseptických podmínek, může být ORENCIA infuzní roztok použit okamžitě nebo během 24 hodin při uchovávání v chladničce při teplotě 2 °C až 8 °C. Před aplikací je třeba ORENCIA roztok vizuálně zkontrolovat, zda se v něm nenacházejí cizí částice nebo zda není zabarven. Při zjištění částic nebo zabarvení roztok zlikvidujte.
- Neuchovávejte nespotřebované množství infuzního roztoku pro opakované použití.

Veškerý nepoužitý léčivý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

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

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLA

EU/1/07/389/001-003

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 21. května 2007
Datum posledního prodloužení: 21. května 2012

10. DATUM REVIZE TEXTU

Podrobné informace o tomto přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky <http://www.ema.europa.eu/>.

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

ORENCIA 50 mg injekční roztok v předplněné injekční stříkačce
ORENCIA 87,5 mg injekční roztok v předplněné injekční stříkačce
ORENCIA 125 mg injekční roztok v předplněné injekční stříkačce

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

ORENCIA 50 mg injekční roztok v předplněné injekční stříkačce

Jedna předplněná stříkačka obsahuje abataceptum 50 mg v 0,4 ml.

ORENCIA 87,5 mg injekční roztok v předplněné injekční stříkačce

Jedna předplněná stříkačka obsahuje abataceptum 87,5 mg v 0,7 ml.

ORENCIA 125 mg injekční roztok v předplněné injekční stříkačce

Jedna předplněná stříkačka obsahuje abataceptum 125 mg v 1 ml.

Abatacept je fúzní protein vytvořený rekombinantní DNA technologií z vaječnickových buněk křečička.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Injekční roztok (injekce).

Roztok je čirý, bezbarvý až bledě žlutý s pH 6,8 až 7,4.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Revmatoidní artritida

ORENCIA je v kombinaci s methotrexátem indikována k:

- léčbě středně těžké až těžké aktivní revmatoidní artritidy (RA) u dospělých pacientů, kteří dostatečně neodpovídali na předchozí léčbu jedním nebo více nemoc modifikujícími antirevmatickými léky (DMARDs - disease-modifying anti-rheumatic drugs) včetně methotrexátu (MTX) anebo inhibitoru tumor nekrotizujícího faktoru (TNF).
- léčbě vysoce aktivní a progredující choroby u dospělých pacientů s revmatoidní artritidou bez předchozí léčby methotrexátem.

Při kombinované léčbě abataceptem a methotrexátem bylo prokázáno snížení progresu poškození kloubů a zlepšení fyzické funkce.

Psoriatická artritida

ORENCIA je samostatně nebo v kombinaci s methotrexátem (MTX) indikována k léčbě aktivní psoriatické artritidy (PsA) u dospělých pacientů, u kterých byla odpověď na předchozí terapii nemoc modifikujícími antirevmatiky (DMARD) včetně MTX nedostatečná a jejichž stav nevyžaduje přídatnou systémovou léčbu psoriatických kožních lézí.

Polyartikulární juvenilní idiopatická artritida

ORENCIA je v kombinaci s methotrexátem indikována k léčbě středně těžké až těžké aktivní polyartikulární juvenilní idiopatické artritidy (pJIA) u pediatrických pacientů ve věku 2 let a starších, kteří neměli přiměřenou odpověď na předchozí terapii DMARD.

ORENCIA může být podávána v monoterapii v případě nesnášenlivosti methotrexátu nebo pokud léčba methotrexátem není vhodná.

4.2 Dávkování a způsob podání

Léčbu zahajuje a řídí specialista s praxí v diagnostice a léčbě revmatoidní artritidy.

Jestliže se odpověď na abatacept nedostaví během 6 měsíců od zahájení léčby, je třeba zvážit pokračování léčby (viz bod 5.1).

Dávkování

Revmatoidní artritida

Dospělí

Léčba přípravkem ORENCIA subkutánně (s.c.) může, ale nemusí, být zahájena úvodní dávkou podávanou intravenózně (i.v.). ORENCIA s.c. se podává jednou týdně v dávce 125 mg abataceptu subkutánní injekcí, bez ohledu na hmotnost (viz bod 5.1). Je-li léčba zahájena intravenózní infuzí (úvodní dávka podávaná intravenózně před subkutánním podáváním), první dávka 125 mg abataceptu subkutánně má být podána do 24 hodin poté, co byl podán abatacept intravenózně, pak následuje subkutánní injekce 125 mg abataceptu jednou týdně (aplikace úvodní intravenózní dávky viz ORENCIA 250 mg prášek pro přípravu koncentráту pro přípravu infuzního roztoku, bod 4.2).

Pacientům přecházejícím z intravenózního podávání abataceptu na subkutánní podáváme první subkutánní dávku namísto následující plánované intravenózní.

Při použití v kombinaci s jinými DMARD, kortikosteroidy, salicyláty, nesteroidními antirevmatiky (NSAID) nebo analgetiky není třeba dávkování upravovat.

Psoriatická artritida

Dospělí

Přípravek ORENCIA se podává jednou týdně v dávce 125 mg subkutánní (s.c.) injekcí bez nutnosti intravenózní (i.v.) nasyčovací dávky.

Pacientům přecházejícím z léčby intravenózně podávaným přípravkem ORENCIA na subkutánní podávání má být první subkutánní dávka podána místo následující plánované intravenózní dávky.

Pediatrická populace

Polyartikulární juvenilní idiopatická artritida

Doporučená týdenní dávka přípravku ORENCIA injekční roztok v předplněné injekční stříkačce má být u pacientů ve věku 2 až 17 let zahájena bez úvodní intravenózní dávky a podávána v dávkách podle tělesné hmotnosti, jak je uvedeno v tabulce níže:

Tabulka č. 1: Týdenní dávka přípravku ORENCIA

Tělesná hmotnost pacienta	Dávka
10 kg až méně než 25 kg	50 mg
25 kg až méně než 50 kg	87,5 mg
50 kg a více	125 mg

Pacientům přecházejícím z abataceptu podávaného intravenózně na subkutánní podáváme první subkutánní dávku namísto následující plánované intravenózní.

ORENCIA prášek pro koncentrát pro infuzní roztok je k dispozici pro pediatrické pacienty ve věku 6 let a starší k léčbě pJIA (viz souhrn údajů o přípravku pro přípravek ORENCIA prášek pro koncentrát pro infuzní roztok).

Vynechaná dávka

Pokud pacient vynechá injekci abataceptu a dojde k tomu do 3 dnů od plánovaného data podání, je třeba ho instruovat, aby si aplikoval opomenutou dávku okamžitě a dále dodržoval původní týdenní dávkování. Pokud už od vynechané dávky uplynuly více než 3 dny, je třeba o termínu příští dávky pacienta rozhodnout po lékařském posouzení (stav pacienta, aktivita onemocnění apod.).

Zvláštní skupiny pacientů

Starší pacienti

Úprava dávkování není potřebná (viz bod 4.4).

Porucha funkce ledvin a jater

ORENCIA nebyla u těchto skupin pacientů studována. Nelze podat žádné doporučení k úpravě dávkování.

Pediatrická populace

Bezpečnost a účinnost přípravku ORENCIA u dětí ve věku do 2 let nebyla dosud stanovena. Nejsou dostupné žádné údaje.

Není žádné schválené použití přípravku ORENCIA u dětí do dvou let věku.

Způsob podání

K subkutánnímu podání.

ORENCIA je určena k podávání pod vedením zdravotnického pracovníka. Po vhodném zaučení v technice podávání subkutánní injekce může pacient nebo pečovatel provádět aplikaci sám, pokud to lékař/zdravotnický pracovník uzná za vhodné.

Podává se úplný obsah předplněné stříkačky, a to pouze jako subkutánní injekce. Místo aplikace je třeba střídát a nikdy by se injekce neměla aplikovat na oblast kůže, která je citlivá, poraněná, zarudlá nebo ztvrdlá.

Podrobné pokyny pro přípravu a podání přípravku ORENCIA v předplněném peru jsou uvedeny v příbalové informaci a v „Důležitých pokynech pro použití“.

4.3 Kontraindikace

Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku tohoto přípravku uvedenou v bodě 6.1.

Těžké a nekontrolované infekce, jako jsou sepsy a oportunní infekce (viz bod 4.4).

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Kombinace s TNF-inhibitory

Zkušenosti s používáním abataceptu v kombinaci s inhibitory TNF jsou omezené (viz bod 5.1). V placebem kontrolovaných klinických studiích se u pacientů, kteří užívali inhibitory TNF s abataceptem ve srovnání s pacienty léčenými inhibitory TNF a placebem, zvýšil celkový výskyt infekcí a výskyt vážných infekcí (viz bod 4.5). Používání abataceptu v kombinaci s inhibitory TNF se nedoporučuje.

Při přechodu z terapie inhibitory TNF na léčbu přípravkem ORENCIA je třeba u pacientů sledovat známky infekce (viz bod 5.1, studie VII).

Alergické reakce

Alergické reakce byly v klinických studiích při podání abataceptu hlášeny méně často, pokud nešlo o pacienty, kteří potřebovali premedikaci na prevenci alergických reakcí (viz bod 4.8). Po první infuzi se mohou vyskytnout anafylaktické nebo anafylaktoidní reakce, které mohou být život ohrožující. Při postmarketingovém používání byl hlášen případ fatální anafylaxe po první infuzi přípravku ORENCIA. Jestliže se objeví závažná alergická nebo anafylaktická reakce, je třeba léčbu přípravkem ORENCIA (intravenózní nebo subkutánní) okamžitě přerušit, zahájit vhodnou terapii a užívání přípravku ORENCIA trvale ukončit (viz bod 4.8).

Vliv na imunitní systém

Léčivé přípravky ovlivňující imunitní systém včetně přípravku ORENCIA mohou ovlivnit obranyschopnost příjemce proti infekcím a malignitám a rovněž mohou ovlivnit reakci na očkování.

Podávání přípravku ORENCIA souběžně s biologickými imunosupresivními nebo imunomodulačními látkami by mohlo zesílit vliv abataceptu na imunitní systém (viz bod 4.5).

Infekce

V souvislosti s abataceptem byly hlášeny závažné infekce, včetně sepsy a pneumonie (viz bod 4.8). Některé z těchto infekcí byly fatální. Mnohé ze závažných infekcí se objevily u pacientů souběžně užívajících imunosupresivní léčbu, která je navíc k jejich základnímu onemocnění může predisponovat k infekcím. Léčba přípravkem ORENCIA se nemá zahajovat u pacientů s aktivní infekcí, dokud nebude infekce zvládnuta. Lékař musí pečlivě zvážit podávání přípravku ORENCIA pacientům, kteří mají v anamnéze recidivující infekce nebo jejichž zdravotní stav je predisponuje k infekcím. Pacienty, u nichž se vyskytne nová infekce v průběhu léčby přípravkem ORENCIA, je třeba pečlivě monitorovat. Jestliže se u pacienta rozvine těžká infekce, je třeba podávání přípravku ORENCIA ukončit.

V pivotních studiích kontrolovaných placebem nebyl pozorován zvýšený výskyt tuberkulózy; avšak všichni pacienti léčení přípravkem ORENCIA byli na tuberkulózu vyšetřeni. Bezpečnost přípravku ORENCIA u osob s latentní tuberkulózou není známa. Tuberkulóza byla u pacientů užívajících přípravek ORENCIA hlášena (viz bod 4.8). Před zahájením léčby přípravkem ORENCIA je třeba pacienty vyšetřit na latentní tuberkulózu. Rovněž je třeba vzít v úvahu dostupná zdravotnická doporučení.

Antirevmatická terapie je spojena s reaktivací hepatitidy B. Proto je nutné před zahájením léčby přípravkem ORENCIA provést vyšetření na virovou hepatitidu v souladu s vydanými pokyny.

Léčba imunosupresivními léky, jako je ORENCIA, může být spojena s progresivní multifokální leukoencefalopatií (PML). Jestliže se během léčby přípravkem ORENCIA objeví neurologické

příznaky budící dojem PML, je třeba přerušit léčbu přípravkem ORENCIA a zahájit vhodné diagnostické opatření.

Malignity

V klinických studiích kontrolovaných placebem byl výskyt malignit ve skupině léčené abataceptem 1,2 % a ve skupině léčené placebem 0,9 % (viz bod 4.8). Do těchto klinických studií nebyli zařazeni pacienti se známými malignitami. Ve studiích karcinogenity na myších byl zaznamenán zvýšený výskyt lymfomů a tumorů prsních žláz. Klinický význam tohoto pozorování není znám (viz bod 5.3). Potenciální role abataceptu při rozvoji malignit včetně lymfomů není u lidí známa. U pacientů užívajících přípravky ORENCIA byly hlášeny nemelanomové karcinomy kůže (viz bod 4.8). U všech pacientů, zvláště u těch s rizikovými faktory pro vznik rakoviny kůže, se doporučuje pravidelné vyšetření kůže

Vakcinace

Pacienti léčení přípravkem ORENCIA mohou podstupovat očkování s výjimkou použití živých očkovacích látek. Živé vakcíny se po dobu léčby abataceptem a 3 měsíce po jejím ukončení nemají podávat. Léčivé přípravky ovlivňující imunitní systém včetně abataceptu mohou snížit účinnost některých imunizací.

Starší pacienti

V klinických studiích kontrolovaných placebem byl abatacept intravenózně podáván celkem 404 pacientům starším 65 let, z nichž 67 bylo starších 75 let. Celkem 270 pacientů ve věku 65 let a starších, včetně 46 ve věku 75 a starších, užívalo abatacept subkutánně v kontrolovaných klinických studiích. Výskyt závažných infekcí a malignit v porovnání s placebem byl u pacientů nad 65 let léčených intravenózním abataceptem vyšší než u pacientů do 65 let. Obdobně byl výskyt závažných infekcí a malignit vyšší u pacientů nad 65 než u pacientů do 65 let i při léčbě abataceptem podávaným subkutánně. Protože u starších osob je výskyt infekcí a malignit obecně vyšší, je při léčbě starších pacientů potřebná opatrnost (viz bod 4.8).

Autoimunitní procesy

Existuje teoretická možnost, že by léčba abataceptem mohla zvyšovat riziko autoimunitních procesů u dospělých, například zhoršení roztroušené sklerózy. V klinických studiích kontrolovaných placebem nevedla léčba abataceptem v porovnání s placebem k zvýšené tvorbě autoprotilátek, jako jsou antinukleární a anti-dsDNA protilátky (viz body 4.8 a 5.3).

Pacienti na dietě s nízkým obsahem soli

Tento léčivý přípravek obsahuje méně než 1 mmol (23 mg) sodíku v předplněné stříkačce, to znamená, že je v podstatě „bez sodíku“.

Sledovatelnost

Za účelem zlepšení sledovatelnosti biologických léčivých přípravků mají být název a číslo šarže podávaného přípravku přesně zaznamenány.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Kombinace s inhibitory TNF

Zkušenosti s používáním abataceptu v kombinaci s inhibitory TNF jsou omezené (viz bod 5.1). Zatímco inhibitory TNF neovlivnily v placebem kontrolovaných klinických studiích clearance abataceptu, u pacientů, jimž byl souběžně podáván abatacept a inhibitory TNF, byl vyšší výskyt infekcí a závažných infekcí než u pacientů, kteří byli léčeni pouze inhibitory TNF. Souběžná terapie abataceptem a inhibitorem TNF se proto nedoporučuje.

Kombinace s jinými léčivými přípravky

V populačních farmakokinetických analýzách nebyl zjištěn žádný vliv methotrexátu, NSAID a kortikosteroidů na clearance abataceptu (viz bod 5.2).

Při používání abataceptu v kombinaci se sulfasalazinem, hydroxychlorochinem nebo leflunomidem nebyly zjištěny žádné větší bezpečnostní problémy.

Kombinace s jinými léčivými přípravky ovlivňujícími imunitní systém a kombinace s vakcinací.

Podávání abataceptu souběžně s biologickými imunosupresivními nebo imunomodulačními látkami by mohlo zesílit vliv abataceptu na imunitní systém. Nejsou k dispozici dostatečné důkazy pro hodnocení bezpečnosti a účinnosti abataceptu v kombinaci s anakinrou nebo rituximabem (viz bod 4.4).

Vakcinace

Živé vakcíny se po dobu léčby abataceptem a 3 měsíce po jejím ukončení nemají podávat. Nejsou k dispozici žádné údaje o sekundárním přenosu infekce z osob očkovaných živými vakcínami na pacienty užívající abatacept. Léčivé přípravky ovlivňující imunitní systém včetně abataceptu mohou snížit účinnost některých imunizací (viz body 4.4 a 4.6).

Výsledky studií zkoumajících účinek abataceptu na protilátkovou odpověď na očkování u zdravých dobrovolníků jakož i protilátkovou odpověď na vakcíny proti chřipce a pneumokokům u pacientů s revmatoidní artritidou naznačují, že abatacept může snižovat účinnost imunitní odpovědi, ale neinhibuje významně schopnost rozvoje klinicky významné nebo pozitivní imunitní odpovědi.

Abatacept byl hodnocen v otevřené studii u pacientů s revmatoidní artritidou, kterým byla podána 23valentní pneumokoková vakcína. Po podání pneumokokové vakcíny, bylo 62 ze 112 pacientů léčených abataceptem schopno reagovat odpovídající imunitní odpovědí, která představovala alespoň 2násobný nárůst titru protilátek proti polysacharidové pneumokokové vakcíně.

Abatacept byl rovněž hodnocen v otevřené studii u pacientů s revmatoidní artritidou, kterým byla podána trivalentní vakcína proti chřipce. Po podání chřipkové vakcíny bylo 73 ze 119 pacientů léčených abataceptem, kteří nedosahovali na začátku studie ochranných hladin protilátek, schopno reagovat odpovídající imunitní odpovědí, která představovala alespoň 4násobný nárůst titru protilátek proti trivalentní chřipkové vakcíně.

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Těhotenství a ženy ve fertilním věku

Adekvátní údaje o podávání abataceptu těhotným ženám nejsou k dispozici. V preklinických studiích embryo-fetálního vývoje nebyly pozorovány žádné nežádoucí účinky při dávkách až do 29násobku humánní dávky 10 mg/kg na základě AUC. Ve studiích prenatalního a postnatalního vývoje u potkanů byly pozorovány omezené změny v imunitní funkci při dávce rovnající se 11násobku humánní dávky 10 mg/kg na základě hodnoty AUC (viz bod 5.3).

ORENCIA se nemá podávat během těhotenství, pokud klinický stav ženy léčbu abataceptem nevyžaduje. Ženy ve fertilním věku musí během léčby a ještě 14 týdnů po poslední dávce abataceptu používat účinnou antikoncepci.

Abatacept může přecházet přes placentu do séra dětí narozených ženám léčených abataceptem v průběhu těhotenství. V důsledku toho mohou být tyto děti vystaveny zvýšenému riziku infekce. Bezpečnost podání živých vakcín kojencům vystavených abataceptu *in utero* není známa. Podávání živých vakcín kojencům vystavených abataceptu *in utero* se nedoporučuje po dobu 14 týdnů po poslední dávce abataceptu užití matkou během těhotenství.

Kojení

Bylo prokázáno, že abatacept se vyskytuje v mateřském mléku potkanů.

Není známo, zda se abatacept vylučuje do lidského mateřského mléka.

Riziko pro novorozence/kojence nelze vyloučit.

Kojení má být přerušeno během léčby přípravkem ORENCIA a ještě po dobu 14 týdnů po poslední dávce abataceptu.

Fertilita

Nebyly prováděny formální studie možného vlivu abataceptu na lidskou fertilitu.

U potkanů neměl abatacept žádné nežádoucí účinky na plodnost samců nebo samic (viz bod 5.3).

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Vzhledem k mechanismu účinku se u abataceptu nepředpokládá žádný nebo pouze zanedbatelný vliv na schopnost řídit nebo obsluhovat stroje. Nicméně u pacientů léčených přípravkem ORENCIA byly jako časté, resp. méně časté nežádoucí účinky hlášeny závratě a snížená zraková ostrost. Pacienti, u nichž se tyto příznaky projeví, by se měli řízení a obsluhu strojů vyhnout.

4.8 Nežádoucí účinky

Souhrn bezpečnostního profilu u revmatoidní artritidy

Abatacept byl studován u pacientů s aktivní revmatoidní artritidou v placebem kontrolovaných klinických studiích (2 653 pacientů ve skupině s abataceptem, 1 485 ve skupině s placebem).

V placebem kontrolovaných klinických studiích s intavenózně podávaným abataceptem byly nežádoucí účinky (AR) hlášeny u 49,4 % pacientů léčených abataceptem a u 45,8 % pacientů léčených placebem. Mezi nejčastěji hlášené nežádoucí účinky (≥ 5 %) ve skupině pacientů léčených abataceptem patřily bolesti hlavy, nauzea a infekce horních cest dýchacích (včetně sinusitidy). Procento pacientů, kteří přerušili léčbu v důsledku nežádoucích účinků, bylo 3,0 % ve skupině pacientů léčených abataceptem a 2,0 % ve skupině pacientů léčených placebem.

Tabulkový souhrn nežádoucích účinků

V tabulce č. 2 jsou uvedeny nežádoucí účinky pozorované v klinických hodnoceních a postmarketingovém používání, seřazené podle třídy systémových orgánů a četností s použitím následujících kategorií: velmi časté ($\geq 1/10$); časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$); méně časté ($\geq 1/1\ 000$ až $< 1/100$); vzácné ($\geq 1/10\ 000$ až $< 1/1\ 000$); velmi vzácné ($< 1/10\ 000$). V každé skupině četností jsou nežádoucí účinky seřazené podle klesající závažnosti.

Tabulka č. 2: Nežádoucí účinky

Infekce a infestace	Velmi časté	Infekce horních cest dýchacích (včetně tracheitidy, nasofaryngitidy a sinusitidy)
	Časté	Infekce dolních cest dýchacích (včetně bronchitidy), infekce močových cest, herpetické infekce (včetně herpes simplex, orálního herpes a pásového oparu), pneumonie, chřipka
	Méně časté	Infekce zubů, onychomykóza, sepse, muskuloskeletální infekce, kožní absces, pyelonefritida, rinitida, infekce ucha
	Vzácné	Tuberkulóza bakteriémie, gastrointestinální infekce, zánětlivé onemocnění orgánů malé pánve
Novotvary benigní, maligní a blíže neurčené (zahrnující cysty a polypy)	Méně časté	Bazocelulární karcinom, kožní papilom
	Vzácné	Lymfom, maligní plicní neoplasma, skvamocelulární karcinom
Poruchy krve a lymfatického systému	Méně časté	Trombocytopenie, leukopenie
Poruchy imunitního systému	Méně časté	Přecitlivělost
Psychiatrické poruchy	Méně časté	Deprese, úzkost, poruchy spánku (včetně nespavosti)
Poruchy nervového systému	Časté	Bolesti hlavy, závratě
	Méně časté	Migréna, parestezie
Poruchy oka	Méně časté	Konjunktivitida, suché oko, snížená zraková ostrost
Poruchy ucha a labyrintu	Méně časté	Vertigo
Srdeční poruchy	Méně časté	Palpitace, tachykardie, bradykardie
Cévní poruchy	Časté	Hypertenze, zvýšení krevního tlaku
	Méně časté	Hypotenze, návaly horka, zrudnutí, vaskulitida, snížení krevního tlaku

Respirační, hrudní a mediastinální poruchy	Časté	Kašel
	Méně časté	Exacerbace chronické obstrukční plicní nemoci, bronchospasmus, sípot, dušnost, pocit přiškrčení v hrdle
Gastrointestinální poruchy	Časté	Bolesti břicha, průjem, nauzea, dyspepsie, vřed v ústech, aftózní stomatitida, zvracení
	Méně časté	Gastritida
Poruchy jater a žlučových cest	Časté	Abnormální výsledky jaterních testů (včetně zvýšených hodnot transamináz)
Poruchy kůže a podkožní tkáň	Časté	Exantém (včetně dermatitidy)
	Méně časté	Zvýšená tendence vzniku modřin, alopecie, pruritus, suchá kůže, kopřivka, psoriáza, akné, erytém, hyperhidróza
Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáň	Méně časté	Bolesti kloubů, bolesti v končetinách
Poruchy reprodukčního systému a prsu	Méně časté	Amenorea, menorrhagie
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace	Časté	Únava, slabost, lokální reakce v místě injekce, systémové reakce související s injekcí*
	Méně časté	Onemocnění podobající se chřipce, nárůst tělesné hmotnosti

*(např. svědění, pocit přiškrčení v hrdle, dušnost)

Popis vybraných nežádoucích účinků

Infekce

V placebem kontrolovaných klinických studiích s abataceptem byly infekce, jejichž vznik bylo alespoň možné spojovat s léčbou, hlášeny u 22,7 % pacientů léčených abataceptem a u 20,5 % pacientů léčených placebem.

Vážné infekce, jejichž vznik bylo alespoň možné spojovat s léčbou, byly hlášeny u 1,5 % pacientů léčených abataceptem a u 1,1 % pacientů léčených placebem. Typy závažných infekcí byly u skupin léčených abataceptem a placebem podobné (viz bod 4.4).

Incidence (95% CI) závažných infekcí ve dvojité zaslepených studiích na 100 pacient-roků byla 3,0 (2,3; 3,8) ve skupině pacientů léčených abataceptem a 2,3 (1,5; 3,3) ve skupině pacientů léčených placebem.

V dvojité zaslepených a otevřených klinických studiích u 7 044 pacientů léčených intravenózně abataceptem během 20 510 pacient-roků byla incidence závažných infekcí 2,4 na 100 pacient-roků a incidence v ročním průměru byla stabilní.

Malignity

V placebem kontrolovaných klinických studiích byly malignity hlášeny u 1,2 % (31/2 653) pacientů léčených abataceptem a u 0,9 % (14/1 485) pacientů léčených placebem. Hodnota incidence malignit byla 1,3 (0,9; 1,9) na 100 pacient-roků ve skupině pacientů léčených abataceptem a 1,1 (0,6; 1,9) na 100 pacient-roků ve skupině pacientů léčených placebem.

Během prodlouženého období sledování byl u 7 044 pacientů léčených abataceptem v průběhu 21 011 pacientoroků (z nichž více než 1 000 bylo léčeno abataceptem více než 5 let) výskyt malignit 1,2 (1,1;1,4) na 100 pacientoroků a incidence v ročním průměru byla stabilní.

Nejčastěji hlášenou malignitou v placebem kontrolovaných klinických studiích byla nemelanomový karcinom kůže s frekvencí výskytu 0,6 (0,3; 1,0) na 100 pacient-roků ve skupině pacientů léčených abataceptem a 0,4 (0,1; 0,9) na 100 pacient-roků ve skupině pacientů léčených placebem a 0,5 (0,4; 0,6) na 100 pacient-roků během prodlouženého sledovacího období.

Nejčastěji hlášeným orgánovým nádorem v placebem kontrolovaných klinických studiích byl karcinom plic (0,17 (0,05; 0,43) na 100 pacientoroků ve skupině pacientů léčených abataceptem, 0 ve skupině pacientů léčených placebem a 0,12 (0,08; 0,17) na 100 pacient-roků během prodlouženého sledovacího období. Nejčastěji hlášenou hematologickou malignitou byl lymfom s výskytem 0,04 (0; 0,24) na 100 pacient-roků ve skupině pacientů léčených abataceptem a 0 ve skupině pacientů léčených placebem a 0,06 (0,01; 0,1) na 100 pacient-roků během prodlouženého sledovacího období.

Nežádoucí účinky u pacientů s chronickou obstrukční plicní nemocí (CHOPN)

Ve studii IV bylo 37 pacientů s CHOPN léčených intravenózně abataceptem a 17 pacientů léčených placebem. U pacientů s CHOPN léčených abataceptem se nežádoucí účinky vyskytovaly častěji než u pacientů léčených placebem (51,4 % oproti 47,1 %). Respirační poruchy se vyskytovaly častěji u pacientů léčených abataceptem než u pacientů léčených placebem (10,8 % oproti 5,9 %); mezi tyto poruchy patřila exacerbace CHOPN a dušnost. K vážné nežádoucí reakci došlo u pacientů s CHOPN ve větším procentu ve skupině pacientů léčených abataceptem než ve skupině léčené placebem (5,4 % oproti 0 %); včetně exacerbace CHOPN (1 z 37 pacientů [2,7 %]) a bronchitidy (1 z 37 pacientů [2,7 %]).

Autoimunitní procesy

V porovnání s placebem terapie abataceptem nevedla k vyšší tvorbě autoprotilátek, tj. antinukleárních a anti-dsDNA protilátek.

Výskyt autoimunitních onemocnění ve skupině pacientů léčených abataceptem během dvojité zaslepeného období byl 8,8 (7,6; 10,1) na 100 osobo-roků expozice a ve skupině pacientů léčených placebem byl 9,6 (7,9; 11,5) na 100 osobo-roků expozice. Incidence ve skupině pacientů léčených abataceptem byl 3,8 na 100 osobo-roků v prodlouženém sledovacím období. Nejčastěji hlášenými s autoimunitou souvisejícími onemocněními, jinými než byly sledované indikace, během prodlouženého sledovacího období byly psoriáza, revmatoidní uzly a Sjogrenův syndrom.

Imunogenicitu u dospělých léčených abataceptem intravenózně

U 3 985 pacientů s revmatoidní artritidou léčených abataceptem po dobu až 8 let byly protilátky proti molekule abataceptu hodnoceny metodou ELISA. U 187 z 3 877 (4,8 %) pacientů se po dobu léčby vyvinuly antiabataceptové protilátky. U pacientů, u nichž byly antiabataceptové protilátky hodnoceny po ukončení léčby abataceptem (> 42 dnů po poslední dávce), bylo 103 z 1 888 (5,5 %) pacientů séropozitivních.

U vzorků s potvrzenou vazebnou aktivitou na CTLA-4 byla hodnocena přítomnost neutralizačních protilátek. Neutralizační aktivita byla signifikantně prokázána u 22 ze 48 hodnocených pacientů. Potenciální klinický význam vzniku neutralizačních protilátek není znám.

Celkově nebyla zjištěna žádná zjevná korelace mezi tvorbou protilátek a klinickou odpovědí nebo nežádoucími účinky. Avšak počet pacientů, u nichž se protilátky vyvinuly, byl příliš malý, aby bylo možné provést definitivní hodnocení. Protože imunogenetické analýzy jsou specifické pro daný přípravek, srovnávání údajů o výskytu protilátek s údaji získanými u jiných přípravků není vhodné.

Imunogenicita u dospělých léčených abataceptem subkutánně

Studie SC-I srovnávala imunogenicitu abataceptu po subkutánním nebo intravenózním podání za použití metody ELISA. Během zahajovacího dvojité zaslepeného 6měsíčního období (krátké období) byl celkový výskyt imunogenicity abataceptu 1,1 % (8/725) a 2,3 % (16/710) ve skupině se subkutánním, resp. intravenózním podáním. Míra imunogenicity je v souladu s předchozími zkušenostmi a nebyl nalezen žádný vliv imunogenicity na farmakokinetiku, bezpečnost a účinnost.

Imunogenicita abataceptu po dlouhodobém subkutánním podávání byla hodnocena novou metodou elektrochemiluminiscence (ECL). Srovnávání výskytu mezi různými metodami není vhodné, protože ECL metoda byla vyvinuta jako citlivější a méně závislá na léku než původní metoda ELISA. Kumulativní výskyt imunogenicity abataceptu s alespoň jedním pozitivním vzorkem v krátkém i dlouhém období stanovený metodou ECL činil 15,7 % (215/1369), pokud byl abatacept podáván s průměrnou dobou expozice 48,8 měsíce, a 17,3 % (194/1121) pokud byl vysazen (> 21 až 168 dnů po poslední dávce). Incidence upravená podle expozice (vyjádřená na 100 osob za rok) zůstala po dobu trvání léčby stabilní.

V souladu s předchozími zkušenostmi byly titry a přetrvávání odpovědi na protilátky celkově nízké a nestoupaly během pokračujícího podávání (6,8 % pacientů bylo séropozitivní při dvou po sobě následujících návštěvách) a nebyla ani žádná zjevná souvislost mezi tvorbou protilátek a klinickou odpovědí, nežádoucími účinky nebo farmakokinetikou.

Ve studii SC-III byl během dvojité zaslepené 12měsíční léčby pozorován podobný výskyt imunogenicity u pacientů ve skupině abatacept + MTX a ve skupině monoterapie abataceptem (2,9 % (3/103), resp. 5,0 % (5/101)). Stejně jako ve studii SC-I neměla imunogenicita žádný vliv na bezpečnost nebo účinnost.

Imunogenicita a bezpečnost abataceptu po vysazení a znovuzahájení léčby

V subkutánním programu byla provedena studie zkoumající účinek vysazení (na 3 měsíce) a znovuzahájení léčby abataceptem subkutánně na imunogenicitu. Po vysazení subkutánní léčby abataceptem byla zvýšená míra imunogenicity v souladu se zkušenostmi získanými po vysazení abataceptu podávaného intravenózně. Po znovuzahájení léčby se neobjevily žádné reakce na injekci ani jiné bezpečnostní problémy u pacientů, kterým byla subkutánní léčba vysazena po dobu až 3 měsíců ve srovnání s těmi, kteří byli subkutánně léčeni dále, a to bez ohledu na to, zda bylo opětovné nasazení provedeno s počáteční intravenózní dávkou nebo bez ní. Bezpečnost pozorovaná v léčebném rameni se znovuzahájenou léčbou bez počáteční intravenózní dávky byla v souladu s tím, co bylo pozorováno v dalších studiích.

Ve studii SC-III byl pozorován zvýšený výskyt imunogenicity u pacientů testovaných během 6měsíčního období úplného vysazení léčby ve skupinách abatacept+MTX a monoterapie abataceptem (37,7 % [29/77], resp. 44,1 % [27/59]) s obecně nízkými titry protilátkové odpovědi. Nebyl zjištěn žádný klinický dopad této protilátkové odpovědi ani žádné bezpečnostní problémy po opětovném zahájení léčby abataceptem.

Reakce na podání injekce u dospělých pacientů léčených abataceptem subkutánně

Studie SC-I srovnávala bezpečnost včetně reakcí v místě injekce po podání abataceptu subkutánně a intravenózně. Celkový výskyt reakcí v místě injekce byl 2,6 % (19/736) a 2,5 % (18/721) ve skupině subkutánně podávaného abataceptu, resp. ve skupině subkutánně podávaného placeba (intravenózně podávaného abataceptu). Všechny reakce v místě injekce byly popsány jako mírné až středně závažné (hematom, svědění nebo erytém) a obecně nevyžadovaly ukončení léčby. Během prodlouženého sledovacího období, do kterého byly zahrnuti všichni pacienti léčení abataceptem ze 7 SC klinických

studií, byl výskyt reakcí na podání injekce 4,6 % (116/2 538) při míře výskytu 1,32 na 100 osobo-roků.

Po použití přípravku ORENCIA subkutánně byla zaznamenána postmarketingová hlášení systémových reakcí souvisejících s injekcí (např. svědění, pocit přiškrčení v hrdle, dušnost).

Bezpečnostní informace týkající se farmakologické třídy

Abatacept je první selektivní kostimulační modulátor. Informace o jeho relativní bezpečnosti v klinických studiích v porovnání s infliximabem jsou shrnuty v bodu 5.1.

Souhrn bezpečnostního profilu u psoriatické artritidy

Abatacept byl studován u pacientů s aktivní psoriatickou artritidou ve dvou placebem kontrolovaných klinických studiích (341 pacientů s abataceptem, 253 pacientů s placebem) (viz bod 5.1). Během 24týdenní placebem kontrolované fáze ve větší studii PsA-II, byl podíl pacientů s nežádoucími účinky podobný ve skupinách abataceptu a placeba (15,5 %, resp. 11,4 %). Žádné nežádoucí účinky se během 24týdenní placebem kontrolované fáze v žádné ze skupin nevyskytly s frekvencí ≥ 2 %. Celkový bezpečnostní profil byl u studií PsA-I a PsA-II srovnatelný a konzistentní s bezpečnostním profilem u revmatoidní artritidy (tabulka 2).

Pediatrická populace

Abatacept byl hodnocen u pacientů s pJIA ve dvou klinických studiích (pJIA studie se s.c. podáním a pJIA studie s i.v. podáním). Subkutánní studie zahrnovala 46 pacientů v kohortě s věkovým rozmezím 2 až 5 let a 173 pacientů v kohortě s věkovým rozmezím 6 až 17 let. Intravenózní studie zahrnovala 190 pacientů v kohortě s věkovým rozmezím 6 až 17 let. Během počátečního 4měsíčního otevřeného období byl celkový bezpečnostní profil u těchto 409 pJIA pacientů podobný, jako byl zaznamenán u RA populace s následujícími výjimkami u pJIA pacientů:

- Časté nežádoucí účinky: pyrexie
- Méně časté nežádoucí účinky: hematurie, zánět (středního a vnějšího) ucha.

Popis vybraných nežádoucích účinků

Infekce

Infekce byly nejčastěji hlášenými nežádoucími účinky u pacientů s pJIA. Typ infekcí odpovídal infekcím běžně pozorovaným u ambulantních pediatrických pacientů. Během prvních 4 měsíců léčby intravenózním a subkutánním abataceptem byly u 409 pacientů s pJIA nejčastějšími nežádoucími účinky nazofaryngitida (3,7 % pacientů) a infekce horních cest dýchacích (2,9 % pacientů). Dvě závažné infekce (varicella a seps) byla hlášeny během prvních 4 měsíců léčby abataceptem.

Reakce v místě vpichu

U 219 pacientů s pJIA léčených subkutánním abataceptem během prvních 4 měsíců léčby abataceptem byl výskyt lokálních reakcí na podání injekce 4,6 % (10/219); bolest v místě vpichu a erytém v místě vpichu byly nejčastěji hlášené lokální reakce na podání injekce. Nebyly hlášeny žádné systémové hypersenzitivní reakce.

Imunogenicita u pacientů s pJIA léčených abataceptem subkutánně

U pacientů s pJIA po opakované léčbě subkutánním abataceptem byly protilátky proti molekule abataceptu nebo části abataceptu CTLA-4 hodnoceny metodou ECL. Celkově mělo 6,9 % (15/218) subjektů (ze všech kohort) během kumulativní fáze pozitivní imunogenní odpověď vzhledem k počátečnímu stavu, a to včetně 4měsíční krátkodobé léčebné fáze, 20měsíční prodloužené léčebné fáze a 6měsíční následné fáze po podání abataceptu. V kohortě pacientů ve věku 6 až 17 let byl celkový výskyt séropozitivity během kumulativní fáze včetně následné fáze po podání abataceptu 4,7 % (8/172): 2,3 % (4/172) na léčbě a 13,6 % (6/44) po vysazení abataceptu (≥ 28 dnů po poslední dávce). V kohortě pacientů ve věku 2 až 5 let byl celkový výskyt séropozitivity během kumulativní

fáze včetně následné fáze po podání abataceptu 15,2 % (7/46): 10,9 % (5/46) na léčbě 37,5 % (3/8) po vysazení abataceptu (≥ 28 dnů po poslední dávce).

Celkově se protilátky proti abataceptu vyskytovaly obvykle přechodně a v nízkých koncentracích. Absence souběžně užívaného methotrexátu se nezdála být spojena s vyšší mírou séropozitivity. Význam vyšší incidence v kohortě pacientů ve věku 2 až 5 let není znám i bereme-li v úvahu rozdíl ve velikosti vzorku. U všech kohort nebyla přítomnost protilátek spojena s výskytem nežádoucích účinků nebo se změnami v účinnosti nebo v koncentracích abataceptu v séru.

Dlouhodobá prodloužená fáze

Během prodloužené fáze pJIA studií (20 měsíců u probíhající s.c. pJIA studie a 5 let u i.v. pJIA studie) byl bezpečnostní profil u pacientů ve věku 6 až 17 let srovnatelný s profilem zaznamenaným u dospělých. U jednoho pacienta byla v prodloužené fázi i.v. pJIA studie diagnostikována roztroušená skleróza. Jeden závažný infekční nežádoucí účinek (absces končetiny) byl hlášen během 20měsíční prodloužené fáze s.c. pJIA studie, a to v kohortě pacientů ve věku 2 až 5 let.

Dlouhodobá bezpečnostní data v kohortě pacientů ve věku 2 až 5 let s pJIA jsou omezená, ale existující data neodhalila u mladší pediatrické populace žádný bezpečnostní problém. Během 24měsíční kumulativní fáze s.c.pJIA studie (4měsíční krátkodobá fáze plus 20měsíční prodloužená) byla hlášena vyšší frekvence infekcí v kohortě pacientů ve věku 2 až 5 let (87,0 %) ve srovnání s kohortou pacientů ve věku 6 až 17 let (68,2 %). Šlo především o nezávažné infekce horních cest dýchacích v kohortě pacientů ve věku 2 až 5 let.

Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky prostřednictvím **národního systému hlášení nežádoucích účinků** uvedeného v [Dodatku V](#).

4.9 Předávkování

Intravenózně byly podány dávky až do 50 mg/kg bez zjevného toxického účinku. Při předávkování se doporučuje sledovat u pacienta případné známky či symptomy nežádoucích reakcí a zahájit vhodnou symptomatickou léčbu.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Imunosupresivum, selektivní imunosupresivum, ATC kód: L04AA24

Abatacept je fúzní protein skládající se z extracelulární domény humánního cytotoxického antigenu 4 souvisejícího s T-lymfocytem (CTLA-4) navázaného na modifikovanou Fc část humánního imunoglobulinu G1 (IgG1). Abatacept je vytvořen rekombinantní DNA technologií na vaječnickových buňkách křečka.

Mechanismus účinku

Abatacept selektivně moduluje klíčový kostimulační signál potřebný pro plnou aktivaci T lymfocytů exprimujících CD28. Plná aktivace T lymfocytů vyžaduje dva signály předané buňkami, které jsou nositeli antigenu (APC = antigen presenting cell): rozpoznání specifického antigenu receptorem T buněk (signál 1) a druhý, kostimulační signál. Hlavní kostimulační dráha zahrnuje navázání molekul CD80 a CD86, přítomných na povrchu buněk prezentujících antigen, na receptor CD28 na T lymfocytech (signál 2). Abatacept selektivně inhibuje tuto kostimulační dráhu specifickým navázáním

na CD80 a CD86. Studie naznačují, že odpověď naivních T lymfocytů je ovlivněna abataceptem více než odpověď paměťových T lymfocytů.

Studie *in vitro* a studie na zvířecích modelech prokázaly, že abatacept moduluje protilátkovou odpověď závislou na T lymfocytech a zánět. *In vitro* abatacept zeslabuje aktivaci humánních T lymfocytů, měřeno nižší proliferací a produkcí cytokinu. Abatacept snižuje tvorbu antigen-specifického TNF α , interferonu- γ a interleukinu-2 v T lymfocytech.

Farmakodynamické účinky

U abataceptu bylo pozorováno na dávce závislé snížení sérové hladiny receptoru rozpustného interleukinu-2, markeru aktivace T lymfocytů; sérového interleukinu-6, produktu aktivovaných synoviálních makrofágů a synoviocytů podobných fibroblastům při revmatoidní artritidě; revmatoidního faktoru, autoprotilátky produkované plazmatickými buňkami; a C-reaktivního proteinu, reaktantu akutní fáze zánětu. Kromě toho se snížily sérové hladiny matrix metaloproteinázy-3, která vyvolává destrukci chrupavky a remodelaci tkáně. Rovněž bylo pozorováno snížení sérového TNF α .

Klinická účinnost a bezpečnost u dospělých s revmatoidní artritidou

Účinnost a bezpečnost abataceptu podávaného intravenózně byla hodnocena v randomizovaných dvojité zaslepených klinických studiích kontrolovaných placebem u dospělých pacientů s aktivní revmatoidní artritidou diagnostikovanou podle kritérií ACR (American College of Rheumatology). Ve studii I, II, III, V a VI museli mít pacienti při randomizaci alespoň 12 citlivých a 10 oteklých kloubů. Ve studii IV nebyl stanoven žádný konkrétní počet citlivých či oteklých kloubů. Studie SC-I byla randomizovaná, dvojité slepá, „double-dummy“, non-inferioritu prokazující studie s pacienty stratifikovanými podle tělesné hmotnosti (< 60 kg, 60-100 kg, > 100 kg), která porovnávala účinnost a bezpečnost abataceptu podávaného subkutánně a intravenózně pacientům s revmatoidní artritidou (RA), kteří před tím užívali methotrexát (MTX), a jejich odpověď na MTX (MTX-IR) nebyla dostatečná.

Ve studiích I, II a V byla hodnocena účinnost a bezpečnost abataceptu v porovnání s placebem u pacientů s nedostatečnou odpovědí na methotrexát, kteří nadále užívali stabilní dávku methotrexátu. Studie V navíc zkoumala bezpečnost a účinnost abataceptu nebo infliximabu v porovnání s placebem. Ve studii III byla hodnocena účinnost a bezpečnost abataceptu u pacientů s nedostatečnou odpovědí na inhibitor TNF, přičemž před randomizací byla léčba inhibitorem TNF vysazena; jiné léky typu DMARD byly povoleny. Studie IV primárně hodnotila bezpečnost u pacientů s aktivní revmatoidní artritidou vyžadující další zásah i přes stávající terapii pomocí nebiologických a/nebo biologických léků typu DMARD; všechny léky typu DMARD používané při zařazení do studie byly dále podávány i v průběhu studie. Ve studii VI byla hodnocena účinnost a bezpečnost abataceptu u pacientů dosud neléčených methotrexátem, s pozitivním revmatoidním faktorem (RF) a/nebo protilátkami proti citrulinovaným peptidům 2 (Anti-CCP2) a s časnou, erozivní revmatoidní artritidou (\leq 2 roky trvající onemocnění), kteří byli randomizováni do skupiny s abataceptem plus methotrexát nebo do skupiny s methotrexátem plus placebo. Cílem studie SC-I bylo prokázat non-inferioritu z hlediska účinnosti a srovnatelnosti, pokud jde o bezpečnost subkutánního podávání abataceptu vzhledem k intravenóznímu podávání u pacientů se středně závažnou až závažnou aktivní RA, kteří dostatečně neodpovídají na MTX. Studie SC-II zkoumala relativní účinnost a bezpečnost abataceptu a adalimumabu, v obou případech při subkutánním podání bez úvodní intravenózní dávky a v kombinaci s MTX, u pacientů se středně závažnou až závažnou aktivní RA a nedostatečnou odpověď na předchozí léčbu MTX. Ve studii SC-III byl subkutánní abatacept hodnocen v kombinaci s methotrexátem nebo v monoterapii ve srovnání s monoterapií methotrexátem v indukci remise po 12měsíční léčbě a případném udržení remise bez léčby po jejím úplném vysazení u dospělých MTX-naivních pacientů s vysoce aktivní časnou revmatoidní artritidou (průměr DAS28-CRP činí 5,4; průměrná doba trvání příznaků méně než 6,7 měsíců) s prognózou rychle progredující choroby (např. anticitrulinové protilátky [ACPA+] měřené anti-CCP2 testem a/nebo RF+, kloubní eroze na počátku studie).

Pacienti ze studie I byli randomizováni do skupiny s abataceptem v dávce 2 nebo 10 mg/kg anebo do skupiny s placebem po dobu 12 měsíců. Pacienti ve studii II, III, IV a VI byli randomizováni do skupiny s fixní dávkou abataceptu přibližně 10 mg/kg nebo do skupiny s placebem po dobu 12 měsíců (studie II, IV a VI) nebo 6 měsíců (studie III). Dávka abataceptu byla 500 mg u pacientů s hmotností do 60 kg, 750 mg u pacientů s hmotností od 60 kg do 100 kg a 1 000 mg u pacientů s hmotností vyšší než 100 kg. Ve studii SC-I byl abatacept podáván pacientům subkutánně jednou týdně po jedné zahajovací intravenózní dávce. Pacienti pokračovali v užívání své současné dávky MTX ode dne randomizace. Pacienti ve studii V byli randomizováni do skupiny se stejnou fixní dávkou abataceptu nebo do skupiny s dávkou 3 mg/kg infliximabu nebo do placebové skupiny po dobu 6 měsíců. Studie V poté pokračovala dalších 6 měsíců pouze se skupinou abatacept a infliximab.

Ve studii I, II, III, IV, V, VI, SC-I, SC-II a SC-III bylo hodnoceno 339, 638, 389, 1 441, 431, 509, 1371, 646 a 351 dospělých pacientů.

Klinická odpověď

Odpověď ACR

V tabulce č.3 je uvedeno procento pacientů léčených abataceptem, kteří ve studii II (pacienti s nedostatečnou odpovědí na methotrexát), studii III (pacienti s nedostatečnou odpovědí na inhibitor TNF), studii VI (pacienti dosud neléčení methotrexátem) a studii SC-I (abatacept subkutánně) dosáhli odpovědi ACR 20, 50 a 70.

Ve studii II a III bylo u pacientů léčených abataceptem pozorováno statisticky významné zlepšení odpovědi ACR 20 v porovnání s placebem již po podání první dávky (den 15) a toto zlepšení zůstalo významné po celou dobu trvání studie. Ve studii VI bylo statisticky signifikantní zlepšení odpovědi ACR 20 u pacientů léčených abataceptem plus methotrexát oproti pacientům ve skupině s methotrexátem plus placebo pozorováno ve 29. dni, a toto zlepšení se udrželo po celou dobu léčby. Ve studii II 43 % pacientů, kteří nedosáhli odpovědi ACR 20 v 6 měsících, dosáhlo této odpovědi ve 12 měsících.

Ve studii SC-I se prokázala non-inferiorita abataceptu podávaného subkutánně (s.c.) vzhledem k intravenózním (i.v.) infuzím abataceptu s ohledem na ACR 20 odpovědi po dobu léčby až 6 měsíců. Pacienti léčení abataceptem subkutánně také dosáhli podobných ACR 50 a 70 odpovědi jako pacienti užívající abatacept intravenózně po dobu 6 měsíců.

V žádné ze tří hmotnostních skupin pacientů nebyl pozorován rozdíl v klinické odpovědi na subkutánně a intravenózně podávaný abatacept. Ve studii SC-I byla v den 169 dosažena míra ACR 20 odpovědi na subkutánně a intravenózně podávaný abatacept 78,3 % (472/603 SC) resp. 76,0 % (456/600 IV) u pacientů < 65 let ve srovnání s 61,1 % (55/90 SC) resp. 74,4 % (58/78 IV) u pacientů ≥ 65 let.

Tabulka č. 3: Klinické odpovědi v kontrolovaných studiích

	Procento pacientů							
	Intravenózní podání						Subkutánní podání	
	Dosud neléčení methotrexátem (MTX)		Nedostatečná odpověď na methotrexát (MTX)		Nedostatečná odpověď na inhibitor TNF		Nedostatečná odpověď na methotrexát (MTX)	
	Studie VI		Studie II		Studie III		Studie SC-I	
Míra odpovědi	Abatacept ^a +MTX n = 256	Placebo +MTX n = 253	Abatacept ^a +MTX n = 424	Placebo +MTX n = 214	Abatacept ^a +DMARD ^b n = 256	Placebo +DMARD ^b n = 133	Abatacept ^f SC +MTX n = 693	Abatacept ^f IV +MTX n = 678
ACR 20								
Den 15	24 %	18 %	23 %*	14 %	18 %**	5 %	25 %	25 %
Měsíc 3	64 % ^{††}	53 %	62 %***	37 %	46 %***	18 %	68 %	69 %
Měsíc 6	75 % [†]	62 %	68 %***	40 %	50 %***	20 %	76 % [§]	76 %
Měsíc 12	76 % [‡]	62 %	73 %***	40 %	NA ^d	NA ^d	NA	NA
ACR 50								
Měsíc 3	40 % [‡]	23 %	32 %***	8 %	18 %**	6 %	33 %	39 %
Měsíc 6	53 % [‡]	38 %	40 %***	17 %	20 %***	4 %	52 %	50 %
Měsíc 12	57 % [‡]	42 %	48 %***	18 %	NA ^d	NA ^d	NA	NA
ACR 70								
Měsíc 3	19 % [†]	10 %	13 %***	3 %	6 % ^{††}	1 %	13 %	16 %
Měsíc 6	32 % [†]	20 %	20 %***	7 %	10 %**	2 %	26 %	25 %
Měsíc 12	43 % [‡]	27 %	29 %***	6 %	NA ^d	NA ^d	NA	NA
Velká klinická odpověď^c								
	27 % [‡]	12 %	14 %***	2 %	NA ^d	NA ^d	NA	NA
DAS28-CRP remise^e								
Měsíc 6	28 % [‡]	15 %	NA	NA	NA	NA	24 % ^{§§}	25 %
Měsíc 12	41 % [‡]	23 %	NA	NA	NA	NA	NA	NA

* p < 0,05; abatacept v porovnání s placebem.

** p < 0,01; abatacept v porovnání s placebem.

*** p < 0,001; abatacept v porovnání s placebem,

† p < 0,01, abatacept plus MTX v porovnání s MTX plus placebo

‡ p < 0,001, abatacept plus MTX v porovnání s MTX plus placebo

†† p < 0,05, abatacept plus MTX v porovnání s MTX plus placebo

§ 95% CI: -4,2; 4,8 (na základě předem stanovené hranice pro non-inferioritu -7,5 %)

§§ ITT údaje jsou uvedeny v tabulce

^a Fixní dávka přibližně 10 mg/kg (viz bod 4.2).

^b Souběžná medikace DMARD zahrnovala jeden nebo několik z následujících léků: methotrexát, chlorochin/hydroxychlorochin, sulfasalazin, leflunomid, azathioprin, zlato a anakinru.

^c Velká klinická odpověď je definována jako dosažení odpovědi ACR 70 po souvislou dobu 6 měsíců.

^d Po 6 měsících dostali pacienti možnost vstoupit do otevřené studie.

^e DAS28-CRP remise je definována jako DAS28-CRP skóre < 2,6

^f Data „podle protokolu“ jsou uvedena v tabulce. Pro ITT: n = 736, 721 pro subkutánní (s.c.), resp. intravenózní (i.v.) abatacept

V otevřené, prodloužené fázi studie I, II, III, VI a SC-I byla pozorována trvalá a pokračující odpověď ACR 20, 50 a 70 na léčbu abataceptem během 7 let, 5 let, 5 let, 2 let a 5 let. Ve studii I byla po 7 letech u 43 pacientů hodnocena odpověď ACR 20 u 72 % pacientů, ACR 50 u 58 % pacientů a ACR 70 u 44 % pacientů. Ve studii II byla po 5 letech u 270 pacientů hodnocena odpověď ACR 20 u 84 % pacientů, ACR 50 u 61 % pacientů a ACR 70 u 40 % pacientů. Ve studii III byla po 5 letech u 91 pacientů hodnocena odpověď ACR 20 u 74 % pacientů, ACR 50 u 51 % pacientů a ACR 70 u 23 % pacientů. Ve studii VI byla po 2 letech u 232 pacientů hodnocena odpověď ACR 20 u 85 % pacientů, ACR 50 u 74 % pacientů a ACR 70 u 54 % pacientů. Ve studii SC-I byla po 5 letech hodnocena odpověď ACR 20 u 85 % (356/421) pacientů, ACR 50 u 66 % (277/423) pacientů a ACR 70 u 45 % (191/425) pacientů.

Větší zlepšení bylo pozorováno u abataceptu než u placebo u ostatních kritérií aktivity revmatoidní artritidy nezařazených do kritérií odpovědi ACR, jako je například ranní ztuhlost.

Odpověď DAS28

Aktivita onemocnění byla hodnocena také podle skóre DAS28 ESR (Disease Activity Score 28). Ve studiích II, III, V a VI bylo zjištěno signifikantní zlepšení DAS ve srovnání s placebem nebo komparátorem.

Ve studii VI, zahrnující pouze dospělé, signifikantně vyšší procento pacientů ve skupině s abataceptem plus methotrexát (41 %) dosáhlo DAS28 (CRP)-definovaná remise (skóre < 2,6) oproti skupině s methotrexátem plus placebo (23 %) v 1. roce. Odpověď v 1. roce u skupiny s abataceptem se udržela po dobu 2. roku.

Studie V: abatacept nebo infliximab oproti placebo

Randomizovaná, dvojitě zaslepená studie hodnotící bezpečnost a účinnost intravenózního abataceptu nebo infliximabu v porovnání s placebem byla provedena u pacientů s nedostatečnou odpovědí na methotrexát (studie V). Primárním cílovým parametrem byla střední změna aktivity onemocnění ve skupině pacientů léčených abataceptem v porovnání s pacienty léčenými placebem po 6 měsících s následným dvojitě zaslepeným hodnocením bezpečnosti a účinnosti abataceptu a infliximabu po 12 měsících. Větší zlepšení ($p < 0,001$) v DAS28 bylo po 6 měsících v části studie kontrolované placebem pozorováno ve skupině s abataceptem a infliximabem než v placebové skupině; výsledky ve skupině s abataceptem a skupině s infliximabem byly podobné. Odpovědi ACR ve studii V byly v souladu se skóre DAS28. Další zlepšení bylo pozorováno po 12 měsících u abataceptu. V 6 měsících byla incidence infekčních nežádoucích účinků 48,1 % (75), 52,1 % (86) a 51,8 % (57) a incidence závažných infekčních nežádoucích účinků byla 1,3 % (2), 4,2 % (7) a 2,7 % (3) ve skupině s abataceptem, infliximabem, resp. placebem. Ve 12 měsících byl výskyt infekčních nežádoucích účinků 59,6 % (93), 68,5 % (113) a výskyt závažných infekčních nežádoucích účinků byl 1,9 % (3) a 8,5 % (14) ve skupině s abataceptem, resp. infliximabem. Otevřená část studie umožnila zhodnotit schopnost abataceptu zachovat účinnost u subjektů původně randomizovaných na abatacept a účinnost odpovědi u těch subjektů, kteří byli převedeni na léčbu abataceptem následující po léčbě infliximabem. Snížení z výchozí hodnoty ve středním skóre DAS28 ve dni 365 (-3,06) bylo udrženo až do dne 729 (-3,34) u těch pacientů, kteří pokračovali v léčbě abataceptem. U pacientů, kteří původně užívali infliximab a poté byli převedeni na abatacept, bylo snížení středního skóre DAS28 z výchozí hodnoty 3,29 ve dni 729 a 2,48 ve dni 365.

Studie SC-II : abatacept oproti adalimumabu

Randomizovaná, jednoduše (zkoušející) zaslepená, studie non-inferiority byla provedena s cílem vyhodnotit bezpečnost a účinnost abataceptu podávaného subkutánně (s.c.) jednou týdně bez úvodní intravenózní (i.v.) dávky ve srovnání s adalimumabem podávaným subkutánně jednou za dva týdny, obojí v kombinaci s MTX, u pacientů s nedostatečnou odpovědí na methotrexát (studie SC-II). Primární cílový parametr ukázal non-inferioritu (předdefinované rozpětí 12 %) odpovědi ACR 20 po 12 měsících léčby, 64,8 % (206/318) pro skupinu léčenou subkutánně podávaným abataceptem a 63,4 % (208/328) pro skupinu léčenou subkutánně podávaným adalimumabem; rozdíl léčby byl 1,8 % [95% interval spolehlivosti (CI): -5,6 , 9,2], se srovnatelnou odpovědí po celé období 24 měsíců. Příslušné hodnoty pro ACR 20 za 24 měsíců byly 59,7 % (190/318) pro skupinu léčenou abataceptem a 60,1 % (197/328) pro skupinu léčenou adalimumabem. Příslušné hodnoty pro ACR 50 a ACR 70 za

12 měsíců a 24 měsíců byly konzistentní a podobné pro abatacept i adalimumab. Upravené průměrné změny (standardní chyba, SE) od výchozích hodnot v DAS28-CRP byly -2,35 (SE 0,08) [95% CI: -2,51, -2,19] pro skupinu léčenou abataceptem a -2,33 (SE 0,08) [95% CI: -2,50, -2,17] pro skupinu léčenou adalimumabem, po dobu 24 měsíců, s podobnými změnami v průběhu času. Po 24 měsících 50,6 % (127/251) [95% CI: 44,4, 56,8] pacientů léčených abataceptem a 53,3 % (130/244) [95% CI: 47,0, 59,5] pacientů léčených adalimumabem dosáhlo DAS 28 < 2,6. Zlepšení oproti výchozí hodnotě, měřené HAQ-DI po 24 měsících a v průběhu studie, bylo také podobné pro obě léčené skupiny pacientů se subkutánně podávaným abataceptem a adalimumabem.

Hodnocení bezpečnosti a strukturálního poškození byla provedena po prvním a druhém roce. Celkový bezpečnostní profil, pokud jde o nežádoucí účinky, byl podobný u obou skupin pacientů po celou dobu 24 měsíců. Po 24 měsících byly nežádoucí účinky hlášeny u 41,5 % (132/318) pacientů léčených abataceptem a u 50 % (164/328) pacientů léčených adalimumabem. Závažné nežádoucí účinky byly hlášeny u 3,5 % (11/318) pacientů léčených abataceptem a 6,1 % (20/328) pacientů léčených adalimumabem. Po 24 měsících 20,8 % (66/318) pacientů léčených abataceptem a 25,3 % (83/328) pacientů léčených adalimumabem ukončilo léčbu.

V SC-II byly závažné infekce hlášeny u 3,8 % (12/318) pacientů léčených abataceptem subkutánně jednou týdně, přičemž žádná z nich nevedla k přerušení léčby, a u 5,8 % (19/328) pacientů léčených adalimumabem subkutánně jednou za dva týdny, přičemž 9 těchto infekcí vedlo k přerušení léčby ve sledovaném 24měsíčním období.

Četnost lokálních reakcí v místě aplikace injekce byla 3,8 % (12/318) a 9,1 % (30/328) po 12 měsících ($p = 0,006$) a 4,1 % (13/318) a 10,4 % (34/328) po 24 měsících u skupiny pacientů léčených abataceptem resp. adalimumabem. V průběhu dvou let trvání studie, byla u 3,8 % (12/318) a 1,5 % (5/328) pacientů léčených abataceptem resp. adalimumabem zaznamenána mírná až středně závažná autoimunitní onemocnění (např. lupénka, Raynaudův fenomén, erythema nodosum).

Studie SC-III: Indukce remise u methotrexát naivních RA pacientů

Randomizovaná dvojitě zaslepená studie hodnotila SC podávaný abatacept v kombinaci s methotrexátem (abatacept + MTX), SC abatacept v monoterapii a methotrexát v monoterapii (MTX skupina) v indukci remise po 12měsíční léčbě a udržení remise bez léčby po jejím úplném vysazení u dospělých MTX-naivních pacientů s vysoce aktivní časnou revmatoidní artritidou s prognózou rychle progredující choroby. Úplné vysazení léčby vedlo k ukončení remise (návrat k aktivitě onemocnění) ve všech třech léčebných ramenech (abatacept s methotrexátem, abatacept nebo methotrexát v monoterapii) u většiny pacientů (Tabulka č. 4).

Tabulka č. 4: Míra remise na konci léčby a ve fázích s vysazenou léčbou ve studii SC-III

Počet pacientů	Abatacept SC + MTX n = 119	MTX n = 116	Abatacept SC n = 116
Podíl randomizovaných pacientů s indukcí remise po 12 měsících léčby			
DAS28-remise ^a	60,9 %	45,2 %	42,5 %
Poměr pravděpodobnosti (95% CI) vs. MTX	2,01 (1,18; 3,43)	N/A	0,92 (0,55; 1,57)
p-hodnota	0,010	N/A	N/A
SDAI klinická remise ^b	42,0 %	25,0 %	29,3 %
Odhad rozdílu (95% CI) vs. MTX	17,02 (4,30; 29,73)	N/A	4,31 (-7,98; 16,61)
Boolean klinická remise	37,0 %	22,4 %	26,7 %
Odhad rozdílu (95% CI) vs. MTX	14,56 (2,19; 26,94)	N/A	4,31 (-7,62; 16,24)
Podíl randomizovaných pacientů s indukcí remise po 12 měsících a 18 měsících (6 měsících úplného vysazení léčby)			
DAS28-remise ^a	14,8 %	7,8 %	12,4 %
Poměr pravděpodobnosti (95% CI) vs. MTX	2,51 (1,02; 6,18)	N/A	2,04 (0,81; 5,14)
p-hodnota	0,045	N/A	N/A

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

^b SDAI kritérium (SDAI ≤ 3,3)

Ve studii SC-III byly bezpečnostní profily všech tří léčebných ramen (abatacept + MTX, monoterapie abataceptem, skupina MTX) celkově podobné. Během 12měsíční léčby byly nežádoucí účinky hlášeny u 44,5 % (53/119), 41,4 % (48/116) a 44,0 % (51/116) pacientů a závažné nežádoucí účinky u 2,5 % (3/119), 2,6 % (3/116) a 0,9 % (1/116) pacientů v uvedených třech léčebných skupinách. Závažné infekce byly hlášeny u 0,8 % (1/119), 3,4 % (4/116) a 0 % (0/116) pacientů.

Radiografická odpověď

Ve studiích II, VI a SC-II bylo ve dvouletém období radiograficky hodnoceno strukturální poškození kloubů. Výsledky byly měřeny pomocí celkového Sharpova skóre modifikovaného podle Genanta (TSS) a jeho komponent, erozního skóre a skóre zúžení kloubní štěrbiny (JSN).

Ve studii II byl medián výchozí hodnoty TSS 31,7 u pacientů léčených abataceptem a 33,4 u pacientů léčených placebem. Jak je uvedeno v tabulce č. 5, po 12 měsících léčby snížil abatacept/methotrexát rychlost progresu strukturálního poškození v porovnání s placebem/methotrexátem. U pacientů randomizovaných do skupiny s abataceptem byla rychlost progresu strukturálního poškození v roce 2 signifikantně nižší než v roce 1 ($p < 0,0001$). Pacienti, kteří vstoupili do dlouhodobého prodloužení studie po 1 roce dvojité zaslepené léčby, byli všichni léčeni abataceptem a radiografický vývoj byl hodnocen až do 5.roku. Údaje byly analyzovány z pozorované analýzy užívající střední změnu v celkovém skóre od předchozí roční návštěvy. Střední změna byla 0,41 a 0,74 od roku 1 do roku 2 ($n = 290, 130$), 0,37 a 0,68 od roku 2 do roku 3 ($n = 293, 130$), 0,34 a 0,43 od roku 3 do roku 4 ($n = 290, 128$) a změna byla 0,26 a 0,29 ($n = 233, 114$) od roku 4 do roku 5 u pacientů původně randomizovaných do skupiny s abataceptem v kombinaci s MTX, resp.do skupiny s placebem v kombinaci s MTX.

Tabulka č. 5: Střední radiografické změny v průběhu 12 měsíců ve studii II

Parametr	Abatacept/MTX n = 391	Placebo/MTX n = 195	P-hodnota ^a
Celkové Sharpovo skóre	1,21	2,32	0,012
Erozní skóre	0,63	1,14	0,029
JSN skóre	0,58	1,18	0,009

^a Na základě neparametrické analýzy.

Ve studii VI byla střední změna TSS ve 12. měsíci signifikantně nižší u pacientů léčených abataceptem plus methotrexát ve srovnání se skupinou léčenou methotrexátem plus placebo. Ve 12. měsíci nemělo 61 % (148/242) pacientů léčených abataceptem plus methotrexát a 53 % (128/242) pacientů léčených methotrexátem plus placebo žádnou progresi (TSS ≤ 0). Progrese strukturálního poškození byla nižší u pacientů, kteří dostávali nepřetržitě abatacept plus methotrexát (po dobu 24 měsíců), oproti pacientům, kteří původně dostávali methotrexát plus placebo (po dobu 12 měsíců) a poté byli převedeni na abatacept plus methotrexát po dobu dalších 12 měsíců. Mezi pacienty, kteří vstoupili do otevřené 12měsíční periody, nemělo žádnou progresi 59 % (125/213) pacientů nepřetržitě léčených abataceptem plus methotrexátem a 48 % (92/192) pacientů, kteří původně dostávali methotrexát a poté byli převedeni na kombinaci s abataceptem.

Ve studii SC-II bylo strukturální poškození kloubů hodnoceno radiograficky a vyjádřeno jako odchylka od výchozích hodnot celkového Sharpova skóre v modifikaci van der Heijdové (mTSS) a jeho komponent. Inhibice pozorovaná v obou léčebných skupinách (pro abatacept (n = 257) a adalimumab (n = 260)) po období až 24 měsíců byla podobná (mTSS (průměr ± směrodatná odchylka [SD]) = 0,89 ± 4,13 u abataceptu vs. 1,13 ± 8,66 u adalimumabu), erozní skóre (0,41 ± 2,57 u abataceptu vs. 0,41 ± 5,04 u adalimumabu), a JSN skóre (0,48 ± 2,18 u abataceptu vs. 0,72 ± 3,81 u adalimumabu)).

Strukturální poškození kloubů bylo ve studii SC-III hodnoceno pomocí MRI. Skupina abatacept + MTX vykazovala menší progresi ve strukturálním poškození ve srovnání se skupinou MTX, což se odrazilo v průměrném léčebném rozdílu mezi skupinou abatacept + MTX a skupinou MTX. (Tabulka č. 6).

Tabulka č. 6: Strukturální a zánětlivé MRI hodnocení ve studii SC-III

Průměrný léčebný rozdíl mezi Abatacept SC+MTX vs. MTX po 12 měsících (95% CI)*

MRI skóre erozí	-1,22 (-2,20, -0,25)
MRI skóre osteitidy/kostního edému	-1,43, (-2,68, -0,18)
MRI skóre synovitidy	-1,60 (-2,42; -0,78)

* n = 119 u Abataceptu SC + MTX; n = 116 u MTX

Odpověď fyzické funkce

Ve studiích II, III, IV, V a VI bylo zlepšení fyzické funkce měřeno indexem HAQ-DI (Health Assessment Questionnaire Disability Index) a ve studii I modifikovaným indexem HAQ-DI. Ve studii SC-I bylo zlepšení od počátečního stavu měřené indexem HAQ-DI po 6 měsících a později podobné u subkutánního a intravenózního podání. Výsledky studií II, III a VI jsou uvedeny v tabulce č. 7.

Tabulka č. 7: Zlepšení fyzické funkce ve studiích kontrolovaných placebem

	Methotrexátem dosud neléčení pacienti		Nedostatečná odpověď na methotrexát		Nedostatečná odpověď na inhibitor TNF	
	Studie VI		Studie II		Studie III	
Index invalidity HAQ ^c	Abatacept ^a +MTX	Placebo +MTX	Abatacept ^a +MTX	Placebo +MTX	Abatacept ^a +DMARD ^b	Placebo +DMARD ^b
Výchozí hodnota (střední)	1,7 (n = 254)	1,7 (n = 251)	1,69 (n = 422)	1,69 (n = 212)	1,83 (n = 249)	1,82 (n = 130)
Střední zlepšení oproti výchozí hodnotě						
Měsíc 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)
Měsíc 12	0,96 (n = 254)	0,76 (n = 251)	0,66*** (n = 422)	0,37 (n = 212)	NA ^e	NA ^e
Procento pacientů s klinicky významným zlepšením ^d						
Měsíc 6	72 % [†]	63 %	61 %***	45 %	47 %***	23 %
Měsíc 12	72 % [†]	62 %	64 %***	39 %	NA ^e	NA ^e

*** p < 0,001, abatacept v porovnání s placebem.

† p < 0,05, abatacept plus MTX v porovnání s MTX plus placebo

^a Fixní dávka přibližně 10 mg/kg (viz bod 4.2).

^b Souběžná medikace DMARD zahrnovala jeden nebo několik z následujících léků: methotrexát, chlorochin/hydroxychlorochin, sulfasalazin, leflunomid, azathioprin, zlato a anakinru.

^c Dotazník HAQ (Health Assessment Questionnaire); 0 = nejlepší, 3 = nejhorší; 20 otázek; 8 kategorií: oblékání a sebeobsluha, vstávání, jídlo, chůze, hygiena, dosah, úchop a aktivity.

^d Snížení HAQ-DI o $\geq 0,3$ jednotek oproti výchozí hodnotě.

^e Po 6 měsících měli pacienti možnost vstoupit do otevřené studie.

Ve studii II si 88 % pacientů s klinicky významným zlepšením v měsíci 12 udrželo odpověď v měsíci 18 a 85 % si udrželo odpověď v měsíci 24. V průběhu otevřených období studií I, II a III a VI se zlepšení fyzické funkce udrželo po dobu 7 let, 5 let, 5 let a 2 let.

Podíl pacientů s HAQ odpovědí jakožto měřítkem klinicky významného zlepšení fyzických funkcí (snížení HAQ-DI skóre o $\geq 0,3$ oproti hodnotám při vstupu do studie) byl ve studii SC-III po 12 měsících větší ve skupině abatacept + MTX ve srovnání se skupinou MTX (65,5 % vs 44,0 %; léčebný rozdíl proti skupině MTX byl 21,6 % [95% CI: 8,3; 34,9]).

Zdravotní výsledky a kvalita života

Kvalita života související se zdravím byla hodnocena ve studiích I, II a III po 6 měsících a ve studiích I a II po 12 měsících pomocí dotazníku SF-36. V těchto studiích bylo pozorováno klinicky a statisticky významné zlepšení ve skupině s abataceptem ve srovnání s placebovou skupinou ve všech 8 sférách SF-36 (4 fyzické sféry: fyzická funkce, fyzická role, tělesná bolest, celkové zdraví; a 4 mentální sféry: vitalita, sociální funkce, emocionální role, mentální zdraví), jakož i podle souhrnu fyzických komponent a souhrnu mentálních komponent (Physical Component Summary - PCS a Mental Component Summary - MCS). Ve studii VI bylo po 12 měsících pozorováno zlepšení ve skupině s abataceptem plus methotrexát v porovnání se skupinou s methotrexátem plus placebo jak u PCS, tak u MCS, a toto zlepšení se udrželo po dobu 2 let.

Studie VII: Bezpečnost abataceptu u pacientů s nebo bez washout po předchozí léčbě inhibítorem TNF

Otevřená studie s intravenózně podávaným abataceptem na pozadí s nebiologickými léky typu DMARD byla provedena u pacientů s aktivním RA, kteří neměli dostatečnou odpověď na předchozí léčbu inhibítorem TNF (washout nejméně 2 měsíce; n = 449) nebo na současnou léčbu inhibítorem TNF (bez washout periody; n = 597) (Studie VII). Primární cílový parametr, výskyt nežádoucích účinků, závažných nežádoucích účinků a přerušeni léčby kvůli nežádoucím účinkům během 6 měsíců léčby, byl podobný u obou skupin s předchozí léčbou nebo současnou léčbou inhibítorem TNF při zařazení, stejně jako četnost závažných infekcí.

Klinická účinnost a bezpečnost u dospělých s psoriatickou artritidou

Účinnost a bezpečnost abataceptu byla hodnocena ve dvou randomizovaných dvojité zaslepených placebem kontrolovaných studiích (studie PsA-I a PsA-II) u dospělých pacientů ve věku 18 let a starších. Pacienti měli aktivní PsA (≥ 3 oteklé klouby a ≥ 3 bolestivé klouby) i přes předchozí léčbu DMARD a měli jednu psoriatickou kožní lézi s průměrem alespoň 2 cm.

Ve studii PsA-I dostávalo 170 pacientů placebo nebo abatacept intravenózně v den 1, 15, 29 a poté každých 28 dní po dobu 24 týdnů ve dvojité zaslepeném režimu; pak následovala otevřená fáze s 10 mg/kg abataceptu intravenózně každých 28 dní. Pacienti byli randomizováni k placebo nebo abataceptu v dávkách 3 mg/kg, 10 mg/kg nebo dvěma dávkám 30 mg/kg, následovaným 10 mg/kg bez přerušeni po dobu 24 týdnů. Dále následovalo otevřená fáze s abataceptem 10 mg/kg měsíčně intravenózně každý měsíc. Pacientům bylo dovoleno užívat stabilní dávky souběžného methotrexátu, nízké dávky kortikosteroidů (odpovídající ≤ 10 mg prednisonu) a/nebo NSAID během studie.

Ve studii PsA-II bylo 424 pacientů randomizováno v poměru 1:1 k podávání týdenních subkutánních dávek placebo nebo abataceptu 125 mg v dvojité zaslepeném režimu bez nasycovací dávky podobu 24 týdnů; pak následovala otevřená fáze se 125 mg abataceptu subkutánně týdně. Pacientům bylo během studie dovoleno současně užívat stabilní dávky methotrexátu, sulfasalzinu, leflunomidu, hydroxychlorochinu, nízkých dávek kortikosteroidů (odpovídajících ≤ 10 mg prednisonu) a/nebo NSAID. Pacienti, kteří nedosáhli alespoň 20% zlepšení ve srovnání se vstupem do studie v počtu oteklých a bolestivých kloubů do týdne 16, přešli do otevřené fáze s 125 mg abataceptu subkutánně týdně.

Primárním cílovým parametrem studie byl jak v PsA-I, tak v PsA-II podíl pacientů, kteří dosáhli odpovědi ACR 20 v týdnu 24 (den 169).

Klinická odpověď

Známky a příznaky

Procento pacientů, kteří dosáhli odpovědi ACR 20, 50 nebo 70 při doporučeném dávkování abataceptu ve studiích PsA-I (10 mg/kg intravenózně) a PsA-II (125 mg subkutánně), je uvedeno v tabulce 8 níže.

Tabulka č. 8: Podíl pacientů s odpovědí ACR ve 24. týdnu ve studii PsA-I a PsA-II

	PsA-I ^a			PsA-II ^{b,c}		
	Abatacept 10 mg/kg i.v. N = 40	Placebo N = 42	Odhad rozdílu (95% CI)	Abatacept 125 mg s.c. N = 213	Placebo N = 211	Odhad rozdílu (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, p-hodnoty nebyly zkoumány pro ACR 50 a ACR 70.

^a 37 % pacientů bylo léčeno předchozí léčbou TNF inhibitory.

^b 61 % pacientů bylo léčeno předchozí léčbou TNF inhibitory.

^c Pacienti, kteří měli méně než 20% zlepšení bolestivých a oteklých kloubů v 16. týdnu, splnili kritérium k vyřazení a byli považováni za non-respondéry.

Ze všech pacientů zařazených do studií dosáhl odpovědi ACR 20 ve 24. týdnu významně vyšší podíl pacientů po léčbě abataceptem v intravenózní dávce 10 mg/kg ve studii PsA-I nebo v subkutánní dávce 125 mg ve studii PsA-II ve srovnání s placebem. Vyššího počtu odpovědí ACR 20 bylo v obou studiích dosaženo ve skupině abataceptu vs. placebo bez ohledu na předchozí léčbu TNF inhibitory. V menší studii PsA-I (abatacept 10 mg/kg intravenózně vs. placebo) dosáhlo odpovědi ACR 20 55,6 % (abatacept) vs. 20,0 % (placebo) u pacientů bez předchozí léčby TNF inhibitory a 30,8 % (abatacept) vs. 16,7 % (placebo) u pacientů s předchozí léčbou TNF inhibitory. Ve studii PsA-I (abatacept 125 mg subkutánně vs placebo) dosáhlo odpovědi ACR 20 44,0 % vs. 22,2 % (21,9 [8,3; 35,6], odhad rozdílu [95% CI]) u pacientů bez předchozí léčby TNF inhibitory a 36,4 % vs. 22,3 % (14,0 [3,3; 24,8], odhad rozdílu [95% CI]) u pacientů s předchozí léčbou TNF inhibitory.

Vyšší odpovědi ACR 20 ve studii PsA-II byly pozorovány u abataceptu 125 mg subkutánně vs. placebo bez ohledu na souběžnou nebiologickou léčbu DMARD. Odpovědi ACR 20 abataceptu 125 mg subkutánně vs. placebo u pacientů bez souběžné nebiologické léčby DMARD byly 27,3 % (abatacept) vs. 12,1 % (placebo) (15,15 [1,83; 28,47], odhad rozdílu [95% CI]), a u pacientů se souběžnou nebiologickou léčbou DMARD byly 44,9 % vs. 26,9 %, (18,00 [7,20; 28,81], odhad rozdílu [95% CI]). Klinické odpovědi ve studiích PsA-I a PsA-II byly až po dobu jednoho roku setrvalé nebo se dále zlepšovaly.

Strukturální odpověď

Ve studii PsA-II byl podíl pacientů bez radiografické progresy (≤ 0 změna od počátečního stavu) z celkového počtu pacientů s PsA modifikovaným SHS skóre na RTG snímku v týdnu 24 vyšší u abataceptu 125 mg subkutánně (42,7 %) než u placeba (32,7 %) (10,0 [1,0, 19,1], odhad rozdílu [95% CI]).

Odpověď z hlediska fyzických funkcí

Ve studii PsA-I byl podíl pacientů se snížením ze základní hodnoty skóre HAQ-DI $\geq 0,30$ ve 24. týdnu 45,0 % u intravenózního abataceptu vs. 19,0 % u placeba (26,1 [6,8; 45,5], odhad rozdílu [95% CI]). Ve studii PsA-II byl podíl pacientů se snížením ze základní hodnoty skóre HAQ-DI $\geq 0,35$ ve 24. týdnu 31,0 % u abataceptu vs. 23,7 % u placeba (7,2 [-1,1; 15,6], odhad rozdílu [95% CI]). Zlepšení HAQ-DI skóre bylo při pokračující léčbě abataceptem v obou studiích PsA-I a PsA-II zachováno či zlepšeno po dobu až 1 roku.

Během 24týdenního dvojité zaslepeného období léčby abataceptem nebyly pozorovány žádné významné změny ve skóre PASI. Pacienti, kteří vstupovali do obou PSA studií, měli mírnou až středně těžkou psoriázu s mediánem PASI skóre ve výši 8,6 u studie PsA-I a 4,5 u PsA-II. Ve studii PsA-I byl podíl pacientů, kteří dosáhli odpovědi PASI 50, 28,6 % u abataceptu a 14,3 % u placeba

(14,3 [-15,3; 43,9], odhad rozdílu [95% CI]) a podíl pacientů, kteří dosáhli odpovědi PASI 75, 14,3 % u abataceptu a 4,8 % u placeba (9,5 [-13,0; 32,0], odhad rozdílu [95% CI]). Ve studii PsA-II byl podíl pacientů, kteří dosáhli odpovědi PASI 50, 26,7 % u abataceptu a 19,6 % u placeba (7,3 [-2,2; 16,7], odhad rozdílu [95% CI]) a podíl pacientů, kteří dosáhli odpovědi PASI 75, 16,4 % u abataceptu a 10,1 % u placeba (6,4 [-1,3; 14,1], odhad rozdílu [95% CI]).

Pediatrická populace s polyartikulární juvenilní idiopatickou artritidou

Subkutánní podání

Účinnost subkutánního abataceptu u dětí ve věku 2 až 17 let je založena na farmakokinetické expozici a extrapolaci prokázané účinnosti u intravenózního podání abataceptu pacientům s pJIA a u subkutánního podání abataceptu dospělým pacientům s RA a je podpořeno údaji z probíhající klinické studie. V této studii byli léčeni děti a dospívající se středně těžkou až těžkou aktivní pJIA ve věku 2 až 17 let (46 pacientů v kohortě s věkovým rozmezím 2 až 5 let a 173 pacientů v kohortě s věkovým rozmezím 6 až 17 let), kteří odpovídali nepřiměřeně nebo trpěli nesnášenlivostí alespoň jednoho DMARD, což mohlo zahrnovat i biologickou léčbu. Bezpečnost a účinnost subkutánního abataceptu byla hodnocena v jednoramenné otevřené studii, kde byla primárním cílem minimální koncentrace v ustáleném stavu (c_{min}) po 4 měsících (krátkodobé sledování) v kohortě s věkovým rozmezím 6 až 17 let. Pacienti pokračovali v léčbě abataceptem v probíhající otevřené prodloužené studii, která hodnotila dlouhodobou bezpečnost a účinnost po dobu dalších 20 měsíců.

Na počátku studie užívalo 79 % z 219 pacientů zařazených a léčených ve studii methotrexát (přůmerná dávka při vstupu do studie, 12,3 mg/m²/týden) a 21 % pacientů užívalo abatacept v monoterapii. Z 219 pacientů, kteří vstoupili do studie jich bylo 56 (25,6 %) před tím léčeno biologickou léčbou DMARD (včetně TNF inhibitorů a tocilizumabu).

Pacienti zařazení do studie byli v průměru ve věku 10,6 roku a se střední dobou trvání onemocnění 2,4 roky. Měli aktivní onemocnění s výchozí střední hodnotou počtu aktivních kloubů 11,8, průměrným počtem kloubů se ztrátou hybnosti 10,3 a zvýšenou hladinou C-reaktivního proteinu (CRP) (střední hodnota 1,24 mg/dl) na počátku léčby.

Z 219 léčených pacientů jich 205 ukončilo krátkodobou léčbu a 200 pokračovalo v dlouhodobé prodloužené fázi. V kohortě s věkovým rozmezím 2-5 let ukončilo 2letou léčbu 39 (84,8 %) pacientů. V kohortě s věkovým rozmezím 6-17 let ukončilo 2letou léčbu 132 (76,3 %) pacientů.

Výskyt odpovědi na konci krátkodobé expozice je shrnut v tabulce č. 9:

Tabulka č. 9: Podíl (%) pacientů s polyartikulární JIA a ACRP odpovědí nebo neaktivním onemocněním na konci krátkodobé fáze (4 měsíce)

	Věk 2 až 17 let
	n = 219
ACRP30	84,5 %
ACRP50	75,3 %
ACRP70	57,1 %
ACRP90	34,7 %
ACRP100	20,1 %
Neaktivní onemocnění*	34,2 %

* Žádné aktivní klouby, podle celkového zhodnocení závažnosti onemocnění lékářem ≤ 10 mm a CRP $\leq 0,6$ mg/dl.

Dosažené ACRP odpovědi a neaktivní onemocnění se udržovaly po dobu 2 let.

Intravenózní podání

Do studie byly zařazeny děti a dospívající se středně těžkou až těžkou aktivní pJIA, ve věku 6 až 17 let, které měly nedostatečnou odpověď nebo netolerovaly alespoň jeden lék typu DMARD, včetně biologických léků. Bezpečnost a účinnost intravenózního abataceptu byla hodnocena ve studii složené ze tří částí. Perioda A byla 4měsíční otevřená úvodní část navržená, aby vyvolala odpověď ACR Pedi 30. Pacienti, kteří dosáhli odpovědi ACR Pedi 30 alespoň na konci Periody A, byli randomizováni do dvojité zaslepené, rozřazovací fáze (Perioda B) a užívali buď abatacept nebo placebo po 6 měsíců nebo po dobu, než došlo ke vzplanutí onemocnění pJIA, jak bylo ve studii definováno. Pokud pacienti nepřerušili léčbu z důvodu bezpečnosti, byl všem pacientům, kteří dokončili Periodu B nebo měli vzplanutí onemocnění během Periody B nebo neodpovídali na léčbu v Periodě A, nabídnut vstup do Periody C, otevřené prodloužené části, která hodnotila dlouhodobou bezpečnost a účinnost.

V Periodě A dostávali všichni pacienti abatacept v dávce 10 mg/kg ve dnech 1, 15, 29, 57 a 85 a v den 113 byli hodnoceni. Během Periody A užívalo 74 % pacientů methotrexát (průměrná dávka na začátku studie 13,2 mg/m²/týden); 26 % pacientů tedy v Periodě A užívalo abatacept jako monoterapii. Ze 190 pacientů zařazených do studie bylo 57 (30 %) předtím léčeno inhibitory TNF.

Pacienti s odpovědí ACR Pedi 30 na konci Periody A byli randomizováni do Periody B, dvojité zaslepené, rozřazovací fáze, kdy užívali buď abatacept nebo placebo po 6 měsíců, nebo dokud nedošlo ke vzplanutí JIA.

Vzplanutí bylo definováno jako:

- $\geq 30\%$ zhoršení u alespoň 3 ze 6 základního souboru proměnných pro pJIA
- $\geq 30\%$ zlepšení u ne více než 1 ze 6 základního souboru proměnných pro pJIA
- ≥ 2 cm (možné až do 10 cm) zhoršení muselo být přítomno, jestliže komplexní hodnocení lékaře nebo rodiče (Physician or Parent Global Assessment) bylo použito k definování vzplanutí.
- zhoršení u ≥ 2 kloubů muselo být přítomno, jestliže počet aktivních kloubů nebo kloubů s omezenou mírou pohybu bylo použito k definování vzplanutí.

Pacienti zařazení do studie byli v průměru ve věku 12,4 let se střední dobou trvání onemocnění 4,4 roky. Měli aktivní onemocnění s výchozí střední hodnotou počtu aktivních kloubů 16 a průměrným počtem kloubů se ztrátou hybnosti 16; a zvýšenou hladinou C-reaktivního proteinu (CRP) (střední hodnota 3,2 mg/dl) a ESRs (střední hodnota 32 mm/h). Jejich subtypy pJIA na počátku onemocnění byly: oligoartikulární (16 %), polyartikulární (64 %; 20 % z celkového počtu mělo pozitivní revmatoidní faktor) a systémové (20 %).

Ze 190 zařazených pacientů 170 dokončilo Periodu A, 65 % (123/190) dosáhlo odpovědi ACR Pedi 30, a 122 bylo randomizováno do Periody B. Odpovědi byly podobné u všech subtypů zkoumané pJIA a pro pacienty užívající nebo neužívající methotrexát. Ze 133 (70 %) pacientů bez předchozí léčby inhibitory TNF jich 101 (76 %) dosáhlo alespoň odpovědi ACR Pedi 30; z 57 pacientů, kteří předtím užívali inhibitor TNF, 22 (39 %) dosáhlo alespoň odpovědi ACR Pedi 30.

Během Periody B byla doba do vzplanutí onemocnění u pacientů randomizovaných do skupiny s placebem signifikantně kratší než u pacientů randomizovaných do skupiny s abataceptem (primární cílový parametr, $p = 0,0002$; log-rank test). U signifikantně více pacientů užívajících placebo došlo ke vzplanutí onemocnění během Periody B (33/62; 53 %) než u pacientů užívajících abatacept (12/60; 20 %; χ^2 kvadrát $p < 0,001$). U pacientů, kteří pokračovali v léčbě abataceptem, bylo riziko vzplanutí onemocnění méně než jedna třetina oproti pacientům ve skupině s placebem (odhadovaný poměr rizika = 0,31; 95% CI 0,16; 0,59).

Většina randomizovaných pacientů z Periody B pokračovala v Periodě C (58/60 abataceptem léčených pacientů v Periodě B; 59/62 pacientů ve skupině s placebem v Periodě B), stejně jako 36 ze 47 pacientů, kteří neodpovídali na léčbu v Periodě A ($n = 153$ celkový počet pacientů).

Výskyt odpovědí na konci Periody A, na konci Periody B a po 5 letech expozice v Periodě C je shrnut v tabulce č.10:

Tabulka č. 10: Podíl (%) pacientů s polyartikulární JIA s odpovědí ACR nebo s neaktivním onemocněním

	Konec Periody A (den 113)	Konec Periody B ^a (den 169)		Perioda C ^b (den 1765)		
	Abatacept	Abatacept	Placebo	Skupina s abataceptem v Periodě B	Skupina s placebem v Periodě B	Neodpovídající pacienti v Periodě 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
neaktivní onemocnění	nebylo hodnoceno	31	10	52	33	31

^a den 169 odhad podle předchozích hodnot (Last Observation Carried Forward - LOCF) u pacientů léčených v Periodě C

^b Jak bylo pozorováno

V Periodě C bylo ke dni 1765 zahrnuto 33 z 58 pacientů léčených abataceptem v Periodě B, 30 z 59 pacientů v Periodě B léčených placebem a 13 ze 36 pacientů v Periodě A, kteří neodpovídali na léčbu. Střední doba trvání léčby abataceptem v Periodě C byla 1815 dnů (v rozmezí 57–2 415 dnů; téměř 61 měsíců). V Periodě C bylo 102 pacientů (67 %) léčeno abataceptem nejméně 1080 dnů (~ 36 měsíců). Všichni pacienti měli alespoň 4 měsíce předchozí otevřenou léčbu abataceptem v Periodě A.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Revmatoidní artritida u dospělých

Odhad geometrického průměru (90% interval spolehlivosti) biologické dostupnosti abataceptu po subkutánním podání vzhledem k intravenóznímu podání je 78,6% (64,7%;95,6%). Průměrné (rozmezí) mezi c_{\min} a c_{\max} v ustáleném stavu zjištěné po 85 dnech léčby činilo 32,5 µg/ml (6,6 až 113,8 µg/ml, resp. 48,1 µg (9,8 až 132,4 µg/ml. Průměrné hodnoty systémové clearance (0,28 ml/h/kg), distribučního objemu (0,11 l/kg) a terminálního poločasu (14,3 dny) byly u subkutánního a intravenózního podání srovnatelné.

Byla provedena jedna studie ke stanovení účinku abataceptu podávaného subkutánně v monoterapii na imunogenicitu bez zahajovací intravenózní dávky. Pokud nebyla úvodní intravenózní dávka podána, bylo průměrné minimální koncentrace dosaženo po 2 týdnech podávání. Účinnost se během této studie ukázala v souladu se studiemi, kde byla zahajovací intravenózní dávka použita. Vliv nepodané zahajovací intravenózní dávky na nástup účinku však nebyl formálně studován.

V souladu s údaji o intravenózním podávání ukázaly populační farmakokinetické analýzy u abataceptu podávaného subkutánně pacientům s RA, že existuje trend k vyšší clearance abataceptu se zvyšující se tělesnou hmotností. Věk a pohlaví (po korekci na tělesnou hmotnost) zdánlivou clearance neovlivňovaly. Současně podávaný methotrexát, NSAID, kortikosteroidy a inhibitory TNF neovlivňovaly zdánlivou clearance abataceptu.

Psoriatická artritida u dospělých

Ve studii PsA-I byli pacienti randomizováni k intravenóznímu podávání placeba či abataceptu v dávce 3 mg/kg (3/3 mg/kg), 10 mg/kg (10/10 mg/kg), nebo ve dvou dávkách 30 mg/kg následovaných 10 mg/kg (30/10 mg/kg), v den 1, 15, 29 a poté každých 28 dní. V této studii byly koncentrace abataceptu v rovnovážném stavu závislé na dávce. Geometrický průměr (CV%) c_{\min} v den 169 byl

7,8 µg/ml (56,3 %) pro režim dávkování 3/3 mg/kg, 24,3 µg/ml (40,8 %) pro režim 10/10 mg/kg a 26,6 µg/ml (39,0 %) pro režim 30/10 mg/kg.

Ve studii PsA-II, kdy byl týdně podáván abatacept subkutánně v dávce 125 mg, koncentrace abataceptu v rovnovážném stavu bylo dosaženo v den 57 s geometrickým průměrem (CV%) c_{\min} od 22,3 (54,2 %) µg/ml v den 57 do 25,6 (47,7 %) µg/ml v den 169.

V souladu s předchozími výsledky dosaženými u RA pacientů prokázaly populační farmakokinetické analýzy abataceptu u pacientů zařazených do PsA studií, že existuje trend vyšší clearance (l/h) abataceptu se zvyšující se tělesnou hmotností.

Pediatrická populace s pJIA

Farmakokinetika abataceptu po subkutánní injekci byla hodnocena u pacientů ve věku 2 až 17 let.

Rovnovážného stavu bylo dosaženo do dne 85 po týdenním podávání subkutánního abataceptu v dávkách podle tělesné hmotnosti. Díky dávkovacímu režimu podle tělesné hmotnosti bylo dosaženo srovnatelných hodnot minimální koncentrace napříč hmotnostními a věkovými skupinami. Průměrné minimální koncentrace (rozpětí) abataceptu v den 113 byla 46,2 µg/ml (13,4 až 96,2 µg/ml), 48,0 µg/ml (22,4 až 122,1 mcg/ml), a 38,5 µg/ml (9,3 až 73,2 µg/ml) u pediatrických pacientů s pJIA s tělesnou hmotností 10 až < 25 kg, 25 až < 50 kg, resp. ≥ 50 kg.

Farmakokinetika abataceptu je podobná u dospělých pacientů s RA a pediatrických pacientů s pJIA kromě vyšší subkutánní absorpce u pacientů s pJIA. Biologická dostupnost po subkutánním podání (F) se zvýšila o 28 % a absorpční konstanta (KA) byla u pacientů s pJIA vyšší než u pacientů s RA.

V souladu s údaji o intravenózním podávání ukázaly populační farmakokinetické analýzy u abataceptu podávaného subkutánně pacientům s RA, že existuje trend k vyšší clearance abataceptu se zvyšující se tělesnou hmotností. Věk a pohlaví (po korekci na tělesnou hmotnost) zdánlivou clearance neovlivňovaly. Současně podávaný methotrexát, kortikosteroidy a NSAID neovlivňovaly zdánlivou clearance abataceptu.

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

V řadě studií *in vitro* nebyla v souvislosti s abataceptem pozorována žádná mutagenita ani klastrogenita. Ve studii karcinogenity u myši došlo ke zvýšenému výskytu maligních lymfomů a nádorů prsní žlázy (u samic). Zvýšená incidence lymfomů a nádorů prsní žlázy pozorovaná u myši léčených abataceptem může souviset se sníženou kontrolou myšního viru leukémie a myšního viru nádorů prsní žlázy v přítomnosti dlouhodobé imunomodulace. Při jednorozhodné studii toxicity na opicích cynomolgus nesouvisel abatacept s žádnou významnou toxicitou. Reverzibilní farmakologické účinky spočívaly v minimálním přechodném snížení sérového IgG a minimální až těžké lymfoidní depleci germinálních center ve slezině a/nebo lymfatických uzlinách. I přes přítomnost lymfokryptoviru, viru, o němž je známo, že působí takovéto léze u opic s potlačenou imunitou, nebyl v časovém rámci studie pozorován žádný důkaz lymfomů nebo preneoplastických morfolozických změn. Relevance těchto zjištění pro klinické využití abataceptu není známa.

U potkanů neměl abatacept žádný nežádoucí vliv na fertilitu samců ani samic. Studie embryofetálního vývoje byly s abataceptem provedeny na myších, potkanech a králících v dávkách do 20 až 30-násobku humánní dávky 10 mg/kg, přičemž nebyly zjištěny žádné nežádoucí účinky na potomstvo. U potkanů a králíků byla expozice abataceptu až 29-násobná oproti humánní expozici 10 mg/kg na základě hodnoty AUC. Bylo prokázáno, že abatacept prochází placentou u potkanů a králíků. Ve studiích prenatalního a postnatalního vývoje u potkanů nebyly zjištěny žádné negativní vlivy abataceptu na mláďata samic, jimž byl abatacept podáván v dávkách do 45 mg/kg, což představuje trojnásobek humánní expozice 10 mg/kg na základě hodnoty AUC. Při dávce 200 mg/kg, což představuje 11-násobek humánní expozice 10 mg/kg na základě hodnoty AUC, byly pozorovány omezené změny imunitní funkce (9-násobné zvýšení střední protilátkové odpovědi závislé na

T buňkách u samičích mláďat a zánět štítné žlázy u 1 samičího mláděte z 10 samčích a 10 samičích mláďat hodnocených při této dávce).

Neklinické studie týkající se užití u pediatrické populace

Studie na potkanech vystavených účinkům abataceptu ukázaly abnormality imunitního systému včetně nízkého výskytu infekcí vedoucích k úmrtí (u mláďat potkanů). Navíc byl často pozorován zánět štítné žlázy a pankreatu u mláďat i u dospělých potkanů vystavených účinkům abataceptu. U mláďat potkanů se projevila větší náchylnost k lymfocytickému zánětu štítné žlázy. Studie u dospělých myší a opic neprokázaly podobné nálezy. Je pravděpodobné, že zvýšená náchylnost k oportunním infekcím pozorovaným u mláďat potkanů je spojena s expozicí abataceptu před rozvojem paměťových odpovědí. Význam těchto výsledků na lidský organismus není znám.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Sacharóza
Poloxamer 188
Monohydrát dihydrogenfosforečnanu sodného
Hydrogenfosforečnan sodný
Voda pro injekci

6.2 Inkompatibility

Studie kompatibility nejsou k dispozici, a proto nesmí být tento léčivý přípravek mísen s jinými léčivými přípravky.

6.3 Doba použitelnosti

2 roky

6.4 Zvláštní opatření pro uchování

Uchovávejte v chladničce (2 °C – 8 °C). Chraňte před mrazem.
Uchovávejte v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před světlem.

6.5 Druh obalu a obsah balení

ORENCIA 50 mg injekční roztok v předplněné injekční stříkačce

Jedna předplněná stříkačka o obsahu 0,4 ml (sklo třídy I) s automatickým bezpečnostním chráničem jehly a protaženým lemlem (bílý píst).
Balení se 4 předplněnými injekčními stříkačkami s chráničem jehly.

ORENCIA 87,5 mg injekční roztok v předplněné injekční stříkačce

Jedna předplněná stříkačka o obsahu 0,85 ml (sklo třídy I) s automatickým bezpečnostním chráničem jehly a protaženým lemlem (světle modrý píst).
Balení se 4 předplněnými injekčními stříkačkami s chráničem jehly.

ORENCIA 125 mg injekční roztok v předplněné injekční stříkačce

Jedna předplněná stříkačka o obsahu 1 ml (sklo třídy I) s automatickým bezpečnostním chráničem jehly a protaženým lemlem (oranžový píst).
Balení po 1 nebo 4 předplněných stříkačkách a vícečetné balení obsahující 12 předplněných stříkaček (3 balení po 4).

Balení po 1, 3 nebo 4 předplněných stříkačkách s chráničem jehly a vícečetné balení obsahující 12 předplněných stříkaček s chráničem jehly (3 balení po 4).

Stříkačka ze skla třídy I má bromobutylem potaženou zátku a připevněnou jehlu z nerezové oceli chráněnou tvrdým krytem.

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a pro zacházení s ním

Léčivý přípravek je určen pouze pro jednorázové použití. Po vyjmutí z chladničky je třeba nechat předplněnou stříkačku dosáhnout během 30 minut pokojové teploty, a potom přípravek ORENCIA aplikovat. Se stříkačkou se nesmí třepat.

Veškerý nepoužitý léčivý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

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

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLA

EU/1/07/389/004-010
EU/1/07/389/013-14

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 21. května 2007
Datum posledního prodloužení: 21. května 2012

10. DATUM REVIZE TEXTU

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky <http://www.ema.europa.eu>.

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

ORENCIA 125 mg injekční roztok v předplněném peru

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jedno předplněné pero obsahuje abataceptum 125 mg v 1 ml.

Abatacept je fúzní protein vytvořený rekombinantní DNA technologií z vaječnickových buněk křečička.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Injekční roztok (injekce) v předplněném peru (ClickJect).

Roztok je čirý, bezbarvý až bledě žlutý s pH 6,8 až 7,4.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Revmatoidní artritida

ORENCIA je v kombinaci s methotrexátem indikována k:

- léčbě středně těžké až těžké aktivní revmatoidní artritidy (RA) u dospělých pacientů, kteří dostatečně neodpovídali na předchozí léčbu jedním nebo více nemoc modifikujícími antirevmatickými léky (DMARDs - disease-modifying anti-rheumatic drugs) včetně methotrexátu (MTX) anebo inhibitoru tumor nekrotizujícího faktoru (TNF).
- léčbě vysoce aktivní a progredující choroby u dospělých pacientů s revmatoidní artritidou bez předchozí léčby methotrexátem.

Při kombinované léčbě abataceptem a methotrexátem bylo prokázáno snížení progresu poškození kloubů a zlepšení fyzické funkce.

Psoriatická artritida

ORENCIA je samostatně nebo v kombinaci s methotrexátem (MTX) indikována k léčbě aktivní psoriatické artritidy (PsA) u dospělých pacientů, u kterých byla odpověď na předchozí terapii nemoc modifikujícími antirevmatiky (DMARD) včetně MTX nedostatečná a jejichž stav nevyžaduje přídatnou systémovou léčbu psoriatických kožních lézí.

4.2 Dávkování a způsob podání

Léčbu zahajuje a řídí specialista s praxí v diagnostice a léčbě revmatoidní artritidy.

Jestliže se odpověď na abatacept nedostaví během 6 měsíců od zahájení léčby, je třeba zvážit pokračování léčby (viz bod 5.1).

Dávkování

Revmatoidní artritida

Dospělí

Léčba přípravkem ORENCIA subkutánně (s.c.) může, ale nemusí, být zahájena úvodní dávkou podávanou intravenózně (i.v.). ORENCIA s.c. se podává jednou týdně v dávce 125 mg subkutánní injekcí, bez ohledu na hmotnost (viz bod 5.1). Je-li léčba zahájena intravenózní infuzí (úvodní dávka podávaná intravenózně před subkutánním podáváním), první dávka 125 mg abataceptu subkutánně má být podána do 24 hodin poté, co byl podán abatacept intravenózně, pak následuje subkutánní injekce 125 mg abataceptu jednou týdně (aplikace úvodní intravenózní dávky viz ORENCIA 250 mg prášek pro koncentrát pro infuzní roztok, bod 4.2).

Pacientům přecházejícím z intravenózního podávání přípravku ORENCIA na subkutánní podáváme první subkutánní dávku namísto následující plánované intravenózní.

Při použití v kombinaci s jinými DMARD, kortikosteroidy, salicyláty, nesteroidními antirevmatiky (NSAID) nebo analgetiky není třeba dávkování upravovat.

Psoriatická artritida

Dospělí

Přípravek ORENCIA se podává jednou týdně v dávce 125 mg subkutánní (s.c.) injekcí bez nutnosti intravenózní (i.v.) nasycovací dávky.

Pacientům přecházejícím z léčby intravenózně podávaným přípravkem ORENCIA na subkutánní podávání má být první subkutánní dávka podána místo následující plánované intravenózní dávky.

Vynechaná dávka

Pokud pacient vynechá injekci přípravku ORENCIA a dojde k tomu do 3 dnů od plánovaného data podání, je třeba ho instruovat, aby si aplikoval opomenutou dávku okamžitě a dále dodržoval původní týdenní dávkování. Pokud už od vynechané dávky uplynuly více než 3 dny, je třeba o termínu příští dávky pacienta rozhodnout po lékařském posouzení (stav pacienta, aktivita onemocnění apod.).

Zvláštní skupiny pacientů

Starší pacienti

Úprava dávkování není potřebná (viz bod 4.4).

Porucha funkce ledvin a jater

ORENCIA nebyla u těchto skupin pacientů studována. Nelze podat žádné doporučení k úpravě dávkování.

Pediatrická populace

Bezpečnost a účinnost subkutánního podání přípravku ORENCIA injekční roztok v předplněném peru u dětí ve věku do 18 let nebyla dosud stanovena. Nejsou dostupné žádné údaje.

ORENCIA prášek pro koncentrát pro infuzní roztok je k dispozici pro pediatrické pacienty ve věku 6 let a starší k léčbě pJIA (viz souhrn údajů o přípravku pro přípravek ORENCIA prášek pro koncentrát pro infuzní roztok).

ORENCIA injekční roztok v předplněné injekční stříkačce k subkutánnímu podání je k dispozici pro pediatrické pacienty ve věku 2 roky a starší k léčbě pJIA (viz souhrn údajů o přípravku pro přípravek ORENCIA injekční roztok v předplněné injekční stříkačce).

Způsob podání

K subkutánnímu podání.

ORENCIA je určena k podávání pod vedením zdravotnického pracovníka. Po vhodném zausení v technice podávání subkutánní injekce může pacient provádět aplikaci sám, pokud to lékař/zdravotnický pracovník uzná za vhodné.

Podává se úplný obsah (1 ml) předplněného pera, a to pouze jako subkutánní injekce. Místo aplikace je třeba střídat a nikdy by se injekce neměla aplikovat na oblast kůže, která je citlivá, poraněná, zarudlá nebo ztvrdlá.

Podrobné pokyny pro přípravu a podání přípravku ORENCIA v předplněném peru jsou uvedeny v příbalové informaci a v „Důležitých pokynech pro použití“. Pokyny k přípravě léčivého přípravku před podáním viz bod 6.6.

4.3 Kontraindikace

Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku tohoto přípravku uvedenou v bodě 6.1.

Těžké a nekontrolované infekce, jako jsou sepse a oportunní infekce (viz bod 4.4).

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Kombinace s TNF-inhibitory

Zkušenosti s používáním abataceptu v kombinaci s inhibitory TNF jsou omezené (viz bod 5.1). V placebem kontrolovaných klinických studiích se u pacientů, kteří užívali inhibitory TNF s abataceptem ve srovnání s pacienty léčenými inhibitory TNF a placebem, zvýšil celkový výskyt infekcí a výskyt vážných infekcí (viz bod 4.5). Používání abataceptu v kombinaci s inhibitory TNF se nedoporučuje.

Při přechodu z terapie inhibitory TNF na léčbu přípravkem ORENCIA je třeba u pacientů sledovat známky infekce (viz bod 5.1, studie VII).

Alergické reakce

Alergické reakce byly v klinických studiích při podání abataceptu hlášeny méně často, pokud nešlo o pacienty, kteří potřebovali premedikaci na prevenci alergických reakcí (viz bod 4.8). Po první infuzi se mohou vyskytnout anafylaktické nebo anafylaktoidní reakce, které mohou být život ohrožující. Při postmarketingovém používání byl hlášen případ fatální anafylaxe po první infuzi přípravku ORENCIA. Jestliže se objeví závažná alergická nebo anafylaktická reakce, je třeba léčbu přípravkem ORENCIA (intravenózním nebo subkutánním) okamžitě přerušit, zahájit vhodnou terapii a užívání přípravku ORENCIA trvale ukončit (viz bod 4.8).

Vliv na imunitní systém

Léčivé přípravky ovlivňující imunitní systém včetně přípravku ORENCIA mohou ovlivnit obranyschopnost příjemce proti infekcím a malignitám a rovněž mohou ovlivnit reakci na očkování.

Podávání přípravku ORENCIA souběžně s biologickými imunosupresivními nebo imunomodulačními látkami by mohlo zesílit vliv abataceptu na imunitní systém (viz bod 4.5).

Infekce

V souvislosti s abataceptem byly hlášeny závažné infekce, včetně sepse a pneumonie (viz bod 4.8). Některé z těchto infekcí byly fatální. Mnohé ze závažných infekcí se objevily u pacientů souběžně užívajících imunosupresivní léčbu, která je navíc k jejich základnímu onemocnění může predisponovat k infekcím. Léčba přípravkem ORENCIA nemá být zahajována u pacientů s aktivní infekcí, dokud nebude infekce zvládnuta. Lékař musí pečlivě zvážit podávání přípravku ORENCIA pacientům, kteří mají v anamnéze recidivující infekce nebo jejichž zdravotní stav je predisponuje k infekcím. Pacienty,

u nichž se vyskytne nová infekce v průběhu léčby přípravkem ORENCIA, je třeba pečlivě monitorovat. Jestliže se u pacienta rozvine těžká infekce, je třeba podávání přípravku ORENCIA ukončit.

V pivotních studiích kontrolovaných placebem nebyl pozorován zvýšený výskyt tuberkulózy; avšak všichni pacienti léčení přípravkem ORENCIA byli na tuberkulózu vyšetřeni. Bezpečnost přípravku ORENCIA u osob s latentní tuberkulózou není známa. Tuberkulóza byla u pacientů užívajících přípravek ORENCIA hlášena (viz bod 4.8). Před zahájením léčby přípravkem ORENCIA je třeba pacienty vyšetřit na latentní tuberkulózu. Rovněž je třeba vzít v úvahu dostupná zdravotnická doporučení.

Antirevmatická terapie je spojena s reaktivací hepatitidy B. Proto je nutné před zahájením léčby přípravkem ORENCIA provést vyšetření na virovou hepatitidu v souladu s vydanými pokyny.

Léčba imunosupresivními léky, jako je ORENCIA, může být spojena s progresivní multifokální leukoencefalopatií (PML). Jestliže se během léčby přípravkem ORENCIA objeví neurologické příznaky budící dojem PML, je třeba přerušit léčbu přípravkem ORENCIA a zahájit vhodné diagnostické opatření.

Malignity

V klinických studiích kontrolovaných placebem byl výskyt malignit ve skupině léčené abataceptem 1,2 % a ve skupině léčené placebem 0,9 % (viz bod 4.8). Do těchto klinických studií nebyli zařazeni pacienti se známými malignitami. Ve studiích karcinogenity na myších byl zaznamenán zvýšený výskyt lymfomů a tumorů prsních žláz. Klinický význam tohoto pozorování není znám (viz bod 5.3). Potenciální role abataceptu při rozvoji malignit včetně lymfomů není u lidí známa. U pacientů užívajících přípravek ORENCIA byly hlášeny nemelanomové karcinomy kůže (viz bod 4.8). U všech pacientů, zvláště u těch s rizikovými faktory pro vznik rakoviny kůže, se doporučuje pravidelné vyšetření kůže

Vakcinace

Pacienti léčení přípravkem ORENCIA mohou podstupovat očkování s výjimkou použití živých očkovacích látek. Živé vakcíny se po dobu léčby abataceptem a 3 měsíce po jejím ukončení nemají podávat. Léčivé přípravky ovlivňující imunitní systém včetně abataceptu mohou snížit účinnost některých imunizací.

Starší pacienti

V klinických studiích kontrolovaných placebem byl abatacept intravenózně podáván celkem 404 pacientům starším 65 let, z nichž 67 bylo starších 75 let. Celkem 270 pacientů ve věku 65 let a starších, včetně 46 ve věku 75 a starších, užívalo abatacept subkutánně v kontrolovaných klinických studiích. Výskyt závažných infekcí a malignit v porovnání s placebem byl u pacientů nad 65 let léčených intravenózním abataceptem vyšší než u pacientů do 65 let. Obdobně byl výskyt závažných infekcí a malignit vyšší u pacientů nad 65 než u pacientů do 65 let i při léčbě abataceptem podávaným subkutánně. Protože u starších osob je výskyt infekcí a malignit obecně vyšší, je při léčbě starších pacientů potřebná opatrnost (viz bod 4.8).

Autoimunitní procesy

Existuje teoretická možnost, že by léčba abataceptem mohla zvyšovat riziko autoimunitních procesů u dospělých, například zhoršení roztroušené sklerózy. V klinických studiích kontrolovaných placebem nevedla léčba abataceptem v porovnání s placebem k zvýšené tvorbě autoprotilátek, jako jsou antinukleární a anti-dsDNA protilátky (viz body 4.8 a 5.3).

Pacienti na dietě s nízkým obsahem soli

Tento léčivý přípravek obsahuje 0,014 mmol (neboli 0,322 mg) sodíku v předplněném peru, to znamená, že je v podstatě „bez sodíku“.

Sledovatelnost

Za účelem zlepšení sledovatelnosti léčivých přípravků mají být název a číslo šarže podávaného přípravku přesně zaznamenány.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Kombinace s inhibitory TNF

Zkušenosti s používáním abataceptu v kombinaci s inhibitory TNF jsou omezené (viz bod 5.1). Zatímco inhibitory TNF neovlivnily v placebem kontrolovaných klinických studiích clearance abataceptu, u pacientů, jimž byl souběžně podáván abatacept a inhibitory TNF, byl vyšší výskyt infekcí a závažných infekcí než u pacientů, kteří byli léčeni pouze inhibitory TNF. Souběžná terapie abataceptem a inhibitorem TNF se proto nedoporučuje.

Kombinace s jinými léčivými přípravky

V populačních farmakokinetických analýzách nebyl zjištěn žádný vliv methotrexátu, NSAID a kortikosteroidů na clearance abataceptu (viz bod 5.2).

Při používání abataceptu v kombinaci se sulfasalazinem, hydroxychlorochinem nebo leflunomidem nebyly zjištěny žádné větší bezpečnostní problémy.

Kombinace s jinými léčivými přípravky ovlivňujícími imunitní systém a kombinace s vakcínami

Podávání abataceptu souběžně s biologickými imunosupresivními nebo imunomodulačními látkami by mohlo zesílit vliv abataceptu na imunitní systém. Nejsou k dispozici dostatečné důkazy pro hodnocení bezpečnosti a účinnosti abataceptu v kombinaci s anakinrou nebo rituximabem (viz bod 4.4).

Vakcinace

Živé vakcíny se po dobu léčby abataceptem a 3 měsíce po jejím ukončení nemají podávat. Nejsou k dispozici žádné údaje o sekundárním přenosu infekce z osob očkovaných živými vakcínami na pacienty užívající abatacept. Léčivé přípravky ovlivňující imunitní systém včetně abataceptu mohou snížit účinnost některých imunizací (viz body 4.4 a 4.6).

Výsledky studií zkoumajících účinek abataceptu na protilátkovou odpověď na očkování u zdravých dobrovolníků jakož i protilátkovou odpověď na vakcíny proti chřipce a pneumokokům u pacientů s revmatoidní artritidou naznačují, že abatacept může snižovat účinnost imunitní odpovědi, ale neinhibuje významně schopnost rozvoje klinicky významné nebo pozitivní imunitní odpovědi.

Abatacept byl hodnocen v otevřené studii u pacientů s revmatoidní artritidou, kterým byla podána 23valentní pneumokoková vakcína. Po podání pneumokokové vakcíny, bylo 62 ze 112 pacientů léčených abataceptem schopno reagovat odpovídající imunitní odpovědí, která představovala alespoň 2násobný nárůst titru protilátek proti polysacharidové pneumokokové vakcíně.

Abatacept byl rovněž hodnocen v otevřené studii u pacientů s revmatoidní artritidou, kterým byla podána trivalentní vakcína proti chřipce. Po podání chřipkové vakcíny bylo 73 ze 119 pacientů léčených abataceptem, kteří nedosahovali na začátku studie ochranných hladin protilátek, schopno reagovat odpovídající imunitní odpovědí, která představovala alespoň 4násobný nárůst titru protilátek proti trivalentní chřipkové vakcíně.

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Těhotenství a ženy ve fertilním věku

Adekvátní údaje o podávání abataceptu těhotným ženám nejsou k dispozici. V preklinických studiích embryo-fetálního vývoje nebyly pozorovány žádné nežádoucí účinky při dávkách až do 29násobku humánní dávky 10 mg/kg na základě AUC. Ve studiích prenatalního a postnatalního vývoje u potkanů byly pozorovány omezené změny v imunitní funkci při dávce rovnající se 11násobku humánní dávky 10 mg/kg na základě hodnoty AUC (viz bod 5.3).

ORENCIA se nemá podávat během těhotenství, pokud klinický stav ženy léčbu abataceptem nevyžaduje.

Ženy ve fertilním věku musí během léčby a ještě 14 týdnů po poslední dávce abataceptu používat účinnou antikoncepci.

Abatacept může přecházet přes placentu do séra dětí narozených ženám léčených abataceptem v průběhu těhotenství. V důsledku toho mohou být tyto děti vystaveny zvýšenému riziku infekce. Bezpečnost podání živých vakcín kojencům vystavených abataceptu *in utero* není známa. Podávání živých vakcín kojencům vystavených abataceptu *in utero* se nedoporučuje po dobu 14 týdnů po poslední dávce abataceptu užití matkou během těhotenství.

Kojení

Bylo prokázáno, že abatacept se vyskytuje v mateřském mléku potkanů.

Není známo, zda se abatacept vylučuje do lidského mateřského mléka.

Riziko pro novorozence/kojence nelze vyloučit.

Kojení má být přerušeno během léčby přípravkem ORENCIA a ještě po dobu 14 týdnů po poslední dávce abataceptu.

Fertilita

Nebyly prováděny formální studie možného vlivu abataceptu na lidskou fertilitu.

U potkanů neměl abatacept žádné nežádoucí účinky na plodnost samců nebo samic (viz bod 5.3).

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Vzhledem k mechanismu účinku se u abataceptu nepředpokládá žádný nebo pouze zanedbatelný vliv na schopnost řídit nebo obsluhovat stroje. Nicméně u pacientů léčených přípravkem ORENCIA byly jako časté, resp. méně časté nežádoucí účinky hlášeny závratě a snížená zraková ostrost. Pacienti, u nichž se tyto příznaky projeví, by se měli řízení a obsluze strojů vyhnout.

4.8 Nežádoucí účinky

Souhrn bezpečnostního profilu u revmatoidní artritidy

Abatacept byl studován u pacientů s aktivní revmatoidní artritidou v placebem kontrolovaných klinických studiích (2 653 pacientů ve skupině s abataceptem, 1 485 ve skupině s placebem).

V placebem kontrolovaných klinických studiích s abataceptem byly nežádoucí účinky (AR) hlášeny u 49,4 % pacientů léčených abataceptem a u 45,8 % pacientů léčených placebem. Mezi nejčastěji hlášené nežádoucí účinky ($\geq 5\%$) ve skupině pacientů léčených abataceptem patřily bolesti hlavy, nauzea a infekce horních cest dýchacích (včetně sinusitidy). Procento pacientů, kteří přerušili léčbu

v důsledku nežádoucích účinků, bylo 3,0 % ve skupině pacientů léčených abataceptem a 2,0 % ve skupině pacientů léčených placebem.

Tabulkový souhrn nežádoucích účinků

V tabulce č.1 jsou uvedeny nežádoucí účinky pozorované v klinických zkouškách a postmarketingovém používání, seřazené podle třídy systémových orgánů a četnosti s použitím následujících kategorií: velmi časté ($\geq 1/10$); časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$); méně časté ($\geq 1/1\ 000$ až $< 1/100$); vzácné ($\geq 1/10\ 000$ až $< 1/1\ 000$); velmi vzácné ($< 1/10\ 000$). V každé skupině četností jsou nežádoucí účinky seřazeny podle klesající závažnosti.

Tabulka č.1: Nežádoucí účinky

Infekce a infestace	Velmi časté	Infekce horních cest dýchacích (včetně tracheitidy, nasofaryngitidy a sinusitidy)
	Časté	Infekce dolních cest dýchacích (včetně bronchitidy), infekce močových cest, herpetické infekce (včetně herpes simplex, orálního herpes a pásového oparu), pneumonie, chřipka
	Méně časté	Infekce zubů, onychomykóza, sepse, muskuloskeletální infekce, kožní absces, pyelonefritida, rinitida, infekce ucha
	Vzácné	Tuberkulóza, bakteriémie, gastrointestinální infekce, zánětlivé onemocnění malé pánve
Novotvary benigní, maligní a blíže neurčené (zahrnující cysty a polypy)	Méně časté	Bazocelulární karcinom, kožní papilom
	Vzácné	Lymfom, maligní plicní neoplasma, skvamocelulární karcinom
Poruchy krve a lymfatického systému	Méně časté	Trombocytopenie, leukopenie
Poruchy imunitního systému	Méně časté	Přecitlivělost
Psychiatrické poruchy	Méně časté	Deprese, úzkost, poruchy spánku (včetně nespavosti)
Poruchy nervového systému	Časté	Bolesti hlavy, závratě
	Méně časté	Migréna, parestezie
Poruchy oka	Méně časté	Konjunktivitida, suché oko, snížená zraková ostrost
Poruchy ucha a labyrintu	Méně časté	Vertigo
Srdeční poruchy	Méně časté	Palpitace, tachykardie, bradykardie

Cévní poruchy	Časté	Hypertenze, zvýšení krevního tlaku
	Méně časté	Hypotenze, návaly horka, zrudnutí, vaskulitida, snížení krevního tlaku
Respirační, hrudní a mediastinální poruchy	Časté	Kašel
	Méně časté	Exacerbace chronické obstrukční plicní nemoci, bronchospasmus, sípot, dušnost, pocit přiškrcení v hrdle
Gastrointestinální poruchy	Časté	Bolesti břicha, průjem, nauzea, dyspepsie, vřed v ústech, aftózní stomatitida, zvracení
	Méně časté	Gastritida
Poruchy jater a žlučových cest	Časté	Abnormální výsledky jaterních testů (včetně zvýšených hodnot transamináz)
Poruchy kůže a podkožní tkáň	Časté	Exantém (včetně dermatitidy),
	Méně časté	Zvýšená tendence vzniku modřin, suchá kůže, alopecie, pruritus, kopřivka, psoriáza, akné, erytém, hyperhidróza
Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáň	Méně časté	Bolesti kloubů, bolesti v končetinách
Poruchy reprodukčního systému a prsu	Méně časté	Amenorea, menorrhagie
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace	Časté	Únava, slabost, lokální reakce v místě injekce, systémové reakce související s injekcí*
	Méně časté	Onemocnění podobající se chřipce, nárůst tělesné hmotnosti

*(např. svědění, pocit přiškrcení v hrdle, dušnost)

Popis vybraných nežádoucích účinků

Infekce

V placebem kontrolovaných klinických studiích s abataceptem byly infekce, jejichž vznik bylo alespoň možné spojovat s léčbou, hlášeny u 22,7 % pacientů léčených abataceptem a u 20,5 % pacientů léčených placebem.

Vážné infekce, jejichž vznik bylo alespoň možné spojovat s léčbou, byly hlášeny u 1,5 % pacientů léčených abataceptem a u 1,1 % pacientů léčených placebem. Typy závažných infekcí byly u skupin léčených abataceptem a placebem podobné (viz bod 4.4).

Incidence (95% CI) závažných infekcí ve dvojité zaslepených studiích na 100 pacient-roků byla 3,0 (2,3; 3,8) ve skupině pacientů léčených abataceptem a 2,3 (1,5; 3,3) ve skupině pacientů léčených placebem.

V dvojité zaslepených a otevřených klinických studiích u 7 044 pacientů léčených abataceptem během 20 510 pacient-roků byla incidence závažných infekcí 2,4 na 100 pacient-roků a incidence v ročním průměru byla stabilní.

Malignity

V placebem kontrolovaných klinických studiích s abataceptem byly malignity hlášeny u 1,2 % (31/2 653) pacientů léčených abataceptem a u 0,9 % (14/1 485) pacientů léčených placebem. Hodnota incidence malignit byla 1,3 (0,9; 1,9) na 100 pacient-roků ve skupině pacientů léčených abataceptem a 1,1 (0,6; 1,9) na 100 pacient-roků ve skupině pacientů léčených placebem.

Během prodlouženého období sledování byl u 7 044 pacientů léčených abataceptem v průběhu 21 011 pacientoroků (z nichž více než 1 000 bylo léčeno abataceptem více než 5 let) výskyt malignit 1,2 (1,1;1,4) na 100 pacientoroků a incidence v ročním průměru byla stabilní.

Nejčastěji hlášenou malignitou v placebem kontrolovaných klinických studiích byla nemelanomový karcinom kůže s frekvencí výskytu 0,6 (0,3; 1,0) na 100 pacient-roků ve skupině pacientů léčených abataceptem a 0,4 (0,1; 0,9) na 100 pacient-roků ve skupině pacientů léčených placebem a 0,5 (0,4; 0,6) na 100 pacient-roků během prodlouženého sledovacího období.

Nejčastěji hlášeným orgánovým nádorem v placebem kontrolovaných klinických studiích byl karcinom plic (0, 12 (0,05; 0,43) na 100 pacientoroků ve skupině pacientů léčených abataceptem, 0 ve skupině pacientů léčených placebem a 0,12 (0,08; 0,17) na 100 pacient-roků během prodlouženého sledovacího období. Nejčastěji hlášenou hematologickou malignitou byl lymfom s výskytem 0,04 (0; 0,24) na 100 pacient-roků ve skupině pacientů léčených abataceptem a 0 ve skupině pacientů léčených placebem a 0,06 (0,03; 0,1) na 100 pacient-roků během prodlouženého sledovacího období.

Nežádoucí účinky u pacientů s chronickou obstrukční plicní nemocí (CHOPN)

Ve studii IV bylo 37 pacientů s CHOPN léčených intravenózně abataceptem a 17 pacientů léčených placebem. U pacientů s CHOPN léčených abataceptem se nežádoucí účinky vyskytovaly častěji než u pacientů léčených placebem (51,4 % oproti 47,1 %). Respirační poruchy se vyskytovaly častěji u pacientů léčených abataceptem než u pacientů léčených placebem (10,8 % oproti 5,9 %); mezi tyto poruchy patřila exacerbace CHOPN a dušnost. K vážné nežádoucí reakci došlo u pacientů s CHOPN ve větším procentu ve skupině pacientů léčených abataceptem než ve skupině léčené placebem (5,4 % oproti 0 %); včetně exacerbace CHOPN (1 z 37 pacientů [2,7 %]) a bronchitidy (1 z 37 pacientů [2,7 %]).

Autoimunitní procesy

V porovnání s placebem terapie abataceptem nevedla k vyšší tvorbě autoprotilátek, tj. antinukleárních a anti-dsDNA protilátek.

Výskyt autoimunitních onemocnění ve skupině pacientů léčených abataceptem během dvojité zaslepeného období byl 8,8 (7,6; 10,1) na 100 osobo-roků expozice a ve skupině pacientů léčených placebem byl 9,6 (7,9; 11,5) na 100 osobo-roků expozice. Incidence ve skupině pacientů léčených abataceptem byl 3,8 na 100 osobo-roků v prodlouženém sledovacím období. Nejčastěji hlášenými s autoimunitou souvisejícími onemocněními, jinými než byly sledované indikace, během prodlouženého sledovacího období byly psoriáza, revmatoidní uzly a Sjogrenův syndrom.

Imunogenicita u dospělých léčených abataceptem intravenózně

U 3 985 pacientů s revmatoidní artritidou léčených abataceptem po dobu až 8 let byly protilátky proti molekule abataceptu hodnoceny metodou ELISA. U 187 z 3 877 (4,8 %) pacientů se po dobu léčby vyvinuly antiabataceptové protilátky. U pacientů, u nichž byly antiabataceptové protilátky hodnoceny po ukončení léčby abataceptem (> 42 dnů po poslední dávce), bylo 103 z 1 888 (5,5 %) pacientů séropozitivních.

U vzorků s potvrzenou vazebnou aktivitou na CTLA-4 byla hodnocena přítomnost neutralizačních protilátek. Neutralizační aktivita byla signifikantně prokázána u 22 ze 48 hodnocených pacientů. Potenciální klinický význam vzniku neutralizačních protilátek není znám.

Celkově nebyla zjištěna žádná zjevná korelace mezi tvorbou protilátek a klinickou odpovědí nebo nežádoucími účinky. Avšak počet pacientů, u nichž se protilátky vyvinuly, byl příliš malý, aby bylo možné provést definitivní hodnocení. Protože imunogenetické analýzy jsou specifické pro daný přípravek, srovnávání údajů o výskytu protilátek s údaji získanými u jiných přípravků není vhodné.

Imunogenicita u dospělých léčených abataceptem subkutánně

Studie SC-I srovnávala imunogenicitu abataceptu po subkutánním nebo intravenózním podání za použití metody ELISA. Během zahajovacího dvojité zaslepeného 6měsíčního období (krátké období) byl celkový výskyt imunogenicity abataceptu 1,1 % (8/725) a 2,3 % (16/710) ve skupině se subkutánním, resp. intravenózním podáním. Míra imunogenicity je v souladu s předchozími zkušenostmi a nebyl nalezen žádný vliv imunogenicity na farmakokinetiku, bezpečnost a účinnost.

Imunogenicita abataceptu po dlouhodobém subkutánním podávání byla hodnocena novou metodou elektrochemiluminescence (ECL). Srovnávání výskytu mezi různými metodami není vhodné, protože ECL metoda byla vyvinuta jako citlivější a méně závislá na léku než původní metoda ELISA. Kumulativní výskyt imunogenicity abataceptu s alespoň jedním pozitivním vzorkem v krátkém i dlouhém období stanovený metodou ECL činil 15,7 % (215/1369), pokud byl abatacept podáván s průměrnou dobou expozice 48,8 měsíce, a 17,3 % (194/1121) pokud byl vysazen (> 21 až 168 dnů po poslední dávce). Incidence expozice (vyjádřená na 100 osob za rok) zůstala po dobu trvání léčby stabilní.

V souladu s předchozími zkušenostmi byly titry a přetrvávání odpovědi na protilátky celkově nízké a nestoupaly během pokračujícího podávání (6,8 % pacientů bylo séropozitivní při dvou po sobě následujících návštěvách) a nebyla ani žádná zjevná souvislost mezi tvorbou protilátek a klinickou odpovědí, nežádoucími účinky nebo farmakokinetikou.

Ve studii SC-III byl během dvojité zaslepené 12měsíční léčby pozorován podobný výskyt imunogenicity u pacientů ve skupině abatacept + MTX a ve skupině monoterapie abataceptem (2,9 % (3/103), resp. 5,0 % (5/101)). Stejně jako ve studii SC-I neměla imunogenicita žádný vliv na bezpečnost nebo účinnost.

Imunogenicita a bezpečnost abataceptu po vysazení a znovuzahájení léčby

V subkutánním programu byla provedena studie zkoumající účinek vysazení (na 3 měsíce) a znovuzahájení léčby abataceptem subkutánně na imunogenicitu. Po vysazení subkutánní léčby abataceptem byla zvýšená míra imunogenicity v souladu se zkušenostmi získanými po vysazení abataceptu podávaného intravenózně. Po znovuzahájení léčby se neobjevily žádné reakce na injekci ani jiné bezpečnostní problémy u pacientů, kterým byla subkutánní léčba vysazena po dobu až 3 měsíců ve srovnání s těmi, kteří byli subkutánně léčeni dále, a to bez ohledu na to, zda bylo opětovné nasazení provedeno s počáteční intravenózní dávkou nebo bez ní. Bezpečnost pozorovaná v léčebném rameni se znovuzahájenou léčbou bez počáteční intravenózní dávky byla v souladu s tím, co bylo pozorováno v dalších studiích.

Ve studii SC-III byl pozorován zvýšený výskyt imunogenicity u pacientů testovaných během 6měsíčního období úplného vysazení léčby ve skupinách abatacept+MTX a monoterapie abataceptem (37,7 % [29/77], resp. 44,1 % [27/59]) s obecně nízkými titry protilátkové odpovědi. Nebyl zjištěn žádný klinický dopad této protilátkové odpovědi ani žádné bezpečnostní problémy po opětovném zahájení léčby abataceptem.

Reakce na podání injekce u dospělých pacientů léčených abataceptem subkutánně

Studie SC-I srovnávala bezpečnost včetně reakcí v místě injekce po podání abataceptu subkutánně a intravenózně. Celkový výskyt reakcí v místě injekce byl 2,6 % (19/736) a 2,5 % (18/721) ve skupině subkutánně podávaného abataceptu, resp. ve skupině subkutánně podávaného placeba (intravenózně podávaného abataceptu). Všechny reakce v místě injekce byly popsány jako mírné až středně závažné (hematom, svědění nebo erytém) a obecně nevyžadovaly ukončení léčby. Během prodlouženého sledovacího období, do kterého byly zahrnuti všichni pacienti léčení abataceptem ze 7 SC klinických studií, byl výskyt reakcí na podání injekce 4,6 % (116/2 538) při míře výskytu 1,32 na 100

osobo-roků. Po použití přípravku ORENCIA subkutánně byla zaznamenána postmarketingová hlášení systémových reakcí souvisejících s injekcí (např. svědění, pocit přiškrčení v hrdle, dušnost).

Bezpečnostní informace týkající se farmakologické třídy

Abatacept je první selektivní kostimulační modulátor. Informace o jeho relativní bezpečnosti v klinických studiích v porovnání s infliximabem jsou shrnuty v bodu 5.1.

Souhrn bezpečnostního profilu u psoriatické artritidy

Abatacept byl studován u pacientů s aktivní psoriatickou artritidou ve dvou placebem kontrolovaných klinických studiích (341 pacientů s abataceptem, 253 pacientů s placebem) (viz bod 5.1). Během 24týdenní placebem kontrolované fáze ve větší studii PsA-II, byl podíl pacientů s nežádoucími účinky podobný ve skupinách abataceptu a placeba (15,5 %, resp. 11,4 %). Žádné nežádoucí účinky se během 24týdenní placebem kontrolované fáze v žádné ze skupin nevyskytly s frekvencí ≥ 2 %. Celkový bezpečnostní profil byl u studií PsA-I a PsA-II srovnatelný a konzistentní s bezpečnostním profilem u revmatoidní artritidy (tabulka 1).

Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky prostřednictvím národního systému hlášení nežádoucích účinků uvedeného v [Dodatku V](#).

4.9 Předávkování

Intravenózně byly podány dávky až do 50 mg/kg bez zjevného toxického účinku. Při předávkování se doporučuje sledovat u pacienta případné známky či symptomy nežádoucích reakcí a zahájit vhodnou symptomatickou léčbu.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Imunosupresivum, selektivní imunosupresivum, ATC kód: L04AA24

Abatacept je fúzní protein skládající se z extracelulární domény humánního cytotoxického antigenu 4 souvisejícího s T-lymfocytem (CTLA-4) navázaného na modifikovanou Fc část humánního imunoglobulinu G1 (IgG1). Abatacept je vytvořen rekombinantní DNA technologií na vaječnickových buňkách křečka.

Mechanismus účinku

Abatacept selektivně moduluje klíčový kostimulační signál potřebný pro plnou aktivaci T lymfocytů exprimujících CD28. Plná aktivace T lymfocytů vyžaduje dva signály předané buňkami, které jsou nositeli antigenu (APC = antigen presenting cell): rozpoznání specifického antigenu receptorem T buněk (signál 1) a druhý, kostimulační signál. Hlavní kostimulační dráha zahrnuje navázání molekul CD80 a CD86, přítomných na povrchu buněk prezentujících antigen, na receptor CD28 na T lymfocytech (signál 2). Abatacept selektivně inhibuje tuto kostimulační dráhu specifickým navázáním na CD80 a CD86. Studie naznačují, že odpověď naivních T lymfocytů je ovlivněna abataceptem více než odpověď paměťových T lymfocytů.

Studie *in vitro* a studie na zvířecích modelech prokázaly, že abatacept moduluje protilátkovou odpověď závislou na T lymfocytech a zánět. *In vitro* abatacept zeslabuje aktivaci humánních T lymfocytů, měřeno nižší proliferací a produkcí cytokinu. Abatacept snižuje tvorbu antigen-specifického TNF α , interferonu- γ a interleukinu-2 v T lymfocytech.

Farmakodynamické účinky

U abataceptu bylo pozorováno na dávce závislé snížení sérové hladiny receptoru rozpustného interleukinu-2, markeru aktivace T lymfocytů; sérového interleukinu-6, produktu aktivovaných synoviálních makrofágů a synoviocytů podobných fibroblastům při revmatoidní artritidě; revmatoidního faktoru, autoprotilátky produkované plazmatickými buňkami; a C-reaktivního proteinu, reaktantu akutní fáze zánětu. Kromě toho se snížily sérové hladiny matrix metaloproteinázy-3, která vyvolává destrukci chrupavky a remodelaci tkáně. Rovněž bylo pozorováno snížení sérového TNF α .

Klinická účinnost a bezpečnost u dospělých s revmatoidní artritidou

Účinnost a bezpečnost abataceptu podávaného intravenózně byla hodnocena v randomizovaných dvojitě zaslepených klinických studiích kontrolovaných placebem u dospělých pacientů s aktivní revmatoidní artritidou diagnostikovanou podle kritérií ACR (American College of Rheumatology). Ve studii I, II, III, V a VI museli mít pacienti při randomizaci alespoň 12 citlivých a 10 oteklých kloubů. Ve studii IV nebyl stanoven žádný konkrétní počet citlivých či oteklých kloubů. Studie SC-I byla randomizovaná, dvojitě slepá, „double-dummy“, non-inferioritu prokazující studie s pacienty stratifikovanými podle tělesné hmotnosti (< 60 kg, 60-100 kg, > 100 kg), která porovnávala účinnost a bezpečnost abataceptu podávaného subkutánně a intravenózně pacientům s revmatoidní artritidou (RA), kteří před tím užívali methotrexát (MTX), a jejich odpověď na MTX (MTX-IR) nebyla dostatečná.

Ve studiích I, II a V byla hodnocena účinnost a bezpečnost abataceptu v porovnání s placebem u pacientů s nedostatečnou odpovědí na methotrexát, kteří nadále užívali stabilní dávku methotrexátu. Studie V navíc zkoumala bezpečnost a účinnost abataceptu nebo infliximabu v porovnání s placebem. Ve studii III byla hodnocena účinnost a bezpečnost abataceptu u pacientů s nedostatečnou odpovědí na inhibitor TNF, přičemž před randomizací byla léčba inhibitorem TNF vysazena; jiné léky typu DMARD byly povoleny. Studie IV primárně hodnotila bezpečnost u pacientů s aktivní revmatoidní artritidou vyžadující další zásah i přes stávající terapii pomocí nebiologických a/nebo biologických léků typu DMARD; všechny léky typu DMARD používané při zařazení do studie byly dále podávány i v průběhu studie. Ve studii VI byla hodnocena účinnost a bezpečnost abataceptu u pacientů dosud neléčených methotrexátem, s pozitivním revmatoidní faktorem (RF) a/nebo protilátkami proti citrulinovaným peptidům 2 (Anti-CCP2) a s časnou, erozivní revmatoidní artritidou (\leq 2 roky trvající onemocnění), kteří byli randomizováni do skupiny s abataceptem plus methotrexát nebo do skupiny s methotrexátem plus placebo. Cílem studie SC-I bylo prokázat non-inferioritu z hlediska účinnosti a srovnatelnost, pokud jde o bezpečnost subkutánního podávání abataceptu vzhledem k intravenóznímu podávání u pacientů se středně závažnou až závažnou aktivní RA, kteří dostatečně neodpovídají na MTX. Studie SC-II zkoumala relativní účinnost a bezpečnost abataceptu a adalimumabu, v obou případech při subkutánním podání bez úvodní intravenózní dávky a v kombinaci s MTX, u pacientů se středně závažnou až závažnou aktivní RA a nedostatečnou odpovědí na předchozí léčbu MTX. Ve studii SC-III byl subkutánní abatacept hodnocen v kombinaci s methotrexátem nebo v monoterapii ve srovnání s monoterapií methotrexátem v indukci remise po 12měsíční léčbě a případném udržení remise bez léčby po jejím úplném vysazení u dospělých MTX-naivních pacientů s vysoce aktivní časnou revmatoidní artritidou (průměr DAS28-CRP činí 5,4; průměrná doba trvání příznaků méně než 6,7 měsíců) s prognózou rychle progredující choroby (např. anticitrulinové protilátky [ACPA+] měřené anti-CCP2 testem a/nebo RF+, kloubní eroze na počátku studie).

Pacienti ze studie I byli randomizováni do skupiny s abataceptem v dávce 2 nebo 10 mg/kg anebo do skupiny s placebem po dobu 12 měsíců. Pacienti ve studii II, III, IV a VI byli randomizováni do skupiny s fixní dávkou abataceptu přibližně 10 mg/kg nebo do skupiny s placebem po dobu 12 měsíců (studie II, IV a VI) nebo 6 měsíců (studie III). Dávka abataceptu byla 500 mg u pacientů s hmotností do 60 kg, 750 mg u pacientů s hmotností od 60 kg do 100 kg a 1 000 mg u pacientů s hmotností vyšší než 100 kg. Ve studii SC-I byl abatacept podáván pacientům subkutánně jednou týdně po jedné zahajovací intravenózní dávce. Pacienti pokračovali v užívání své současné dávky MTX ode dne randomizace. Pacienti ve studii V byli randomizováni do skupiny se stejnou fixní dávkou abataceptu

nebo do skupiny s dávkou 3 mg/kg infliximabu nebo do placebové skupiny po dobu 6 měsíců. Studie V poté pokračovala dalších 6 měsíců pouze se skupinou abatacept a infliximab.

Ve studii I, II, III, IV, V, VI, SC-I, SC-II a SC-III bylo hodnoceno 339, 638, 389, 1 441, 431, 509, 1371, 646 a 351 dospělých pacientů.

Klinická odpověď

Odpověď ACR

V tabulce č.2 je uvedeno procento pacientů léčených abataceptem, kteří ve studii II (pacienti s nedostatečnou odpovědí na methotrexát), studii III (pacienti s nedostatečnou odpovědí na inhibitor TNF), studii VI (pacienti dosud neléčení methotrexátem) a studii SC-I (abatacept subkutánně) dosáhli odpovědi ACR 20, 50 a 70.

Ve studii II a III bylo u pacientů léčených abataceptem pozorováno statisticky významné zlepšení odpovědi ACR 20 v porovnání s placebem již po podání první dávky (den 15) a toto zlepšení zůstalo významné po celou dobu trvání studie. Ve studii VI bylo statisticky signifikantní zlepšení odpovědi ACR 20 u pacientů léčených abataceptem plus methotrexát oproti pacientům ve skupině s methotrexátem plus placebo pozorováno ve 29. dni, a toto zlepšení se udrželo po celou dobu léčby. Ve studii II 43 % pacientů, kteří nedosáhli odpovědi ACR 20 v 6 měsících, dosáhlo této odpovědi ve 12 měsících.

Ve studii SC-I se prokázala non-inferiorita abataceptu podávaného subkutánně (s.c.) vzhledem k intravenózním (i.v.) infuzím abataceptu s ohledem na ACR 20 odpovědi po dobu léčby až 6 měsíců. Pacienti léčení abataceptem subkutánně také dosáhli podobných ACR 50 a 70 odpovědí jako pacienti užívající abatacept intravenózně po dobu 6 měsíců.

V žádné ze tří hmotnostních skupin pacientů nebyl pozorován rozdíl v klinické odpovědi na subkutánně a intravenózně podávaný abatacept. Ve studii SC-I byla v den 169 dosažena míra ACR 20 odpovědi na subkutánně a intravenózně podávaný abatacept 78,3 % (472/603 SC) resp. 76,0 % (456/600 IV) u pacientů < 65 let ve srovnání s 61,1 % (55/90 SC) resp. 74,4 % (58/78 IV) u pacientů ≥ 65 let.

Tabulka č. 2: Klinické odpovědi v kontrolovaných studiích

Procento pacientů								
Míra odpovědi	Intravenózní podání						Subkutánní podání	
	Dosud neléčení methotrexátem (MTX)		Nedostatečná odpověď na methotrexát (MTX)		Nedostatečná odpověď na inhibitor TNF		Nedostatečná odpověď na methotrexát (MTX)	
	Studie VI		Studie II		Studie III		Studie SC-I	
	Abatacept ^a +MTX n = 256	Placebo +MTX n = 253	Abatacept ^a +MTX n = 424	Placebo +MTX n = 214	Abatacept ^a +DMARD ^b n = 256	Placebo +DMARD ^b n = 133	Abatacept ^f SC +MTX n = 693	Abatacept ^f IV +MTX n = 678
ACR 20								
Den 15	24 %	18 %	23 %*	14 %	18 %**	5 %	25 %	25 %
Měsíc 3	64 % ^{††}	53 %	62 %***	37 %	46 %***	18 %	68 %	69 %
Měsíc 6	75 % [†]	62 %	68 %***	40 %	50 %***	20 %	76 % [§]	76 %
Měsíc 12	76 % [‡]	62 %	73 %***	40 %	NA ^d	NA ^d	NA	NA

Procento pacientů

	Intravenózní podání						Subkutánní podání	
	Dosud neléčení methotrexátem (MTX)		Nedostatečná odpověď na methotrexát (MTX)		Nedostatečná odpověď na inhibitor TNF		Nedostatečná odpověď na methotrexát (MTX)	
	Studie VI		Studie II		Studie III		Studie SC-I	
ACR 50								
Měsíc 3	40 % [‡]	23 %	32 % ^{***}	8 %	18 % ^{**}	6 %	33 %	39 %
Měsíc 6	53 % [‡]	38 %	40 % ^{***}	17 %	20 % ^{***}	4 %	52 %	50 %
Měsíc 12	57 % [‡]	42 %	48 % ^{***}	18 %	NA ^d	NA ^d	NA	NA
ACR 70								
Měsíc 3	19 % [†]	10 %	13 % ^{***}	3 %	6 % ^{††}	1 %	13 %	16 %
Měsíc 6	32 % [†]	20 %	20 % ^{***}	7 %	10 % ^{**}	2 %	26 %	25 %
Měsíc 12	43 % [‡]	27 %	29 % ^{***}	6 %	NA ^d	NA ^d	NA	NA
Velká klinická odpověď^{nc}	27 % [‡]	12 %	14 % ^{***}	2 %	NA ^d	NA ^d	NA	NA
DAS28-CRP remise^c								
Měsíc 6	28 % [‡]	15 %	NA	NA	NA	NA	24 % ^{§§}	25 %
Měsíc 12	41 % [‡]	23 %	NA	NA	NA	NA	NA	NA

* p < 0,05; abatacept v porovnání s placebem.

** p < 0,01; abatacept v porovnání s placebem.

*** p < 0,001; abatacept v porovnání s placebem,

† p < 0,01, abatacept plus MTX v porovnání s MTX plus placebo

‡ p < 0,001, abatacept plus MTX v porovnání s MTX plus placebo

†† p < 0,05, abatacept plus MTX v porovnání s MTX plus placebo

§ 95% CI: -4,2; 4,8 (na základě předem stanovené hranice pro non-inferioritu -7,5%)

§§ ITT údaje jsou uvedeny v tabulce

^a Fixní dávka přibližně 10 mg/kg (viz bod 4.2).

^b Souběžná medikace DMARD zahrnovala jeden nebo několik z následujících léků: methotrexát, chlorochin/hydroxychlorochin, sulfasalazin, leflunomid, azathioprin, zlato a anakinru.

^c Velká klinická odpověď je definována jako dosažení odpovědi ACR 70 po souvislou dobu 6 měsíců.

^d Po 6 měsících dostali pacienti možnost vstoupit do otevřené studie.

^e DAS28-CRP remise je definována jako DAS28-CRP skóre < 2,6

^f Data „podle protokolu“ jsou uvedena v tabulce. Pro ITT: n = 736, 721 pro subkutánní (s.c.), resp. intravenózní (i.v.) abatacept

V otevřené, prodloužené fázi studie I, II, III, VI a SC-I byla pozorována trvalá a pokračující odpověď ACR 20, 50 a 70 na léčbu abataceptem během 7 let, 5 let, 5 let, 2 let a 5 let. Ve studii I byla po 7 letech u 43 pacientů hodnocena odpověď ACR 20 u 72 % pacientů, ACR 50 u 58 % pacientů a ACR 70 u 44 % pacientů. Ve studii II byla po 5 letech u 270 pacientů hodnocena odpověď ACR 20 u 84 % pacientů, ACR 50 u 61 % pacientů a ACR 70 u 40 % pacientů. Ve studii III byla po 5 letech u 91 pacientů hodnocena odpověď ACR 20 u 74 % pacientů, ACR 50 u 51 % pacientů a ACR 70 u 23 % pacientů. Ve studii VI byla po 2 letech u 232 pacientů hodnocena odpověď ACR 20 u 85 % pacientů, ACR 50 u 74 % pacientů a ACR 70 u 54 % pacientů. Ve studii SC-I byla po 5 letech hodnocena odpověď ACR 20 u 85 % (356/421) pacientů, ACR 50 u 66 % (277/423) pacientů a ACR 70 u 45 % (191/425) pacientů.

Větší zlepšení bylo pozorováno u abataceptu než u placebo u ostatních kritérií aktivity revmatoidní artritidy nezařazených do kritérií odpovědi ACR, jako je například ranní ztuhlost.

Odpověď DAS28

Aktivita onemocnění byla hodnocena také podle skóre DAS28 ESR (Disease Activity Score 28). Ve studiích II, III, V a VI bylo zjištěno signifikantní zlepšení DAS ve srovnání s placebem nebo komparátorem.

Ve studii VI, zahrnující pouze dospělé, signifikantně vyšší procento pacientů ve skupině s abataceptem plus methotrexát (41 %) dosáhlo DAS28 (CRP)-definovaná remise (skóre < 2,6) oproti skupině s methotrexátem plus placebo (23 %) v 1. roce. Odpověď v 1. roce u skupiny s abataceptem se udržela po dobu 2. roku.

Studie V: abatacept nebo infliximab oproti placebo

Randomizovaná, dvojitě zaslepená studie hodnotící bezpečnost a účinnost intravenózního abataceptu nebo infliximabu v porovnání s placebem byla provedena u pacientů s nedostatečnou odpovědí na methotrexát (studie V). Primárním cílovým parametrem byla střední změna aktivity onemocnění ve skupině pacientů léčených abataceptem v porovnání s pacienty léčenými placebem po 6 měsících s následným dvojitě zaslepeným hodnocením bezpečnosti a účinnosti abataceptu a infliximabu po 12 měsících. Větší zlepšení ($p < 0,001$) v DAS28 bylo po 6 měsících v části studie kontrolované placebem pozorováno ve skupině s abataceptem a infliximabem než v placebové skupině; výsledky ve skupině s abataceptem a skupině s infliximabem byly podobné. Odpovědi ACR ve studii V byly v souladu se skóre DAS28. Další zlepšení bylo pozorováno po 12 měsících u abataceptu. V 6 měsících byla incidence infekčních nežádoucích účinků 48,1 % (75), 52,1 % (86) a 51,8 % (57) a incidence závažných infekčních nežádoucích účinků byla 1,3 % (2), 4,2 % (7) a 2,7 % (3) ve skupině abataceptem, infliximabem, resp. placebem. Ve 12 měsících byl výskyt infekčních nežádoucích účinků 59,6 % (93), 68,5 % (113) a výskyt závažných infekčních nežádoucích účinků byl 1,9 % (3) a 8,5 % (14) ve skupině s abataceptem, resp. infliximabem. Otevřená část studie umožnila zhodnotit schopnost abataceptu zachovat účinnost u subjektů původně randomizovaných na abatacept a účinnost odpovědi u těch subjektů, kteří byli převedeni na léčbu abataceptem následující po léčbě infliximabem. Snížení z výchozí hodnoty ve středním skóre DAS28 ve dni 365 (-3,06) bylo udrženo až do dne 729 (-3,34) u těch pacientů, kteří pokračovali v léčbě abataceptem. U pacientů, kteří původně užívali infliximab a poté byli převedeni na abatacept, bylo snížení středního skóre DAS28 z výchozí hodnoty 3,29 ve dni 729 a 2,48 ve dni 365.

Studie SC-II : abatacept oproti adalimumabu

Randomizovaná, jednoduše (zkoušející) zaslepená, studie non-inferiority byla provedena s cílem vyhodnotit bezpečnost a účinnost abataceptu podávaného subkutánně (s.c.) jednou týdně bez úvodní intravenózní (i.v.) dávky ve srovnání s adalimumabem podávaným subkutánně jednou za dva týdny, obojí v kombinaci s MTX, u pacientů s nedostatečnou odpovědí na methotrexát (studie SC-II). Primární cílový parametr ukázal non-inferioritu (předdefinované rozpětí 12 %) odpovědi ACR 20 po 12 měsících léčby, 64,8 % (206/318) pro skupinu léčenou subkutánně podávaným abataceptem a 63,4 % (208/328) pro skupinu léčenou subkutánně podávaným adalimumabem; rozdíl léčby byl 1,8 % [95% interval spolehlivosti (CI): -5,6 , 9,2], se srovnatelnou odpovědí po celé období 24 měsíců. Příslušné hodnoty pro ACR 20 za 24 měsíců byly 59,7 % (190/318) pro skupinu léčenou abataceptem a 60,1 % (197/328) pro skupinu léčenou adalimumabem. Příslušné hodnoty pro ACR 50 a ACR 70 za 12 měsíců a 24 měsíců byly konzistentní a podobné pro abatacept i adalimumab. Upravené průměrné změny (standardní chyba, SE) od výchozích hodnot v DAS28-CRP byly -2,35 (SE 0,08) [95% CI: -2,51, -2,19] pro skupinu léčenou abataceptem a -2,33 (SE 0,08) [95% CI: -2,50 , -2,17] pro skupinu léčenou adalimumabem, po dobu 24 měsíců, s podobnými změnami v průběhu času. Po 24 měsících 50,6 % (127/251) [95% CI: 44,4 , 56,8] pacientů léčených abataceptem a 53,3 % (130/244) [95% CI: 47,0 , 59,5] pacientů léčených adalimumabem dosáhlo DAS 28 < 2,6. Zlepšení oproti výchozí hodnotě, měřené HAQ-DI po 24 měsících a v průběhu studie, bylo také podobné pro obě léčené skupiny pacientů se subkutánně podávaným abataceptem a adalimumabem.

Hodnocení bezpečnosti a strukturálního poškození byla provedena po prvním a druhém roce. Celkový bezpečnostní profil, pokud jde o nežádoucí účinky, byl podobný u obou skupin pacientů po celou dobu

24 měsíců. Po 24 měsících byly nežádoucí účinky hlášeny u 41,5 % (132/318) pacientů léčených abataceptem a u 50 % (164/328) pacientů léčených adalimumabem. Závažné nežádoucí účinky byly hlášeny u 3,5 % (11/318) pacientů léčených abataceptem a 6,1 % (20/328) pacientů léčených adalimumabem. Po 24 měsících 20,8 % (66/318) pacientů léčených abataceptem a 25,3 % (83/328) pacientů léčených adalimumabem ukončilo léčbu.

V SC-II byly závažné infekce hlášeny u 3,8 % (12/318) pacientů léčených abataceptem subkutánně jednou týdně, přičemž žádná z nich nevedla k přerušení léčby, a u 5,8 % (19/328) pacientů léčených adalimumabem subkutánně jednou za dva týdny, přičemž 9 těchto infekcí vedlo k přerušení léčby ve sledovaném 24měsíčním období.

Četnost lokálních reakcí v místě aplikace injekce byla 3,8 % (12/318) a 9,1 % (30/328) po 12 měsících ($p = 0,006$) a 4,1 % (13/318) a 10,4 % (34/328) po 24 měsících u skupiny pacientů léčených abataceptem resp. adalimumabem. V průběhu dvou let trvání studie, byla u 3,8 % (12/318) a 1,5 % (5/328) pacientů léčených abataceptem resp. adalimumabem zaznamenána mírná až středně závažná autoimunitní onemocnění (např. lupénka, Raynaudův fenomén, erythema nodosum).

Studie SC-III: Indukce remise u methotrexát naivních RA pacientů

Randomizovaná dvojitě zaslepená studie hodnotila SC podávaný abatacept v kombinaci s methotrexátem (abatacept + MTX), SC abatacept v monoterapii a methotrexát v monoterapii (MTX skupina) v indukci remise po 12měsíční léčbě a udržení remise bez léčby po jejím úplném vysazení u dospělých MTX-naivních pacientů s vysoce aktivní časnou revmatoidní artritidou s prognózou rychle progredující choroby. Úplné vysazení léčby vedlo k ukončení remise (návrat k aktivitě onemocnění) ve všech třech léčebných ramenech (abatacept s methotrexátem, abatacept nebo methotrexát v monoterapii) u většiny pacientů (Tabulka č.3).

Tabulka č. 3: Míra remise na konci léčby a ve fázích s vysazenou léčbou ve studii SC-III

Počet pacientů	Abatacept SC + MTX n = 119	MTX n = 116	Abatacept SC n = 116
Podíl randomizovaných pacientů s indukci remise po 12 měsících léčby			
DAS28-remise ^a	60,9 %	45,2 %	42,5 %
Poměr pravděpodobnosti (95% CI) vs. MTX	2,01 (1,18; 3,43)	N/A	0,92 (0,55; 1,57)
p-hodnota	0,010	N/A	N/A
SDAI klinická remise ^b	42,0 %	25,0 %	29,3 %
Odhad rozdílu (95% CI) vs. MTX	17,02 (4,30; 29,73)	N/A	4,31 (-7,98; 16,61)
Boolean klinická remise	37,0 %	22,4 %	26,7 %
Odhad rozdílu (95% CI) vs. MTX	14,56 (2,19; 26,94)	N/A	4,31 (-7,62; 16,24)
Podíl randomizovaných pacientů s indukci remise po 12 měsících a 18 měsících (6 měsících úplného vysazení léčby)			
DAS28-remise ^a	14,8 %	7,8 %	12,4 %
Poměr pravděpodobnosti (95% CI) vs. MTX	2,51 (1,02; 6,18)	N/A	2,04 (0,81; 5,14)
p-hodnota	0,045	N/A	N/A

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

^b SDAI kritérium (SDAI ≤ 3,3)

Ve studii SC-III byly bezpečnostní profily všech tří léčebných ramen (abatacept + MTX, monoterapie abataceptem, skupina MTX) celkově podobné. Během 12měsíční léčby byly nežádoucí účinky hlášeny u 44,5 % (53/119), 41,4 % (48/116) a 44,0 % (51/116) pacientů a závažné nežádoucí účinky u 2,5 % (3/119), 2,6 % (3/116) a 0,9 % (1/116) pacientů v uvedených třech léčebných skupinách. Závažné infekce byly hlášeny u 0,8 % (1/119), 3,4 % (4/116) a 0 % (0/116) pacientů.

Radiografická odpověď

Ve studiích II,VI a SC-II bylo ve dvouletém období radiograficky hodnoceno strukturální poškození kloubů. Výsledky byly měřeny pomocí celkového Sharpova skóre modifikovaného podle Genanta (TSS) a jeho komponent, erozního skóre a skóre zúžení kloubní štěrbiny (JSN).

Ve studii II byl medián výchozí hodnoty TSS 31,7 u pacientů léčených abataceptem a 33,4 u pacientů léčených placebem. Jak je uvedeno v tabulce č. 4, po 12 měsících léčby snížil abatacept/methotrexát rychlost progresu strukturálního poškození v porovnání s placebem/methotrexátem. U pacientů randomizovaných do skupiny s abataceptem byla rychlost progresu strukturálního poškození v roce 2 signifikantně nižší než v roce 1 ($p < 0,0001$). Pacienti, kteří vstoupili do dlouhodobého prodloužení studie po 1 roce dvojitě zaslepené léčby, byli všichni léčeni abataceptem a radiografický vývoj byl hodnocen až do 5.roku. Údaje byly analyzovány z pozorované analýzy užívající střední změnu v celkovém skóre od předchozí roční návštěvy. Střední změna byla 0,41 a 0,74 od roku 1 do roku 2 ($n = 290, 130$), 0,37 a 0,68 od roku 2 do roku 3 ($n = 293, 130$), 0,34 a 0,43 od roku 3 do roku 4 ($n = 290, 128$) a změna byla 0,26 a 0,29 ($n = 233, 114$) od roku 4 do roku 5 u pacientů původně randomizovaných do skupiny s abataceptem v kombinaci s MTX, resp.do skupiny s placebem v kombinaci s MTX.

Tabulka č. 4: Střední radiografické změny v průběhu 12 měsíců ve studii II

Parametr	Abatacept/MTX n = 391	Placebo/MTX n = 195	P-hodnota ^a
Celkové Sharpovo skóre	1,21	2,32	0,012
Erozní skóre	0,63	1,14	0,029
JSN skóre	0,58	1,18	0,009

^a Na základě neparametrické analýzy.

Ve studii VI byla střední změna TSS ve 12. měsíci signifikantně nižší u pacientů léčených abataceptem plus methotrexát ve srovnání se skupinou léčenou methotrexátem plus placebo. Ve 12. měsíci nemělo 61 % (148/242) pacientů léčených abataceptem plus methotrexát a 53 % (128/242) pacientů léčených methotrexátem plus placebo žádnou progresi ($TSS \leq 0$). Progrese strukturálního poškození byla nižší u pacientů, kteří dostávali nepřetržitě abatacept plus methotrexát (po dobu 24 měsíců), oproti pacientům, kteří původně dostávali methotrexát plus placebo (po dobu 12 měsíců) a poté byli převedeni na abatacept plus methotrexát po dobu dalších 12 měsíců. Mezi pacienty, kteří vstoupili do otevřené 12měsíční periody, nemělo žádnou progresi 59 % (125/213) pacientů nepřetržitě léčených abataceptem plus methotrexátem a 48 % (92/192) pacientů, kteří původně dostávali methotrexát a poté byli převedeni na kombinaci s abataceptem.

Ve studii SC-II bylo strukturální poškození kloubů hodnoceno radiograficky a vyjádřeno jako odchylka od výchozích hodnot celkového Sharpova skóre v modifikaci van der Heijdové (mTSS) a jeho komponent. Inhibice pozorovaná v obou léčebných skupinách (pro abatacept ($n = 257$) a adalimumab ($n = 260$)) po období až 24 měsíců byla podobná (mTSS (průměr \pm směrodatná odchylka [SD]) = 0,89 \pm 4,13 u abataceptu vs. 1,13 \pm 8,66 u adalimumabu), erozní skóre (0,41 \pm 2,57 u abataceptu vs. 0,41 \pm 5,04 u adalimumabu), a JSN skóre (0,48 \pm 2,18 u abataceptu vs. 0,72 \pm 3,81 u adalimumabu)).

Strukturální poškození kloubů bylo ve studii SC-III hodnoceno pomocí MRI. Skupina abatacept + MTX vykazovala menší progresi ve strukturálním poškození ve srovnání se skupinou MTX, což se odrazilo v průměrném léčebném rozdílu mezi skupinou abatacept + MTX a skupinou MTX. (Tabulka č. 5).

Tabulka č. 5: Strukturální a zánětlivé MRI hodnocení ve studii SC-III

Průměrný léčebný rozdíl mezi Abatacept SC+MTX vs. MTX po 12 měsících (95% CI)*	
MRI skóre erozí	-1,22 (-2,20, -0,25)
MRI skóre osteitidy/kostního edému	-1,43, (-2,68, -0,18)
MRI skóre synovitydy	-1,60 (-2,42; -0,78)

* n = 119 u Abataceptu SC + MTX; n = 116 u MTX

Odpověď fyzické funkce

Ve studiích II, III, IV, V a VI bylo zlepšení fyzické funkce měřeno indexem HAQ-DI (Health Assessment Questionnaire Disability Index) a ve studii I modifikovaným indexem HAQ-DI. Ve studii SC-I bylo zlepšení od počátečního stavu měřené indexem HAQ-DI po 6 měsících a později podobné u subkutánního a intravenózního podání. Výsledky studií II, III a VI jsou uvedeny v tabulce č. 6.

Tabulka č. 6: Zlepšení fyzické funkce ve studiích kontrolovaných placebem

	Methotrexátem dosud neléčení pacienti		Nedostatečná odpověď na methotrexát		Nedostatečná odpověď na inhibitor TNF	
	Studie VI		Studie II		Studie III	
Index invalidity HAQ ^c	Abatacept ^a +MTX	Placebo +MTX	Abatacept ^a +MTX	Placebo +MTX	Abatacept ^a +DMARD ^b	Placebo +DMARD ^b
Výchozí hodnota (střední)	1,7 (n = 254)	1,7 (n = 251)	1,69 (n = 422)	1,69 (n = 212)	1,83 (n = 249)	1,82 (n = 130)
Střední zlepšení oproti výchozí hodnotě						
Měsíc 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)
Měsíc 12	0,96 (n = 254)	0,76 (n = 251)	0,66*** (n = 422)	0,37 (n = 212)	NA ^e	NA ^e
Procento pacientů s klinicky významným zlepšením ^d						
Měsíc 6	72 % [†]	63 %	61 %***	45 %	47 %***	23 %
Měsíc 12	72 % [†]	62 %	64 %***	39 %	NA ^e	NA ^e

*** p < 0,001, abatacept v porovnání s placebem.

† p < 0,05, abatacept plus MTX v porovnání s MTX plus placebo

^a Fixní dávka přibližně 10 mg/kg (viz bod 4.2).

^b Souběžná medikace DMARD zahrnovala jeden nebo několik z následujících léků: methotrexát, chlorochin/hydroxychlorochin, sulfasalazin, leflunomid, azathioprin, zlato a anakinru.

^c Dotazník HAQ (Health Assessment Questionnaire); 0 = nejlepší, 3 = nejhorší; 20 otázek; 8 kategorií: oblékání a sebeobsluha, vstávání, jídlo, chůze, hygiena, dosah, úchop a aktivity.

^d Snížení HAQ-DI o $\geq 0,3$ jednotek oproti výchozí hodnotě.

^e Po 6 měsících měli pacienti možnost vstoupit do otevřené studie.

Ve studii II si 88 % pacientů s klinicky významným zlepšením v měsíci 12 udrželo odpověď v měsíci 18 a 85 % si udrželo odpověď v měsíci 24. V průběhu otevřených období studií I, II a III a VI se zlepšení fyzické funkce udrželo po dobu 7 let, 5 let, 5 let a 2 let.

Podíl pacientů s HAQ odpovědí jakožto měřítkem klinicky významného zlepšení fyzických funkcí (snížení HAQ-DI skóre o $\geq 0,3$ oproti hodnotám při vstupu do studie) byl ve studii SC-III po 12 měsících větší ve skupině abatacept + MTX ve srovnání se skupinou MTX (65,5 % vs 44,0 %; léčebný rozdíl proti skupině MTX byl 21,6 % [95% CI: 8,3; 34,9]).

Zdravotní výsledky a kvalita života

Kvalita života související se zdravím byla hodnocena ve studiích I, II a III po 6 měsících a ve studiích I a II po 12 měsících pomocí dotazníku SF-36. V těchto studiích bylo pozorováno klinicky a statisticky významné zlepšení ve skupině s abataceptem ve srovnání s placebovou skupinou ve všech 8 sférách SF-36 (4 fyzické sféry: fyzická funkce, fyzická role, tělesná bolest, celkové zdraví; a 4 mentální sféry: vitalita, sociální funkce, emocionální role, mentální zdraví), jakož i podle souhrnu fyzických komponent a souhrnu mentálních komponent (Physical Component Summary - PCS a Mental Component Summary - MCS). Ve studii VI bylo po 12 měsících pozorováno zlepšení ve skupině s abataceptem plus methotrexát v porovnání se skupinou s methotrexátem plus placebo jak u PCS, tak u MCS, a toto zlepšení se udrželo po dobu 2 let.

Studie VII: Bezpečnost abataceptu u pacientů s nebo bez washout po předchozí léčbě inhibitory TNF

Otevřená studie s intravenózně podávaným abataceptem na pozadí s nebiologickými léky typu DMARD byla provedena u pacientů s aktivním RA, kteří neměli dostatečnou odpověď na předchozí léčbu inhibitory TNF (washout nejméně 2 měsíce; n = 449) nebo na současnou léčbu inhibitory TNF (bez washout periody; n = 597) (Studie VII). Primární cílový parametr, výskyt nežádoucích účinků, závažných nežádoucích účinků a přerušeni léčby kvůli nežádoucím účinkům během 6 měsíců léčby, byl podobný u obou skupin s předchozí léčbou nebo současnou léčbou inhibitory TNF při zařazení, stejně jako četnost závažných infekcí.

Studie SC-I: substudie s předplněným perem

Pacientům v substudii (n = 117) otevřeného prodloužení studie SC-I bylo podáváno 125 mg abataceptu subkutánně jednou týdně předplněnou injekční stříkačkou po dobu alespoň 4 měsíců. Poté byli pacienti převedeni na léčbu 125 mg abataceptu podávaného jednou týdně předplněným perem po dobu 12 týdnů. Upravený geometrický průměr minimální koncentrace abataceptu v ustáleném stavu (C_{minss}) byl 25,3 µg/ml pro subkutánní podávání předplněným perem a 27,8 µg/ml pro subkutánní podávání předplněnou injekční stříkačkou s poměrem 0,91 [90% CI: 0,83, 1,00]. Během 12týdenního období substudie, kdy byl přípravek podáván předplněným perem, nedošlo k žádnému úmrtí ani nebyly prokázány související závažné nežádoucí účinky. Tři pacienti měli po jednom závažném nežádoucím účinku (pooperační ranná infekce, H1N1 chřipka a ischemie myokardu), které nebyly považovány za související s touto léčbou. Celkově došlo v průběhu tohoto období v šesti případech k ukončení podávání přípravku, z nichž pouze jeden byl kvůli nežádoucímu účinku (závažný nežádoucí účinek pooperační ranná infekce). Dva pacienti (2/117, 1,7 %) během subkutánního podávání předplněným perem hlásili lokální nežádoucí účinky v místě injekce.

Klinická účinnost a bezpečnost u dospělých s psoriatickou artritidou

Účinnost a bezpečnost abataceptu byla hodnocena ve dvou randomizovaných dvojité zaslepených placebem kontrolovaných studiích (studie PsA-I a PsA-II) u dospělých pacientů ve věku 18 let a starších. Pacienti měli aktivní PsA (≥ 3 oteklé klouby a ≥ 3 bolestivé klouby) i přes předchozí léčbu DMARD a měli jednu psoriatickou kožní lézi s průměrem alespoň 2 cm.

Ve studii PsA-I dostávalo 170 pacientů placebo nebo abatacept intravenózně (i.v.) v Den 1, 15, 29 a poté každých 28 dní po dobu 24 týdnů ve dvojité zaslepeném režimu; pak následovala otevřená fáze s 10 mg/kg abataceptu intravenózně každých 28 dní. Pacienti byli randomizováni k placebo nebo abataceptu v dávce 3 mg/kg, 10 mg/kg nebo dvěma dávkám 30 mg/kg, následovaným 10 mg/kg bez přerušení po dobu 24 týdnů. Dále následovalo otevřená fáze s abataceptem 10 mg/kg měsíčně intravenózně každý měsíc. Pacientům bylo dovoleno užívat stabilní dávky souběžného methotrexátu, nízké dávky kortikosteroidů (odpovídající ≤ 10 mg prednisonu) a/nebo NSAID během studie.

Ve studii PsA-II bylo 424 pacientů randomizováno v poměru 1:1 k podávání týdenních subkutánních dávek placebo nebo abataceptu 125 mg v dvojité zaslepeném režimu bez nasyčovací dávky podobu 24 týdnů; pak následovala otevřená fáze se 125 mg abataceptu subkutánně týdně. Pacientům bylo během studie dovoleno současně užívat stabilní dávky methotrexátu, sulfasalzinu, leflunomidu, hydroxychlorochinu, nízkých dávek kortikosteroidů (odpovídajících ≤ 10 mg prednisonu) a/nebo NSAID. Pacienti, kteří nedosáhli alespoň 20% zlepšení ve srovnání se vstupem do studie v počtu oteklých a bolestivých kloubů do týdne 16, přešli do otevřené fáze s 125 mg abataceptu subkutánně týdně.

Primárním cílovým parametrem studie byl jak v PsA-I, tak v PsA-II podíl pacientů, kteří dosáhli odpovědi ACR 20 v týdnu 24 (den 169).

Klinická odpověď

Známky a příznaky

Procento pacientů, kteří dosáhli odpovědi ACR 20, 50 nebo 70 při doporučeném dávkování abataceptu ve studiích PsA-I (10 mg/kg intravenózně) a PsA-II (125 mg subkutánně), je uvedeno v tabulce 7 níže.

Tabulka č. 7: Podíl pacientů s odpovědí ACR ve 24. týdnu ve studii PsA-I a PsA-II

	PsA-I ^a			PsA-II ^{b,c}		
	Abatacept 10 mg/kg i.v. N = 40	Placebo N = 42	Odhad rozdílu (95% CI)	Abatacept 125 mg s.c. N = 213	Placebo N = 211	Odhad rozdílu (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, p-hodnoty nebyly zkoumány pro ACR 50 a ACR 70.

^a 37 % pacientů bylo léčeno předchozí léčbou TNF inhibitory.

^b 61 % pacientů bylo léčeno předchozí léčbou TNF inhibitory.

^c Pacienti, kteří měli méně než 20% zlepšení bolestivých a oteklých kloubů v 16. týdnu, splnili kritérium k vyřazení a byli považováni za non-respondéry.

Ze všech pacientů zařazených do studií dosáhl odpovědi ACR 20 ve 24. týdnu významně vyšší podíl pacientů po léčbě abataceptem v intravenózní dávce 10 mg/kg ve studii PsA-I nebo v subkutánní dávce 125 mg ve studii PsA-II ve srovnání s placebem. Vyššího počtu odpovědí ACR 20 bylo v obou studiích dosaženo ve skupině abataceptu vs. placebo bez ohledu na předchozí léčbu TNF inhibitory. V menší studii PsA-I (abatacept 10 mg/kg intravenózně vs. placebo) dosáhlo odpovědi ACR 20 55,6 % (abatacept) vs. 20,0 % (placebo) u pacientů bez předchozí léčby TNF inhibitory a 30,8 % (abatacept) vs. 16,7 % (placebo) u pacientů s předchozí léčbou TNF inhibitory. Ve studii PsA-I (abatacept 125 mg subkutánně vs placebo) dosáhlo odpovědi ACR 20 44,0 % vs. 22,2 % (21,9 [8,3; 35,6], odhad rozdílu [95% CI]) u pacientů bez předchozí léčby TNF inhibitory a 36,4 % vs. 22,3 % (14,0 [3,3; 24,8], odhad rozdílu [95% CI]) u pacientů s předchozí léčbou TNF inhibitory.

Vyšší odpovědi ACR 20 ve studii PsA-II byly pozorovány u abataceptu 125 mg subkutánně vs. placebo bez ohledu na souběžnou nebiologickou léčbu DMARD. Odpovědi ACR 20 abataceptu

125 mg subkutánně vs. placebo u pacientů bez souběžné nebiologické léčby DMARD byly 27,3 % (abatacept) vs. 12,1 % (placebo) (15,15 [1,83; 28,47], odhad rozdílu [95% CI]), a u pacientů se souběžnou nebiologickou léčbou DMARD byly 44,9 % vs. 26,9 %, (18,00 [7,20; 28,81], odhad rozdílu [95% CI]). Klinické odpovědi ve studiích PsA-I a PsA-II byly až po dobu jednoho roku setrvalé nebo se dále zlepšovaly.

Strukturální odpověď

Ve studii PsA-II byl podíl pacientů bez radiografické progresse (≤ 0 změna od počátečního stavu) z celkového počtu pacientů s PsA modifikovaným SHS skóre na RTG snímku v týdnu 24 vyšší u abataceptu 125 mg subkutánně (42,7 %) než u placeba (32,7 %) (10,0 [1,0, 19,1], odhad rozdílu [95% CI]).

Odpověď z hlediska fyzických funkcí

Ve studii PsA-I byl podíl pacientů se snížením ze základní hodnoty skóre HAQ-DI $\geq 0,30$ ve 24. týdnu 45,0 % u intravenózního abataceptu vs. 19,0 % u placeba (26,1 [6,8; 45,5], odhad rozdílu [95% CI]). Ve studii PsA-II byl podíl pacientů se snížením ze základní hodnoty skóre HAQ-DI $\geq 0,35$ ve 24. týdnu 31,0 % u abataceptu vs. 23,7 % u placeba (7,2 [-1,1; 15,6], odhad rozdílu [95% CI]). Zlepšení HAQ-DI skóre bylo při pokračující léčbě abataceptem v obou studiích PsA-I a PsA-II zachováno či zlepšeno po dobu až 1 roku.

Během 24týdenního dvojité zaslepeného období léčby abataceptem nebyly pozorovány žádné významné změny ve skóre PASI. Pacienti, kteří vstupovali do obou PSA studií, měli mírnou až středně těžkou psoriázu s mediánem PASI skóre ve výši 8,6 u studie PsA-I a 4,5 u PsA-II. Ve studii PsA-I byl podíl pacientů, kteří dosáhli odpovědi PASI 50, 28,6 % u abataceptu a 14,3 % u placeba (14,3 [-15,3; 43,9], odhad rozdílu [95% CI]) a podíl pacientů, kteří dosáhli odpovědi PASI 75, 14,3 % u abataceptu a 4,8 % u placeba (9,5 [-13,0; 32,0], odhad rozdílu [95% CI]). Ve studii PsA-II byl podíl pacientů, kteří dosáhli odpovědi PASI 50, 26,7 % u abataceptu a 19,6 % u placeba (7,3 [-2,2; 16,7], odhad rozdílu [95% CI]) a podíl pacientů, kteří dosáhli odpovědi PASI 75, 16,4 % u abataceptu a 10,1 % u placeba (6,4 [-1,3; 14,1], odhad rozdílu [95% CI]).

Pediatrická populace

ORENCIA prášek pro koncentrát pro infuzní roztok a ORENCIA injekční roztok v předplněné stříkačce jsou schváleny pro pediatrické pacienty s pJIA. Viz SPC přípravků ORENCIA prášek pro koncentrát pro infuzní roztok 250 mg a ORENCIA injekční roztok v předplněné stříkačce 125 mg, 87,5 mg a 50 mg.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Revmatoidní artritida u dospělých

Odhad geometrického průměru (90% interval spolehlivosti) biologické dostupnosti abataceptu po subkutánním podání vzhledem k intravenóznímu podání je 78,6 % (64,7 %;95,6 %). Průměrné (rozmezí) mezi c_{\min} a c_{\max} v ustáleném stavu zjištěné po 85 dnech léčby činilo 32,5 $\mu\text{g/ml}$ (6,6 až 113,8 $\mu\text{g/ml}$, resp. 48,1 μg (9,8 až 132,4 $\mu\text{g/ml}$). Průměrné hodnoty systémové clearance (0,28 ml/h/kg), distribučního objemu (0,11 l/kg) a terminálního poločasu (14,3 dny) byly u subkutánního a intravenózního podání srovnatelné.

Byla provedena jedna studie ke stanovení účinku abataceptu podávaného subkutánně v monoterapii na imunogenicitu bez zahajovací intravenózní dávky. Pokud nebyla úvodní intravenózní dávka podána, bylo průměrné minimální koncentrace dosaženo po 2 týdnech podávání. Účinnost se během této studie ukázala v souladu se studii, kde byla zahajovací intravenózní dávka použita. Vliv nepodané zahajovací intravenózní dávky na nástup účinku však nebyl formálně studován.

V souladu s údaji o intravenózním podávání ukázaly populační farmakokinetické analýzy u abataceptu podávaného subkutánně pacientům s RA, že existuje trend k vyšší clearance abataceptu se zvyšující se tělesnou hmotností. Věk a pohlaví (po korekci na tělesnou hmotnost) zdánlivou clearance neovlivňovaly. Současně podávaný methotrexát, NSAID, kortikosteroidy a inhibitory TNF neovlivňovaly zdánlivou clearance abataceptu.

Psoriatická artritida u dospělých

Ve studii PsA-I byli pacienti randomizováni k intravenóznímu podávání placeba či abataceptu v dávkách 3 mg/kg (3/3 mg/kg), 10 mg/kg (10/10 mg/kg), nebo ve dvou dávkách 30 mg/kg následovaných 10 mg/kg (30/10 mg/kg), v den 1, 15, 29 a poté každých 28 dní. V této studii byly koncentrace abataceptu v rovnovážném stavu závislé na dávce. Geometrický průměr (CV%) c_{\min} v den 169 byl 7,8 µg/ml (56,3 %) pro režim dávkování 3/3 mg/kg, 24,3 µg/ml (40,8 %) pro režim 10/10 mg/kg a 26,6 µg/ml (39,0 %) pro režim 30/10 mg/kg.

Ve studii PsA-II, kdy byl týdně podáván abatacept subkutánně v dávce 125 mg, koncentrace abataceptu v rovnovážném stavu bylo dosaženo v den 57 s geometrickým průměrem (CV%) c_{\min} od 22,3 (54,2 %) µg/ml v den 57 do 25,6 (47,7 %) µg/ml v den 169.

V souladu s předchozími výsledky dosaženými u RA pacientů prokázaly populační farmakokinetické analýzy abataceptu u pacientů zařazených do PsA studií, že existuje trend vyšší clearance (l/h) abataceptu se zvyšující se tělesnou hmotností.

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

V řadě studií *in vitro* nebyla v souvislosti s abataceptem pozorována žádná mutagenita ani klastogenita. Ve studii karcinogenity u myši došlo ke zvýšenému výskytu maligních lymfomů a nádorů prsní žlázy (u samic). Zvýšená incidence lymfomů a nádorů prsní žlázy pozorovaná u myši léčených abataceptem může souviset se sníženou kontrolou myšního viru leukémie a myšního viru nádorů prsní žlázy v přítomnosti dlouhodobé imunomodulace. Při jednoroční studii toxicity na opicích cynomolgus nesouvisel abatacept s žádnou významnou toxicitou. Reverzibilní farmakologické účinky spočívaly v minimálním přechodném snížení sérového IgG a minimální až těžké lymfoidní depleci germinálních center ve slezině a/nebo lymfatických uzlinách. I přes přítomnost lymfokryptoviru, viru, o němž je známo, že působí takovéto léze u opic s potlačenou imunitou, nebyl v časovém rámci studie pozorován žádný důkaz lymfomů nebo preneoplastických morfologických změn. Relevance těchto zjištění pro klinické využití abataceptu není známa.

U potkanů neměl abatacept žádný nežádoucí vliv na fertilitu samců ani samic. Studie embryofetálního vývoje byly s abataceptem provedeny na myších, potkanech a králících v dávkách do 20 až 30-násobku humánní dávky 10 mg/kg, přičemž nebyly zjištěny žádné nežádoucí účinky na potomstvo. U potkanů a králíků byla expozice abataceptu až 29násobná oproti humánní expozici 10 mg/kg na základě hodnoty AUC. Bylo prokázáno, že abatacept prochází placentou u potkanů a králíků. Ve studiích prenatálního a postnatálního vývoje u potkanů nebyly zjištěny žádné negativní vlivy abataceptu na mláďata samic, jimž byl abatacept podáván v dávkách do 45 mg/kg, což představuje trojnásobek humánní expozice 10 mg/kg na základě hodnoty AUC. Při dávce 200 mg/kg, což představuje 11násobek humánní expozice 10 mg/kg na základě hodnoty AUC, byly pozorovány omezené změny imunitní funkce (9násobné zvýšení střední protilátkové odpovědi závislé na T buňkách u samicích mláďat a zánět štítné žlázy u 1 samicího mláďete z 10 samicích a 10 samicích mláďat hodnocených při této dávce).

Neklinické studie týkající se užití u pediatrické populace

Studie na potkanech vystavených účinkům abataceptu ukázaly abnormality imunitního systému včetně nízkého výskytu infekcí vedoucích k úmrtí (u mláďat potkanů). Navíc byl často pozorován zánět štítné žlázy a pankreatu u mláďat i u dospělých potkanů vystavených účinkům abataceptu. U mláďat potkanů se projevila větší náchylnost k lymfocytickému zánětu štítné žlázy. Studie u dospělých myši a opic neprokázaly podobné nálezy. Je pravděpodobné, že zvýšená náchylnost k oportunním infekcím

pozorovaným u mláďat potkanů je spojena s expozicí abataceptu před rozvojem paměťových odpovědí. Význam těchto výsledků na lidský organismus není znám.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Sacharóza
Poloxamer 188
Monohydrát dihydrogenfosforečnanu sodného
Hydrogenfosforečnan sodný
Voda pro injekci

6.2 Inkompatibility

Studie kompatibility nejsou k dispozici, a proto nesmí být tento léčivý přípravek mísen s jinými léčivými přípravky.

6.3 Doba použitelnosti

2 roky

6.4 Zvláštní opatření pro uchování

Uchovávejte v chladničce (2 °C – 8 °C). Chraňte před mrazem.
Uchovávejte v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před světlem.

6.5 Druh obalu a obsah balení

Jedna předplněná stříkačka o obsahu 1 ml (třídy I) v předplněném peru. Stříkačka ze skla třídy I je kryta zátkou a má připevněnou jehlu z nerezové oceli chráněnou pevným krytem.

Balení po 4 předplněných perech a vícečetné balení obsahující 12 předplněných per (3 balení po 4).

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a pro zacházení s ním

Léčivý přípravek je určen pouze pro jednorázové použití. Po vyjmutí z chladničky je třeba nechat předplněné pero dosáhnout během 30 minut pokojové teploty, a potom přípravek ORENCIA aplikovat. S perem se nesmí třepat.

Veškerý nepoužitý léčivý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

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

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLA

EU/1/07/389/011-012

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 21. května 2007

Datum posledního prodloužení: 21. května 2012

10. DATUM REVIZE TEXTU

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky <http://www.ema.europa.eu>.

PŘÍLOHA II

- A. VÝROBCI BIOLOGICKÉ LÉČIVÉ LÁTKY A VÝROBCI ODPOVĚDNÍ ZA PROPOUŠTĚNÍ ŠARŽÍ**
- B. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ VÝDEJE A POUŽITÍ**
- C. DALŠÍ PODMÍNKY A POŽADAVKY REGISTRACE**
- D. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ TÝKAJÍCÍ SE BEZPEČNÉHO A ÚČINNÉHO POUŽÍVÁNÍ LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**

A. VÝROBCI BIOLOGICKÉ LÉČIVÉ LÁTKY A VÝROBCI ODPOVĚDNÍ ZA PROPOUŠTĚNÍ ŠARŽÍ

Název a adresa výrobce biologické léčivé látky

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

Název a adresa výrobců odpovědných za propouštění šarží

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

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

V příbalové informaci k léčivému přípravku musí být uveden název a adresa výrobce odpovědného za propouštění dané šarže.

B. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ VÝDEJE A POUŽITÍ

Výdej léčivého přípravku je vázán na lékařský předpis s omezením (viz příloha I: Souhrn údajů o přípravku, bod 4.2).

C. DALŠÍ PODMÍNKY A POŽADAVKY REGISTRACE

• Pravidelně aktualizované zprávy o bezpečnosti (PSUR)

Požadavky pro předkládání zpráv PSUR pro tento léčivý přípravek jsou uvedeny v seznamu referenčních dat Unie (seznamu EURD) stanoveném v článku 107c odst.7 směrnice 2001/83/ES a jakékoli následné změny jsou zveřejněny na evropském webovém portálu pro léčivé přípravky.

D. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ TÝKAJÍCÍ SE BEZPEČNÉHO A ÚČINNÉHO POUŽÍVÁNÍ LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

• Plán řízení rizik (RMP)

Držitel rozhodnutí o registraci (MAH) uskuteční požadované činnosti a intervence v oblasti farmakovigilance podrobně popsané ve schváleném RMP uvedeném v modulu 1.8.2. registrace a ve veškerých schválených následných aktualizacích RMP.

Aktualizovaný RMP je třeba předložit:

- na žádost Evropské agentury pro léčivé přípravky,
- při každé změně systému řízení rizik, zejména v důsledku obdržení nových informací, které mohou vést k významným změnám proměru přínosů a rizik nebo z důvodu dosažení významného milníku (v rámci farmakovigilance nebo minimalizace rizik).

- **Další opatření k minimalizaci rizik**

Držitel rozhodnutí o registraci (MAH) zajistí, aby v každém členském státě, kde je ORENCIA na trhu, byla všem pacientům, kterým je přípravek podáván, poskytnuta Karta pacienta (je součástí každého balení přípravku).

- **Karta pacienta**

- Varovné sdělení všem zdravotnickým pracovníkům podílejícím se na pacientově léčbě, včetně urgentních stavů, že pacient užívá přípravek ORENCIA.
- Upozornění, že ORENCIA může zvyšovat riziko infekcí a alergických reakcí.
- Znamky a příznaky stavů významných z hlediska bezpečnosti léčby a jak vyhledat odbornou zdravotnickou pomoc.
- Kontaktní údaje lékaře, který přípravek ORENCIA předepsal
- Varovné sdělení pacientkám, které užívaly přípravek ORENCIA během těhotenství, aby o tom informovaly zdravotnický personál před jakýmkoli očkováním dítěte vzhledem k možnému riziku těžkých infekcí způsobených podáním živých vakcín.

PŘÍLOHA III
OZNAČENÍ NA OBALU A PŘÍBALOVÁ INFORMACE

A. OZNAČENÍ NA OBALU

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU

VNĚJŠÍ OBAL PRO BALENÍ PO 1 INJEKČNÍ LAHVÍČCE

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

ORENCIA 250 mg prášek pro koncentrát pro infuzní roztok
abataceptum

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK

Jedna injekční lahvička obsahuje abataceptum 250 mg.

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

Pomocné látky: maltosa, monohydrát dihydrogenfosforečnanu sodného a chlorid sodný

4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

Prášek pro koncentrát pro infuzní roztok

1 injekční lahvička

1 injekční stříkačka neobsahující silikon

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.
Intravenózní podání po rekonstituci a naředění

Pouze na jedno použití.

Na rekonstituci používejte jednorázovou injekční stříkačku neobsahující silikon, která je součástí balení.

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

8. POUŽITELNOST

EXP

Doba použitelnosti rekonstituovaného přípravku je uvedena v příbalové informaci.

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

Uchovávejte v chladničce.

Uchovávejte v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před světlem.

10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ

Nepoužitý roztok zlikvidujte.

11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG

Plaza 254

Blanchardstown Corporate Park 2

Dublin 15, D15 T867

Irsko

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

EU/1/07/389/001 1 injekční lahvička a 1 injekční stříkačka neobsahující silikon

13. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ**15. NÁVOD K POUŽITÍ****16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU**

Nevyžaduje se - odůvodnění přijato.

17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD

2D čárový kód s jedinečným identifikátorem.

18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM

PC:

SN:

NN:

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU

VNĚJŠÍ OBAL PRO VÍCEČETNÁ BALENÍ (VČETNĚ "BLUE BOX")

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

ORENCIA 250 mg prášek pro koncentrát pro infuzní roztok
abataceptum

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK

Jedna injekční lahvička obsahuje abataceptum 250 mg.

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

Pomocné látky: maltosa, monohydrát dihydrogenfosforečnanu sodného a chlorid sodný

4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

Prášek pro koncentrát pro infuzní roztok

Vícečetné balení: 2 injekční lahvičky a 2 injekční stříkačky bez obsahu silikonu (2 balení po 1)

Vícečetné balení: 3 injekční lahvičky a 3 injekční stříkačky bez obsahu silikonu (3 balení po 1)

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.
Intravenózní podání po rekonstituci a naředění

Pouze na jedno použití.

Na rekonstituci používejte jednorázovou injekční stříkačku neobsahující silikon, která je součástí balení.

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

8. POUŽITELNOST

EXP

Doba použitelnosti rekonstituovaného přípravku je uvedena v příbalové informaci.

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

Uchovávejte v chladničce.

Uchovávejte v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před světlem.

10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ

Nepoužitý roztok zlikvidujte.

11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

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

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

EU/1/07/389/002 2 injekční lahvičky a 2 injekční stříkačky neobsahující silikon (2 balení po 1)
EU/1/07/389/003 3 injekční lahvičky a 3 injekční stříkačky neobsahující silikon (3 balení po 1)

13. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ**15. NÁVOD K POUŽITÍ****16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU**

Nevyžaduje se - odůvodnění přijato.

17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD

2D čárový kód s jedinečným identifikátorem.

18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM

PC:
SN:
NN:

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU

OBAL JAKO VNITŘNÍ OBAL (BEZ "BLUE BOX")

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

ORENCIA 250 mg prášek pro koncentrát pro infuzní roztok
abataceptum

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK

Jedna injekční lahvička obsahuje abataceptum 250 mg.

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

Pomocné látky: maltosa, monohydrát dihydrogenfosforečnanu sodného a chlorid sodný

4. LÉKOVÁ FORMA A VELIKOST BALENÍ

Prášek pro koncentrát pro infuzní roztok

1 injekční lahvička

1 injekční stříkačka neobsahující silikon

Složka vícečetného balení, není určeno k samostatnému prodeji.

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.
Intravenózní podání po rekonstituci a naředění

Pouze na jedno použití.

Na rekonstituci používejte jednorázovou injekční stříkačku neobsahující silikon, která je součástí balení.

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

8. POUŽITELNOST

EXP

Doba použitelnosti rekonstituovaného přípravku je uvedena v příbalové informaci.

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

Uchovávejte v chladničce.

Uchovávejte v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před světlem.

10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ

Nepoužitý roztok zlikvidujte.

11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

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

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

EU/1/07/389/002 2 injekční lahvičky a 2 injekční stříkačky neobsahující silikon (2 balení po 1)
EU/1/07/389/003 3 injekční lahvičky a 3 injekční stříkačky neobsahující silikon (3 balení po 1)

13. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ**15. NÁVOD K POUŽITÍ****16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU**

Nevyžaduje se - odůvodnění přijato.

17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD

18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM

MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA MALÉM VNITŘNÍM OBALU

ŠTÍTEK NA INJEKČNÍ LAHVIČCE

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU A CESTA PODÁNÍ

ORENCIA 250 mg prášek pro koncentrát pro infuzní roztok
abataceptum
Intravenózní podání

2. ZPŮSOB PODÁNÍ

3. POUŽITELNOST

EXP

4. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

5. OBSAH UDANÝ JAKO HMOTNOST, OBJEM NEBO POČET

6. JINÉ

Na rekonstituci používejte jednorázovou injekční stříkačku neobsahující silikon, která je součástí balení.

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU

VNĚJŠÍ OBAL PRO BALENÍ PO 4 PŘEDPLNĚNÝCH INJEKČNÍCH STŘÍKAČKÁCH S CHRÁNIČEM JEHLY

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

ORENCIA 50 mg injekční roztok v předplněné injekční stříkačce
abataceptum

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK

Jedna předplněná injekční stříkačka obsahuje abataceptum 50 mg v 0,4 ml.

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

Pomocné látky: sacharosa, poloxamer 188, monohydrát dihydrogenfosforečnanu sodného, hydrogenfosforečnan sodný a voda pro injekci.

4. LÉKOVÁ FORMA A VELIKOST BALENÍ

Injekční roztok v předplněné injekční stříkačce

4 předplněné injekční stříkačky s chráničem jehly

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.
Subkutánní podání.

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

8. POUŽITELNOST

EXP

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

Uchovávejte v chladničce.

Chraňte před mrazem.

Uchovávejte v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před světlem.

10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ**11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG

Plaza 254

Blanchardstown Corporate Park 2

Dublín 15, D15 T867

Irsko

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

EU/1/07/389/013 4 předplněné injekční stříkačky s chráničem jehly

13. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ**15. NÁVOD K POUŽITÍ****16. INFORMACE V BRAILLOVÉ PÍSMU**

ORENCIA 50 mg

17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD

2D čárový kód s jedinečným identifikátorem.

18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM

PC:

SN:

NN:

MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA MALÉM VNITŘNÍM OBALU

ŠTÍTEK NA STRÍKAČCE

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU A CESTA PODÁNÍ

ORENCIA 50 mg injekce
abataceptum
s.c.

2. ZPŮSOB PODÁNÍ

3. POUŽITELNOST

EXP

4. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

5. OBSAH UDANÝ JAKO HMOTNOST, OBJEM NEBO POČET

6. JINÉ

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU

VNĚJŠÍ OBAL PRO BALENÍ PO 4 PŘEDPLNĚNÝCH INJEKČNÍCH STŘÍKAČKÁCH S CHRÁNIČEM JEHLY

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

ORENCIA 87,5 mg injekční roztok v předplněné injekční stříkačce
abataceptum

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK

Jedna předplněná injekční stříkačka obsahuje abataceptum 87,5 mg v 0,7 ml.

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

Pomocné látky: sacharosa, poloxamer 188, monohydrát dihydrogenfosforečnanu sodného, hydrogenfosforečnan sodný a voda pro injekci.

4. LÉKOVÁ FORMA A VELIKOST BALENÍ

Injekční roztok v předplněné injekční stříkačce

4 předplněné injekční stříkačky s chráničem jehly

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.
Subkutánní podání.

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

8. POUŽITELNOST

EXP

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

Uchovávejte v chladničce.

Chraňte před mrazem.

Uchovávejte v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před světlem.

10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ**11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG

Plaza 254

Blanchardstown Corporate Park 2

Dublín 15, D15 T867

Irsko

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

EU/1/07/389/014 4 předplněné injekční stříkačky s chráničem jehly

13. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ**15. NÁVOD K POUŽITÍ****16. INFORMACE V BRAILLOVÉ PÍSMU**

ORENCIA 87,5 mg

17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD

2D čárový kód s jedinečným identifikátorem.

18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM

PC:

SN:

NN:

MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA MALÉM VNITŘNÍM OBALU

ŠTÍTEK NA STRÍKAČCE

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU A CESTA PODÁNÍ

ORENCIA 87,5 mg injekce
abataceptum
s.c.

2. ZPŮSOB PODÁNÍ

3. POUŽITELNOST

EXP

4. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

5. OBSAH UDANÝ JAKO HMOTNOST, OBJEM NEBO POČET

6. JINÉ

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU

VNĚJŠÍ OBAL PRO 1, 3 A 4 PŘEDPLNĚNÉ INJEKČNÍ STŘÍKAČKY S CHRÁNIČEM JEHLY

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

ORENCIA 125 mg injekční roztok v předplněné injekční stříkačce
abataceptum

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK

Jedna předplněná injekční stříkačka obsahuje abataceptum 125 mg v 1 ml.

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

Pomocné látky: sacharosa, poloxamer 188, monohydrát dihydrogenfosforečnanu sodného, hydrogenfosforečnan sodný, voda pro injekci.

4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

Injekční roztok v předplněné injekční stříkačce

1 předplněná injekční stříkačka s chráničem jehly

3 předplněné injekční stříkačky s chráničem jehly

4 předplněné injekční stříkačky s chráničem jehly

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.
Subkutánní podání.

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

8. POUŽITELNOST

EXP

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

Uchovávejte v chladničce.

Chraňte před mrazem.

Uchovávejte v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před světlem.

10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ**11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG

Plaza 254

Blanchardstown Corporate Park 2

Dublín 15, D15 T867

Irsko

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

EU/1/07/389/007 1 předplněná injekční stříkačka s chráničem jehly

EU/1/07/389/008 4 předplněné injekční stříkačky s chráničem jehly

EU/1/07/389/010 3 předplněné injekční stříkačky s chráničem jehly

13. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ**15. NÁVOD K POUŽITÍ****16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU**

ORENCIA 125 mg

17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD

2D čárový kód s jedinečným identifikátorem.

18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM

PC:

SN:

NN:

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU

VNĚJŠÍ OBAL PRO VÍCEČETNÉ BALENÍ (VČETNĚ "BLUE BOX")

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

ORENCIA 125 mg injekční roztok v předplněné injekční stříkačce
abataceptum

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK

Jedna předplněná injekční stříkačka obsahuje abataceptum 125 mg v 1 ml.

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

Pomocné látky: sacharosa, poloxamer 188, monohydrát dihydrogenfosforečnanu sodného, hydrogenfosforečnan sodný, voda pro injekci.

4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

Injekční roztok v předplněné injekční stříkačce

Vícečetné balení: 12 předplněných injekčních stříkaček s chráničem jehly (3 balení po 4)

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.
Subkutánní podání.

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

8. POUŽITELNOST

EXP

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

Uchovávejte v chladničce.

Chraňte před mrazem.

Uchovávejte v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před světlem.

10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ**11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG

Plaza 254

Blanchardstown Corporate Park 2

Dublín 15, D15 T867

Irsko

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

EU/1/07/389/009 12 předplněných injekčních stříkaček s chráničem jehly (3 balení po 4)

13. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ**15. NÁVOD K POUŽITÍ****16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU**

ORENCIA 125 mg

17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD

2D čárový kód s jedinečným identifikátorem.

18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM

PC:

SN:

NN:

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU

OBAL JAKO VNITŘNÍ OBAL (BEZ "BLUE BOX")

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

ORENCIA 125 mg injekční roztok v předplněné injekční stříkačce
abataceptum

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK

Jedna předplněná injekční stříkačka obsahuje abataceptum 125 mg v 1 ml.

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

Pomocné látky: sacharosa, poloxamer 188, monohydrát dihydrogenfosforečnanu sodného, hydrogenfosforečnan sodný, voda pro injekci.

4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

Injekční roztok v předplněné injekční stříkačce

4 předplněné injekční stříkačky s chráničem jehly

Složka vícečetného balení, není určeno k samostatnému prodeji.

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Subkutánní podání.

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

8. POUŽITELNOST

EXP

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

Uchovávejte v chladničce.

Chraňte před mrazem.

Uchovávejte v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před světlem.

10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ**11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG

Plaza 254

Blanchardstown Corporate Park 2

Dublín 15, D15 T867

Irsko

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

EU/1/07/389/009 12 předplněných injekčních stříkaček s chráničem jehly (3 balení po 4)

13. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ**15. NÁVOD K POUŽITÍ****16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU**

ORENCIA 125 mg

17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD**18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM**

MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA MALÉM VNITŘNÍM OBALU

ŠTÍTEK NA STRÍKAČCE

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU A CESTA PODÁNÍ

ORENCIA 125 mg injekce
abataceptum
s.c.

2. ZPŮSOB PODÁNÍ

3. POUŽITELNOST

EXP

4. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

5. OBSAH UDANÝ JAKO HMOTNOST, OBJEM NEBO POČET

6. JINÉ

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU

VNĚJŠÍ OBAL PRO BALENÍ PO 1 A 4 PŘEDPLNĚNÝCH STŘÍKAČKÁCH

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

ORENCIA 125 mg injekční roztok v předplněné injekční stříkačce
abataceptum

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK

Jedna předplněná injekční stříkačka obsahuje abataceptum 125 mg v 1 ml.

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

Pomocné látky: sacharosa, poloxamer 188, monohydrát dihydrogenfosforečnanu sodného, hydrogenfosforečnan sodný, voda pro injekci.

4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

Injekční roztok v předplněné injekční stříkačce

1 předplněná injekční stříkačka

4 předplněné injekční stříkačky

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.
Subkutánní podání.

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

8. POUŽITELNOST

EXP

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

Uchovávejte v chladničce.

Chraňte před mrazem.

Uchovávejte v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před světlem.

10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ**11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG

Plaza 254

Blanchardstown Corporate Park 2

Dublín 15, D15 T867

Irsko

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

EU/1/07/389/004 1 předplněná injekční stříkačka

EU/1/07/389/005 4 předplněné injekční stříkačky

13. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ**15. NÁVOD K POUŽITÍ****16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU**

ORENCIA 125 mg

17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD

2D čárový kód s jedinečným identifikátorem.

18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM

PC:

SN:

NN:

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU

VNĚJŠÍ OBAL PRO VÍCEČETNÉ BALENÍ (VČETNĚ "BLUE BOX")

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

ORENCIA 125 mg injekční roztok v předplněné injekční stříkačce
abataceptum

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK

Jedna předplněná injekční stříkačka obsahuje abataceptum 125 mg v 1 ml.

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

Pomocné látky: sacharosa, poloxamer 188, monohydrát dihydrogenfosforečnanu sodného, hydrogenfosforečnan sodný a voda pro injekci.

4. LÉKOVÁ FORMA A VELIKOST BALENÍ

Injekční roztok v předplněné injekční stříkačce

Vícečetné balení: 12 předplněných injekčních stříkaček (3 balení po 4)

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.
Subkutánní podání.

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

8. POUŽITELNOST

EXP

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

Uchovávejte v chladničce.

Chraňte před mrazem.

Uchovávejte v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před světlem.

10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ**11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG

Plaza 254

Blanchardstown Corporate Park 2

Dublín 15, D15 T867

Irsko

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

EU/1/07/389/006 12 předplněných injekčních stříkaček (3 balení po 4)

13. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ**15. NÁVOD K POUŽITÍ****16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU**

ORENCIA 125 mg

17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD

2D čárový kód s jedinečným identifikátorem.

18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM

PC:

SN:

NN:

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU

OBAL JAKO VNITŘNÍ OBAL (BEZ "BLUE BOX")

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

ORENCIA 125 mg injekční roztok v předplněné injekční stříkačce
abataceptum

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK

Jedna předplněná injekční stříkačka obsahuje abataceptum 125 mg v 1 ml.

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

Pomocné látky: sacharosa, poloxamer 188, monohydrát dihydrogenfosforečnanu sodného, hydrogenfosforečnan sodný a voda pro injekci.

4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

Injekční roztok v předplněné injekční stříkačce

4 předplněné injekční stříkačky

Složka vícečetného balení, není určeno k samostatnému prodeji.

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.
Subkutánní podání.

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

8. POUŽITELNOST

EXP

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

Uchovávejte v chladničce.

Chraňte před mrazem.

Uchovávejte v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před světlem.

10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ**11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG

Plaza 254

Blanchardstown Corporate Park 2

Dublín 15, D15 T867

Irsko

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

EU/1/07/389/006 12 předplněných injekčních stříkaček (3 balení po 4)

13. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ**15. NÁVOD K POUŽITÍ****16. INFORMACE V BRAILLOVÉ PÍSMU**

ORENCIA 125 mg

17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD**18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM**

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU**VNĚJŠÍ OBAL PRO BALENÍ PO 4 PŘEDPLNĚNÝCH PERECH****1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**

ORENCIA 125 mg injekční roztok v předplněném peru
abataceptum

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK

Jedno předplněné pero obsahuje abataceptum 125 mg v 1 ml.

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

Pomocné látky: sacharosa, poloxamer 188, monohydrát dihydrogenfosforečnanu sodného, hydrogenfosforečnan sodný, voda pro injekci.

4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

Injekční roztok v předplněném peru (ClickJect)

4 předplněná pera ClickJect

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.
Subkutánní podání.

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ**8. POUŽITELNOST**

EXP

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

Uchovávejte v chladničce.

Chraňte před mrazem.

Uchovávejte v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před světlem.

10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ**11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG

Plaza 254

Blanchardstown Corporate Park 2

Dublín 15, D15 T867

Irsko

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

EU/1/07/389/011 4 předplněná pera

13. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ**15. NÁVOD K POUŽITÍ****16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU**

ORENCIA 125 mg

17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD

2D čárový kód s jedinečným identifikátorem.

18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM

PC:

SN:

NN:

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU

VNĚJŠÍ OBAL PRO VÍCEČETNÉ BALENÍ (VČETNĚ "BLUE BOX")

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

ORENCIA 125 mg injekční roztok v předplněném peru
abataceptum

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK

Jedno předplněné pero obsahuje abataceptum 125 mg v 1 ml.

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

Pomocné látky: sacharosa, poloxamer 188, monohydrát dihydrogenfosforečnanu sodného, hydrogenfosforečnan sodný, voda pro injekci.

4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

Injekční roztok v předplněném peru (ClickJect)

Vícečetné balení: 12 předplněných per ClickJect (3 balení po 4)

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.
Subkutánní podání.

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

8. POUŽITELNOST

EXP

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

Uchovávejte v chladničce.

Chraňte před mrazem.

Uchovávejte v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před světlem.

10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ**11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG

Plaza 254

Blanchardstown Corporate Park 2

Dublín 15, D15 T867

Irsko

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

EU/1/07/389/012 12 předplněných per (3 balení po 4)

13. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ**15. NÁVOD K POUŽITÍ****16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU**

ORENCIA 125 mg

17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD

2D čárový kód s jedinečným identifikátorem.

18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM

PC:

SN:

NN:

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU

OBAL JAKO VNITŘNÍ OBAL, (BEZ "BLUE BOX")

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

ORENCIA 125 mg injekční roztok v předplněném peru
abataceptum

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK

Jedno předplněné pero obsahuje abataceptum 125 mg v 1 ml.

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

Pomocné látky: sacharosa, poloxamer 188, monohydrát dihydrogenfosforečnanu sodného, hydrogenfosforečnan sodný, voda pro injekci.

4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

Injekční roztok v předplněném peru (ClickJect)

4 předplněná pera ClickJect

Složka vícečetného balení, není určeno k samostatnému prodeji.

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.
Subkutánní podání.

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

8. POUŽITELNOST

EXP

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

Uchovávejte v chladničce.

Chraňte před mrazem.

Uchovávejte v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před světlem.

10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ**11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG

Plaza 254

Blanchardstown Corporate Park 2

Dublín 15, D15 T867

Irsko

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

EU/1/07/389/012 12 předplněných per (3 balení po 4)

13. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ**15. NÁVOD K POUŽITÍ****16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU**

ORENCIA 125 mg

17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD**18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM**

MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA MALÉM VNITŘNÍM OBALU

ŠTÍTEK NA PŘEDPLNĚNÉM PERU

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU A CESTA PODÁNÍ

ORENCIA 125 mg injekce
abataceptum
Subkutánní podání

2. ZPŮSOB PODÁNÍ

3. POUŽITELNOST

EXP

4. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

5. OBSAH UDANÝ JAKO HMOTNOST, OBJEM NEBO POČET

6. JINÉ

ORENCIA I.V. - TEXT INFORMAČNÍ KARTIČKY PACIENTA

<p>Informační kartička pacienta léčeného přípravkem ORENCIA</p> <p>Tato informační kartička obsahuje důležité bezpečnostní informace, které byste měl/a znát před zahájením léčby a během léčby přípravkem ORENCIA.</p> <ul style="list-style-type: none">• Předkládejte tuto kartičku každému lékaři, který Vás léčí. <p>Infekce</p> <p>ORENCIA zvyšuje riziko vzniku infekce.</p> <ul style="list-style-type: none">- Přípravkem ORENCIA nesmíte být léčen/a, pokud máte závažnou infekci.- Před zahájením léčby přípravkem ORENCIA byste měl/a být vyšetřen/a na určité infekce. <p>Tuberkulóza (TBC): Před léčbou přípravkem ORENCIA byste měl/a být vyšetřen/a na TBC. Je velmi důležité, abyste informoval/a svého lékaře, pokud jste někdy v minulosti onemocněl/a TBC, anebo pokud jste byl/a v blízkém kontaktu s někým, kdo měl TBC.</p> <p>Hepatitida (žloutenka): Antirevmatická léčba byla spojena s reaktivací (znovuvzplanutím) hepatitidy typu B. Měl/a byste být vyšetřen/a na virovou hepatitidu v souladu s publikovanými doporučeními.</p>	<p>Infekce</p> <ul style="list-style-type: none">– Jakmile se u Vás objeví příznaky naznačující infekci, jako je horečka, přetrvávající kašel, úbytek hmotnosti nebo apatie, ihned vyhledejte lékařskou pomoc. <p>Alergické reakce</p> <p>Po použití přípravku ORENCIA se mohou vyskytnout alergické reakce. Pokud se u Vás objeví příznaky jako svírání na hrudi, dušnost, silné závratě nebo točení hlavy, vyhledejte okamžitě lékaře.</p> <p>Datum léčby přípravkem ORENCIA:</p> <p>Zahájení podání: _____</p> <p>Poslední podání: _____</p> <ul style="list-style-type: none">• Více informací najdete v příbalové informaci o přípravku ORENCIA.• Ujistěte se prosím, že při každé návštěvě lékaře máte s sebou seznam všech ostatních léků, které užíváte. <p>Jméno pacienta: _____</p> <p>Jméno lékaře: _____</p> <p>Telefon lékaře: _____</p> <p>Ponechte si tuto kartičku po dobu 3 měsíců po poslední dávce přípravku ORENCIA, protože nežádoucí účinky se mohou objevit za dlouhou dobu po poslední dávce přípravku ORENCIA.</p> <p>ORENCIA nemá být podávána těhotným ženám, pokud to není nezbytně nutné. Pokud Vám byl podáván přípravek ORENCIA během těhotenství, je důležité, abyste o tom informovala zdravotnický personál před jakýmkoli očkováním Vašeho dítěte. Vaše dítě může být ohroženo závažnou infekcí způsobenou "živými vakcínami", a to po dobu 14 týdnů od poslední dávky přípravku ORENCIA, kterou jste užila.</p> <p>[Mmm YYYY]</p>
---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

ORENCIA s.c. - TEXT INFORMAČNÍ KARTIČKY PACIENTA

<p>Informační kartička pacienta léčeného přípravkem ORENCIA</p> <p>Tato informační kartička obsahuje důležité bezpečnostní informace, které byste měl/a znát před zahájením léčby a během léčby přípravkem ORENCIA.</p> <ul style="list-style-type: none">• Předkládejte tuto kartičku každému lékaři, který Vás léčí. <p>Infekce</p> <p>ORENCIA zvyšuje riziko vzniku infekce.</p> <ul style="list-style-type: none">- - Přípravkem ORENCIA nesmíte být léčen/a, pokud máte závažnou infekci.- - Před zahájením léčby přípravkem ORENCIA byste měl/a být vyšetřen/a na určité infekce. <p>Tuberkulóza (TBC): Před léčbou přípravkem ORENCIA byste měl/a být vyšetřen/a na TBC. Je velmi důležité, abyste informoval/a svého lékaře, pokud jste někdy v minulosti onemocněl/a TBC, anebo pokud jste byl/a v blízkém kontaktu s někým, kdo měl TBC.</p> <p>Hepatitida (žloutenka): Antirevmatická léčba byla spojena s reaktivací (znovuvzplanutím) hepatitidy typu B. Měl/a byste být vyšetřen/a na virovou hepatitidu v souladu s publikovanými doporučeními.</p>	<p>Infekce</p> <ul style="list-style-type: none">- Jakmile se u Vás objeví příznaky naznačující infekci, jako je horečka, přetrvávající kašel, úbytek hmotnosti nebo apatie, ihned vyhledejte lékařskou pomoc. <p>Alergické reakce</p> <p>Po použití přípravku ORENCIA se mohou vyskytnout alergické reakce. Pokud se u Vás objeví příznaky jako svírání na hrudi, dušnost, silné závratě nebo točení hlavy, vyhledejte okamžitě lékaře.</p> <p>Začátek léčby přípravkem ORENCIA:</p> <p>_____</p> <ul style="list-style-type: none">• Více informací najdete v příbalové informaci o přípravku ORENCIA.• Ujistěte se prosím, že při každé návštěvě lékaře máte s sebou seznam všech ostatních léků, které užíváte. <p>Jméno pacienta: _____</p> <p>Jméno lékaře: _____</p> <p>Telefon lékaře: _____</p> <p>Ponechte si tuto kartičku po dobu 3 měsíců po poslední dávce přípravku ORENCIA, protože nežádoucí účinky se mohou objevit za dlouhou dobu po poslední dávce přípravku ORENCIA.</p> <p>ORENCIA by neměla být podávána těhotným ženám, pokud to není nezbytně nutné. Pokud Vám byl podáván přípravek ORENCIA během těhotenství, je důležité, abyste o tom informovala zdravotnický personál před jakýmkoli očkováním Vašeho dítěte. Vaše dítě může být ohroženo závažnou infekcí způsobenou "živými vakcínami", a to po dobu 14 týdnů od poslední dávky přípravku ORENCIA, kterou jste užila.</p> <p>[Mmm YYYY]</p>
-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

B. PŘÍBALOVÁ INFORMACE

Příbalová informace: informace pro pacienta
ORENCIA 250 mg prášek pro koncentrát pro infuzní roztok
abataceptum

Přečtěte si pozorně celou příbalovou informaci dříve, než začnete tento přípravek používat, protože obsahuje pro Vás důležité údaje.

- Ponechte si příbalovou informaci pro případ, že si ji budete potřebovat přečíst znovu.
- Máte-li jakékoli další otázky, zeptejte se svého lékaře, lékárníka nebo zdravotní sestry.
- Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků sdělte to svému lékaři, lékárníkovi nebo zdravotní sestře. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Viz bod 4.

Co naleznete v této příbalové informaci:

1. Co je přípravek ORENCIA a k čemu se používá
2. Čemu musíte věnovat pozornost, než Vám bude přípravek ORENCIA podán
3. Jak se přípravek ORENCIA používá
4. Možné nežádoucí účinky
5. Jak přípravek ORENCIA uchovávat
6. Obsah balení a další informace

1. Co je přípravek ORENCIA a k čemu se používá

ORENCIA obsahuje léčivou látku abatacept, což je bílkovina produkovaná v buněčných kulturách. ORENCIA snižuje reakci imunitního systému na normální tkáň tím, že ovlivňuje činnost buněk imunitního systému (zvaných T-lymfocyty), které přispívají k vývoji revmatoidní artritidy. ORENCIA cíleně ovlivňuje aktivaci T buněk zapojených do zánětlivé reakce imunitního systému.

ORENCIA se používá k léčbě revmatoidní artritidy a psoriatické artritidy u dospělých a také polyartikulární juvenilní idiopatické artritidy u dětí ve věku 6 let a starších.

Revmatoidní artritida

Revmatoidní artritida je dlouhodobé progresivní systémové onemocnění, které - pokud není léčeno - může mít vážné následky, jako je zničení kloubů, zvýšená invalidita a zhoršená možnost vykonávání každodenních činností. U osob s revmatoidní artritidou napadá jejich vlastní imunitní systém normální tělesné tkáň, což vede k bolesti a otokům kloubů. To může způsobit poškození kloubů. Revmatoidní artritida (RA) postihuje každého jinak. U většiny lidí se kloubní projevy vyvíjejí postupně během několika let. Nicméně u někoho může RA nastoupit rychle a ještě jiní lidé mohou mít RA omezenou dobu a pak nastane období klidu. RA je obvykle chronické (dlouhodobé) progresivní (zhoršující se) onemocnění. To znamená, že i když jste léčeni, RA může nehledě na to, zda máte trvalé příznaky nebo ne, i dále poškozovat Vaše klouby. Pokud se nalezne pro Vás vhodný léčebný plán, je možné zpomalit proces vývoje nemoci, což může pomoci snížit dlouhodobé poškození kloubů, bolest i únavu a zlepšit Vaši celkovou kvalitu života.

ORENCIA se používá k léčbě středně těžké až těžké aktivní revmatoidní artritidy, jestliže dostatečně neodpovídáte na léčbu jinými nemoc modifikujícími léky nebo na jinou skupinu léků, které se nazývají blokátory tumor nekrotizujícího faktoru (TNF). Přípravek se používá v kombinaci s lékem zvaným methotrexát.

Přípravek ORENCIA lze také používat spolu s methotrexátem k léčbě vysoce aktivní a zhoršující se revmatoidní artritidy bez předchozí léčby methotrexátem.

Psoriatická artritida

Psoriatická artritida je zánětlivé onemocnění kloubů provázené psoriázou, zánětlivým onemocněním kůže. Pokud máte aktivní psoriatickou artritidu, dostanete nejdříve jiné léky. Pokud na ně nebudete dostatečně odpovídat, můžete dostat přípravek ORENCIA k:

- omezení známek a příznaků onemocnění.

- zpomalení poškozování kostí a kloubů.
 - zlepšení fyzických funkcí a schopnosti provádět běžné denní úkony.
- ORENCIA se používá k léčbě psoriatické artritidy samostatně nebo v kombinaci s methotrexátem.

Polyartikulární juvenilní idiopatická artritida

Polyartikulární juvenilní idiopatická artritida je dlouhodobé zánětlivé onemocnění postihující jeden nebo více kloubů u dětí a dospívajících.

ORENCIA injekční roztok v předplněné stříkačce se používá u dětí a dospívajících ve věku od 6 do 17 let, pokud před tím užívané nemoc modifikující léky dobře nefungovaly nebo pro ně nejsou vhodné. ORENCIA se obvykle používá v kombinaci s methotrexátem, ale může se použít i samostatně v případě nesnášenlivosti methotrexátu nebo pokud léčba methotrexátem není vhodná.

ORENCIA se používá na:

- zpomalení poškození kloubů
- zlepšení fyzické kondice
- zlepšení dalších známek a příznaků polyartikulární juvenilní idiopatické artritidy

2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete přípravek ORENCIA používat

Nepoužívejte přípravek ORENCIA

- **jestliže jste alergický(á)** na abatacept nebo na kteroukoli další složku tohoto přípravku (uvedenou v bodě 6).
- **jestliže máte těžkou nebo nekontrolovanou infekci**, nezačínáte léčbu přípravkem ORENCIA zahájena. Infekční onemocnění by pro vás mohlo znamenat riziko vzniku vážných nežádoucích účinků při užívání přípravku ORENCIA.

Upozornění a opatření

Před použitím přípravku ORENCIA se poradte se svým lékařem, lékárníkem nebo zdravotní sestrou:

- **jestliže se u Vás objeví alergická reakce**, jako je svírání na hrudi, dušnost, silné závratě nebo točení hlavy, otoky či kožní vyrážka, **okamžitě informujte svého lékaře**.
- **jestliže máte jakoukoli infekci**, včetně dlouhodobých nebo lokalizovaných infekcí, **jestliže často trpíte infekcemi nebo se u Vás objeví příznaky infekce (např. horečka, slabost, zubní problémy), je důležité, abyste informoval(a) svého lékaře**. ORENCIA může snížit schopnost Vašeho organismu bojovat s infekcí a v důsledku léčby můžete být náchylnější k infekcím či k jejich zhoršení.
- **jestliže jste měl(a) tuberkulózu (TBC)** nebo máte příznaky tuberkulózy (přetrvávající kašel, úbytek hmotnosti, apatie, zvýšená teplota), **informujte svého lékaře**. Než Vám bude přípravek ORENCIA podán, lékař Vás vyšetří na tuberkulózu nebo provede kožní test.
- **jestliže máte virovou hepatitidu (virový zánět jater)**, informujte svého lékaře. Než Vám bude přípravek ORENCIA podán, lékař Vás může vyšetřit na hepatitidu.
- **jestliže máte nádorové onemocnění**, Váš lékař rozhodne, zda můžete přípravek ORENCIA přesto používat.
- **jestliže jste nedávno podstoupil/a očkování** nebo **jestliže plánujete očkování, sdělte to svému lékaři**. Po dobu používání přípravku ORENCIA se některé očkovací látky nesmějí aplikovat. **Před každým očkováním se poradte se svým lékařem**. Doporučuje se, pokud je to možné, aby před zahájením léčby přípravkem ORENCIA byli pacienti s polyartikulární juvenilní idiopatickou artritidou očkováni v souladu s platnými očkovacími směrnicemi. Při některých očkováních může očkovací látka způsobit vznik infekce. Pokud Vám byl podáván přípravek ORENCIA během těhotenství, vaše dítě může mít vyšší riziko takové infekce, a to po dobu 14 týdnů od poslední dávky přípravku ORENCIA, kterou jste během těhotenství užila. Je důležité, abyste informovala lékaře vašeho dítěte a ostatní zdravotnické pracovníky o vaší léčbě přípravkem ORENCIA během těhotenství, aby mohli rozhodnout, kdy má být vašemu dítěti podáno jakékoliv očkování.
- **jestliže používáte glukometr** ke kontrole hladiny krevního cukru. ORENCIA obsahuje maltosu, což je druh cukru, který může u některých glukometrů dávat falešně vysoké hodnoty

krvního cukru. Lékař Vám doporučí jinou metodu, jak monitorovat hladinu Vašeho krevního cukru.

Lékař může také provést vyšetření umožňující zhodnotit Vaše krevní hodnoty.

Děti a dospívající

Přípravek ORENCIA prášek pro koncentrát pro infuzní roztok nebyl studován u dětí a dospívajících mladších 6 let, proto se ORENCIA prášek pro koncentrát pro infuzní roztok pro použití u této populace pacientů nedoporučuje.

ORENCIA injekční roztok v předplněné stříkačce k subkutánnímu podání je určen pro pediatrické pacienty ve věku 2 roky a starší.

Další léčivé přípravky a ORENCIA

Informujte svého lékaře o všech lécích, které užíváte, které jste v nedávné době užíval(a) nebo které možná budete užívat.

ORENCIA nemá být používána s biologickými léky na revmatoidní artritidu, včetně blokátorů TNF jako je adalimumab, etanercept a infliximab; není dostatek důkazů opravňujících doporučit podávání s anakinrou a rituximabem.

ORENCIA smí být užívána s jinými léky, které se běžně používají k léčbě revmatoidní artritidy, jako jsou steroidy nebo léky proti bolesti včetně nesteroidních protizánětlivých léků, např. ibuprofenu nebo diklofenaku.

Pokud používáte přípravek ORENCIA, poraďte se se svým lékařem nebo lékárníkem dříve, než začnete užívat jakýkoliv jiný lék.

Těhotenství a kojení

Účinky přípravku ORENCIA v těhotenství nejsou známy, proto by Vám neměl být podáván, jestliže jste těhotná, pokud Vám to Váš lékař výslovně nedoporučí.

- pokud jste žena, která by mohla otěhotnět, musíte v průběhu léčby přípravkem ORENCIA a dále po dobu 14 týdnů od podání poslední dávky používat spolehlivou antikoncepci. Lékař Vám poradí vhodné metody..
- jestliže v průběhu léčby přípravkem ORENCIA otěhotníte, informujte o tom svého lékaře.

Pokud Vám byl podáván přípravek ORENCIA během těhotenství, vaše dítě může mít vyšší riziko infekce. Je důležité, abyste informovala lékaře vašeho dítěte a ostatní zdravotnické pracovníky o vaší léčbě přípravkem ORENCIA během těhotenství předtím, než vaše dítě dostane jakékoliv očkování (více informací viz bod týkající se očkování).

Není známo, zda ORENCIA přechází do mateřského mléka. Proto pokud kojíte a jste léčena přípravkem ORENCIA, **musíte přestat kojit** až do doby 14 týdnů od podání poslední dávky.

Řízení dopravních prostředků a obsluha strojů

Nepředpokládá se, že používání přípravku ORENCIA ovlivňuje schopnost řídit, jezdit na kole nebo obsluhovat stroje. Pokud ovšem cítíte únavu nebo nevolnost po podání přípravku ORENCIA, neříďte dopravní prostředky, nejezděte na kole a neobsluhujte žádné stroje.

ORENCIA obsahuje sodík

Tento lék obsahuje 34,5 mg sodíku (hlavní součást kuchyňské soli) v jedné maximální dávce 4 injekční lahvičky (8,625 mg sodíku v 1 injekční lahvičce). Toto množství odpovídá 1,7 % doporučeného maximálního denního příjmu sodíku potravou u dospělého.

3. Jak se přípravek ORENCIA používá

Přípravek ORENCIA bude podáván pod dozorem zkušeného lékaře.

Doporučené dávkování u dospělých

Doporučená dávka abataceptu pro dospělé s revmatoidní artritidou nebo psoriatickou artritidou závisí na tělesné hmotnosti:

Vaše tělesná hmotnost	Dávka	Počet injekčních lahviček
méně než 60 kg	500 mg	2
60 kg – 100 kg	750 mg	3
více než 100 kg	1 000 mg	4

Váš lékař vás bude informovat o délce léčby a o tom, které další léky, včetně dalších léků ovlivňujících onemocnění, můžete případně během léčby přípravkem ORENCIA užívat.

Přípravek ORENCIA mohou užívat pacienti starší 65 let beze změny dávkování.

Použití u dětí a dospívajících

Pro děti a dospívající ve věku 6 až 17 let s polyartikulární juvenilní idiopatickou artritidou, kteří váží méně než 75 kg, je doporučená dávka intravenózního abataceptu 10 mg/kg. Dětem, které váží 75 kg a více, by se měl přípravek ORENCIA prášek pro koncentrát pro infuzní roztok podávat dle dávkovacího režimu pro dospělé.

Jak Vám bude přípravek ORENCIA aplikován

ORENCIA se aplikuje do žíly, obvykle na paži, po dobu 30 minut. Tato procedura se nazývá infuze. Po dobu aplikace infuze přípravku ORENCIA budete pod dohledem zdravotnického personálu. ORENCIA se dodává jako prášek pro přípravu infuzního roztoku. To znamená, že než Vám bude přípravek ORENCIA podán, bude nejprve rozpuštěn ve vodě na injekci a pak dále naředěn roztokem chloridu sodného (9 mg/ml (0,9%), roztok na injekci).

Jak často Vám bude přípravek ORENCIA aplikován

ORENCIA by Vám měla být opět aplikována po 2 týdnech a poté po 4 týdnech od první infuze. Potom by Vám přípravek měl být aplikován každé 4 týdny. Lékař Vás bude informovat o délce léčby i o tom, jaké další léky můžete užívat souběžně s přípravkem ORENCIA.

Jestliže Vám bylo aplikováno více přípravku ORENCIA, než mělo

Pokud k tomu dojde, lékař bude sledovat, zda se u Vás neprojevují známky nebo příznaky nežádoucích účinků a v případě potřeby bude tyto příznaky léčit.

Jestliže bylo opomenuto podání přípravku ORENCIA

Jestliže jste zmeškal/a aplikaci přípravku ORENCIA ve stanovené lhůtě, poraďte se s lékařem, kdy Vám má být aplikována další dávka.

Jestliže jste přestal(a) používat přípravek ORENCIA

Rozhodnutí přestat používat přípravek ORENCIA proberte se svým lékařem.

Máte-li jakékoli další otázky, týkající se užívání tohoto přípravku, zeptejte se svého lékaře, lékárníka nebo zdravotní sestry.

4. Možné nežádoucí účinky

Podobně jako všechny léky, může mít i tento přípravek nežádoucí účinky, které se ale nemusí vyskytnout u každého.

Mezi nejběžnější nežádoucí účinky přípravku ORENCIA patří infekce horních cest dýchacích (včetně infekcí nosu a hrdla), bolesti hlavy a nevolnost, jak je uvedeno níže. ORENCIA může mít vážné nežádoucí účinky, jež mohou vyžadovat léčbu.

Možné vážné nežádoucí účinky zahrnují vážné infekce, malignity (zhoubné nádory) a alergické reakce, jak je uvedeno níže.

Neprodleně informujte svého lékaře, jestliže zjistíte kterýkoli z následujících příznaků:

- závažná vyrážka, kopřivka nebo jiné známky alergické reakce
- otok obličeje, rukou, chodidel
- potíže s dýcháním nebo polykáním
- horečka, přetrvávající kašel, úbytek hmotnosti, apatie

Informujte svého lékaře, jakmile je to možné, jestliže zjistíte kterýkoli z následujících příznaků:

- pocit celkové nevolnosti, zubní problémy, pálení při močení, bolestivá kožní vyrážka, bolestivé puchýřky na kůži, kašel

Výše popsané příznaky mohou být známkou níže uvedených nežádoucích účinků, z nichž všechny byly pozorovány v klinických hodnoceních přípravku ORENCIA u dospělých:

Velmi časté (mohou postihnout více než 1 pacienta z 10):

- infekce horních cest dýchacích (včetně infekcí nosu, hrdla a vedlejších nosních dutin).

Časté (mohou postihnout až 1 pacienta z 10):

- infekce plic, infekce močových cest, bolestivé kožní puchýřky (opar), chřipka
- bolest hlavy, závratě
- vysoký krevní tlak
- kašel
- bolest břicha, průjem, pocit na zvracení, podráždění žaludku, afty, zvracení
- vyrážka,
- únava, slabost
- abnormální hodnoty jaterních funkcí.

Méně časté (mohou postihnout až 1 pacienta ze 100):

- infekce zubů, plísňová infekce nehtů, infekce ve svalech, infekce v krevním řečišti, ložiska hnisu pod kůží, infekce ledvin, infekce ucha
- snížený počet bílých krvinek
- rakovina kůže, kožní bradavice
- nízký počet krevních destiček
- alergické reakce
- deprese, úzkost, poruchy spánku
- migréna
- necitlivost
- suchost očí, snížené (zhoršené) vidění
- zánět oka
- bušení srdce, zrychlená tepová frekvence, zpomalená tepová frekvence
- nízký krevní tlak, návaly, zánětlivá onemocnění krevních cév, zrudnutí
- ztížené dýchání, sípot, nemožnost popadnout dech, akutní zhoršení plicního onemocnění známého jako chronická obstrukční plicní nemoc (CHOPN)
- pocit staženého hrdla
- rýma
- vyšší náchylnost ke vzniku modřin, suchá kůže, lupénka, zarudnutí kůže, nadměrné pocení, akné

- vypadávání vlasů, svědění, kopřivka
- bolestivé klouby
- bolesti v končetinách
- nepřítomnost menstruace, silné menstruační krvácení
- chřipkovité onemocnění, zvýšení tělesné hmotnosti, reakce související s infuzí.

Vzácné (mohou postihnout až 1 pacienta z 1 000):

- tuberkulóza
- zánět dělohy, vejcovodů a/nebo vaječníků
- infekce zažívacího traktu
- rakovina bílých krvinek, rakovina plic

Děti a dospívající s polyartikulární juvenilní idiopatickou artritidou

Nežádoucí účinky zaznamenané u dětí a dospívajících s polyartikulární juvenilní idiopatickou artritidou jsou podobné těm vyskytujícím se u dospělých popsaným výše. Rozdíly jsou následující:

Časté (mohou postihnout až 1 pacienta z 10):

- infekce horních cest dýchacích (včetně infekcí nosu, hrdla a vedlejších nosních dutin).
- horečka

Méně časté (mohou postihnout až 1 pacienta ze 100):

- krev v moči
- infekce ucha

Hlášení nežádoucích účinků

Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři, lékárníkovi nebo zdravotní sestře. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Nežádoucí účinky můžete hlásit také přímo prostřednictvím **národního systému hlášení nežádoucích účinků** uvedeného v [Dodatku V](#). Nahlášením nežádoucích účinků můžete přispět k získání více informací o bezpečnosti tohoto přípravku.

5. Jak přípravek ORENCIA uchovávat

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

Nepoužívejte tento přípravek po uplynutí doby použitelnosti, uvedené na štítku a krabičce za zkratkou EXP. Doba použitelnosti se vztahuje k poslednímu dni uvedeného měsíce.

Uchovávejte v chladničce (2 °C – 8 °C).

Uchovávejte v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před světlem.

Po rozpuštění a naředění je infuzní roztok stabilní po dobu 24 hodin při uložení v chladničce, avšak z mikrobiologického hlediska má být přípravek použit okamžitě.

Tento přípravek nepoužívejte, pokud v infuzním roztoku zaznamenáte přítomnost neprůhledných částic, zabarvení nebo jiných cizích částic.

Nevyhazujte žádné léčivé přípravky do odpadních vod nebo domácího odpadu. Zeptejte se svého lékárníka, jak naložit s přípravky, které již nepoužíváte. Tato opatření pomáhají chránit životní prostředí.

6. Obsah balení a další informace

Co ORENCIA obsahuje

- Léčivou látkou je abataceptum. Jedna injekční lahvička obsahuje abataceptum 250 mg.
- Po rekonstituci 1 ml roztoku obsahuje abataceptum 25 mg.
- Dalšími složkami jsou maltosa, monohydrát dihydrogenfosforečnanu sodného a chlorid sodný.

Jak ORENCIA vypadá a co obsahuje toto balení

ORENCIA prášek pro přípravu koncentráту pro přípravu infuzního roztoku je bílý až téměř bílý prášek, který může být v celku nebo rozpadlý na kousky.

ORENCIA je dostupná v balení po 1 injekční lahvičce a 1 stříkačce bez obsahu silikonu a ve vícečetných baleních obsahujících 2 nebo 3 injekční lahvičky a 2 nebo 3 stříkačky bez obsahu silikonu (2 nebo 3 balení po 1).

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

Držitel rozhodnutí o registraci

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

Výrobce

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

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

Tato příbalová informace byla naposledy revidována

Další zdroje informací

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky <http://www.ema.europa.eu>.

Následující informace jsou určeny pouze pro zdravotnické pracovníky:

Rekonstituci a ředění je třeba provádět v souladu se zásadami správné praxe, zejména s ohledem na aseptickou manipulaci.

Stanovení dávky: viz bod 3 příbalové informace „Jak se přípravek ORENCIA používá“.

Rekonstituce injekčních lahviček: za aseptických podmínek rekonstituujte každou injekční lahvičku 10 ml vody pro injekci za použití **příbalené jednorázové stříkačky bez obsahu silikonu** a jehly velikosti 18–21 gauge. Odstraňte z hrdla injekční lahvičky kryt a hrdlo otřete tampónem namočeným v alkoholu. Středem pryžové zátky zasuňte do injekční lahvičky jehlu injekční stříkačky a vstříkněte směrem na stěnu lahvičky proud vody pro injekci. Injekční lahvičku, kde není vakuum, nepoužívejte. Po vstříknutí 10 ml vody pro injekci do injekční lahvičky vyjměte stříkačku a jehlu. Aby se minimalizovala tvorba pěny v roztoku přípravku ORENCIA, pohupujte lehce lahvičkou, dokud se obsah zcela nerozpustí. **Netřepajte. Vyhněte se dlouhému nebo agresivnímu míchání.** Po úplném

rozpuštění prášku je třeba injekční lahvičku propíchnout jehlou a odstranit případnou pěnu, je-li přítomna. Po rekonstituci by roztok měl být čirý a bezbarvý až světle žlutý. Nepoužívejte roztok, pokud se v roztoku vyskytují neprůhledné částice, zabarvení nebo jiné cizí částice.

Příprava infuze: okamžitě po rekonstituci koncentrát dále rozřeďte na 100 ml roztokem chloridu sodného pro injekci 9 mg/ml (0,9%). Ze 100 ml infuzního vaku nebo lahve odeberte takové množství roztoku chloridu sodného na injekci 9 mg/ml (0,9%), které se rovná objemu rekonstituovaných injekčních lahviček přípravku ORENCIA. Pomalu do infuzního vaku nebo lahve přidávejte rekonstituovaný roztok přípravku ORENCIA z injekčních lahviček pomocí stejné **stříkačky bez obsahu silikonu přibalené ke každé injekční lahvičce**. Lehce promíchejte. Výsledná koncentrace roztoku abataceptu v infuzním vaku nebo lahvi bude záležet na množství přidané léčivé látky, avšak nebude větší než 10 mg/ml.

Aplikace: je-li rekonstituce a naředění provedeno za aseptických podmínek, může být ORENCIA infuzní roztok použit okamžitě nebo během 24 hodin při uchování v chladničce při teplotě 2 °C až 8 °C. Z mikrobiologických důvodů by však měl být použit okamžitě. Před aplikací je třeba ORENCIA roztok vizuálně zkontrolovat, zda se v něm nenacházejí cizí částice nebo zda není zabarven. Při zjištění částic nebo zabarvení roztok zlikvidujte. Veškerý naředěný roztok ORENCIA se aplikuje po dobu 30 minut. Při aplikaci se musí použít infuzní set a sterilní nepyrogenní filtr s nízkou vazbou proteinů (velikost pórů 0,2 až 1,2 µm). Neuchovávejte nespotřebované množství infuzního roztoku pro opakované použití.

Další medikace: ORENCIA se nesmí míchat s jinými léky ani aplikovat současně s jinými přípravky ve stejné infuzi. Nebyly provedeny žádné studie fyzikální ani biochemické kompatibility na zhodnocení souběžné aplikace přípravku ORENCIA s jinými léky.

Nevyhazujte žádné léčivé přípravky do odpadních vod nebo domácího odpadu. Zeptejte se svého lékárníka, jak naložit s přípravky, které již nepoužíváte. Tato opatření pomáhají chránit životní prostředí.

Příbalová informace: informace pro pacienta
ORENCIA 50 mg injekční roztok v předplněné injekční stříkačce
ORENCIA 87,5 mg injekční roztok v předplněné injekční stříkačce
ORENCIA 125 mg injekční roztok v předplněné injekční stříkačce
abataceptum

Přečtěte si pozorně celou příbalovou informaci dříve, než začnete tento přípravek používat, protože obsahuje pro Vás důležité údaje.

- Ponechte si příbalovou informaci pro případ, že si ji budete potřebovat přečíst znovu.
- Máte-li jakékoli další otázky, zeptejte se svého lékaře, lékárníka nebo zdravotní sestry.
- Tento přípravek byl předepsán výhradně Vám, Nedávejte jej žádné další osobě. Mohl by jí ublížit, a to i tehdy, má-li stejné známky onemocnění jako Vy.
- Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři, lékárníkovi nebo zdravotní sestře. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Viz bod 4.

Co naleznete v této příbalové informaci:

1. Co je přípravek ORENCIA a k čemu se užívá
2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete přípravek ORENCIA používat
3. Jak se přípravek ORENCIA používá
4. Možné nežádoucí účinky
5. Jak přípravek ORENCIA uchovávat
6. Obsah balení a další informace

1. Co je přípravek ORENCIA a k čemu se používá

ORENCIA obsahuje léčivou látku abatacept, což je bílkovina produkovaná v buněčných kulturách. ORENCIA snižuje reakci imunitního systému na normální tkáň tím, že ovlivňuje činnost buněk imunitního systému (zvaných T-lymfocyty), které přispívají k vývoji revmatoidní artritidy. ORENCIA cíleně ovlivňuje aktivaci T-buněk, které jsou zapojeny do zánětlivé reakce imunitního systému.

ORENCIA se používá k léčbě revmatoidní artritidy a psoriatické artritidy u dospělých a také polyartikulární juvenilní idiopatické artritidy u dětí ve věku 2 roky a starších.

Revmatoidní artritida

Revmatoidní artritida je dlouhodobé progresivní systémové onemocnění, které - pokud není léčeno - může mít vážné následky, jako je zničení kloubů, zvýšená invalidita a zhoršená možnost vykonávání každodenních činností. U osob s revmatoidní artritidou napadá jejich vlastní imunitní systém normální tělesné tkáň, což vede k bolesti a otokům kloubů. To může způsobit poškození kloubů. Revmatoidní artritida (RA) postihuje každého jinak. U většiny lidí se kloubní projevy vyvíjejí postupně během několika let. Nicméně u někoho může RA nastoupit rychle a ještě jiní lidé mohou mít RA omezenou dobu a pak nastane období klidu. RA je obvykle chronické (dlouhodobé) progresivní (zhoršující se) onemocnění. To znamená, že jste léčeni, ať už máte trvale příznaky nebo ne, RA může i dále poškozovat Vaše klouby. Pokud se nalezne pro Vás vhodný léčebný plán, budete možná schopni zpomalit proces vývoje nemoci, což může pomoci snížit dlouhodobé poškození kloubů, bolest i únavu a zlepšit Vaši celkovou kvalitu života.

ORENCIA se používá k léčbě středně těžké až těžké aktivní revmatoidní artritidy, jestliže dostatečně neodpovídáte na léčbu jinými nemoc modifikujícími léky nebo na jinou skupinu léků, které se nazývají blokátory tumor nekrotizujícího faktoru (TNF). Přípravek se používá v kombinaci s lékem zvaným methotrexát.

Přípravek ORENCIA lze také používat spolu s methotrexátem k léčbě vysoce aktivní a zhoršující se revmatoidní artritidy bez předchozí léčby methotrexátem.

ORENCIA se používá na:

- zpomalení poškození Vašich kloubů
- zlepšení Vaší fyzické funkce

Psoriatická artritida

Psoriatická artritida je zánětlivé onemocnění kloubů provázené psoriázou, zánětlivým onemocněním kůže. Pokud máte aktivní psoriatickou artritidu, dostanete nejdříve jiné léky. Pokud na ně nebudete dostatečně odpovídat, můžete dostat přípravek ORENCIA k:

- omezení známek a příznaků onemocnění.
- zpomalení poškození kostí a kloubů.
- zlepšení fyzických funkcí a schopnosti provádět běžné denní úkony.

ORENCIA se používá k léčbě psoriatické artritidy samostatně nebo v kombinaci s methotrexátem.

Polyartikulární juvenilní idiopatická artritida

Polyartikulární juvenilní idiopatická artritida je dlouhodobé zánětlivé onemocnění postihující jeden nebo více kloubů u dětí a dospívajících.

ORENCIA injekční roztok v předplněné stříkačce se používá u dětí a dospívajících ve věku od 2 do 17 let, pokud před tím užívané nemoc modifikující léky dobře nefungovaly nebo pro ně nebyly vhodné. ORENCIA se obvykle používá v kombinaci s methotrexátem, ale může se použít i samostatně v případě nesnášenlivosti methotrexátu nebo pokud léčba methotrexátem není vhodná.

ORENCIA se používá ke:

- zpomalení poškození kloubů
- zlepšení fyzické kondice
- zlepšení dalších známek a příznaků polyartikulární juvenilní idiopatické artritidy

2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete přípravek ORENCIA používat

Nepoužívejte přípravek ORENCIA

- **jestliže jste alergický(á)** na abatacept nebo na kteroukoli další složku tohoto přípravku (uvedenou v bodě 6).
- **jestliže máte těžkou nebo nekontrolovanou infekci**, léčbu přípravkem ORENCIA nezačínajte. Infekční onemocnění by pro vás mohlo znamenat riziko vzniku vážných nežádoucích účinků při užívání přípravku ORENCIA.

Upozornění a opatření

Před použitím přípravku ORENCIA se poraďte se svým lékařem, lékárníkem nebo zdravotní sestrou:

- **jestliže se u Vás objeví alergická reakce**, jako je svírání na hrudi, dušnost, silné závratě nebo točení hlavy, otoky či kožní vyrážka, **okamžitě informujte svého lékaře**.
- **jestliže máte jakoukoli infekci**, včetně dlouhodobých nebo lokalizovaných infekcí, jestliže často trpíte infekcemi nebo se u Vás objeví příznaky infekce (např. horečka, slabost, zubní problémy), je důležité, abyste informoval(a) svého lékaře. ORENCIA může snížit schopnost Vašeho organismu bojovat s infekcí a v důsledku léčby můžete být náchylnější k infekcím či k jejich zhoršení.
- **jestliže jste měl(a) tuberkulózu (TBC)** nebo máte příznaky tuberkulózy (přetrvávající kašel, úbytek hmotnosti, apatie, zvýšená teplota), **informujte svého lékaře**. Než začnete přípravek ORENCIA používat, lékař Vás vyšetří na tuberkulózu nebo provede kožní test.
- **jestliže máte virovou hepatitidu (virový zánět jater)**, informujte svého lékaře. Než začnete přípravek ORENCIA používat, lékař Vás může vyšetřit na hepatitidu.

- **jestliže máte nádorové onemocnění**, Váš lékař rozhodne, zda můžete přípravek ORENCIA přesto používat.
- **jestliže jste nedávno podstoupil/a očkování** nebo jestliže plánujete očkování, **sdělte to svému lékaři**. Po dobu užívání přípravku ORENCIA se některé očkovací látky nesmějí aplikovat. **Před každým očkováním se poradte se svým lékařem**. Při některých očkováních může očkovací látka způsobit vznik infekce. Pokud Vám byl podáván přípravek ORENCIA během těhotenství, vaše dítě může mít vyšší riziko takové infekce, a to po dobu 14 týdnů od poslední dávky přípravku ORENCIA, kterou jste během těhotenství užila. Je důležité, abyste informovala lékaře vašeho dítěte a ostatní zdravotnické pracovníky o vaší léčbě přípravkem ORENCIA během těhotenství, aby mohli rozhodnout, kdy má být vašemu dítěti podáno jakékoliv očkování.

Lékař může také provést vyšetření umožňující zhodnotit Vaše krevní hodnoty.

Děti a dospívající

Přípravek ORENCIA injekční roztok v předplněné stříkačce nebyl studován u dětí a dospívajících mladších 2 let. Proto se v této populaci pacientů ORENCIA injekční roztok v předplněné stříkačce nedoporučuje.

Další léčivé přípravky a ORENCIA

Informujte svého lékaře o všech lécích, které užíváte, které jste v nedávné době užíval(a) nebo které možná budete užívat.

ORENCIA nemá být používána s biologickými léky na revmatoidní artritidu, včetně blokátorů TNF jako je adalimumab, etanercept a infliximab; není dostatek důkazů opravňujících doporučit podávání s anakinrou a rituximabem.

ORENCIA se smí používat s jinými léky, které se běžně používají k léčbě revmatoidní artritidy, jako jsou steroidy nebo léky proti bolesti včetně nesteroidních protizánětlivých léků, např. ibuprofenu nebo diklofenaku.

Pokud používáte přípravek ORENCIA, poradte se se svým lékařem nebo lékárníkem dříve, než začnete užívat jakýkoliv jiný lék.

Těhotenství a kojení

Účinky přípravku ORENCIA v těhotenství nejsou známy, proto přípravek ORENCIA neužívejte, jestliže jste těhotná, pokud Vám to Váš lékař výslovně nedoporučí.

- pokud jste žena, která může otěhotnět, musíte užívat spolehlivou antikoncepci (kontrola početí) během užívání přípravku ORENCIA a dále po dobu 14 týdnů od podání poslední dávky. Váš lékař Vám poradí vhodné antikoncepční metody.
- jestliže v průběhu léčby přípravkem ORENCIA otěhotníte, informujte o tom svého lékaře.

Pokud Vám byl podáván přípravek ORENCIA během těhotenství, vaše dítě může mít vyšší riziko infekce. Je důležité, abyste informovala lékaře vašeho dítěte a ostatní zdravotnické pracovníky o vaší léčbě přípravkem ORENCIA během těhotenství předtím, než vaše dítě dostane jakékoliv očkování (více informací viz bod týkající se očkování).

Není známo, zda ORENCIA přechází do mateřského mléka. Proto pokud kojíte a jste léčena přípravkem ORENCIA, **musíte přestat kojit** až do doby 14 týdnů od podání poslední dávky.

Řízení dopravních prostředků a obsluha strojů

Nepředpokládá se, že používání přípravku ORENCIA ovlivňuje schopnost řídit, jezdit na kole nebo obsluhovat stroje. Pokud ovšem cítíte únavu nebo nevolnost po podání přípravku ORENCIA, neřidte dopravní prostředky, nejezděte na kole a neobsluhujte žádné stroje.

ORENCIA obsahuje sodík

Tento lék obsahuje méně než 1 mmol sodíku (23 mg) v jedné dávce, to znamená, že je v podstatě „bez sodíku“.

3. Jak se přípravek ORENCIA používá

Vždy používejte tento přípravek přesně podle pokynů svého lékaře nebo lékárníka. Pokud si nejste jistý(á), poraďte se se svým lékařem nebo lékárníkem.

Přípravek ORENCIA injekční roztok se podává injekcí pod kůži (subkutánní podání).

Doporučené dávkování u dospělých

Doporučená dávka přípravku ORENCIA pro dospělé s revmatoidní artritidou nebo psoriatickou artritidou je 125 mg jednou týdně bez ohledu na hmotnost pacienta.

Váš lékař může, ale nemusí začít léčbu jednorázovou dávkou přípravku ORENCIA prášek pro přípravu koncentrátu pro přípravu roztoku pro infuzi (bude Vám podána do žíly, obvykle do paže, během 30 minut). Je-li na počátku léčby podána dávka intravenózně (tj. do žíly), první podkožní injekce přípravku ORENCIA má být podána do 24 hodin po infuzi, pak následuje podkožní injekce 125 mg abataceptu jednou týdně.

Přípravek ORENCIA mohou používat pacienti starší 65 let beze změny dávkování.

Použití u dětí a dospívajících

U pacientů ve věku 2 až 17 let s polyartikulární juvenilní idiopatickou artritidou závisí doporučená týdenní dávka přípravku ORENCIA injekční roztok v předplněné stříkačce na tělesné hmotnosti.

Týdenní dávka přípravku ORENCIA	
Tělesná hmotnost pacienta	Dávka
10 kg až méně než 25 kg	50 mg
25 kg až méně než 50 kg	87,5 mg
50 kg a více	125 mg

Pokud už Vám je ORENCIA podávána intravenózně a přejete si přejít na podkožní podávání, dostanete podkožní injekci místo Vaší příští intravenózní infuze a dále budou následovat podkožní injekce přípravku ORENCIA každý týden.

Váš lékař vás bude informovat o délce léčby a o tom, které další léky, včetně dalších léků ovlivňujících onemocnění, můžete případně během léčby přípravkem ORENCIA užívat.

Na začátku Vám možná budou injekci přípravku ORENCIA podávat lékař nebo zdravotní sestra. Můžete se ale s Vaším lékařem rozhodnout, že si budete přípravek aplikovat sám(a). V takovém případě budete poučen(a), jak si sám přípravek ORENCIA aplikovat. Poradte se s Vaším lékařem, pokud máte jakékoli otázky k samostatnému podávání přípravku. Na konci této příbalové informace naleznete podrobné pokyny k přípravě a podání přípravku ORENCIA (viz "**Důležité pokyny k použití**").

Jestliže jste použil(a) více přípravku ORENCIA, než jste měl(a)

Pokud k tomu dojde, obraťte se okamžitě na svého lékaře, který bude sledovat, zda se u Vás neprojeví známky nebo příznaky nežádoucích účinků a v případě potřeby bude tyto příznaky léčit.

Jestliže jste zapomněl(a) použít přípravek ORENCIA

Hlídejte si Vaši příští dávku. Je velmi důležité používat přípravek, jak Vám předepsal Váš lékař. Pokud si na vynechanou dávku vzpomenete do 3 dnů od plánovaného data podání, použijte ji ihned a potom pokračujte v původním dávkování. Pokud si na ni vzpomenete později, poraďte se svým lékařem, kdy další dávku použít.

Jestliže jste přestal(a) používat přípravek ORENCIA

Rozhodnutí přestat používat přípravek ORENCIA proberte se svým lékařem.

Máte-li jakékoli další otázky, týkající se používání tohoto přípravku, **zeptejte se svého lékaře, lékárníka nebo zdravotní sestry.**

4. Možné nežádoucí účinky

Podobně jako všechny léky, může mít i tento přípravek nežádoucí účinky, které se ale nemusí vyskytnout u každého. Mezi nejčastější nežádoucí účinky přípravku ORENCIA patří infekce horních cest dýchacích (včetně infekcí nosu a hrdla), bolesti hlavy a nevolnost, jak je uvedeno níže. ORENCIA může mít vážné nežádoucí účinky, jež mohou vyžadovat léčbu.

Možné vážné nežádoucí účinky zahrnují vážné infekce, malignity (zhoubné nádory) a alergické reakce, jak je uvedeno níže.

Neprodleně informujte svého lékaře, jestliže zjistíte kterýkoli z následujících příznaků:

- závažná vyrážka, kopřivka nebo jiné známky alergické reakce
- otok obličeje, rukou nebo chodidel
- potíže s dýcháním nebo polykáním
- horečka, přetrvávající kašel, úbytek hmotnosti, apatie

Informujte svého lékaře, jakmile je to možné, jestliže zjistíte kterýkoli z následujících příznaků:

- pocit celkové nevolnosti, zubní problémy, pálení při močení, bolestivá kožní vyrážka, bolestivé puchýřky na kůži, kašel

Výše popsané příznaky mohou být známkami nežádoucích účinků uvedených níže, všechny byly zaznamenány v klinických studiích s přípravkem ORENCIA u dospělých pacientů.

Přehled nežádoucích účinků:

Velmi časté (mohou postihnout více než 1 pacienta z 10):

- infekce horních cest dýchacích (včetně infekcí nosu, hrdla a vedlejších nosních dutin).

Časté (mohou postihnout až 1 pacienta z 10):

- infekce plic, infekce močových cest, bolestivé kožní puchýřky (opar), chřipka
- bolest hlavy, závratě,
- vysoký krevní tlak
- kašel
- bolest břicha, průjem, pocit na zvracení, afty, zvracení
- vyrážka
- únava, slabost, reakce v místě injekce
- abnormální hodnoty jaterních funkcí

Méně časté (mohou postihnout až 1 pacienta ze 100):

- infekce zubů, plísňová infekce nehtů, infekce ve svalech, infekce v krevním řečišti, ložiska hnisu pod kůží, infekce ledvin, zánět ucha
- snížený počet bílých krvinek
- rakovina kůže, kožní bradavice
- nízký počet krevních destiček
- alergické reakce
- deprese, úzkost, poruchy spánku
- migréna
- necitlivost
- suchost očí, snížené (zhoršené) vidění
- zánět oka,
- bušení srdce, zrychlená tepová frekvence, zpomalená tepová frekvence
- nízký krevní tlak, návaly, zánětlivá onemocnění krevních cév, zrudnutí

- ztížené dýchání, sípot, nemožnost popadnout dech, akutní zhoršení plicního onemocnění známého jako chronická obstrukční plicní nemoc (CHOPN)
- pocit staženého hrdla
- rýma
- vyšší náchylnost ke vzniku modřin, suchá kůže, lupénka, zarudnutí kůže, nadměrné pocení, akné
- vypadávání vlasů, svědění, kopřivka
- bolestivé klouby
- bolesti v končetinách
- nepřítomnost menstruace, silné menstruační krvácení
- chřipkovité onemocnění, zvýšení tělesné hmotnosti.

Vzácné (mohou postihnout až 1 pacienta z 1 000):

- tuberkulóza
- zánět dělohy, vejcovodů a/nebo vaječníků
- infekce zažívacího traktu
- rakovina bílých krvinek, rakovina plic.

Děti a dospívající s polyartikulární juvenilní idiopatickou artritidou

Nežádoucí účinky zaznamenané u dětí a dospívajících s polyartikulární juvenilní idiopatickou artritidou jsou podobné těm vyskytujícím se u dospělých, popsáným výše. Rozdíly jsou následující:

Časté (mohou postihnout až 1 pacienta z 10):

- infekce horních cest dýchacích (včetně infekcí nosu, vedlejších nosních dutin a hrdla).
- horečka

Méně časté (mohou postihnout až 1 pacienta ze 100):

- krev v moči
- infekce ucha

Hlášení nežádoucích účinků

Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři, lékárníkovi nebo zdravotní sestře. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Nežádoucí účinky můžete hlásit také přímo prostřednictvím národního systému hlášení nežádoucích účinků uvedeného v Dodatku V. Nahlášením nežádoucích účinků můžete přispět k získání více informací o bezpečnosti tohoto přípravku.

5. Jak přípravek ORENCIA uchovávat

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

Nepoužívejte tento přípravek po uplynutí doby použitelnosti, uvedené na štítku a krabičce za zkratkou EXP. Doba použitelnosti se vztahuje k poslednímu dni uvedeného měsíce.

Uchovávejte v chladničce (2 °C – 8 °C). Chraňte před mrazem.

Uchovávejte v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před světlem.

Nepoužívejte tento přípravek, pokud je tekutina zakalená, změnila barvu nebo obsahuje velké částice. Tekutina má být čirá až bledě žlutá.

Nevyhazujte žádné léčivé přípravky do odpadních vod nebo domácího odpadu. Zeptejte se svého lékárníka, jak naložit s přípravky, které již nepoužíváte. Tato opatření pomáhají chránit životní prostředí.

6. Obsah balení a další informace

Co ORENCIA obsahuje

ORENCIA 50 mg injekční roztok v předplněné injekční stříkačce

- Léčivou látkou je abataceptum.
- Jedna předplněná stříkačka obsahuje abataceptum 50 mg v 0,4 ml.

ORENCIA 87,5 mg injekční roztok v předplněné injekční stříkačce

- Léčivou látkou je abataceptum.
- Jedna předplněná stříkačka obsahuje abataceptum 87,5 mg v 0,7 ml.

ORENCIA 125 mg injekční roztok v předplněné injekční stříkačce

- Léčivou látkou je abataceptum.
- Jedna předplněná stříkačka obsahuje abataceptum 125 mg v 1 ml.
- Dalšími složkami jsou sacharosa, poloxamer 188, monohydrát dihydrogenfosforečnanu sodného, hydrogenfosforečnan sodný a voda pro injekci (viz bod 2 „ORENCIA obsahuje sodík“).

Jak ORENCIA vypadá a co obsahuje toto balení

ORENCIA injekční roztok (injekce) je čirý, bezbarvý až bledě žlutý roztok.

ORENCIA je dostupná v následujících velikostech balení:

ORENCIA 50 mg injekční roztok v předplněné injekční stříkačce s bílým pístem

- balení se 4 předplněnými injekčními stříkačkami s chráničem jehly.

ORENCIA 87,5 mg injekční roztok v předplněné injekční stříkačce se světle modrým pístem

- balení se 4 předplněnými injekčními stříkačkami s chráničem jehly.

ORENCIA 125 mg injekční roztok v předplněné injekční stříkačce s oranžovým pístem

- balení po 1 nebo 4 předplněných stříkačkách a vícečetné balení obsahující 12 předplněných stříkaček (3 balení po 4).
- balení po 1, 3 nebo 4 předplněných stříkačkách s chráničem jehly a vícečetné balení obsahující 12 předplněných stříkaček s chráničem jehly (3 balení po 4).

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

Držitel rozhodnutí o registraci

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

Výrobce

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

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

Tato příbalová informace byla naposledy revidována

Další zdroje informací

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky <http://www.ema.europa.eu>.

Důležité pokyny k použití. Prosím, čtěte pozorně.

JAK POUŽÍVAT

ORENCIA 50 mg

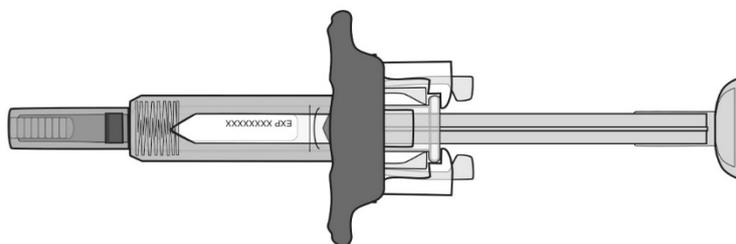
ORENCIA 87,5 mg

ORENCIA 125 mg

Injekční roztok v předplněné injekční stříkačce s chráničem jehly

Abatacept

Subkutánní podání



Před použitím předplněné stříkačky ORENCIA si prosím přečtěte tyto pokyny.

Než použijete předplněnou stříkačku poprvé, lékař, sestra nebo lékárník Vám ukáže jak ji správně používat.

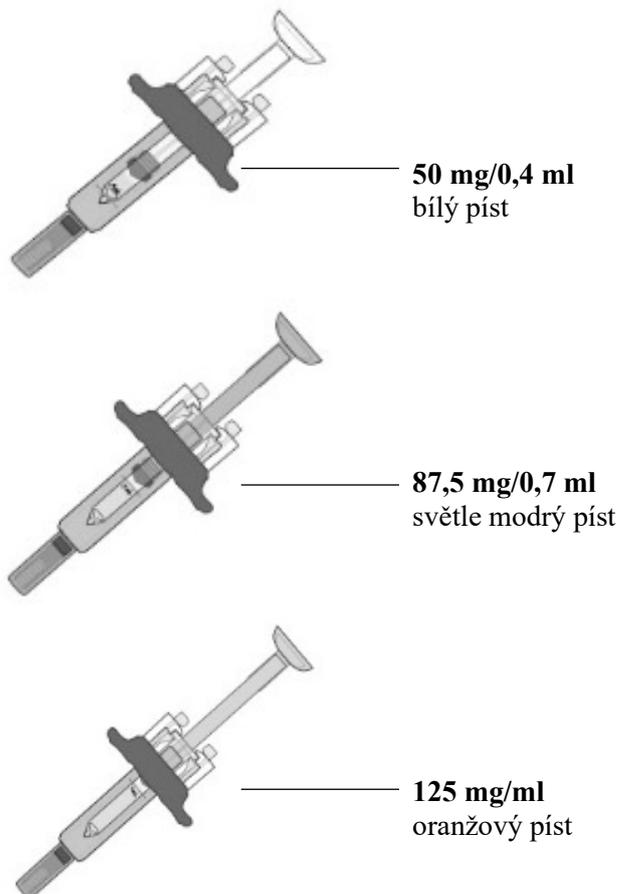
Stříkačku uchovávejte v chladničce, dokud nebudete připraveni ji použít. CHRAŇTE PŘED MRAZEM.

Máte-li jakékoli dotazy k tomuto přípravku, přečtěte si prosím příbalovou informaci.

NEŽ ZAČNETE:

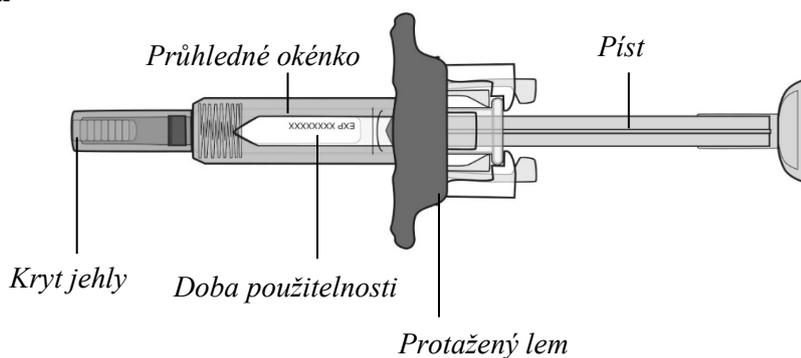
Seznamte se s předplněnou stříkačkou

Jsou celkem **3** druhy předplněných stříkaček:

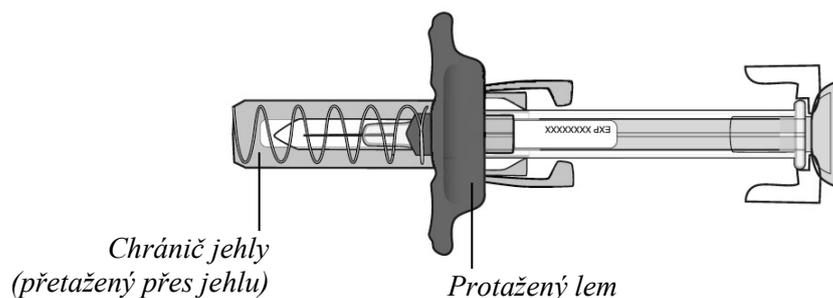


To, kterou z předplněných stříkaček dostanete, závisí na tom, co předepsal Váš lékař. Předplněná stříkačka obsahující 125 mg/ml je ukázána níže.

Před použitím



Po použití



Předplněná stříkačka má **protažený lem**, který usnadňuje její držení a manipulaci, a **chránič jehly**, který jehlu po podání automaticky zakryje.



NESNÍMEJTE krytku jehly, dokud nejste připraveni injekci aplikovat.

Nikdy **NEVTAHUJTE** píst zpět:

Nikdy **NEVRACEJTE KRYTKU** jehly předplněné stříkačky zpět, můžete jehlu poškodit, ohnout nebo zlomit.

Stříkačku vždy držte za tělo.

Pokračujte krokem 1

Krok 1: Příprava k injekci přípravku ORENCIA

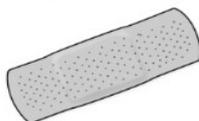
Na čistý rovný povrch si připravte vše, co budete potřebovat pro injekci

V balení je pouze předplněná stříkačka:

- tampon navlhčený alkoholem



- náplast



- vatový smotek nebo gáza



- předplněná stříkačka s pasivním bezpečnostním krytem



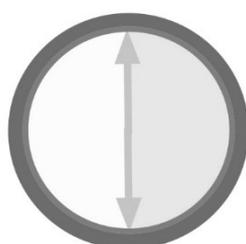
- kontejner na použité jehly

Nechte předplněnou stříkačku zahřát.

Vyjměte jednu předplněnou stříkačku z chladničky a počkejte **30 minut**, aby dosáhla pokojové teploty.

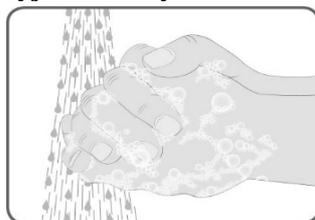
- Ohřívání nijak **neurychlujte**, například vložení do mikrovlnné trouby nebo ponořením stříkačky do teplé vody.
- **Nesnímejte** krytku jehly, dokud předplněná stříkačka nedosáhne pokojové teploty.

Počkejte



30 minut

Před přípravou injekce si pečlivě umyjte ruce mýdlem a vodou.

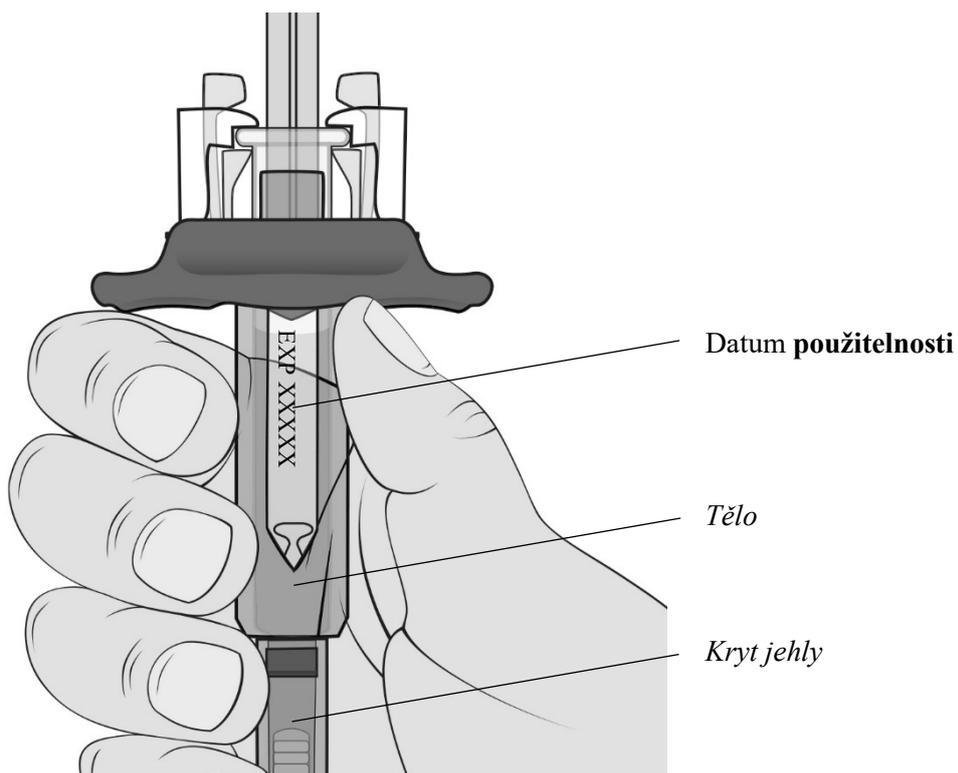


Pokračujte krokem 2

Krok 2: Zkontrolujte předplněnou stříkačku

Držte předplněnou stříkačku za její tělo s krytem jehly směřujícím dolů, jak vidíte na obrázku.

- Zkontrolujte datum použitelnosti vytištěné na nálepce. **Nepoužívejte**, pokud datum použitelnosti již uplynulo.
- Zkontrolujte, zda není předplněná stříkačka poškozená. **Nepoužívejte**, jestliže je prasklá nebo rozbitá.

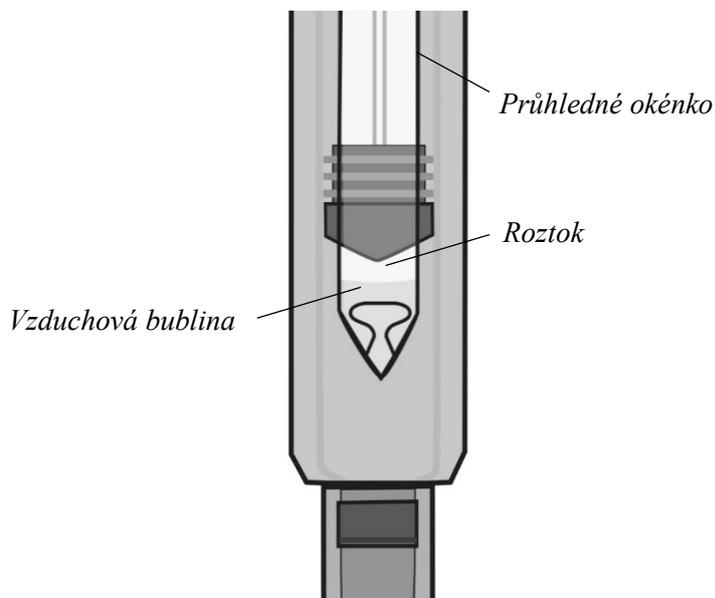


Zkontrolujte tekutinu

Zkontrolujte tekutinu v předplněné stříkačce průhledným okénkem. Má být čirá a bezbarvá až světle žlutá.

Mohou být vidět malé vzduchové bublinky, **Nesnažte se je odstraňovat.**

Neaplikujte injekci, pokud je tekutina zakalená, zbarvená, nebo obsahuje částice.

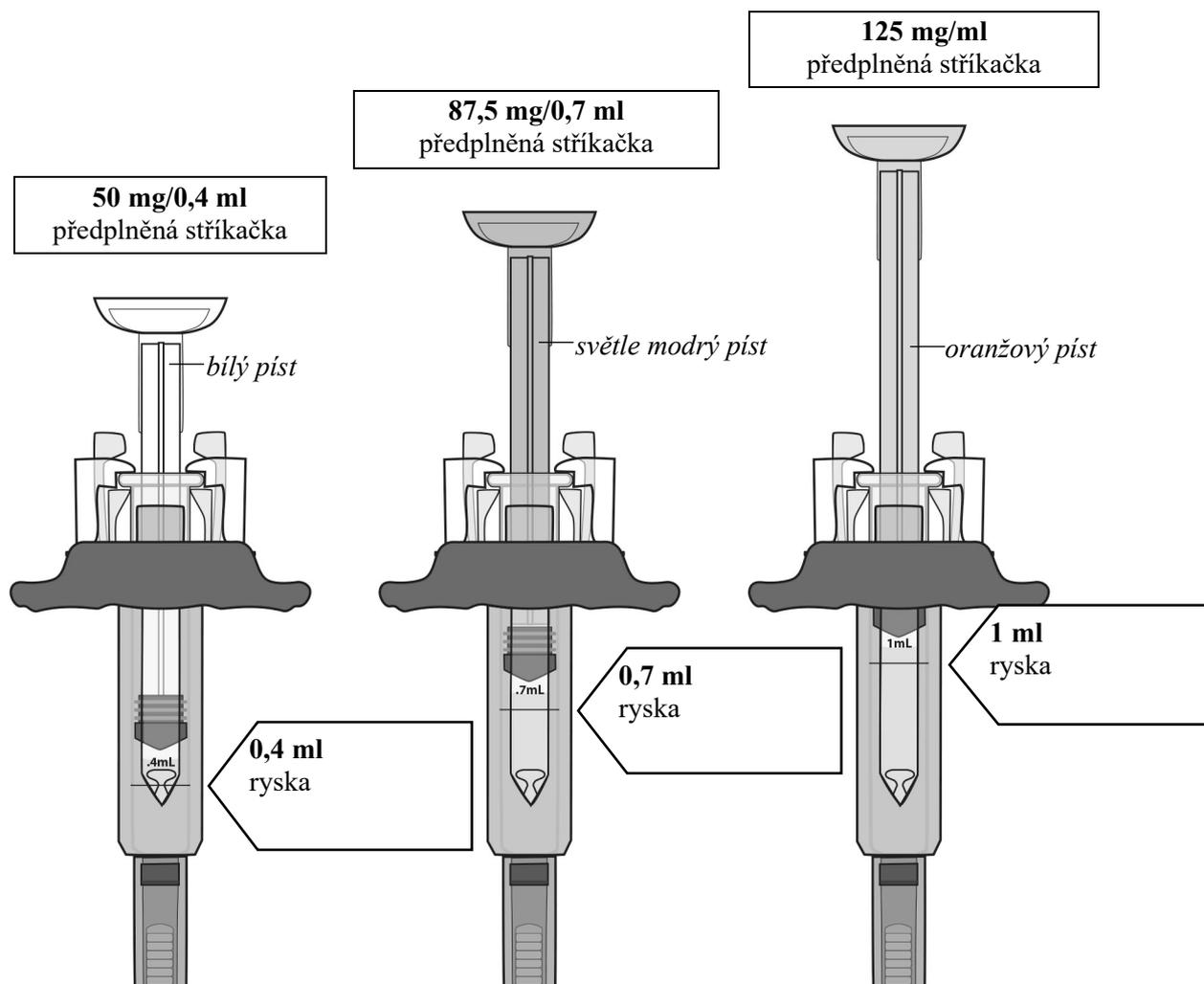


Poznámka: obrázek ukazuje předplněnou stříkačku o obsahu 50 mg

Pokračujte krokem 3

Krok 3: Zkontrolujte dávku na předplněné stříkačce

Držte stříkačku ve výši očí. Podívejte se zblízka a ujistěte se, že tekutina v předplněné stříkačce dosahuje **právě k rysce** označující Vaši předepsanou dávku **nebo těsně nad ni**.



Nepoužívejte, pokud předplněná stříkačka neobsahuje správný objem tekutiny. Kontaktujte lékaře, zdravotní sestru nebo lékárníka a vyžádejte si další instrukce.

Pokračujte krokem 4

Krok 4: Zvolte a připravte místo aplikace

Zvolte místo aplikace na břicho, přední straně stehen nebo vnější straně horní části paže (pouze pokud podává pečovatel osoba).

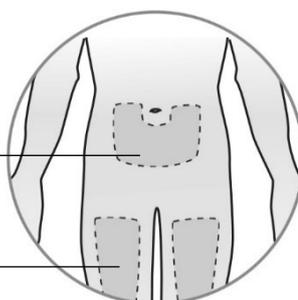
Změňte místo injekce

- Každý týden můžete využít stejnou oblast těla, ale v této oblasti používejte různá místa aplikace.
- **Neaplikujte** do oblasti, kde je kůže jemná, kde máte podlitinu, kde je kůže zarudlá, šupinatá nebo tvrdá.
Nedávejte injekci do míst s jizvami nebo striemi.
- Zaznamenejte datum, čas a místo injekce.

Oblasti aplikace autoinjekce nebo pečovatel

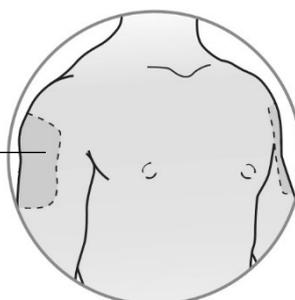
*Břicho, ne blíže než 5 cm
kolem pupku*

Přední strana stehen



POUZE pečovatel

Vnější strana horní části paže



Jemně očistěte místo vpichu

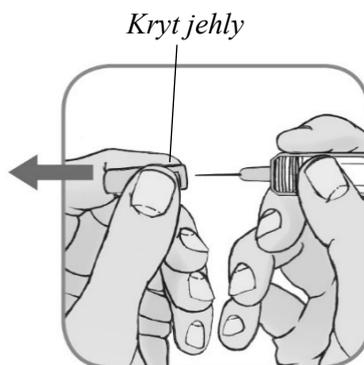
- Jemně otřete místo aplikace tampónem s alkoholem a nechte kůži oschnout.
- Před podáním injekce se místa aplikace znovu **nedotýkejte**.
- Na očištěnou pokožku **nefoukejte**.

Držte předplněnou stříkačku v jedné ruce a **odstraňte krytku jehly** tak, že ji druhou rukou stáhnete v přímém směru.

Nevracejte krytku zpět na jehlu, pokud již byla odstraněna. Krytku můžete po injekci zlikvidovat v domácím odpadu.

- Předplněnou stříkačku **nepoužívejte**, pokud Vám s odstraněným krytem upadla.
- Předplněnou stříkačku **nepoužívejte**, pokud je jehla poškozená nebo ohnutá.

Poznámka: Je normální, pokud z jehly ukápne kapka tekutiny.

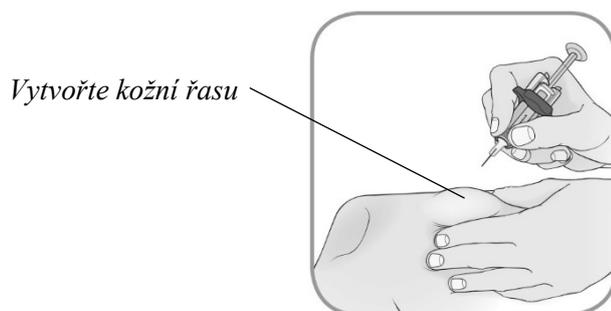


Nikdy **NEVRACEJTE KRYTKU** jehly předplněné stříkačky zpět, můžete jehlu poškodit.

Pokračujte krokem 5

Krok 5: Aplikujte Vaši dávku přípravku ORENCIA

Uchopte tělo předplněné stříkačky do ruky mezi palec a ukazováček. Druhou rukou jemně **vytvořte řasu** na očištěné kůži.

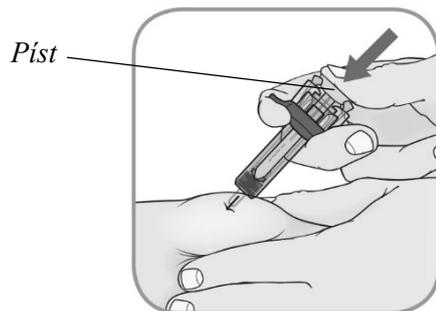


Vpíchněte jehlu

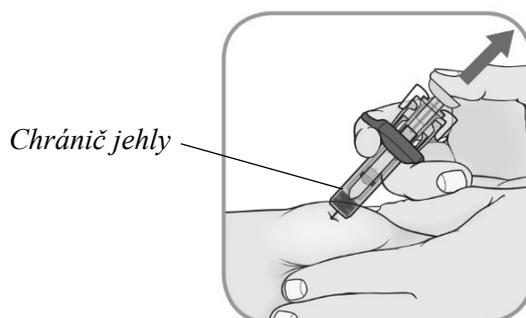
Jemně vpíchněte jehlu do kožní řasy pod úhlem 45°.



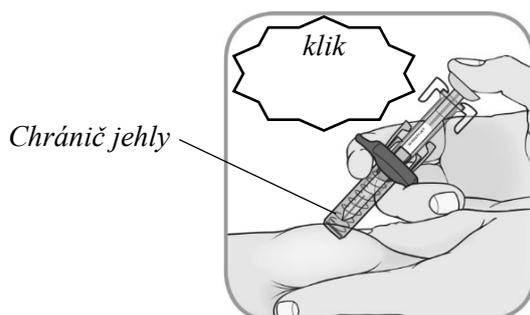
Dokončete všechny kroky k podání celé dávky přípravku.



Injikujte: stlačte píst palcem, kam až to půjde.



Uvolněte chránič jehly: pomalu zdvihněte palec z pístu, abyste aktivovali chránič jehly.



Potvrzení: po dokončení injekce zakryje chránič jehlu a možná uslyšíte cvaknutí

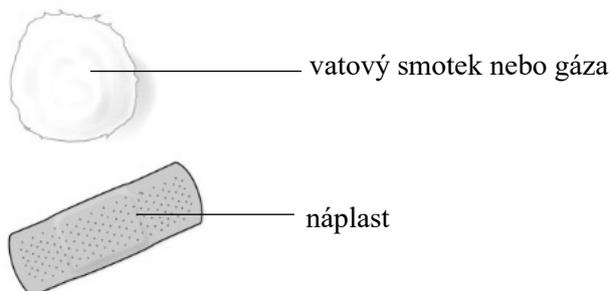
Ostraňte předplněnou stříkačku z místa injekce a uvolněte kožní řasu.

Pokračujte krokem 6

Krok 6: Po injekci

Péče o místo vpichu:

- V místě vpichu může dojít k nepatrnému krvácení. Na místo vpichu můžete přitisknout vatový smotek nebo gázu.
- **Netřete** místo vpichu.
- Je-li třeba, můžete na místo vpichu použít malou náplast.



Použitou předplněnou stříkačku vyhod'te do kontejneru na použité stříkačky okamžitě po použití. Máte-li jakékoli dotazy, obraťte se na svého lékárníka.

Další informace o likvidaci najdete v **příbalové informaci**.

Jestliže Vám injekci dává jiná ošetřující osoba, musí také zacházet se stříkačkou opatrně, aby zabránila náhodnému zranění jehlou a možnému šíření infekce.

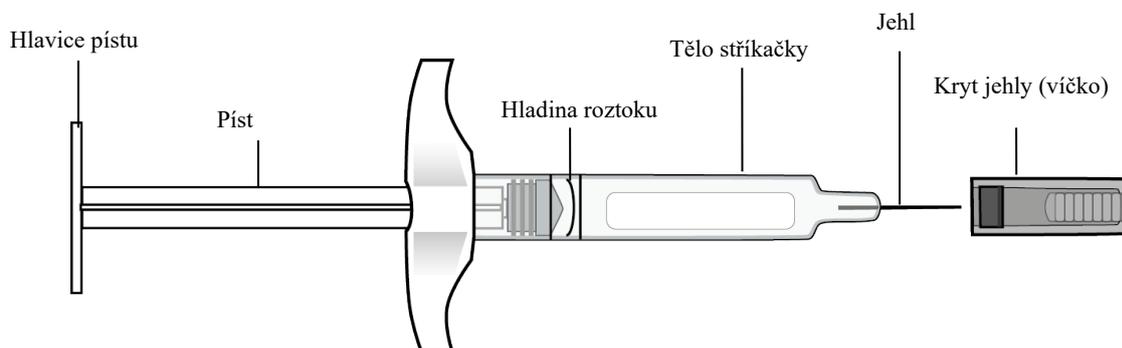
Tento přípravek i kontejner s odpady ukládejte mimo dohled a dosah dětí.

Důležité pokyny k použití

Tyto pokyny si, prosím, pečlivě přečtete a jednotlivé kroky dodržujte v uvedeném pořadí.

Váš lékař nebo zdravotní sestra Vás naučí, jak si aplikovat dávku přípravku ORENCIA za pomoci předplněné stříkačky.

Lék si sami neaplikujte, dokud si nebudete zcela jisti, jak injekci připravit a podat. Poté, co budete řádně poučeni, si můžete injekci aplikovat sami nebo Vám ji může podat druhá osoba, například rodinný příslušník nebo přítel.



Obrázek 1

Než s aplikací začnete – rady, jak postupovat a čeho se vyvarovat

Jak postupovat

- ✓ Se stříkačkou ORENCIA zacházejte vždy opatrně, zejména když jsou ve Vaší blízkosti jiní lidé nebo děti.
- ✓ Stříkačku vždy držte za tělo.
- ✓ Nepoužité stříkačky mějte uložené v chladničce v původním obalu.
- ✓ Před aplikací si připravte další pomůcky pro aplikaci injekce.
 - ☑ **Co k aplikaci potřebujete:** tampóny napuštěné alkoholem, vatové nebo gázové tampóny, náplast, kontejner na použité jehly.
Kontejnery na použité jehly jsou zvláštní nádoby odolné proti propíchnutí, které lze zakoupit v obchodní síti.

Čeho se vyvarovat

- ✗ Kryt jehly (víčko) **neodstraňujte**, dokud nejste připraveni injekci aplikovat
- ✗ Píst nikdy **neposunujte** zpět.
- ✗ Se stříkačkou **netřeptejte**, protože tak může dojít ke znehodnocení přípravku ORENCIA.
- ✗ Na jehlu **NENASAZUJTE** znovu kryt.

KROK 1: Připravte si stříkačku

A. Zkontrolujte datum použitelnosti a číslo šarže na vnějším obalu

- Datum použitelnosti je vyznačeno na vnějším obalu přípravku ORENCIA a na každé stříkačce.
- Pokud uplynulo datum použitelnosti, stříkačky nepoužívejte. obraťte se na svého lékaře nebo lékárníka, kteří Vám poradí.

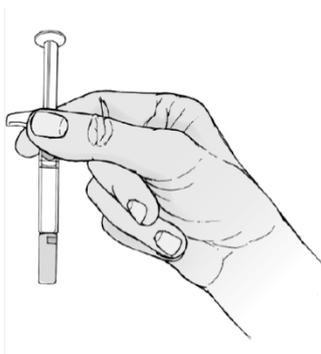
B. Nechte stříkačku ohřát

- Najděte si pohodlnou pracovní plochu s čistým, rovným povrchem.
- Vyjměte stříkačku z chladničky. Veškeré dosud nepoužité stříkačky uchovávejte v původním vnějším obalu v chladničce.
- Zkontrolujte, zda datum použitelnosti a číslo šarže odpovídají údajům uvedeným na vnějším obalu.
- Zkontrolujte, zda stříkačka není poškozená, ale **nesundávejte** kryt jehly.

- Před aplikací injekce nechte stříkačku na 30 až 60 minut ležet při pokojové teplotě.
- ✘ Ohřívání nijak **neurychlujte**, například vložením do mikrovlnné trouby nebo ponořením stříkačky do teplé vody.

C. Zkontrolujte tekutinu ve stříkačce

- Podržte stříkačku za tělo, kryt jehly přitom směřuje dolů.



Obrázek 2

- Prohlédněte si tekutinu ve stříkačce (Obrázek 2). Tekutina by měla být čirá až bledě žlutá.
- ✘ Injekci **neaplikujte**, jestliže je tekutina zakalená, zbarvená nebo se v ní vyskytují viditelné částice.
- Pokud bude ve stříkačce vzduchová bublina, je to běžný jev, který není na závadu. Aplikuje se celý obsah stříkačky.

D. Připravte si další pomůcky a mějte je snadno po ruce.

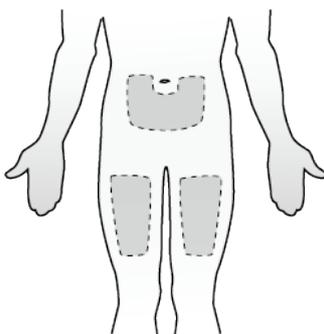
E. Důkladně si umyjte ruce mýdlem a teplou vodou.

KROK 2: Zvolte a připravte místo aplikace

Poté, co připravíte místo pro aplikaci injekce, mějte stříkačku připravenou k okamžitému použití.

A. Rozhodněte se, kam injekci aplikujete (místo vpichu)

- Injekci můžete aplikovat:
 - na přední stranu stehna
 - do břicha, ne však 5 cm okolo pupku (Obrázek 3).



Obrázek 3

- Každou novou injekci aplikujte na jiné místo. Injekce podávané jednou týdně můžete aplikovat do stejného stehna, pokud novou injekci vždy aplikujete do místa vzdáleného přibližně 2,5 cm od místa poslední aplikace.
- ✘ Injekci **neaplikujte** tam, kde máte citlivou, odřenou, zarudlou nebo zatvrdlou kůži. Neaplikujte do míst s jizvami nebo striemi.

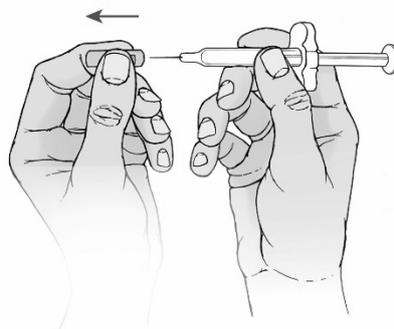
B. Připravte vybrané místo pro aplikaci injekce

- Krouživým pohybem otřete místo aplikace injekce tampónem napuštěným alkoholem.
- Před aplikací nechte pokožku oschnout.
 - ✘ Před podáním injekce se místa aplikace znovu **nedotýkejte**.
 - ✘ Na očištěnou pokožku **nefoukejte**.

KROK 3: Aplikujte injekci přípravku ORENCIA

A. Sejměte kryt jehly (víčko) až tehdy, když jste připraveni na aplikaci injekce.

- Jednou rukou držte stříkačku za tělo a druhou rukou sejměte ve vodorovném směru kryt jehly (Obrázek 4).



Obrázek 4

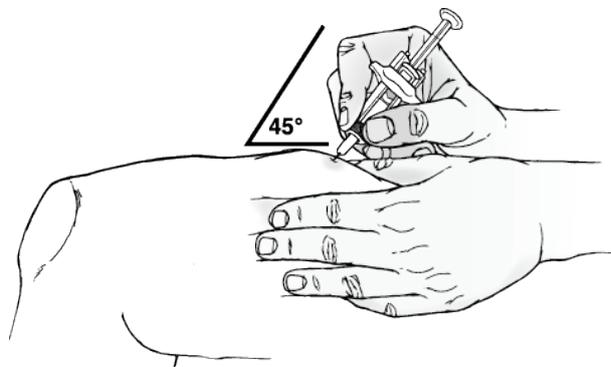
V tekutině ve stříkačce se může vyskytovat malá vzduchová bublina. Vzduchovou bublinu není potřeba odstraňovat.

Na špičce jehly se může objevit kapka tekutiny. To je běžný jev, který nemá žádný vliv na aplikaci dané dávky.

- ✘ Při snímání krytu jehly **se nedotýkejte** pístu.
- ✘ **Kryt jehly nesnímejte, dokud nejste připraveni aplikovat injekci ORENCIA.**
- ✘ **Nedotýkejte se** jehly a zabraňte jejímu kontaktu s jinými povrchy.
- ✘ Stříkačku **nepoužívejte**, jestliže Vám spadla a na jehle přitom nebyl nasazený kryt.
- ✘ Kryt na jehlu znovu **nenasazujte**, pokud byl již jednou sejmut.
- ✘ **Nepoužívejte** stříkačku, pokud jsou na jehle viditelné známky poškození nebo ohnutí.

B. Přiložte stříkačku na místo aplikace a aplikujte injekci přípravku ORENCIA

- Jednou rukou držte stříkačku palcem a ukazovákem za tělo (Obrázek 5).
 - × Píst **nestlačujte**, dokud nezačnete s aplikací injekce.
 - × Píst nikdy **neposunujte** zpět.
- Druhou rukou jemně vytvořte na dezinfikovaném místě kožní řasu. Kůži pevně přidržte.
- Jehlu do kožní řasy vpíchněte jedním rychlým pohybem pod úhlem 45° (Obrázek 5).



Obrázek 5



Obrázek 6

- Palcem pevně stlačte píst zcela dolů, kam až je to možné, dokud neaplikujete celé množství léku (Obrázek 6).
- Vytáhněte jehlu z kožní řasy a stříkačku odstraňte.
 - × Na použitou jehlu **NENASAZUJTE** znovu kryt.
- Na místo vpichu přitlačte vatový tampón a na 10 sekund ho na místě přidržte.
 - × Místo vpichu **netřete**. Mírné krvácení je normální.
- Pokud je třeba, místo vpichu můžete zakrýt malou náplastí.

KROK 4: Stříkačku zlikvidujte a aplikaci injekce si zaznamenejte

A. Použitou stříkačku vhod'te do kontejneru na použité jehly .

- Zeptejte se svého lékaře, zdravotní sestry nebo lékárníka na pravidla pro správnou likvidaci zdravotnických výrobků, jejichž součástí jsou jehly, platná ve Vaší zemi nebo v oblasti, kde žijete.
- ✓ Kontejner na použité jehly mějte **vždy** umístěný mimo dosah dětí a zvířat.
- × Použité jehly **nevyhazujte** do běžného odpadu, ani do kontejnerů na recyklovatelný odpad.

B. Aplikaci injekce si zaznamenejte

- Zapište si datum, čas a konkrétní místo aplikace injekce. Můžete si případně zapsat i dotazy nebo obavy ohledně aplikace, abyste se později mohli zeptat svého lékaře, zdravotní sestry nebo lékárníka.

Nevyhazujte žádné léčivé přípravky do odpadních vod nebo domácího odpadu. Zeptejte se svého lékárníka, jak máte naložit s přípravky, které již nepotřebujete. Tato opatření pomáhají chránit životní prostředí.

Příbalová informace: informace pro pacienta
ORENCIA 125 mg injekční roztok v předplněném peru
abataceptum

Přečtěte si pozorně celou příbalovou informaci dříve, než začnete tento přípravek používat, protože obsahuje pro Vás důležité údaje.

- Ponechte si příbalovou informaci pro případ, že si ji budete potřebovat přečíst znovu.
- Máte-li jakékoli další otázky, zeptejte se svého lékaře, lékárníka nebo zdravotní sestry.
- Tento přípravek byl předepsán výhradně Vám, Nedávejte jej žádné další osobě. Mohl by jí ublížit, a to i tehdy, má-li stejné známky onemocnění jako Vy.
- Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři, lékárníkovi nebo zdravotní sestře. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Viz bod 4.

Co naleznete v této příbalové informaci:

1. Co je přípravek ORENCIA a k čemu se používá
2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete přípravek ORENCIA používat
3. Jak se přípravek ORENCIA používá
4. Možné nežádoucí účinky
5. Jak přípravek ORENCIA uchovávat
6. Obsah balení a další informace

1. Co je přípravek ORENCIA a k čemu se používá

ORENCIA obsahuje léčivou látku abatacept, což je bílkovina produkovaná v buněčných kulturách. ORENCIA snižuje reakci imunitního systému na normální tkáň tím, že ovlivňuje činnost buněk imunitního systému (zvaných T-lymfocyty), které přispívají k vývoji revmatoidní artritidy. ORENCIA cíleně ovlivňuje aktivaci T-buněk, které jsou zapojeny do zánětlivé reakce imunitního systému.

ORENCIA se užívá k léčbě revmatoidní artritidy a psoriatické artritidy u dospělých.

Revmatoidní artritida

Revmatoidní artritida je dlouhodobé progresivní systémové onemocnění, které - pokud není léčeno - může mít vážné následky, jako je zničení kloubů, zvýšená invalidita a zhoršená možnost vykonávání každodenních činností. U osob s revmatoidní artritidou napadá jejich vlastní imunitní systém normální tělesné tkáň, což vede k bolesti a otokům kloubů. To může způsobit poškození kloubů. Revmatoidní artritida (RA) postihuje každého jinak. U většiny lidí se kloubní projevy vyvíjejí postupně během několika let. Nicméně u někoho může RA nastoupit rychle a ještě jiní lidé mohou mít RA omezenou dobu a pak nastane období klidu. RA je obvykle chronické (dlouhodobé) progresivní (zhoršující se) onemocnění. To znamená, že jste léčeni, ať už máte trvale příznaky nebo ne, RA může i dále poškozovat Vaše klouby. Pokud se nalezne pro Vás vhodný léčebný plán, budete možná schopni (a) zpomalit proces vývoje nemoci, což může pomoci snížit dlouhodobé poškození kloubů, bolest i únavu a zlepšit Vaši celkovou kvalitu života.

ORENCIA se používá k léčbě středně těžké až těžké aktivní revmatoidní artritidy, jestliže dostatečně neodpovídáte na léčbu jinými nemoc modifikujícími léky nebo na jinou skupinu léků, které se nazývají blokátory tumor nekrotizujícího faktoru (TNF). Přípravek se používá v kombinaci s lékem zvaným methotrexát.

Přípravek ORENCIA lze také používat spolu s methotrexátem k léčbě vysoce aktivní a zhoršující se revmatoidní artritidy bez předchozí léčby methotrexátem.

ORENCIA se používá na:

- zpomalení poškození Vašich kloubů
- zlepšení Vaší fyzické kondice

Psoriatická artritida

Psoriatická artritida je zánětlivé onemocnění kloubů provázené psoriázou, zánětlivým onemocněním kůže. Pokud máte aktivní psoriatickou artritidu, dostanete nejdříve jiné léky. Pokud na ně nebudete dostatečně odpovídat, můžete dostat přípravek ORENCIA k:

- omezení známek a příznaků onemocnění.
- zpomalení poškozování kostí a kloubů.
- zlepšení fyzických funkcí a schopnosti provádět běžné denní úkony.

ORENCIA se používá k léčbě psoriatické artritidy samostatně nebo v kombinaci s methotrexátem.

2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete přípravek ORENCIA používat

Nepoužívejte přípravek ORENCIA

- **jestliže jste alergický(á)** na abatacept nebo na kteroukoli další složku tohoto přípravku (uvedenou v bodě 6).
- **jestliže máte těžkou nebo nekontrolovanou infekci**, léčbu přípravkem ORENCIA nezačínajte. Infekční onemocnění by pro vás mohlo znamenat riziko vzniku vážných nežádoucích účinků při užívání přípravku ORENCIA.

Upozornění a opatření

Před použitím přípravku ORENCIA se poraďte se svým lékařem, lékárníkem nebo zdravotní sestrou:

- **jestliže se u Vás objeví alergická reakce**, jako je svírání na hrudi, dušnost, silné závratě nebo točení hlavy, otoky či kožní vyrážka, **okamžitě informujte svého lékaře**.
- **jestliže máte jakoukoli infekci**, včetně dlouhodobých nebo lokalizovaných infekcí, **jestliže často trpíte infekcemi nebo se u Vás objeví příznaky infekce (např. horečka, slabost, zubní problémy), je důležité, abyste informoval(a) svého lékaře**. ORENCIA může snížit schopnost Vašeho organismu bojovat s infekcí a v důsledku léčby můžete být náchylnější k infekcím či k jejich zhoršení.
- **jestliže jste měl(a) tuberkulózu (TBC)** nebo máte příznaky tuberkulózy (přetrvávající kašel, úbytek hmotnosti, apatie, zvýšená teplota), **informujte svého lékaře**. Než začnete přípravek ORENCIA používat, lékař Vás vyšetří na tuberkulózu nebo provede kožní test.
- **jestliže máte virovou hepatitidu (virový zánět jater)**, informujte svého lékaře. Než začnete přípravek ORENCIA používat, lékař Vás může vyšetřit na hepatitidu.
- **jestliže máte nádorové onemocnění**, Váš lékař rozhodne, zda můžete přípravek ORENCIA přesto používat.
- **jestliže jste nedávno podstoupil/a očkování** nebo **jestliže plánujete očkování, sdělte to svému lékaři**. Po dobu užívání přípravku ORENCIA se některé očkovací látky nesmějí aplikovat. **Před každým očkováním se poraďte se svým lékařem**. Při některých očkováních může očkovací látka způsobit vznik infekce. Pokud Vám byl podáván přípravek ORENCIA během těhotenství, vaše dítě může mít vyšší riziko takové infekce, a to po dobu 14 týdnů od poslední dávky přípravku ORENCIA, kterou jste během těhotenství užila. Je důležité, abyste informovala lékaře vašeho dítěte a ostatní zdravotnické pracovníky o vaší léčbě přípravkem ORENCIA během těhotenství, aby mohli rozhodnout, kdy má být vašemu dítěti podáno jakékoliv očkování.

Lékař může také provést vyšetření umožňující zhodnotit Vaše krevní hodnoty.

Děti a dospívající

Přípravek ORENCIA injekční roztok v předplněném peru nebyl studován u dětí a dospívajících mladších 18 let. Proto se v této populaci pacientů ORENCIA injekční roztok v předplněném peru nedoporučuje.

ORENCIA prášek pro koncentrát pro infuzní roztok je určen pro pediatrické pacienty ve věku 6 let a starší.

ORENCIA injekční roztok v předplněné stříkačce je určen pro pediatrické pacienty ve věku 2 roky a starší.

Další léčivé přípravky a ORENCIA

Informujte svého lékaře o všech lécích, které užíváte, které jste v nedávné době užíval(a) nebo které možná budete užívat.

ORENCIA se nesmí používat s biologickými léky na revmatoidní artritidu, včetně blokátorů TNF jako je adalimumab, etanercept a infliximab; nejsou k dispozici dostatečné důkazy opravňující doporučit souběžné podávání s anakinrou a rituximabem.

ORENCIA se smí používat s jinými léky, které se běžně používají k léčbě revmatoidní artritidy, jako jsou steroidy nebo léky proti bolesti včetně nesteroidních protizánětlivých léků, např. ibuprofenu nebo diklofenaku.

Pokud používáte přípravek ORENCIA, poraďte se se svým lékařem nebo lékárníkem dříve, než začnete užívat jakýkoliv jiný lék.

Těhotenství a kojení

Účinky přípravku ORENCIA v těhotenství nejsou známy, proto přípravek ORENCIA neužívejte, jestliže jste těhotná, pokud Vám to Váš lékař výslovně nedoporučí.

- pokud jste žena, která může otěhotnět, musíte užívat spolehlivou antikoncepci (kontrola početí) během užívání přípravku ORENCIA a dále po dobu 14 týdnů od podání poslední dávky. Váš lékař Vám poradí vhodné antikoncepční metody.
- jestliže v průběhu léčby přípravkem ORENCIA otěhotníte, informujte o tom svého lékaře.

Pokud Vám byl podáván přípravek ORENCIA během těhotenství, vaše dítě může mít vyšší riziko infekce. Je důležité, abyste informovala lékaře vašeho dítěte a ostatní zdravotnické pracovníky o vaší léčbě přípravkem ORENCIA během těhotenství předtím, než vaše dítě dostane jakékoliv očkování (více informací viz bod týkající se očkování).

Není známo, zda ORENCIA přechází do mateřského mléka. Proto pokud kojíte a jste léčena přípravkem ORENCIA, **musíte přestat kojít** až do doby 14 týdnů od podání poslední dávky.

Řízení dopravních prostředků a obsluha strojů

Nepředpokládá se, že používání přípravku ORENCIA ovlivňuje schopnost řídit nebo obsluhovat stroje. Pokud ovšem cítíte únavu nebo nevolnost po podání přípravku ORENCIA, neřídte dopravní prostředky a neobsluhujte žádné stroje.

ORENCIA obsahuje sodík

Tento lék obsahuje méně než 1 mmol sodíku (23 mg) v jedné dávce, to znamená, že je v podstatě „bez sodíku“.

3. Jak se přípravek ORENCIA používá

Vždy používejte tento přípravek přesně podle pokynů svého lékaře nebo lékárníka. Pokud si nejste jistý(á), poraďte se se svým lékařem nebo lékárníkem.

Přípravek ORENCIA injekční roztok se podává injekcí pod kůži (subkutánní podání).

Doporučené dávkování

Doporučená dávka přípravku ORENCIA pro dospělé s revmatoidní artritidou nebo psoriatickou artritidou je 125 mg abataceptu jednou týdně bez ohledu na hmotnost pacienta.

Váš lékař může, ale nemusí začít léčbu jednorázovou dávkou přípravku ORENCIA prášek pro přípravu koncentrátu pro přípravu roztoku pro infuzi (bude Vám podána do žíly, obvykle do paže, během 30 minut). Je-li na počátku léčby podána dávka intravenózně (tj. do žíly), první podkožní injekce přípravku ORENCIA má být podána do 24 hodin po infuzi, pak následuje podkožní injekce 125 mg abataceptu jednou týdně.

Přípravek ORENCIA mohou používat pacienti starší 65 let beze změny dávkování.

Pokud už Vám je ORENCIA podávána intravenózně a přejete si přejít na podkožní podávání, dostanete podkožní injekci místo Vaší příští intravenózní infuze a dále budou následovat podkožní injekce přípravku ORENCIA každý týden.

Váš lékař vás bude informovat o délce léčby a o tom, které další léky, včetně dalších léků ovlivňujících onemocnění, můžete případně během léčby přípravkem ORENCIA užívat.

Na začátku Vám možná budou injekci přípravku ORENCIA podávat lékař nebo zdravotní sestra. Můžete se ale s Vaším lékařem rozhodnout, že si budete přípravek aplikovat sám(a). V takovém případě budete poučen(a), jak si sám přípravek ORENCIA aplikovat.

Poradte se s Vaším lékařem, pokud máte jakékoli otázky k samostatnému podávání přípravku. Na konci této příbalové informace naleznete podrobné pokyny k přípravě a podání přípravku ORENCIA (viz "**Důležité pokyny k použití**").

Jestliže jste použil(a) více přípravku ORENCIA, než jste měl(a)

Pokud k tomu dojde, obraťte se okamžitě na svého lékaře, který bude sledovat, zda se u Vás neprojeví známky nebo příznaky nežádoucích účinků a v případě potřeby bude tyto příznaky léčit.

Jestliže jste zapomněl(a) použít přípravek ORENCIA

Hlídejte si Vaši příští dávku. Je velmi důležité používat přípravek, jak Vám předepsal Váš lékař. Pokud si na vynechanou dávku vzpomenete do 3 dnů od plánovaného data podání, použijte ji ihned a potom pokračujte v původním dávkování. Pokud si na ni vzpomenete později, poradte se svým lékařem, kdy další dávku užít.

Jestliže jste přestal(a) používat přípravek ORENCIA

Rozhodnutí přestat používat přípravek ORENCIA proberte se svým lékařem.

Máte-li jakékoli další otázky, týkající se užívání tohoto přípravku, **zeptejte se svého lékaře, lékárníka nebo zdravotní sestry.**

4. Možné nežádoucí účinky

Podobně jako všechny léky, může mít i tento přípravek nežádoucí účinky, které se ale nemusí vyskytnout u každého. Mezi nejčastější nežádoucí účinky přípravku ORENCIA patří infekce horních cest dýchacích (včetně infekcí nosu a hrdla), bolesti hlavy a nevolnost, jak je uvedeno níže. ORENCIA může mít vážné nežádoucí účinky, jež mohou vyžadovat léčbu.

Možné vážné nežádoucí účinky zahrnují vážné infekce, malignity (zhoubné nádory) a alergické reakce, jak je uvedeno níže.

Neprodleně informujte svého lékaře, jestliže zjistíte kterýkoli z následujících příznaků:

- závažná vyrážka, kopřivka nebo jiné známky alergické reakce
- otok obličeje, rukou nebo chodidel

- potíže s dýcháním nebo polykáním
- horečka, přetrvávající kašel, úbytek hmotnosti, apatie

Informujte svého lékaře, jakmile je to možné, jestliže zjistíte kterýkoli z následujících příznaků:

- pocit celkové nevolnosti, zubní problémy, pálení při močení, bolestivá kožní vyrážka, bolestivé puchýřky na kůži, kašel

Výše popsané příznaky mohou být známkami nežádoucích účinků uvedených níže, všechny byly zaznamenány v klinických studiích s přípravkem ORENCIA u dospělých pacientů.

Přehled nežádoucích účinků:

Velmi časté (mohou postihnout více než 1 pacienta z 10):

- infekce horních cest dýchacích (včetně infekcí nosu, hrdla a vedlejších nosních dutin).

Časté (mohou postihnout až 1 pacienta z 10):

- infekce plic, infekce močových cest, bolestivé kožní puchýřky (opar), chřipka
- bolest hlavy, závrať,
- vysoký krevní tlak, zrudnutí
- kašel
- bolest břicha, průjem, pocit na zvracení, afty, zvracení
- vyrážka,
- únava, slabost, reakce v místě injekce
- abnormální hodnoty jaterních funkcí.

Méně časté (mohou postihnout až 1 pacienta ze 100):

- infekce zubů, plísňová infekce nehtů, infekce ve svalech, infekce v krevním řečišti, ložiska hnisu pod kůží, infekce ledvin, infekce ucha
- snížený počet bílých krvinek
- rakovina kůže, kožní bradavice
- nízký počet krevních destiček
- alergické reakce
- deprese, úzkost, poruchy spánku
- migréna
- necitlivost
- suchost očí, snížené (zhoršené) vidění
- zánět oka
- bušení srdce, zrychlená tepová frekvence, zpomalená tepová frekvence
- nízký krevní tlak, návaly, zánětlivá onemocnění krevních cév
- ztížené dýchání, sípot, nemožnost popadnout dech, akutní zhoršení plicního onemocnění známého jako chronická obstrukční plicní nemoc (CHOPN)
- pocit staženého hrdla.
- rýma
- vyšší náchylnost ke vzniku modřin, suchá kůže, lupénka, zarudnutí kůže, nadměrné pocení, akné
- vypadávání vlasů, kopřivka
- bolestivé klouby
- bolesti v končetinách
- nepřítomnost menstruace, silné menstruační krvácení
- chřipkovité onemocnění, zvýšení tělesné hmotnosti.

Vzácné (mohou postihnout až 1 pacienta z 1 000):

- tuberkulóza
- záněty dělohy, vejcovodů a vaječníků
- infekce zažívacího traktu
- rakovina bílých krvinek, rakovina plic

Hlášení nežádoucích účinků

Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři, lékárníkovi nebo zdravotní sestře. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Nežádoucí účinky můžete hlásit také přímo prostřednictvím **národního systému hlášení nežádoucích účinků** uvedeného v **Dodatku V**. Nahlášením nežádoucích účinků můžete přispět k získání více informací o bezpečnosti tohoto přípravku.

5. Jak přípravek ORENCIA uchovávat

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

Nepoužívejte tento přípravek po uplynutí doby použitelnosti, uvedené na štítku a krabičce za zkratkou EXP. Doba použitelnosti se vztahuje k poslednímu dni uvedeného měsíce.

Uchovávejte v chladničce (2 °C – 8 °C). Chraňte před mrazem.

Uchovávejte v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před světlem.

Nepoužívejte tento přípravek, pokud je tekutina zakalená, změnila barvu nebo obsahuje velké částice. Tekutina má být čirá až bledě žlutá.

Nevyhazujte žádné léčivé přípravky do odpadních vod nebo domácího odpadu. Zeptejte se svého lékárníka, jak naložit s přípravky, které již nepoužíváte. Tato opatření pomáhají chránit životní prostředí.

6. Obsah balení a další informace

Co ORENCIA obsahuje

- Léčivou látkou je abataceptum.
- Jedno předplněné pero obsahuje abataceptum 125 mg v 1 ml.
- Dalšími složkami jsou sacharosa, poloxamer 188, monohydrát dihydrogenfosforečnanu sodného, hydrogenfosforečnan sodný a voda pro injekci (viz bod 2 „ORENCIA obsahuje sodík“).

Jak ORENCIA vypadá a co obsahuje toto balení

ORENCIA injekční roztok (injekce) je čirý, bezbarvý až bledě žlutý roztok v předplněném peru zvaném ClickJect.

ORENCIA je dostupná v následujících velikostech balení:

- balení po 4 předplněných perech a vícečetné balení obsahující 12 předplněných per (3 balení po 4).

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

Držitel rozhodnutí o registraci

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

Výrobce

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

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

Tato příbalová informace byla naposledy revidována

Další zdroje informací

Podrobné informace o tomto přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky <http://www.ema.europa.eu>.

Důležité pokyny k použití. Prosím, čtěte pozorně.

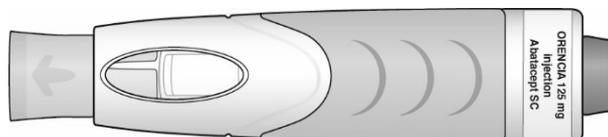
JAK POUŽÍVAT PŘÍPRAVEK

ORENCIA (abatacept)

předplněné pero ClickJect

125 mg, injekční roztok

Subkutánní podání



Před použitím předplněného pera ClickJect si prosím přečtěte tyto pokyny.

Než poprvé použijete pero ClickJect, nechte si ukázat od zdravotnického personálu, jak se má správně používat.

Pero uchovávejte v chladničce, dokud nebudete připraveni je použít. **CHRAŇTE PŘED MRAZEM.**

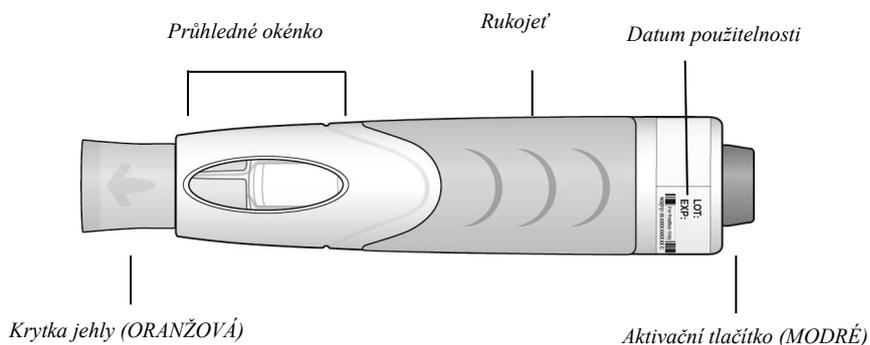
Máte-li jakékoli dotazy k tomuto přípravku, přečtěte si prosím příbalovou informaci.

NEŽ ZAČNETE

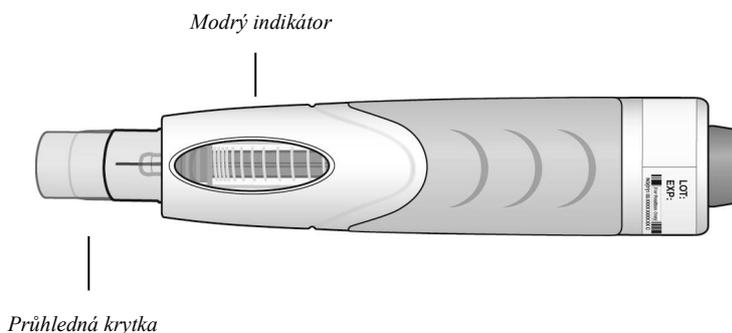
Seznamte se s předplněným perem ClickJect

- Pero aplikuje lék automaticky. Po dokončení injekce a zdvihnutím pera z povrchu kůže se jehla zakryje průhlednou krytkou.
- **NESNÍMEJTE oranžovou krytku jehly, dokud nejste připraveni injekci aplikovat.**

Před použitím



Po použití



Na čistý rovný povrch si připravte vše, co budete potřebovat pro injekci

(v balení přípravku je pouze předplněné pero ClickJect):

- tampon navlhčený alkoholem
- náplast
- vatový smotek nebo gázu

- předplněné pero ClickJect
- kontejner na použité jehly

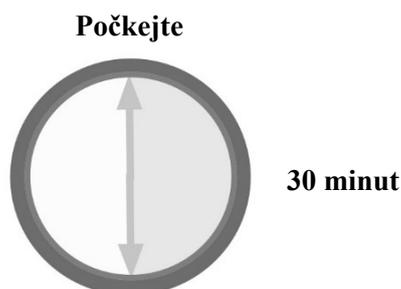
Přejděte ke kroku 1

1. PŘIPRAVTE SI PERO CLICKJECT

Nechte pero ClickJect ohřát.

Z chladničky vyjměte jedno pero a ponechte ho při pokojové teplotě (kolem 25 °C) po dobu **30 minut**.

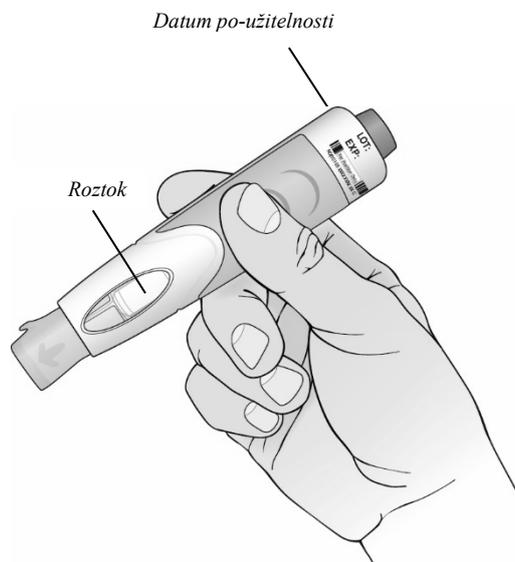
Při ohřívání pera **NESNÍMEJTE** oranžovou krytku jehly, dokud pero nedosáhne pokojové teploty.



Před přípravou injekce si pečlivě umyjte ruce mýdlem a vodou.

Zkontrolujte předplněné pero ClickJect:

- **Zkontrolujte datum použitelnosti** vytištěné na nálepce.
NEPOUŽÍVEJTE po době použitelnosti.
- **Zkontrolujte, zda není pero poškozeno.**
NEPOUŽÍVEJTE, jestliže je prasklé nebo zlomené.
- **Zkontrolujte roztok** průhledným okénkem. Měl by být čirý až světle žlutý. Mohou být vidět malé vzduchové bublinky, které není třeba odstraňovat.
NEAPLIKUJTE injekci, pokud je tekutina zakalená, zbarvená, nebo obsahuje viditelné částice.



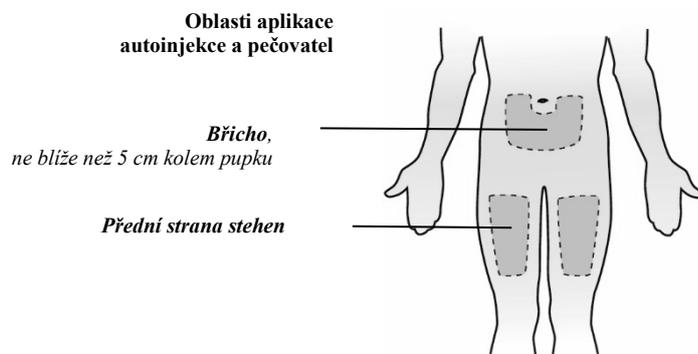
Přejděte ke kroku 2

2. PŘIPRAVTE SE NA INJEKCI

Zvolte místo aplikace buď na **břichu**, nebo na přední straně **stehen**.

Každý týden můžete využít stejnou oblast těla, ale v této oblasti používejte různá místa aplikace.

NEAPLIKUJTE do oblasti, kde je kůže jemná, kde máte podlitinu, kde je kůže zarudlá, šupinatá nebo tvrdá. Vyhněte se také oblastem s jizvami nebo striemi.

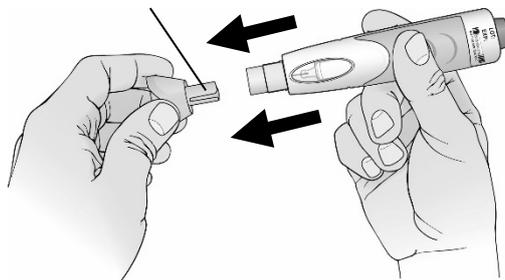


Jemně očistěte místo aplikace tampónem s alkoholem a nechte kůži oschnout.

Sejměte oranžovou krytku jehly V PŘÍMÉM SMĚRU

- **NEOTÁČEJTE** krytkou jehly.
- **NEVRACEJTE** krytku na pero.
Krytku můžete po injekci zlikvidovat v domácím odpadu.
- **NEPOUŽÍVEJTE** pero, jestliže Vám upadlo s odstraněnou krytkou.
Je normální, když z jehly ukápne kapka tekutiny.

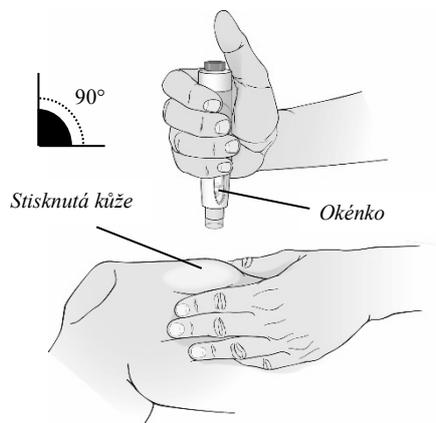
Sejměte krytku v přímém směru



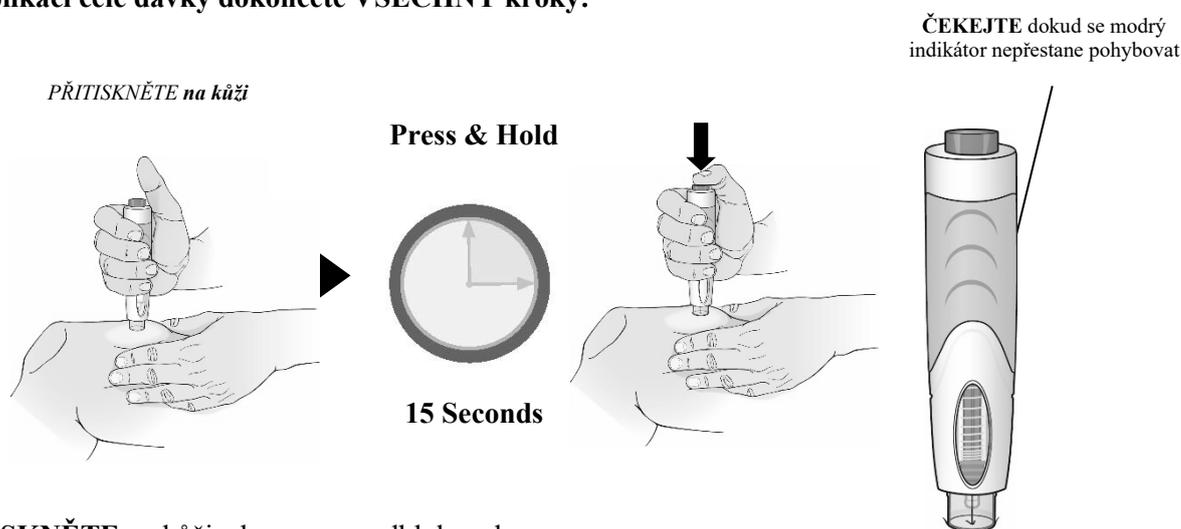
Pokračujte krokem 3

3. APLIKUJTE SVOU DÁVKU

Nastavte pero ClickJect tak, aby bylo vidět **průhledné okénko** a aby pero svíralo úhel 90° s místem vpichu. Druhou rukou jemně **stiskněte očištěnou kůži**.



Pro aplikaci celé dávky dokončete **VŠECHNY** kroky:



PŘITISKNĚTE na kůži, aby se pero odblokovalo.

Stiskněte tlačítko, DRŽTE 15 vteřin A sledujte okénko.

- Uslyšíte cvaknutí, až se spustí aplikace.
- Pro podání celé dávky držte předplněné pero na místě 15 vteřin A počkejte, dokud se modrý indikátor v okénku nepřestane pohybovat.

Odstraňte předplněné pero ClickJect z místa aplikace zvednutím v kolmém směru vzhůru. Jakmile ho vzdálíte od kůže, uzavře jehlu průsvitná krytka. Uvolněte kožní řasu.

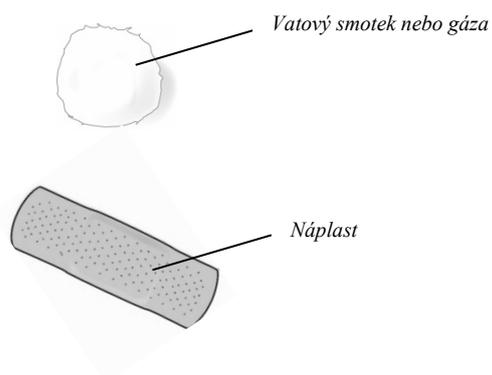
Pokračujte krokem 4

4. PO INJEKCI

Péče o místo vpichu:

- V místě vpichu může dojít k nepatrnému krvácení. Na místo vpichu můžete přitisknout vatový smotek nebo gázu.

- **NETŘETE** místo vpichu.
- Je Datum po-užitelnostili třeba, můžete na místo vpichu použít malou náplast.



Použité pero ClickJect vyhod'te do kontejneru na použité stříkačky okamžitě po použití. Máte Datum po-užitelnostili jakékoli dotazy, obra'te se na svého lékárníka.

- **NEVRACEJTE** krytku na použité pero.

Další informace o likvidaci najdete v příbalové informaci.

Jestliže Vám injekci dává jiná ošetřující osoba, musí také zacházet s perem opatrně, aby zabránila náhodnému zranění jehlou a možnému šíření infekce.

Pero a kontejner s odpady ukládejte mimo dosah dětí.

Zaznamenejte datum, čas a místo injekce.