

ANEXA I
REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

ORENCIA 250 mg pulbere pentru concentrat pentru soluție perfuzabilă

2. COMPOZIȚIE CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Fiecare flacon conține abatacept 250 mg.

După reconstituire, fiecare ml conține abatacept 25 mg.

Abatacept este o proteină de fuziune produsă prin tehnologia ADN-ului recombinant în celule ovariene de hamster chinezesc.

Excipient cu efect cunoscut: sodiu 0,375 mmol (8,625 mg) pe flacon

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Pulbere pentru concentrat pentru soluție perfuzabilă

Pulberea este albă sau aproape albă, întregă sau fărâmițată.

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

Poliartrita reumatoidă

ORENCIA, în asociere cu metotrexat este indicat pentru:

- tratamentul poliartritei reumatoide (PAR) active, forma moderată până la severă, la pacienții adulți care au răspuns inadecvat la terapia anterioară cu unul sau mai multe medicamente antireumatice modificatoare de boală (MAMB), inclusiv metotrexat (MTX) sau un inhibitor al factorului de necroză tumorală (TNF)-alfa.
- tratamentul bolii progresive și cu activitate ridicată, la pacienții adulți cu poliartrită reumatoidă, netratați anterior cu metotrexat.

Scăderea progresiei afecțiunii articulațiilor și îmbunătățirea funcției fizice au fost demonstrate pe durata tratamentului asociat cu abatacept și metotrexat.

Artrita idiopatică juvenilă poliarticulară

ORENCIA în asociere cu metotrexat este indicat pentru tratamentul artritei idiopatice juvenile (AIJ) poliarticulare active, forma moderată până la severă, la copii și adolescenți cu vârstă de 6 ani și peste, care au răspuns insuficient la alte MAMB, inclusiv cel puțin un inhibitor TNF.

4.2 Doze și mod de administrare

Tratamentul trebuie inițiat și supravegheat de medici specialiști cu experiență în diagnosticul și tratamentul poliartritei reumatoide sau al AIJ.

Dacă nu apare un răspuns la abatacept în decurs de 6 luni de tratament, continuarea tratamentului trebuie reevaluată (vezi pct. 5.1).

Doze

Poliartrita reumatoidă

Adulți

Se va administra sub formă de perfuzie intravenoasă cu durată de 30 minute la doza specificată în Tabelul 1. După administrarea inițială, ORENCIA trebuie administrat la 2 și la 4 săptămâni după prima perfuzie, apoi la interval de 4 săptămâni.

Greutatea corporală a pacientului	Doza	Număr de flacoane^b
< 60 kg	500 mg	2
≥ 60 kg și ≤ 100 kg	750 mg	3
> 100 kg	1000 mg	4

^a Aproximativ 10 mg/kg.

^b Fiecare flacon furnizează 250 mg de abatacept pentru administrare.

Nu este necesară ajustarea dozei când se folosește în asociere cu alți MAMB, corticosteroizi, salicilați, medicamente antiinflamatoare nesteroidiene (AINS) ori analgezice.

Artrita idiopatică juvenilă

Copii și adolescenți

Doza recomandată de ORENCIA la pacienții cu vârsta cuprinsă între 6 și 17 ani, cu artrită idiopatică juvenilă și cu greutate corporală mai mică de 75 kg este de 10 mg/kg, calculată pe baza greutății corporale a pacientului la fiecare administrare. La copiii și adolescenții cu greutate corporală de 75 kg sau mai mare, ORENCIA se va administra respectând schema terapeutică cu dozele recomandate pentru adulți, fără a se depăși o doză maximă de 1000 mg. ORENCIA se va administra sub formă de perfuzie intravenoasă cu durată de 30 minute. După administrarea inițială, ORENCIA trebuie administrat la 2 și la 4 săptămâni după prima perfuzie și la interval de 4 săptămâni după aceea.

Siguranța și eficacitatea ORENCIA la copii cu vârsta sub 6 ani nu au fost studiate; prin urmare, ORENCIA nu este recomandat pentru utilizare la copii cu vârsta sub 6 ani.

Grupe speciale de pacienți

Vârșnici

Nu este necesară ajustarea dozei (vezi pct. 4.4).

Insuficiență renală sau hepatică

ORENCIA nu a fost studiat la aceste grupe speciale de pacienți. Nu se pot face recomandări referitoare la stabilirea dozei.

Mod de administrare

Întreaga cantitate de soluție ORENCIA, complet diluată, se utilizează într-un interval de 30 minute și trebuie administrată cu un set pentru perfuzie și un filtru steril, aprotogen, care leagă proteinele în proporție mică (dimensiunea porilor de la 0,2 până la 1,2 μm). Vezi pct. 6.6 pentru informații referitoare la reconstituire și diluare.

4.3 Contraindicații

Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1.

Infecții severe și necontrolate cum ar fi septicemia și infecțiile oportuniste (vezi pct. 4.4).

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Administrare în asocieri cu inhibitori TNF

Există experiență limitată cu privire la administrarea de abatacept în asocieri cu inhibitori TNF (vezi pct. 5.1). În studiile clinice placebo controlate, în comparație cu pacienții tratați cu inhibitori TNF și cei la care s-a administrat placebo, pacienții tratați cu asocierea de inhibitori TNF cu abatacept au înregistrat o creștere a incidenței infecțiilor în general și a infecțiilor grave (vezi pct. 4.5). Abatacept nu este recomandat pentru utilizare în asocieri cu inhibitori TNF.

La schimbarea tratamentului de la inhibitori TNF la tratamentul cu ORENCIA, pacienții trebuie monitorizați pentru semne de infecție (vezi pct. 5.1, Studiul VII).

Reacții alergice

Reacțiile alergice au fost raportate mai puțin frecvent la administrarea de abatacept în studiile clinice în care pacienții nu trebuiau tratați anterior pentru prevenirea reacțiilor alergice (vezi pct. 4.8). Anafilaxia sau reacțiile anafilactoide pot apărea după administrarea primei perfuzii și pot pune viața în pericol. După punerea pe piață, a fost raportat un caz de anafilaxie letală după administrarea primei perfuzii de ORENCIA. Dacă se produce o reacție alergică gravă sau o reacție anafilactică, administrarea ORENCIA intravenosă sau subcutanată trebuie întreruptă imediat și trebuie început un tratament adecvat, iar tratamentul cu ORENCIA trebuie oprit definitiv.

Efecte asupra sistemului imunitar

Medicamentele care influențează sistemul imunitar, inclusiv ORENCIA, pot afecta apărarea organismului gazdă împotriva infecțiilor și afecțiunilor maligne, și modifică răspunsul la vaccinare.

Administrarea ORENCIA concomitent cu medicamente biologice imunosupresoare sau imunomodulatoare poate potența efectele abatacept asupra sistemului imunitar (vezi pct. 4.5).

Infecții

Au fost raportate infecții grave la administrarea abatacept, inclusiv septicemie și pneumonie (vezi pct. 4.8). Unele dintre aceste infecții au fost letale. Multe dintre infecțiile grave au apărut la pacienții care au utilizat concomitent terapie imunosupresoare, terapie care, suplimentar față de boala preexistentă, poate predispuce la infecții. Tratamentul cu ORENCIA nu trebuie inițiat la pacienții cu infecții active, până când infecțiile nu sunt tratate. Medicii trebuie să fie precauți când au în vedere utilizarea ORENCIA la pacienții cu antecedente de infecții recurente sau cu afecțiuni concomitente care îi pot predispuce la infecții. Pacienții care dezvoltă o nouă infecție în timpul tratamentului cu ORENCIA trebuie monitorizați îndeaproape. Administrarea ORENCIA trebuie oprită dacă un pacient dezvoltă o infecție gravă.

Nu s-a observat o creștere a frecvenței tuberculozei în studiile pivot placebo controlate; cu toate acestea, toți pacienții tratați cu ORENCIA au fost testați pentru tuberculoză. Siguranța administrării ORENCIA la indivizii cu tuberculoză latentă nu este cunoscută. Au fost raportate cazuri de tuberculoză la pacienții tratați cu ORENCIA (vezi pct. 4.8). Pacienții trebuie investigați pentru tuberculoză latentă înainte de a iniția tratamentul cu ORENCIA. De asemenea, trebuie luate în considerare ghidurile medicale disponibile.

Terapiile antireumatice au fost asociate cu reactivarea hepatitei B. Așadar, testarea pentru hepatită virală trebuie efectuată în conformitate cu ghidurile existente, înainte de începerea tratamentului cu ORENCIA.

Tratamentul cu terapii imunosupresoare, cum este ORENCIA, poate fi asociat cu leucoencefalopatia multifocală progresivă (LMP). Dacă pe durata tratamentului cu ORENCIA apar simptome neurologice sugestive pentru LMP, tratamentul cu ORENCIA trebuie oprit și se vor iniția măsurile diagnostice adecvate.

Afecțiuni maligne

În studiile clinice placebo controlate, frecvența afecțiunilor maligne la pacienții tratați cu abatacept și la cei la care s-a administrat placebo a fost de 1,4% și, respectiv, 1,1% (vezi pct. 4.8). Pacienții cu afecțiuni maligne diagnosticate nu au fost incluși în aceste studii clinice. În studiile de carcinogenitate efectuate la șoareci, s-au observat creșteri ale incidenței limfoamelor și tumorilor mamare.

Semnificația clinică a acestei observații nu este cunoscută (vezi pct. 5.3). La om, rolul potențial al abatacept în dezvoltarea afecțiunilor maligne, inclusiv a limfoamelor, nu este cunoscut. Au fost raportate cazuri de neoplasm cutanat, altul decât melanomul, la pacienți tratați cu ORENCIA (vezi pct. 4.8). Examinarea cutanată periodică este recomandată la toți pacienții, în special la cei cu factori de risc pentru neoplasm cutanat.

Vaccinări

Pacienților tratați cu ORENCIA li se pot administra concomitent vaccinuri, cu excepția vaccinurilor vii. Vaccinurile vii nu trebuie administrate simultan cu abatacept sau pe o perioadă de 3 luni de la oprirea definitivă a tratamentului. Medicamentele care influențează sistemul imunitar, inclusiv ORENCIA, pot scădea efectul anumitor imunizări.

Se recomandă ca pacienții cu artrită idiopatică juvenilă să fie vaccinați la zi, în conformitate cu ghidurile actuale de imunizare, înaintea inițierii tratamentului cu ORENCIA (vezi pct. 4.5).

Pacienți vârstnici

Un număr de 323 pacienți cu vârsta de 65 ani și peste, inclusiv 53 pacienți cu vârsta de 75 ani și peste, au fost tratați cu abatacept în studii clinice placebo controlate. S-a observat o eficacitate similară la acești pacienți, comparativ cu pacienții mai tineri. Frecvența infecțiilor grave și afecțiunilor maligne la pacienții cu vârsta de peste 65 ani tratați cu abatacept, comparativ cu cei la care s-a administrat placebo, a fost mai mare decât la cei cu vârsta sub 65 ani. În general, deoarece există o incidență mai mare a infecțiilor și afecțiunilor maligne la vârstnici, trebuie exercitată precauție când se tratează pacienții aparținând acestei grupe de vârstă (vezi pct. 4.8).

Reacții autoimune

Există o preocupare teoretică asupra faptului că tratamentul cu abatacept poate crește riscul de apariție a reacțiilor autoimune la adulți și copii, de exemplu agravarea sclerozei multiple. În studiile clinice placebo controlate, tratamentul cu abatacept nu a dus la creșterea sintezei de autoanticorpi, cum sunt anticorpii antinucleari și anti-ADNdc, comparativ cu administrarea de placebo (vezi pct. 4.8 și 5.3).

Monitorizarea glicemiei

Medicamentele parenterale ce conțin maltoză pot interfera cu rezultatele testelor de monitorizare a glicemiei care folosesc benzi de testare cu pirolochinolinechinonă glucoz-dehidrogenază (PQQ-GDH). Testele folosite pentru monitorizarea glucozei pe bază de PQQ-GDH pot reacționa la maltoza prezentă în ORENCIA, fapt ce generează valori fals crescute ale glicemiei în ziua perfuziei. Când sunt tratați cu ORENCIA, pacienții la care este necesară monitorizarea glicemiei trebuie sfătuiți să aibă în vedere metode ce nu interferează cu maltoza, cum sunt cele bazate pe nicotin-adenin-dinucleotid glucoz-dehidrogenază (NAD-GDH), glucoz-oxidază sau glucoz-hexokinază.

Pacienții cu dietă cu restricție de sodiu

Acest medicament conține 1,5 mmol (ori 34,5 mg) sodiu pe doza maximă de 4 flacoane (0,375 mmol ori 8,625 mg sodiu per flacon). Trebuie avut în vedere acest lucru în tratamentul pacienților cu dietă cu restricție de sodiu.

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Asocierea cu inhibitori TNF

Există experiență limitată cu privire la utilizarea abatacept în asociere cu inhibitori TNF (vezi pct. 5.1). Deși inhibitorii TNF nu influențează eliminarea abatacept, în studiile clinice placebo controlate, pacienții cărora li s-a administrat tratament concomitent cu abatacept și inhibitori TNF au prezentat mai multe infecții și infecții grave în comparație cu pacienții tratați doar cu inhibitori TNF. Așadar, tratamentul concomitent cu ORENCIA și un inhibitor TNF nu este recomandat.

Administrarea concomitentă cu alte medicamente

Analizele de farmacocinetică populațională nu au detectat vreun efect al metotrexatului, AINS și corticosteroizilor asupra eliminării abatacept (vezi pct. 5.2).

Nu au fost identificate probleme majore de siguranță în cazul administrării concomitente de abatacept cu sulfasalazină, hidroxiclorochină ori leflunomidă.

Administrarea concomitentă cu alte medicamente care influențează sistemul imunitar și cu vaccinările

Administrarea ORENCIA concomitent cu medicamente biologice imunosupresoare sau imunomodulatoare poate potența efectele abatacept asupra sistemului imunitar. Nu există dovezi suficiente pentru a evalua siguranța și eficacitatea administrării ORENCIA în asociere cu anakinra sau rituximab (vezi pct. 4.4).

Vaccinări

Vaccinurile vii nu trebuie administrate simultan cu abatacept sau pe o perioadă de 3 luni de la întreruperea definitivă a tratamentului. Nu sunt disponibile date legate de transmiterea secundară a infecțiilor de la persoanele cărora li se administrează vaccinuri vii la pacienții tratați cu ORENCIA. Medicamentele care influențează sistemul imunitar, inclusiv ORENCIA, pot scădea efectul anumitor imunizări (vezi pct. 4.4 și 4.6).

Studiile de explorare efectuate pentru a evalua efectul abatacept asupra răspunsului anticorpilor la vaccinare la subiecți sănătoși, precum și răspunsul anticorpilor la vaccinul gripal și cel pneumococic la pacienții cu poliartrită reumatoidă, au sugerat că abatacept poate scădea eficacitatea răspunsului imun, dar nu a inhibat semnificativ capacitatea de a dezvolta un răspuns clinic semnificativ sau răspuns imun pozitiv.

Abatacept a fost evaluat într-un studiu deschis la pacienți cu poliartrită reumatoidă cărora li s-a administrat vaccinul pneumococic 23-valent. După administrarea vaccinului pneumococic, 62 din 112 pacienți tratați cu abatacept au avut capacitatea de a dezvolta un răspuns imun adecvat cu o creștere de cel puțin 2 ori a titrului de anticorpi la vaccinul pneumococic polizaharidic.

Abatacept a fost, de asemenea, evaluat într-un studiu deschis la pacienți cu poliartrită reumatoidă, cărora li s-a administrat vaccinul gripal sezonier trivalent. După administrarea vaccinului gripal, 73 din 119 pacienți tratați cu abatacept fără niveluri protectoare de anticorpi la momentul inițial, au avut capacitatea de a dezvolta un răspuns imun adecvat cu o creștere de cel puțin 4 ori a titrurilor de anticorpi la vaccinul gripal trivalent.

4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

Sarcina și femeile aflate la vârsta fertilă

Nu există date adecvate privind utilizarea abatacept la femeile gravide. În studiile non-clinice de dezvoltare embrio-fetală, nu s-au observat reacții adverse la doze de până la 29 de ori mai mari decât doza administrată la om de 10 mg/kg, bazată pe ASC. Într-un studiu de dezvoltare pre- și postnatală efectuat la șobolani, s-au observat modificări limitate ale funcției imunitare, la doze de 11 ori mai mari decât doza administrată la om de 10 mg/kg, bazată pe ASC (vezi pct. 5.3). ORENCIA nu trebuie utilizat la femeile gravide, decât dacă este în mod evident necesar. Femeile aflate la vârsta fertilă trebuie să folosească metode contraceptive eficiente în timpul tratamentului cu ORENCIA și până la 14 săptămâni după administrarea ultimei doze din tratamentul cu abatacept.

Abatacept poate traversa bariera placentară și este prezent în serul nou născuților femeilor care au utilizat abatacept în timpul sarcinii. În consecință, acești sugari pot prezenta un risc crescut de infecții. Siguranța administrării de vaccinuri vii la sugarii expuși la abatacept *in utero* este necunoscută. La sugarii care au fost expuși *in utero* la abatacept, nu se recomandă administrarea de vaccinuri vii timp de 14 săptămâni de la ultima doză de abatacept administrată mamei în timpul sarcinii.

Alăptarea

Abatacept a fost descoperit ca fiind prezent în laptele femelelor de șobolan. Nu se cunoaște dacă abatacept se excretă în laptele uman. Femeile nu trebuie să alăpteze când sunt tratate cu ORENCIA și până la 14 săptămâni după administrarea ultimei doze din tratamentul cu abatacept.

Fertilitatea

Nu s-au efectuat studii oficiale privind potențialul efect al abatacept asupra fertilității umane. La șobolani, abatacept nu a avut efecte adverse asupra fertilității masculilor sau femelelor (vezi pct. 5.3).

4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje

Luând în considerare mecanismul său de acțiune, este de așteptat ca abatacept să nu aibă nicio influență sau să aibă o influență neglijabilă asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje. Cu toate acestea, au fost raportate amețeli și scădere a acuității vizuale, ca reacții adverse frecvente și, respectiv, mai puțin frecvente la pacienții tratați cu ORENCIA; prin urmare, dacă un pacient prezintă astfel de simptome, conducerea vehiculelor și folosirea utilajelor trebuie evitate.

4.8 Reacții adverse

Reacții adverse la adulți

Rezumatul profilului de siguranță

Abatacept a fost studiat la pacienți cu poliartrită reumatoidă activă în studii clinice placebo controlate (2111 pacienți tratați cu abatacept, 1099 pacienți la care s-a administrat placebo).

În studiile clinice cu abatacept, placebo controlate, reacțiile adverse (RA) au fost raportate la 51,8% dintre pacienții tratați cu abatacept și la 46,4% dintre pacienții la care s-a administrat placebo. Cele mai frecvente reacții adverse raportate ($\geq 5\%$) la pacienții tratați cu abatacept au fost cefaleea, greața și infecțiile tractului respirator superior. Procentul de pacienți care au întrerupt tratamentul din cauza RA a fost de 3,3% pentru pacienții tratați cu abatacept și de 2,0% pentru pacienții la care s-a administrat placebo.

Lista sub formă de tabel a reacțiilor adverse

În Tabelul 2, sunt prezentate reacțiile adverse observate în studiile clinice și după punerea pe piață, clasificate pe clase de organe, aparate și sisteme și în funcție de frecvență, folosind următoarele categorii: foarte frecvente ($\geq 1/10$); frecvente ($\geq 1/100$ și $< 1/10$); mai puțin frecvente ($\geq 1/1000$ și $< 1/100$); rare ($\geq 1/10000$ și $< 1/1000$); foarte rare ($< 1/10000$). În cadrul fiecărei grupe de frecvență, reacțiile adverse sunt prezentate în ordinea descrescătoare a gravității.

Tabelul 2: Reacții adverse

Tabelul 2:	Reacții adverse	
Infecții și infestări	Foarte frecvente	Infecții ale tractului respirator superior (inclusiv traheită, rinofaringită)
	Frecvente	Infecții ale tractului respirator inferior (inclusiv bronșită), infecții ale tractului urinar, infecții herpetice (inclusiv herpes simplex, herpes bucal și herpes zoster), rinită, pneumonie, gripă
	Mai puțin frecvente	Infecții dentare, onicomicoză, septicemie, infecții musculo-scheletice, abcese cutanate, pielonefrită
	Rare	Tuberculoză, bacteriemie, infecții gastro-intestinale

Tumori benigne, maligne și nespecificate (incluzând chisturi și polipi)	Mai puțin frecvente Rare	Carcinom bazocelular și cu celule scuamoase, papiloame cutanate Limfom, neoplasm pulmonar malign
Tulburări hematologice și limfatice	Frecvente Mai puțin frecvente	Leucopenie Trombocitopenie
Tulburări ale sistemului imunitar	Mai puțin frecvente	Hipersensibilitate
Tulburări psihice	Mai puțin frecvente	Depresie, anxietate, tulburări ale somnului (inclusiv insomnie)
Tulburări ale sistemului nervos	Frecvente Mai puțin frecvente	Cefalee, amețeli, paretezii Migrenă
Tulburări oculare	Frecvente Mai puțin frecvente	Conjunctivită Xeroftalmie, scădere a acuității vizuale
Tulburări acustice și vestibulare	Mai puțin frecvente	Vertij
Tulburări cardiace	Mai puțin frecvente	Palpitații, tahicardie, bradicardie
Tulburări vasculare	Frecvente Mai puțin frecvente	Hipertensiune arterială, eritem facial tranzitor, creștere a tensiunii arteriale Hipotensiune arterială, bufeuri, vasculită, scădere a tensiunii arteriale
Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale	Frecvente Mai puțin frecvente Rare	Tuse Bronhospasm, respirație șuierătoare (wheezing), dispnee Sufocare
Tulburări gastrointestinale	Frecvente Mai puțin frecvente	Dureri abdominale, diaree, greață, dispepsie, ulcerații bucale, stomatită aftoasă, vărsături Gastrită
Tulburări hepatobiliare	Frecvente	Valori anormale ale testelor funcției hepatice (inclusiv creștere a valorilor serice ale transaminazelor hepatice)

Tulburări cutanate și ale țesutului subcutanat	Frecvente	Erupții cutanate tranzitorii (inclusiv dermatită), alopecie, prurit
	Mai puțin frecvente	Tendință crescută de apariție a echimozelor, xerodermie, urticarie, psoriazis, eritem, hiperhidroză
Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv	Frecvente	Dureri la nivelul extremităților
	Mai puțin frecvente	Artralgie
Tulburări ale aparatului genital și sânelui	Mai puțin frecvente	Amenoree, menoragie
Tulburări generale și la nivelul locului de administrare	Frecvente	Oboseală, astenie
	Mai puțin frecvente	Afecțiuni asemănătoare gripei, creștere ponderală

Descrierea anumitor reacții adverse

Infecții

În studiile clinice placebo controlate, infecțiile, cel puțin posibil legate de tratament, au fost raportate la 23,1% dintre pacienții tratați cu abatacept și la 20,7% dintre pacienții la care s-a administrat placebo.

Infecțiile grave, cel puțin posibil legate de tratament, au fost raportate la 1,8% dintre pacienții tratați cu abatacept și la 1,1% dintre pacienții la care s-a administrat placebo. Infecțiile grave raportate la cel puțin un pacient tratat cu abatacept (0,05% dintre pacienți) au inclus următoarele: pneumonie, celulită, infecție localizată, infecție a tractului urinar, bronșită, diverticulită, pielonefrită acută, septicemie, abces, artrită bacteriană, bacteriemie, bronhopneumonie, aspergiloză bronhopulmonară, bursită infecțioasă, celulită stafilococică, empiem, infecție gastro-intestinală, hepatită E, ulcer cutanat infectat, abces peridiverticular, pneumonie bacteriană, pneumonie cu *Haemophilus*, pneumonie gripală, sinuzită, septicemie streptococică, tuberculoză, urosepsis (vezi pct. 4.4).

În studiile clinice dublu-orb și deschise efectuate la 4149 pacienți tratați cu abatacept timp de 11584 ani-pacient, incidența ratei infecțiilor grave a fost 2,87 per 100 ani-pacient, iar incidența ratei anualizată a rămas stabilă.

Afecțiuni maligne

În studiile clinice placebo controlate, afecțiunile maligne au fost raportate la 29 dintre cei 2111 pacienții tratați cu abatacept monitorizați pe o perioadă de 1829 ani-pacient și la 12 dintre cei 1099 pacienți la care s-a administrat placebo monitorizați pe o perioadă de 849 ani-pacient.

În studiile clinice dublu-orb și deschise, efectuate la 4149 pacienții tratați cu abatacept pe o perioadă de 11932 ani-pacient (dintre care peste 1000 au fost tratați cu abatacept timp de peste 5 ani), rata incidenței afecțiunilor maligne a fost de 1,42 la 100 ani-pacient, iar incidența anualizată a rămas stabilă. Rata incidenței la 100 ani-pacient a fost 0,73 pentru neoplasmul cutanat altul decât melanomul, de 0,59 pentru tumori solide maligne și de 0,13 pentru afecțiuni maligne hematologice. Tumora malignă cel mai frecvent raportată a fost neoplasmul pulmonar (0,15 la 100 ani-pacient) și cea mai frecventă afecțiune malignă hematologică a fost limfomul (0,07 la 100 ani-pacient). În general, în perioada dublu-orb și în faza deschisă comparativ cu experiența dublu-orb, rata de incidență nu a crescut pentru afecțiuni maligne, pentru tipul major (neoplasm cutanat altul decât melanomul, tumori

solide și afecțiuni maligne hematologice) sau pentru tipurile de tumori individuale. Tipul și modelul afecțiunilor maligne raportate pe perioada deschisă a studiilor au fost similare cu cele raportate în perioada dublu-orb.

Rata de incidență a afecțiunilor maligne observate a fost în concordanță cu cea așteptată la nivelul unei populații cu poliartrită reumatoidă similară din punct de vedere al distribuției pe vârstă și sex (vezi pct. 4.4).

Reacții legate de administrarea perfuziei

Evenimentele acute legate de administrarea perfuziei (reacții adverse produse în decurs de 1 oră de la începerea perfuziei) în Studiile II, III, IV și V (vezi pct. 5.1) au fost mai frecvente la pacienții tratați cu abatacept decât la pacienții la care s-a administrat placebo (9,4% pentru abatacept, 7,2% pentru placebo). Cele mai frecvent raportate evenimente la abatacept (1-2%) au fost amețelile, cefaleea și hipertensiunea arterială.

Evenimentele acute legate de administrarea perfuziei care au fost raportate la $> 0,1\%$ și $\leq 1\%$ dintre pacienții tratați cu abatacept au inclus simptome cardiopulmonare, cum sunt hipotensiunea arterială, creșterea tensiunii arteriale, scăderea tensiunii arteriale și dispneea; alte simptome au inclus greața, eritemul facial tranzitor, urticaria, tusea, hipersensibilitatea, pruritul, erupțiile cutanate tranzitorii și respirația șuierătoare (wheezing). Majoritatea acestor reacții au fost de intensitate de la ușoară la moderată.

Cazurile de anafilaxie au fost rare în experiența din studiile dublu-orb și în cele deschise pe termen lung. Hipersensibilitatea a fost raportată mai puțin frecvent. Alte reacții potențial asociate cu hipersensibilitatea la medicament cum sunt hipotensiunea arterială, urticaria și dispneea care au apărut în decurs de 24 de ore de la perfuzia cu ORENCIA, au fost mai puțin frecvente.

Oprirea tratamentului din cauza unei reacții acute legată de administrarea perfuziei s-a produs la 0,3% dintre pacienții care au fost tratați cu abatacept și la 0,2% dintre pacienții la care s-a administrat placebo.

Reacții adverse la pacienții cu boală pulmonară obstructivă cronică (BPOC)

În Studiul IV, au fost incluși 37 pacienți cu BPOC tratați cu abatacept și 17 pacienți cu BPOC la care s-a administrat placebo. Pacienții cu BPOC tratați cu abatacept au prezentat reacții adverse mai frecvent decât aceia la care s-a administrat placebo (51,4% comparativ cu 47,1%). Afecțiunile respiratorii s-au produs mai frecvent la pacienții tratați cu abatacept decât la pacienții la care s-a administrat placebo (10,8% comparativ cu 5,9%); acestea au inclus acutizarea BPOC și apariția dispneei. Comparativ cu pacienții cu BPOC la care s-a administrat placebo, un procent mai mare dintre pacienții cu BPOC tratați cu abatacept au prezentat reacții adverse grave (5,4% comparativ cu 0%), inclusiv exacerbarea a BPOC (1 din 37 pacienți [2,7%]) și bronșită (1 din 37 pacienți [2,7%]).

Reacții autoimune

Tratamentul cu abatacept nu a dus la apariția unor titruri crescute de autoanticorpi, adică anticorpi antinucleari și anti-ADNdc, comparativ cu placebo.

Rata incidenței tulburărilor autoimune a rămas stabilă în experiența din studiile clinice cu protocol deschis (1,95 per 100 ani-pacient) comparativ cu cele de tip dublu-orb (2,36 per 100 ani-pacient). Tulburările legate de reacțiile autoimune cel mai frecvent raportate în experiența din studiile clinice cu protocol deschis au fost psoriazisul, vasculita și sindromul Sjogren.

Imunogenitate

Anticorpii direcționați împotriva moleculei de abatacept au fost evaluați cu teste ELISA la 3985 pacienți cu poliartrită reumatoidă tratați până la 8 ani cu abatacept. O sută optzeci și șapte din 3877 (4,8%) pacienți au sintetizat anticorpi anti-abatacept în timpul tratamentului. Dintre pacienții evaluați pentru prezența de anticorpi anti-abatacept după oprirea tratamentului cu abatacept (> 42 zile după administrarea ultimei doze), 103 din 1888 (5,5%) au fost seropozitivi.

Mostrele cu proprietăți confirmate de legare de CTLA - 4 au fost analizate pentru prezența anticorpilor de neutralizare. Douăzeci și doi din 48 pacienți care s-au încadrat în criteriile de evaluare au demonstrat activitate semnificativă de neutralizare a complementului. Posibila relevanță clinică a sintezei de anticorpi care neutralizează complementul nu este cunoscută.

În ansamblu, nu a existat o corelație aparentă între sinteza anticorpilor și răspunsul clinic sau evenimentele adverse. Totuși, numărul de pacienți care au sintetizat anticorpi a fost prea mic pentru a efectua o evaluare semnificativă. Testele referitoare la imunogenitate sunt specifice fiecărui medicament, de aceea, nu este indicată compararea titrurilor de anticorpi cu cele observate la alte medicamente.

Informații de siguranță legate de clasa farmacologică

Abatacept este primul modulator selectiv de costimulare. Informațiile asupra siguranței relative în studiile clinice comparativ cu infliximab sunt prezentate pe scurt la pct. 5.1.

Reacții adverse la copiii și adolescenții cu artrită idiopatică juvenilă poliarticulară

ORENCIA a fost studiat la 190 de copii și adolescenți, cu vârsta cuprinsă între 6 și 17 ani, diagnosticați cu AIJ poliarticulară (vezi pct. 5.1). Reacțiile adverse care au apărut în perioada de inițiere a tratamentului, cu durată de 4 luni, deschisă a studiului au fost similare din punct de vedere al tipului și frecvenței celor observate la adulți (Tabelul 2), cu următoarele excepții:

Frecvente: infecții ale tractului respirator superior (inclusiv sinuzită, rinofaringită și rinită), otită (medie și externă), hematurie, febră.

Descrierea anumitor reacții adverse

Infecții

Tipurile de infecții au fost aceleași cu cele observate de regulă la copiii și adolescenții tratați în ambulator. Infecțiile s-au rezolvat fără sechele. O infecție gravă (varicela) a fost raportată în cursul primelor 4 luni de tratament cu ORENCIA.

Reacții legate de administrarea perfuziei

Din totalul celor 190 pacienți cu AIJ tratați cu ORENCIA în acest studiu, unul singur (0,5%) a întrerupt studiul din cauza reacțiilor adverse care nu sunt legate de administrarea perfuziei, constând din bronhospasm și urticarie. În cursul perioadelor A, B și C, reacțiile adverse acute legate de administrarea perfuziei au apărut cu o frecvență de 4%, 2% și respectiv 4%, fiind similare cu tipurile de reacții raportate la adulți.

Imunogenitate

Anticorpii direcționați împotriva întregii molecule de abatacept sau împotriva porțiunii CTLA-4 a abatacept au fost dozați prin metoda ELISA la pacienții cu AIJ poliarticulară, după cure terapeutice repetate cu ORENCIA. Rata de seropozitivitate pe durata tratamentului cu abatacept a fost de 0,5% (1/189) în cursul Perioadei A, de 13,0% (7/54) în cursul Perioadei B și de 12,8% (19/148) în cursul Perioadei C. La pacienții din Perioada B care au fost randomizați pentru administrarea de placebo (de aceea, s-au retras din tratament pe o perioadă de până la 6 luni), rata de seropozitivitate a fost de 40,7% (22/54). Anticorpii anti-abatacept au fost, în general, tranzitorii și cu titru scăzut. Absența terapiei concomitente cu metotrexat (MTX) nu a părut să fie asociată cu o rată mai mare de seropozitivitate la pacienții la care s-a administrat placebo în cursul Perioadei B. Prezența anticorpilor nu a fost asociată cu reacții adverse sau reacții adverse legate de administrarea perfuziei, nici cu modificări ale eficacității sau ale concentrațiilor plasmatice de abatacept. Din cei 54 pacienți retrași de la tratamentul cu ORENCIA în cursul perioadei dublu-orb de maximum 6 luni, niciunul nu a prezentat reacții adverse legate de administrarea perfuziei după reinițierea tratamentului cu ORENCIA.

Perioada de extindere a studiului deschis

În cazul continuării tratamentului în perioada de extindere a studiului deschis, reacțiile adverse au fost similare ca tip celor observate la pacienții adulți. Un pacient a fost diagnosticat cu scleroză multiplă în timpul Perioadei C (extensia deschisă).

Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Este importantă raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată prin intermediul **sistemului național de raportare**, astfelcum este menționat în Anexa V.

4.9 Supradozaj

Dozele de până la 50 mg/kg s-au administrat fără efecte toxice aparente. În caz de supradozaj, se recomandă ca pacientul să fie monitorizat pentru orice semne și simptome de reacții adverse și trebuie instituit tratament simptomatic corespunzător.

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: imunosupresoare selective, codul ATC: L04AA24

Abatacept este o proteină de fuziune care constă din domeniul extracelular al antigenului 4 asociat limfocitei T umane citotoxice (CTLA-4) legată de modificarea porțiunii Fc din imunoglobulina umană G1 (IgG1). Abatacept este produs prin tehnologia ADN-ului recombinant în celule ovariene de hamster chinezesc.

Mecanism de acțiune

Abatacept modulează selectiv un semnal costimulator cheie, necesar pentru activarea completă a limfocitelor T CD28 pozitive. Activarea completă a limfocitelor T necesită două semnale furnizate de celulele care prezintă antigen: recunoașterea unui antigen specific de un receptor al celulei T (primul semnal) și al doilea, semnalul de costimulare. O cale de costimulare importantă implică legarea moleculelor CD80 și CD86 de pe suprafața celulelor care prezintă antigen la receptorul CD28 din limfocitele T (al doilea semnal). Abatacept inhibă selectiv această cale de costimulare prin legarea specifică la CD80 și CD86. Studiile arată că răspunsul limfocitelor T naive este mai afectat de abatacept decât răspunsul limfocitelor T de memorie.

Studiile *in vitro* și la modele animale demonstrează că abatacept modulează răspunsul anticorpilor care depind de limfocitele T și inflamația. *In vitro*, abatacept atenuează activarea limfocitelor T umane, măsurată prin scăderea proliferării și producerii de citokine. Abatacept scade valorile de antigen specific TNF α , interferon- γ și interleukina-2 produse de limfocitele T.

Efecte farmacodinamice

Au fost observate la abatacept scăderi în funcție de doză ale valorilor din ser ale receptorului pentru interleukina 2, marker al activării limfocitei T, ale concentrației plasmatice a interleukinei 6 produsă de macrofagele sinoviale și de sinoviocitele asemănătoare fibroblaștilor din poliartrita reumatoidă, ale concentrației plasmatice a factorului reumatoid, auto-anticorp produs de celulele plasmatice, precum și ale concentrației plasmatice a proteinei reactive C, reactant de fază acută în inflamații. Suplimentar, a fost scăzută concentrația plasmatică a metaloproteinazei de matrice-3, care produce distrugerea cartilajelor și remodelarea țesutului. De asemenea, au fost observate scăderi ale concentrației plasmatice a TNF α .

Eficacitatea și siguranța clinică în poliartrita reumatoidă la adulți

Eficacitatea și siguranța abatacept au fost evaluate în studii clinice randomizate, dublu-orb, placebo controlate la pacienți adulți cu poliartrită reumatoidă activă diagnosticată în conformitate cu criteriile Colegiului American de Reumatologie (ACR). Studiile I, II, III, V și VI au inclus pacienți cu cel puțin 12 articulații dureroase și 10 articulații tumefiate la momentul randomizării. Studiul IV nu a necesitat un număr specificat de articulații dureroase sau tumefiate.

În Studiile I, II și V, eficacitatea și siguranța abatacept comparativ cu placebo au fost evaluate la pacienții cu răspuns inadecvat la metotrexat, dar care au continuat administrarea dozei stabilite de metotrexat. Suplimentar, Studiul V a investigat siguranța și eficacitatea abatacept sau infliximab comparativ cu placebo. În Studiul III, eficacitatea și siguranța abatacept au fost evaluate la pacienții cu un răspuns inadecvat la un medicament inhibitor al TNF, care au întrerupt administrarea acestui medicament inhibitor al TNF înainte de randomizare; a fost permisă administrarea altor MAMB. Studiul IV a evaluat în primul rând siguranța la pacienții cu poliartrită reumatoidă activă care necesită terapie suplimentară, în ciuda tratamentului actual cu MAMB non-biologice și/sau biologice; toate MAMB utilizate la înrolare au fost administrate în continuare. În studiul VI, eficacitatea și siguranța abatacept au fost evaluate la pacienți netratați anterior cu metotrexat, cu factor reumatoid (FR) pozitiv și/sau anticorpi anti-peptid 2 ciclic citrulinat (Anti-CCP2) prezenți, cu stadiu incipient de poliartrită reumatoidă cu leziuni erozive (≤ 2 ani de evoluție a bolii) care au fost randomizați pentru a li se administra abatacept plus metotrexat sau metotrexat plus placebo. Studiul SC-II a investigat eficacitatea și siguranța relative ale abatacept și adalimumab, ambele administrate subcutanat fără o doză de încărcare administrată intravenos și cu tratament de fond cu MTX, la pacienți cu PAR activă moderată până la severă și cu răspuns inadecvat la terapia anterioară cu MTX. În studiul SC-III, abatacept s.c. a fost evaluat în asociere cu metotrexat (MTX) sau ca abatacept în monoterapie și comparat cu metotrexat în monoterapie în inducerea remisiunii după 12 luni de tratament și posibilitatea de menținere a remisiunii după întreruperea completă a medicamentului, la pacienți netratați anterior cu MTX cu poliartrită reumatoidă precoce cu activitate ridicată a bolii (scorul mediu SAA28-PCR de 5,4; durata medie a simptomelor sub 6,7 luni), cu factori de prognostic nefavorabili pentru boală rapid progresivă (de exemplu, anticorpi anti-proteine citrulate [ACPA +] determinați prin testul anti-CCP2 și/sau FR+, eroziuni articulare inițial).

Pacienții din Studiul I au fost randomizați pentru a li se administra abatacept în doză de 2 sau 10 mg/kg sau placebo, pentru o perioadă de 12 luni. Pacienții din Studiul II, III, IV și VI au fost randomizați pentru a li se administra o doză fixă de aproximativ 10 mg/kg de abatacept sau placebo, pentru o perioadă de 12 luni (Studiile II, IV și VI) sau 6 luni (Studiul III). Doza de abatacept a fost de 500 mg la pacienții cu o greutate mai mică de 60 kg, de 750 mg la pacienții cu o greutate cuprinsă între 60 și 100 kg, și de 1000 mg la pacienții cu o greutate mai mare de 100 kg. Pacienții din Studiul V au fost randomizați pentru a li se administra aceeași doză fixă de abatacept sau o doză de 3 mg/kg infliximab sau placebo pentru o perioadă de 6 luni. Studiul V a continuat pe o perioadă suplimentară de 6 luni, doar cu grupele de tratament cu administrare de abatacept și infliximab.

Studiile I, II, III, IV, V, VI SC-II și SC-III au evaluat 339, 638, 389, 1441, 431, 509, 646 și, respectiv, 351 pacienți adulți.

Răspuns clinic

Răspuns ACR

Procentul de pacienți tratați cu abatacept care obțin răspunsuri ACR 20, 50 și 70 în Studiul II (pacienți cu răspuns inadecvat la metotrexat), Studiul III (pacienți cu răspuns inadecvat la medicamente inhibitoare ale TNF) și Studiul VI (pacienți netratați anterior cu metotrexat) este prezentat în Tabelul 3.

La pacienții tratați cu abatacept în Studiile II și III, îmbunătățirea semnificativă statistic la răspunsurile ACR 20 comparativ cu placebo a fost observată după administrarea primei doze (ziua 15), și această îmbunătățire a rămas semnificativă pe întreaga durată a studiilor. În Studiul VI, îmbunătățirea semnificativă statistic a răspunsului ACR 20 la pacienții tratați cu abatacept plus metotrexat comparativ cu pacienții la care s-a administrat metotrexat plus placebo, a fost observată la 29 zile, și s-

a menținut pe toată durata studiului. În Studiul II, 43% dintre pacienții care nu au avut un răspuns ACR 20 la 6 luni au obținut un răspuns ACR 20 la 12 luni.

Tabelul 3: Răspunsurile clinice în studiile controlate

	Procentul de pacienți					
	Netratați anterior cu MTX		Răspuns inadecvat la MTX		Răspuns inadecvat la un inhibitor al TNF	
	Studiul VI		Studiul II		Studiul III	
Rată de răspuns	Abatacept ^a +MTX n = 256	Placebo +MTX n = 253	Abatacept ^a +MTX n = 424	Placebo +MTX n = 214	Abatacept ^a +MAMB ^b n = 256	Placebo +MAMB ^b n = 133
ACR 20						
Ziua 15	24%	18%	23%*	14%	18%**	5%
Luna 3	64% ^{††}	53%	62% ^{***}	37%	46% ^{***}	18%
Luna 6	75% [†]	62%	68% ^{***}	40%	50% ^{***}	20%
Luna 12	76% [‡]	62%	73% ^{***}	40%	NA ^d	NA ^d
ACR 50						
Luna 3	40% [‡]	23%	32% ^{***}	8%	18%**	6%
Luna 6	53% [‡]	38%	40% ^{***}	17%	20% ^{***}	4%
Luna 12	57% [‡]	42%	48% ^{***}	18%	NA ^d	NA ^d
ACR 70						
Luna 3	19% [†]	10%	13% ^{***}	3%	6% ^{††}	1%
Luna 6	32% [†]	20%	20% ^{***}	7%	10%**	2%
Luna 12	43% [‡]	27%	29% ^{***}	6%	NA ^d	NA ^d
Răspuns clinic major^c	27% [‡]	12%	14% ^{***}	2%	NA ^d	NA ^d
Remisiune SAA28-PCR^e						
Luna 6	28% [‡]	15%	NA	NA	NA	NA
Luna 12	41% [‡]	23%	NA	NA	NA	NA

* p < 0,05, abatacept comparativ cu placebo

** p < 0,01, abatacept comparativ cu placebo

*** p < 0,001, abatacept comparativ cu placebo

† p < 0,01, abatacept plus MTX comparativ cu MTX plus placebo

‡ p < 0,001, abatacept plus MTX comparativ cu MTX plus placebo

†† p < 0,05, abatacept plus MTX comparativ cu MTX plus placebo

^a Doză fixă de aproximativ 10 mg/kg (vezi pct. 4.2).

^b Administrarea concomitentă de MAMB a inclus una sau mai multe din următoarele: metotrexat, clorochină/hidroxiclорochină, sulfasalazină, leflunomidă, azatioprină, aur și anakinră.

^c Un răspuns clinic major este definit prin obținerea unui răspuns ACR 70 într-o perioadă continuă de 6 luni.

^d După 6 luni, pacienții au avut oportunitatea de a intra într-un studiu deschis.

^e Remisiunea SAA28-PCR este definită ca un scor SAA28-PCR < 2,6

Într-o extensie deschisă a Studiilor I, II, III și VI, au fost observate răspunsuri durabile și susținute ACR 20, 50 și 70 la 7 ani, 5 ani, 5 ani și, respectiv, 2 ani de tratament cu abatacept. În studiul I, răspunsurile ACR au fost evaluate la 7 ani la 43 pacienți, cu 72% răspunsuri ACR 20, 58% răspunsuri ACR 50 și 44% răspunsuri ACR 70. În studiul II, răspunsurile ACR au fost evaluate la 5 ani la 270 pacienți, cu 84% răspunsuri ACR 20, 61% răspunsuri ACR 50 și 40% răspunsuri ACR 70. În studiul III, răspunsurile ACR au fost evaluate la 5 ani la 91 pacienți, cu 74% răspunsuri ACR 20, 51% răspunsuri ACR 50 și 23% răspunsuri ACR 70. În studiul VI, răspunsurile ACR au fost evaluate la 2 ani la 232 pacienți, cu 85% răspunsuri ACR 20, 74% răspunsuri ACR 50 și 54% răspunsuri ACR 70.

Au fost observate îmbunătățiri mai importante în cazul tratamentului cu abatacept comparativ cu administrarea de placebo în alte evaluări ale activității poliartritei reumatoide neincluse în criteriile răspunsurilor ACR, cum este rigiditatea matinală.

Răspuns SAA28

De asemenea, activitatea afecțiunii a fost evaluată utilizând Scorul Activității Afecțiunii 28. În Studiile II, III, V și VI, s-a observat o îmbunătățire semnificativă a SAA comparativ cu placebo sau medicamentul comparator.

În studiul VI, care a inclus numai adulți, o proporție semnificativ mai mare de pacienți din grupul tratat cu abatacept plus metotrexat (41%) a obținut remisiune (scor < 2,6) definită prin SAA28 (PCR) comparativ cu grupul la care s-a administrat metotrexat plus placebo (23%) în anul 1. Răspunsul la 1 an în grupul tratat cu abatacept s-a menținut pe durata anului 2.

În sub-studiul studiului VI, pacienții care au obținut remisiunea la 2 ani (SAA28 VSH < 2,6) și după cel puțin 1 an de tratament cu abatacept în Studiul VI au fost eligibili să fie incluși în sub-studiu. În sub-studiu, au fost randomizați 108 subiecți în raport de 1:1, prin metoda dublu-orb să fie tratați cu abatacept în doze de aproximativ 10 mg/kg (ABA 10) sau 5 mg/kg (ABA 5). După 1 an de tratament, menținerea remisiunii a fost evaluată prin recidiva bolii. Timpul până la și numărul de pacienți cu recidivă a bolii observate între cele două grupuri au fost similare.

Studiul V: abatacept sau infliximab comparativ cu placebo

Un studiu randomizat, dublu-orb a fost efectuat pentru a evalua siguranța și eficacitatea tratamentului cu abatacept sau infliximab comparativ cu administrarea de placebo la pacienții cu răspuns inadecvat la metotrexat (Studiul V). Rezultatul primar a fost modificarea medie a activității bolii la pacienții tratați cu abatacept comparativ cu pacienții la care s-a administrat placebo la 6 luni, cu o evaluare ulterioară dublu-orb a siguranței și eficacității tratamentului cu abatacept și infliximab la 12 luni. Îmbunătățiri mai importante ($p < 0,001$) în SAA28 au fost observate în cazul tratamentului cu abatacept și infliximab comparativ cu administrarea de placebo la 6 luni în grupul controlat cu placebo al studiului; rezultatele în grupurile de tratament cu abatacept și infliximab au fost similare. Răspunsurile ACR din Studiul V au fost concordante cu scorul SAA28. În continuare, s-au observat îmbunătățiri la 12 luni de tratament cu abatacept. La 6 luni, incidența evenimentelor adverse infecțioase a fost de 48,1% (75), 52,1% (86) și 51,8% (57), iar incidența evenimentelor adverse infecțioase grave a fost de 1,3% (2), 4,2% (7) și 2,7% (3) pentru grupurile la care s-a administrat abatacept, infliximab și, respectiv, placebo. După 12 luni, incidența evenimentelor adverse infecțioase a fost de 59,6% (93), 68,5% (113), iar incidența evenimentelor adverse infecțioase grave a fost de 1,9% (3) și 8,5% (14) pentru grupurile tratate cu abatacept și, respectiv, infliximab. Perioada deschisă a studiului a furnizat o evaluare a capacității abatacept de a menține eficacitatea la subiecții randomizați inițial în grupul de tratament cu abatacept și a răspunsului cu privire la eficacitate la subiecții trecuți la terapia cu abatacept după tratamentul cu infliximab. Scăderea față de momentul inițial a scorului mediu SAA28 în ziua 365 (-3,06) s-a menținut până în ziua 729 (-3,34) la pacienții care au continuat tratamentul cu abatacept. La pacienții tratați inițial cu infliximab și care au fost trecuți ulterior la terapia cu abatacept, scăderea față de momentul inițial a scorului mediu SAA28 a fost de 3,29 în ziua 729 și de 2,48 în ziua 365.

Studiul SC-II: abatacept comparativ cu adalimumab

Un studiu randomizat, simplu-orb (investigator), de non-inferioritate a fost efectuat la pacienți cu răspuns inadecvat la terapia cu metotrexat (Studiul SC-II), pentru a evalua siguranța și eficacitatea abatacept administrat subcutanat (s.c.) săptămânal, fără o doză de încărcare cu abatacept administrat intravenos (i.v.), comparativ cu adalimumab administrat subcutanat o dată la două săptămâni, ambele medicamente administrate suplimentar tratamentului de fond cu MTX. Criteriul final principal de evaluare a arătat non-inferioritate (marjă prespecificată de 12%) cu privire la răspunsul ACR 20 după 12 luni de tratament, 64,8% (206/318) pentru grupul tratat cu abatacept administrat s.c. și 63,4% (208/328) pentru grupul tratat cu adalimumab administrat s.c.; diferența observată între tratamentul cu abatacept, comparativ cu adalimumab, a fost de 1,8% [interval de încredere (ÎÎ) 95%: -5,6, 9,2], cu răspunsuri comparabile pe tot parcursul perioadei de 24 luni. Valorile corespunzătoare pentru ACR 20

la 24 luni au fost de 59,7% (190/318) pentru grupul tratat cu abatacept administrat s.c. și de 60,1% (197/328) pentru grupul tratat cu adalimumab administrat s.c. Valorile corespunzătoare pentru ACR 50 și pentru ACR 70 la 12 luni și la 24 luni au fost concordante și similare pentru abatacept și adalimumab. Modificările medii ajustate (eroare standard, ES) ale SAA28-PCR față de valorile inițiale au fost de -2,35 (ES 0,08) [ÎI 95%: -2,51, -2,19] și -2,33 (ES 0,08) [ÎI 95%: -2,50, -2,17] pentru grupul tratat cu abatacept administrat s.c. și, respectiv, pentru grupul tratat cu adalimumab, la 24 luni, cu modificări similare de-a lungul timpului. La 24 luni, 50,6% (127/251) [ÎI 95%: 44,4, 56,8] dintre pacienții din grupul tratat cu abatacept și 53,3% (130/244) [ÎI 95%: 47,0, 59,5] dintre pacienții din grupul tratat cu adalimumab au atins SAA28 < 2,6. Îmbunătățirea față de valoarea inițială măsurată prin HAQ-DI la 24 luni și de-a lungul timpului a fost, de asemenea, similară între abatacept administrat s.c. și adalimumab administrat s.c.

Evaluările siguranței și leziunilor structurale au fost efectuate la un an și la doi ani. Profilul general de siguranță privind evenimentele adverse a fost similar între cele două grupuri pe parcursul perioadei de 24 luni. După 24 luni, reacțiile adverse au fost raportate la 41,5% (132/318) dintre pacienții tratați cu abatacept și la 50% (164/328) dintre cei tratați cu adalimumab. Reacții adverse grave au fost raportate la 3,5% (11/318) și la 6,1% (20/328) dintre pacienții din grupul corespunzător. La 24 luni, 20,8% (66/318) dintre pacienții tratați cu abatacept și 25,3% (83/328) dintre pacienții tratați cu adalimumab au întrerupt tratamentul.

În studiul SC-II, au fost raportate infecții grave la 3,8% (12/318) dintre pacienții tratați cu abatacept administrat s.c. săptămânal, dintre care niciuna nu a dus la întreruperea tratamentului, și la 5,8% (19/328) dintre pacienții tratați cu adalimumab administrat s.c. o dată la două săptămâni, ceea ce a dus la 9 cazuri de întrerupere a tratamentului pe parcursul perioadei de 24 luni.

Frecvența reacțiilor la locul de injectare a fost de 3,8% (12/318) și, respectiv, 9,1% (30/328) la 12 luni ($p=0,006$) și de 4,1% (13/318), respectiv 10,4% (34/328) la 24 luni pentru grupurile tratate cu abatacept administrat s.c. și, respectiv, adalimumab administrat s.c. Pe parcursul perioadei de 2 ani a studiului, 3,8% (12/318) și 1,5% (5/328) dintre pacienții tratați cu abatacept administrat s.c. și, respectiv, adalimumab administrat s.c. au raportat tulburări autoimune de severitate ușoară până la moderată (de exemplu psoriazis, fenomen Raynaud, eritem nodos).

Studiul SC-III: Inducerea remisiunii la pacienții cu PAR netratați anterior cu metotrexat

Un studiu randomizat și dublu-orb a evaluat abatacept s.c. în asociere cu metotrexat (abatacept+MTX), abatacept s.c. în monoterapie sau metotrexat în monoterapie (grupul MTX) în inducerea remisiunii după 12 luni de tratament și menținerea remisiunii după întreruperea completă a medicamentului, la pacienți adulți cu poliartrită reumatoidă precoce cu activitate ridicată a bolii cu factori de prognostic nefavorabili. Întreruperea completă a medicamentului a dus la pierderea remisiunii (reaparitia activității bolii) în toate cele trei brațe de tratament (abatacept cu metotrexat, abatacept sau metotrexat în monoterapie) la majoritatea pacienților (Tabelul 4).

Tablul 4: Ratele de Remisiune la Sfârșitul Tratatamentului și Fazele Întreruperii Medicamentului în Studiul SC-III

Număr de Pacienți	Abatacept s.c+ MTX n = 119	MTX n = 116	Abatacept s.c n = 116
Proporția Pacienților Randomizați cu Inducerea Remisiunii după 12 Luni de Tratatament			
SAA28-Remisiune ^a	60,9%	45,2%	42,5%
Risc relativ estimat (ÎÎ 95%) vs. MTX	2,01 (1,18; 3,43)	N/A	0,92 (0,55; 1,57)
Valoarea P	0,010	N/A	N/A
Remisiune Clinică SDAI ^b	42,0%	25,0%	29,3%
Diferența estimativă (ÎÎ 95%) vs. MTX	17,02 (4,30; 29,73)	N/A	4,31 (-7,98; 16,61)
Remisiunea Clinică analiza Booleană	37,0%	22,4%	26,7%
Diferența estimativă (ÎÎ 95%) vs. MTX	14,56 (2,19; 26,94)	N/A	4,31 (-7,62; 16,24)
Proporția Pacienților Randomizați aflați în Remisiune la 12 Luni și la 18 Luni (6 Luni de Întrerupere Completă a Medicamentului)			
SAA28-Remisiune ^a	14,8%	7,8%	12,4%
Risc relativ estimat (ÎÎ 95%) vs. MTX	2,51 (1,02, 6.18)	N/A	2,04 (0,81; 5,14)
Valoarea P	0,045	N/A	N/A

^a SAA28 – definiția remisiunii (SAA28-PCR <2,6)

^b criteriu SDAI (Indicele simplificat de activitate a bolii) (SDAI ≤ 3,3)

În studiul SC-III profilul de siguranță pentru toate cele trei grupe de tratament (abatacept + MTX, abatacept în monoterapie, grupul MTX) au fost evaluate ca fiind similare. În timpul perioadei de tratament de 12 luni, reacțiile adverse au fost raportate la 44,5% (53/119), 41,4% (48/116) și respectiv 44,0% (51/116) iar, reacțiile adverse grave au fost raportate la 2,5% (3/119), 2,6% (3/116) și 0,9% (1/116) dintre pacienții tratați în cele trei grupuri de tratament. Infecții grave au fost raportate la 0,8% (1/119); 3,4% (4/116) și 0% (0/116) pacienți.

Răspunsul la tratament evaluat radiografic

Leziunile structurale ale articulațiilor au fost evaluate radiografic pe parcursul unei perioade de doi ani în Studiile II și VI. Rezultatele au fost cuantificate utilizând scorul total Sharp modificat de Genant (total Sharp score - TSS) și componentele acestuia, scorul de eroziune și scorul privind îngustarea spațiului articular (joint space narrowing - JSN).

În studiul II, valoarea mediană a TSS la ziua 0 a fost de 31,7 la pacienții tratați cu abatacept și de 33,4 la pacienții la care s-a administrat placebo. Asocierea abatacept/metotrexat a scăzut rata de progresie a leziunilor structurale comparativ cu asocierea placebo/metotrexat după 12 luni de tratament, așa cum este prezentat în Tabelul 5. Rata de progresie a leziunilor structurale în al 2-lea an a fost semnificativ mai scăzută decât cea din primul an la pacienții randomizați în grupul de tratament cu abatacept ($p < 0,0001$). Tuturor subiecților incluși în extensia pe termen lung după 1 an de tratament dublu-orb li s-a administrat tratament cu abatacept, iar progresia confirmată radiografic a fost investigată până în anul 5. Datele au fost prelucrate ca analiză observată, folosind modificarea medie a scorului total comparativ cu vizita anuală anterioară. Modificarea medie a fost de 0,41 și 0,74 din anul 1 până în anul 2 (n=290, 130), 0,37 și 0,68 din anul 2 până în anul 3 (n=293, 130), 0,34 și 0,43 din anul 3 până în anul 4 (n=290, 128) și modificarea a fost 0,26 și 0,29 (n=233, 114) din anul 4 până în anul 5 pentru pacienții randomizați inițial la abatacept plus MTX și, respectiv, la placebo plus MTX.

Tabelul 5: Modificări radiografice medii după 12 luni în Studiul II

Parametru	Abatacept/MTX n = 391	Placebo/MTX n = 195	Valoare P ^a
Scorul total Sharp	1,21	2,32	0,012
Scor de eroziune	0,63	1,14	0,029
Scor JSN	0,58	1,18	0,009

^a Pe baza analizelor neparametrice.

În studiul VI, modificarea medie a TSS la 12 luni a fost semnificativ mai mică la pacienții tratați cu abatacept plus metotrexat comparativ cu cei la care s-a administrat metotrexat plus placebo. La 12 luni, 61% (148/242) dintre pacienții tratați cu abatacept plus metotrexat și 53% (128/242) dintre pacienții la care s-a administrat metotrexat plus placebo nu au prezentat progresie (TSS ≤ 0). Progresia leziunilor structurale a fost mai scăzută la pacienții tratați continuu cu abatacept plus metotrexat (timp de 24 de luni) comparativ cu pacienții la care s-a administrat inițial metotrexat plus placebo (timp de 12 luni) și care au fost trecuți la tratamentul cu abatacept plus metotrexat pentru următoarele 12 luni. Dintre pacienții incluși în perioada deschisă cu durata de 12 luni, 59% (125/213) dintre pacienții la care s-a administrat tratament continuu cu abatacept plus metotrexat și 48% (92/192) dintre pacienții la care s-a administrat inițial metotrexat și au fost trecuți ulterior la terapia asociată cu abatacept nu au avut progresie.

În Studiul SC-III, deteriorarea structurală articulară a fost evaluată prin RMN. Grupul tratat cu abatacept + MTX a prezentat progresie mai scăzută a leziunilor structurale comparativ cu grupul tratat cu MTX, așa cum este evidențiat prin diferența medie de tratament din grupul tratat cu abatacept + MTX comparativ cu grupul tratat cu MTX (Tabelul 6).

Tablul 6: Evaluarea RMN Structurală și Inflamatorie în Studiul SC-III

Diferența Medie de Tratament dintre Abatacept s.c+MTX comparative cu MTX la 12 Luni
(ÎI 95%)*

RMN Scor Eroziune	-1,22 (-2,20, -0,25)
RMN Osteită / Scor Edem osos	-1,43 (-2,68, -0,18)
RMN Scor Sinovită	-1,60, (-2,42, -0,78)

* n = 119 pentru Abatacept s.c + MTX; n = 116 pentru MTX

Răspunsul la tratament evaluat din punct de vedere al funcției fizice

Îmbunătățirea funcției fizice a fost măsurată prin Chestionarul de Evaluare a Sănătății, Indexul de Dizabilitate (HAQ-DI) în Studiile II, III, IV, V și VI și prin HAQ-DI modificat în Studiul I. Rezultatele din Studiile II, III și VI sunt prezentate în Tabelul 5.

Tabelul 7: Îmbunătățirea funcției fizice în studiile controlate

	Netratați cu metotrexat		Răspuns inadecvat la Metotrexat		Răspuns inadecvat la un inhibitor al TNF	
	Studiul VI		Studiul II		Studiul III	
Index de Dizabilitate HAQ ^c	Abatacept ^a +MTX	Placebo +MTX	Abatacept ^a +MTX	Placebo +MTX	Abatacept ^a +MAMB ^b	Placebo +MAMB ^b
Moment inițial (media)	1,7 (n=254)	1,7 (n=251)	1,69 (n=422)	1,69 (n=212)	1,83 (n=249)	1,82 (n=130)
Îmbunătățire medie față de momentul inițial						
Luna 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)
Luna 12	0,96 (n=254)	0,76 (n=251)	0,66*** (n=422)	0,37 (n=212)	NA ^e	NA ^e
Procentul pacienților cu o îmbunătățire clinică semnificativă ^d						
Luna 6	72% [†]	63%	61%***	45%	47%***	23%
Luna 12	72% [†]	62%	64%***	39%	NA ^e	NA ^e

*** p < 0,001, abatacept comparativ cu placebo.

[†] p < 0,05, abatacept plus MTX comparativ cu MTX plus placebo

^a Doză fixă de aproximativ 10 mg/kg (vezi pct. 4.2)

^b Administrarea concomitentă a MAMB a inclus una sau mai multe din următoarele: metotrexat, clorochină/hidroxiclorochină, sulfasalazină, leflunomidă, azatioprină, aur și anakinră.

^c Chestionar de Evaluare a Sănătății; 0 = excelent, 3 = foarte rău; 20 întrebări; 8 categorii: îmbrăcatul și îngrijirea, ridicatul din pat, mâncatul, mersul, igiena, capacitatea de a atinge, de a apuca și activitățile.

^d Scăderea în HAQ-DI cu $\geq 0,3$ unități față de ziua 0.

^e După 6 luni, pacienții au avut oportunitatea de a intra într-un studiu deschis.

În Studiul II, dintre pacienții cu îmbunătățire clinică semnificativă la luna 12, 88% au menținut răspunsul și în luna 18, iar 85% au menținut răspunsul în luna 24. Pe durata perioadelor deschise în Studiile I, II, III și VI, îmbunătățirea funcției fizice a fost menținută timp de 7 ani, 5 ani, 5 ani și, respectiv, 2 ani.

În Studiul SC-III, proporția subiecților cu răspuns HAQ ca măsură de îmbunătățire semnificativă clinic a funcției fizice (reducere față de valoarea inițială a scorului HAQ-D1 $\geq 0,3$) a fost mai mare la grupul tratat cu abatacept + MTX comparativ cu grupul tratat cu MTX în Luna 12 (65,5% respectiv 44,0%; diferența de tratament comparativ cu grupul tratat cu MTX de 21,6% [ÎI 95%: 8,3; 34,9]).

Rezultate cu privire la starea de sănătate și calitatea vieții

Calitatea vieții asociată sănătății a fost evaluată prin chestionarul SF-36 la 6 luni în Studiile I, II și III și la 12 luni în Studiile I și II. În aceste studii, au fost observate îmbunătățiri semnificative din punct de vedere clinic și statistic la grupul tratat cu abatacept comparativ cu grupul la care s-a administrat placebo în toate cele 8 domenii ale SF-36 (4 domenii fizice: funcția fizică, rolul fizic, dureri ale corpului, starea generală de sănătate și 4 domenii mintale: vitalitate, funcție socială, rol emoțional, sănătate mintală), precum și Sumarul Componentei Fizice (SCF) și Sumarul Componentei Mentale (SCM). În studiul VI, îmbunătățirea a fost observată la 12 luni în grupul tratat cu abatacept plus metotrexat comparativ cu grupul la care s-a administrat metotrexat plus placebo atât pentru SCF cât și pentru SCM și a fost menținută timp de 2 ani.

Studiul VII: Siguranța administrării abatacept la pacienți la care a existat sau nu o perioadă de eliminare a tratamentului anterior cu un inhibitor al TNF

Un studiu cu abatacept administrat în manieră deschisă suplimentar terapiei nebiologice de fond cu MAMB a fost efectuat la pacienți cu PAR activă cu răspuns inadecvat la tratamentul anterior (perioadă de eliminare de cel puțin 2 luni; n=449) sau curent (fără perioadă de eliminare; n=597) cu medicament inhibitor al TNF (Studiul VII). Rezultatul primar - incidența EA, EAG și a întreruperilor cauzate de EA pe durata a 6 luni de tratament, precum și frecvența infecțiilor grave - a fost similar între pacienții tratați anterior sau curent cu un inhibitor al TNF în momentul includerii în studiu.

Copiii și adolescenții cu artrită idiopatică juvenilă poliarticulară

Au fost incluși copiii și adolescenții cu AIJ activă, moderată până la severă, cu vârsta cuprinsă între 6 și 17 ani, cu răspuns inadecvat sau intoleranță la cel puțin un MAMB, care putea să includă și medicamente biologice. Siguranța și eficacitatea abatacept au fost evaluate într-un studiu format din trei părți. Perioada A a fost concepută ca o perioadă de inițiere de 4 luni, în manieră deschisă, pentru inducerea unui răspuns ACR Pedi 30. Pacienții care au obținut cel puțin un răspuns ACR Pedi 30 la sfârșitul Perioadei A au fost randomizați într-o fază dublu-orb, de întrerupere (Perioada B), în care au fost tratați fie cu abatacept fie li s-a administrat placebo timp de 6 luni sau până la reactivarea AIJ, conform studiului. Cu excepția situației în care au întrerupt studiul din motive de siguranță, toți pacienții care au finalizat sau au prezentat o reactivare în cursul Perioadei B sau care nu au obținut un răspuns în Perioada A au avut posibilitatea de a intra în Perioada C, extensia deschisă, care a evaluat siguranța și eficacitatea pe termen lung.

În Perioada A, toți pacienții au fost tratați cu abatacept 10 mg/kg în zilele 1, 15, 29, 57 și 85 și au fost evaluați în ziua 113. În cursul perioadei A, 74% urmau tratament cu metotrexat (doza medie la includerea în studiu, 13,2 mg/m² și săptămână), astfel încât 26% dintre pacienți au fost tratați cu abatacept în monoterapie în Perioada A. Din cei 190 pacienți incluși în studiu, 57 (30%) au fost tratați anterior cu un inhibitor al TNF.

Pacienții care au obținut un răspuns ACR Pedi 30 la finalul Perioadei A au fost randomizați în Perioada B, faza dublu-orb, de întrerupere, pentru a li se administra fie abatacept fie placebo timp de 6 luni sau până la reactivarea AIJ.

Reactivarea a fost definită ca:

- agravarea cu $\geq 30\%$ a cel puțin 3 din cele 6 seturi principale de variabile din AIJ poliarticulară
- îmbunătățirea cu $\geq 30\%$ a nu mai mult de 1 din cele 6 seturi principale de variabile din AIJ poliarticulară
- agravarea cu ≥ 2 cm (posibil până la 10 cm) trebuia să fi fost prezentă, dacă pentru definiția reactivării s-a folosit Evaluarea Globală a Medicului sau a Părintelui
- agravarea în ≥ 2 articulații trebuie să fi fost prezentă, dacă pentru definiția reactivării s-a folosit numărul de articulații active sau de articulații cu limitare a mișcării

Vârsta medie a pacienților incluși în studiu a fost de 12,4 ani, iar durata medie de evoluție a bolii de 4,4 ani. Pacienții aveau boală activă, cu un număr mediu de 16 articulații active la momentul inițial și un număr mediu de 16 articulații cu scădere a mobilității și concentrații plasmatiche crescute ale proteinei C reactive (PCR) (media, 3,2 mg/dl) și ale valorilor VSH (media, 32 mm/oră). Subtipurile de AIJ la debutul bolii au fost: oligoarticulară (16%), poliarticulară (64%; 20% din total au avut factor reumatoid pozitiv) și sistemică (20%).

Din cei 190 pacienți incluși, 170 au finalizat Perioada A, 65% (123/190) au obținut un răspuns ACR Pedi 30, iar 122 au fost randomizați în Perioada B. Răspunsurile au fost similare pentru toate subtipurile de AIJ studiate, precum și la pacienții tratați sau nu cu metotrexat. Din cei 133 (70%) pacienți fără terapie anterioară cu inhibitor TNF, 101 (76%) au obținut cel puțin un răspuns ACR Pedi 30; din cei 57 pacienți tratați anterior cu inhibitor TNF, 22 (39%) au obținut cel puțin un răspuns ACR Pedi 30.

În cursul Perioadei B, intervalul de timp până la reactivarea bolii la pacienții randomizați în grupul la care s-a administrat placebo a fost semnificativ mai mic decât la cei randomizați în grupul de tratament cu abatacept (criteriul de evaluare final principal, p=0,0002, testul log-rank). Semnificativ mai mulți

pacienți la care s-a administrat placebo au prezentat reactivare în cursul Perioadei B (33/62; 53%) comparativ cu cei la care s-a menținut tratamentul cu abatacept (12/60; 20%; p conform testului chi pătrat <0,001). Riscul de reactivare a bolii la pacienții care au continuat terapia cu abatacept a fost mai mic de o treime, comparativ cu cel al pacienților la care s-a administrat placebo (estimarea riscului relativ = 0,31; ÎI 95% 0,16, 0,59).

Majoritatea pacienților randomizați în Perioada B au intrat în Perioada C (58/60 pacienți la care s-a administrat abatacept în Perioada B; 59/62 pacienți la care s-a administrat placebo în Perioada B), la fel și 36 din cei 47 pacienți care nu au răspuns în Perioada A (n=153 pacienți în total).

Ratele de răspuns la finele Perioadei A, la finele Perioadei B și după 5 ani de expunere în Perioada C sunt rezumate în Tabelul 8:

Tabelul 8: Proporția (%) de pacienți cu AIJ poliarticulară cu răspunsuri ACR sau boală inactivă

	Finalul Perioadei A (Ziua 113)	Finalul Perioadei B ^a (Ziua 169)		Perioada C ^b (Ziua 1765)		
	Abatacept	Abatacept	Placebo	Grupul la care s-a administrat abatacept în Perioada B	Grupul la care s-a administrat placebo în Perioada B	Pacienți care nu au răspuns în Perioada 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
Boală inactivă	Neevaluat	31	10	52	33	31

^a Ziua 169 LOCF (ultima observație extrapolată) pentru pacienții tratați în Perioada C

^b Așa cum s-a observat

Pacienții care au participat la Perioada C în ziua 1765 au inclus 33 dintre cei 58 pacienți tratați cu abatacept în cursul Perioadei B, 30 dintre cei 59 pacienți la care s-a administrat placebo în cursul Perioadei B și 13 dintre cei 36 pacienți care nu au răspuns în Perioada A. Durata mediană a tratamentului cu abatacept în Perioada C a fost de 1815 zile (interval 57-2415 zile; aproximativ 61 luni). O sută doi (67%) dintre subiecți au urmat cel puțin 1080 zile (aproximativ 36 luni) de terapie cu abatacept în Perioada C. Toți pacienții au beneficiat de minimum 4 luni de terapie anterioară cu abatacept, administrat în manieră deschisă în Perioada A.

Agencia Europeană pentru Medicamente a acordat o derogare de la obligația de depunere a rezultatelor studiilor efectuate cu ORENCIA la toate subgrupele de copii și adolescenți, de la naștere până la vârsta de 18 ani, cu poliartrită reumatoidă (vezi pct. 4.2 pentru informații privind utilizarea la copii și adolescenți).

5.2 Proprietăți farmacocinetice

După administrarea mai multor perfuzii intravenoase (ziua 1, 15, 30 și ulterior la interval de 4 săptămâni), proprietățile farmacocinetice ale abatacept la pacienții cu poliartrită reumatoidă au arătat creșteri proporționale cu doza ale C_{max} și ASC, pentru intervalul de doze cuprinse între 2 mg/kg și 10 mg/kg. În cazul administrării dozei de 10 mg/kg, valoarea medie pentru timpul de înjumătățire plasmatică terminal a fost de 13,1 zile, cu valori cuprinse în intervalul de la 8 până la 25 zile. Volumul mediu de distribuție (V_{se}) a fost de 0,07 l/kg, cu valori cuprinse în intervalul de la 0,02 până la 0,13 l/kg. Clearance-ul sistemic a fost de aproximativ 0,22 ml/oră și kg. La starea de echilibru, media concentrațiilor plasmatice minime a fost de aproximativ 25 μg/ml, iar media concentrațiilor C_{max} a fost de aproximativ 290 μg/ml. Nu s-au produs acumulări sistemice de abatacept în cazul tratamentului

continuu, cu administrare de doze repetate de 10 mg/kg la intervale lunare la pacienții cu poliartrită reumatoidă.

Analizele de farmacocinetică populațională au relevat că a existat o tendință de creștere a clearance-ului abatacept odată cu creșterea ponderală. Vârsta și sexul (când s-au făcut corecții pentru greutatea corporală) nu au influențat clearance-ul. Nu s-a descoperit influențarea de către metotrexat, AINS, corticosteroizi și medicamentele inhibitoare ale TNF a clearance-ului abatacept. Nu au fost efectuate studii care să cerceteze efectele insuficienței funcției renale ori hepatice asupra farmacocineticii abatacept.

Copii și adolescenți

Analiza de farmacocinetică populațională a concentrațiilor plasmatice de abatacept la pacienții cu AIJ cu vârsta cuprinsă între 6 și 17 ani după administrarea de abatacept în doză de 10 mg/kg a relevat că estimarea clearance-ului pentru abatacept, normalizat în funcție de greutatea corporală la includerea în studiu, a fost mai mare la pacienții cu AIJ (0,4 ml/oră și kg la un copil cu greutate de 40 kg) față de pacienții adulți cu poliartrită reumatoidă. Estimările tipice ale volumului de distribuție și ale timpului de înjumătățire plasmatică prin eliminare au fost 0,12 l/kg și, respectiv, 11,4 zile pentru un copil cu greutate de 40 kg. La pacienții cu AIJ, ca urmare a valorilor mai mari ale clearance-ului normalizat în funcție de greutatea corporală și ale volumului de distribuție, expunerile sistemice previzionate și observate la abatacept au fost mai scăzute decât cele observate la adulți, astfel încât concentrațiile plasmatice medii (interval) maxime și minime au fost de 204 (66-595) μg/ml și, respectiv, de 10,6 (0,15-44,2) μg/ml la pacienții cu greutate mai mică de 40 kg și de 229 (58-700) μg/ml, respectiv de 13,1 (0,34-44,6) μg/ml la pacienții cu greutate de 40 kg sau peste.

5.3 Date preclinice de siguranță

Nu s-a observat mutagenitate ori clastogenitate la abatacept într-o serie de studii *in vitro*. Într-un studiu privind carcinogenitatea efectuat la șoareci, s-au produs creșteri ale incidenței de apariție a limfoamelor maligne și tumorilor glandelor mamare (la femele). Incidența crescută a limfoamelor și tumorilor mamare observate la șoarecii tratați cu abatacept poate fi asociată cu controlul scăzut al virusului leucemiei murine și, respectiv, virusul tumorii mamare la șoareci în prezența imunomodulării de lungă durată. Într-un studiu de toxicitate cu durata de un an efectuat la maimuțele cynomolgus, abatacept nu a fost asociat cu o toxicitate semnificativă. Efectele farmacologice reversibile au constat în scăderi minime tranzitorii ale IgG seric și depleție limfoidă minimă până la severă a celulelor germinative din splină și/sau ganglioni limfatici. Nu s-au observat dovezi ale limfoamelor sau modificărilor morfologice preneoplazice în pofida prezenței unui virus, limfocriptovirus, ce este cunoscut a cauza astfel de leziuni la maimuțele cu imunopresie, pe durata studiului. Relevanța acestor rezultate în utilizarea clinică a abatacept nu este cunoscută.

La șobolani, abatacept nu a prezentat reacții adverse asupra fertilității masculilor sau femelelor. S-au desfășurat studii de dezvoltare embrio-fetală la șoareci, șobolani și iepuri cărora li s-au administrat doze de 20 ori până la 30 de ori mai mari decât doza recomandată la om de 10 mg/kg și nu s-au observat reacții adverse la pui. La șobolani și iepuri, expunerea la abatacept a fost de până la 29 de ori mai mare decât cea obținută în cazul administrării la om a dozei de 10 mg/kg, expunerea fiind bazată pe ASC. La șobolani și iepuri s-a demonstrat că abatacept traversează bariera hematoplacentară. Într-un studiu de dezvoltare pre- și postnatală efectuat la șobolani, nu s-au constatat efecte nedorite asupra puilor ale căror mame au fost tratate cu abatacept la doze de până la 45 mg/kg, reprezentând o expunere de 3 ori mai mare decât cea obținută în cazul administrării la om a dozei de 10 mg/kg, expunerea fiind bazată pe ASC. La o doză de 200 mg/kg, reprezentând o expunere de 11 ori mai mare decât cea obținută în cazul administrării la om a dozei de 10 mg/kg, bazată pe ASC, s-au observat modificări limitate ale funcției imunitare (o creștere de 9 ori a valorii medii a răspunsului anticorpilor dependenți de celula T la puii femele și inflamarea tiroidei la 1 pui femelă provenind dintr-un lot care a inclus 10 pui masculi și 10 pui femele evaluați cu această doză).

Studii non-clinice relevante pentru administrarea la copii și adolescenți

Studiile la șobolani expuși la abatacept au arătat anomalii ale sistemului imunitar, inclusiv o incidență scăzută a infecțiilor cauzatoare de deces (șobolani tineri). În plus, inflamația tiroidei și a pancreasului

au fost frecvent observate, atât la șobolanii tineri cât și la cei adulți expuși la abatacept. Șobolanii tineri par a fi mai sensibili la inflamația limfocitară a tiroidei. Studiile efectuate la șoareci adulți și la maimuțe adulte nu au demonstrat rezultate similare. Probabil că susceptibilitatea crescută la infecții oportuniste observată la șobolanii tineri este asociată cu expunerea la abatacept înaintea apariției răspunsului mediat de limfocitele T cu memorie. Relevanța acestor rezultate pentru subiecții umani cu vârsta peste 6 ani nu este cunoscută.

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

Maltoză
Dihidrogenofosfat de sodiu monohidrat
Clorură de sodiu

6.2 Incompatibilități

În absența studiilor de compatibilitate, acest medicament nu trebuie amestecat cu alte medicamente. ORENCIA nu trebuie perfuzat în aceeași linie venoasă concomitent cu alte medicamente. ORENCIA NU trebuie utilizat cu seringi care conțin silicon (vezi secțiune 6.6).

6.3 Perioada de valabilitate

Flacon nedeschis: 3 ani

După reconstituire: stabilitatea fizico-chimică pentru soluția în uz a fost demonstrată pentru 24 ore la temperatura de 2°C - 8°C. Din punct de vedere microbiologic, soluția reconstituită trebuie diluată imediat.

După diluare: când soluția reconstituită este diluată imediat, stabilitatea fizico-chimică pentru soluția perfuzabilă diluată în uz a fost demonstrată pentru 24 ore la temperatura de 2°C - 8°C. Din punct de vedere microbiologic, produsul trebuie utilizat imediat.

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

A se păstra la frigider (2°C - 8°C).
A se păstra în ambalajul original pentru a fi protejat de lumină.
Pentru condițiile de păstrare ale medicamentului după reconstituire și diluare, vezi pct. 6.3.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

Pulbere ambalată într-un flacon (15 ml, din sticlă de tip 1) cu dop (cauciuc de tip halobutil) și sigiliu detașabil (aluminiu) și o seringă din material care nu conține silicon (polietilenă).

Cutii cu 1 flacon și 1 seringă din material care nu conține silicon și ambalaje multiple ce conțin 2 sau 3 flacoane și 2 sau 3 seringi din material care nu conține silicon (2 sau 3 cutii a câte 1).

Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate.

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor și alte instrucțiuni de manipulare

Reconstituirea și diluarea trebuie efectuate în conformitate cu regulile de bună practică, fiind utilizate în special măsuri de asepsie.

Reconstituirea

1. Se determină doza și numărul de flacoane de ORENCIA necesare (vezi pct. 4.2).

2. În condiții aseptice, se reconstituie fiecare flacon cu 10 ml apă pentru preparate injectabile, utilizând **seringa de unică folosință din material care nu conține silicon furnizată cu fiecare flacon** (vezi pct. 6.2) și un ac de calibru 18-21.

- Se îndepărtează sigiliul flaconului și se șterge suprafața cu un tampon îmbibat în alcool etilic.
- Se introduce acul seringii în flacon prin partea centrală a dopului din cauciuc și se îndreaptă jetul de apă pentru preparate injectabile direct către peretele flaconului din sticlă.
- Nu se utilizează flaconul dacă nu este vidat.
- Se îndepărtează seringă și acul după ce cei 10 ml de apă pentru preparate injectabile au fost introduși în flacon.
- Pentru a scădea formarea spumei în soluția de ORENCIA, flaconul trebuie să fie rotit printr-o agitare ușoară până ce conținutul este dizolvat complet. **A nu se agita flaconul.** Se evită agitarea energică sau prelungită.
- După dizolvarea completă a pulberii, flaconul trebuie perforat cu acul, pentru a disipa spuma ce poate să se producă.
- După reconstituire, soluția trebuie să fie limpede și incoloră până la galben deschis. Nu se utilizează soluția dacă prezintă particule opace, modificări de culoare sau alte particule străine.

Diluarea

3. Imediat după reconstituire, concentratul trebuie diluat până la 100 ml cu o soluție perfuzabilă de clorură de sodiu 9 mg/ml (0,9%).

- Din flaconul sau punga pentru perfuzie de 100 ml se extrage un volum de soluție perfuzabilă de clorură de sodiu 9 mg/ml (0,9%), egal cu volumul flacoanelor reconstituite.
- Se adaugă ușor soluția ORENCIA reconstituită din fiecare flacon în flaconul sau punga pentru perfuzie, utilizând aceeași **seringă de unică folosință din material care nu conține silicon furnizată cu fiecare flacon.**
- Se agită ușor. Concentrația finală de abatacept din flaconul sau punga pentru perfuzie va depinde de cantitatea de substanță activă adăugată, însă nu va depăși 10 mg/ml.
- Orice soluție rămasă neutilizată în flacoane trebuie aruncată imediat în conformitate cu reglementările locale.

4. Atunci când reconstituirea și diluarea sunt efectuate în condiții aseptice, soluția perfuzabilă ORENCIA poate fi utilizată imediat sau în decurs de 24 ore dacă este păstrată la frigider la temperaturi de 2°C până la 8°C. Înainte de administrare, soluția ORENCIA trebuie verificată vizual dacă prezintă precipitate sau modificări de culoare. A se arunca soluția dacă se observă precipitate sau modificări de culoare. Întreaga cantitate de soluție ORENCIA, complet diluată, se utilizează într-un interval de 30 minute și trebuie administrată printr-un set pentru perfuzie prevăzut cu un filtru steril, apirogen, care leagă în proporție mică proteinele (dimensiunea porilor de la 0,2 până la 1,2 μm).

- A nu se păstra niciun rest de soluție perfuzabilă în vederea reutilizării.

Orice medicament neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG
Uxbridge Business Park
Sanderson Road
Uxbridge UB8 1DH
Marea Britanie

8. NUMERELE AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/07/389/001-003

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Data primei autorizări: 21 mai 2007

Data ultimei reînnoiri a autorizației: 21 mai 2012

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru Medicamente <http://www.ema.europa.eu>.

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

ORENCIA 125 mg soluție injectabilă în seringă preumplută.

2. COMPOZIȚIE CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Fiecare seringă preumplută conține abatacept 125 mg într-un ml.

Abatacept este o proteină de fuziune produsă prin tehnologia ADN-ului recombinant în celule ovariene de hamster chinezesc.

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Soluție injectabilă (injecție) în seringă preumplută.

Soluția este limpede, incoloră până la galben pal cu pH de 6,8 până la 7,4.

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

Poliartrita reumatoidă

ORENCIA, în asociere cu metotrexat este indicat pentru:

- tratamentul poliartritei reumatoide (PAR) active, forma moderată până la severă, la pacienții adulți care au răspuns inadecvat la terapia anterioară cu unul sau mai multe medicamente antireumatice modificatoare de boală (MAMB), inclusiv metotrexat (MTX) sau un inhibitor al factorului de necroză tumorală (TNF)-alfa.
- tratamentul bolii progresive și cu activitate ridicată, la pacienții adulți cu poliartrită reumatoidă, netratați anterior cu metotrexat.

Scăderea progresiei afecțiunii articulațiilor și îmbunătățirea funcției fizice au fost demonstrate pe durata tratamentului asociat cu abatacept și metotrexat.

4.2 Doze și mod de administrare

Tratamentul trebuie inițiat și supravegheat de medici specialiști cu experiență în diagnosticul și tratamentul poliartritei reumatoide.

Dacă nu apare un răspuns la abatacept în decurs de 6 luni de tratament, continuarea tratamentului trebuie reevaluată (vezi pct. 5.1).

Doze

Adulți

Administrarea ORENCIA subcutanată (s.c.) poate fi începută cu sau fără o doză de încărcare administrată intravenos (i.v.). ORENCIA s.c. trebuie administrat săptămânal în doză de 125 mg sub formă de injecție subcutanată indiferent de greutatea corporală (vezi pct. 5.1). Dacă se administrează o singură perfuzie i.v. pentru începerea tratamentului (o doză de încărcare administrată i.v. înaintea administrării s.c.), prima injecție subcutanată cu abatacept în doză de 125 mg trebuie administrată în decurs de o zi de la perfuzia i.v., urmată de injecții s.c. săptămânale cu abatacept în doză de 125 mg (pentru posologia dozei de încărcare administrată intravenos, vă rugăm să citiți pct. 4.2 pentru ORENCIA 250 mg pulbere pentru concentrat pentru soluție perfuzabilă).

Pacienților care trec de la administrarea intravenoasă la administrarea subcutanată a tratamentului cu ORENCIA trebuie să li se administreze prima doză pe cale subcutanată în locul următoarei doze programate pe cale intravenoasă.

Nu este necesară ajustarea dozei când se folosește în asociere cu alți MAMB, corticosteroizi, salicilați, medicamente antiinflamatoare nesteroidiene (AINS) ori analgezice.

Doză omisă

Dacă pacientul omite administrarea unei injecții de ORENCIA și se află în intervalul de trei zile al datei planificate, el/ea trebuie instruit(ă) să i se administreze imediat doza omisă și să rămână la programul săptămânal stabilit inițial. Dacă doza este omisă mai mult de trei zile, pacientul trebuie instruit când să i se administreze următoarea doză pe baza deciziei medicale (starea pacientului, starea de activitate a bolii, etc).

Vârșnici

Nu este necesară ajustarea dozei (vezi pct. 4.4).

Insuficiență renală sau hepatică

ORENCIA nu a fost studiat la aceste grupe speciale de pacienți. Nu se pot face recomandări referitoare la stabilirea dozei.

Copii și adolescenți

Siguranța și eficacitatea ORENCIA administrat subcutanat la copii și adolescenți cu vârsta sub 18 ani nu au fost încă stabilite. Nu sunt disponibile date.

Siguranța și eficacitatea ORENCIA administrat intravenos au fost studiate la copii și adolescenți.

Datele disponibile în prezent sunt descrise în Rezumatul caracteristicilor produsului pentru ORENCIA 250 mg pulbere pentru concentrat pentru soluție perfuzabilă.

Mod de administrare

Pentru administrare subcutanată

ORENCIA este destinat utilizării sub îndrumarea unui profesionist în domeniul sănătății. După instruirea corespunzătoare privind tehnica de injectare subcutanată, un pacient își poate autoinjecta ORENCIA în cazul în care un medic/profesionist în domeniul sănătății consideră că acest lucru este necesar.

Conținutul total (1 ml) al seringii preumplute trebuie administrat numai sub formă de injecție subcutanată. Locurile de injectare trebuie rotite și injecțiile nu trebuie niciodată administrate în zone în care pielea este sensibilă, cu echimoze, roșie sau tare.

Instrucțiuni detaliate privind prepararea și administrarea ORENCIA în seringă preumplută sunt prezentate în prospect. Pentru instrucțiuni privind prepararea, vezi pct. 6.6.

4.3 Contraindicații

Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1.

Infecții severe și necontrolate cum ar fi septicemia și infecțiile oportuniste (vezi pct. 4.4).

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Administrare în asociere cu inhibitori TNF

Există experiență limitată cu privire la administrarea de abatacept în asociere cu inhibitori TNF (vezi pct. 5.1). În studiile clinice placebo controlate, în comparație cu pacienții tratați cu inhibitori TNF și cei la care s-a administrat placebo, pacienții tratați cu asocierea de inhibitori TNF cu abatacept au înregistrat o creștere a incidenței infecțiilor în general și a infecțiilor grave (vezi pct. 4.5). Abatacept nu este recomandat pentru utilizare în asociere cu inhibitori TNF.

La schimbarea tratamentului de la inhibitori TNF la tratamentul cu ORENCIA, pacienții trebuie monitorizați pentru semne de infecție (vezi pct. 5.1, Studiul VII).

Reacții alergice

Reacțiile alergice au fost raportate mai puțin frecvent la administrarea intravenoasă de abatacept în studiile clinice în care pacienții nu trebuiau tratați anterior pentru prevenirea reacțiilor alergice (vezi pct. 4.8). Anafilaxia sau reacțiile anafilactoide pot apărea după administrarea primei perfuzii și pot pune viața în pericol. După punerea pe piață, a fost raportat un caz de anafilaxie letală după administrarea primei perfuzii de ORENCIA. Dacă se produce o reacție alergică gravă sau o reacție anafilactică, administrarea ORENCIA intravenoasă sau subcutanată trebuie întreruptă imediat și trebuie început un tratament adecvat, iar tratamentul cu ORENCIA trebuie oprit definitiv (vezi pct. 4.8).

Efecte asupra sistemului imunitar

Medicamentele care influențează sistemul imunitar, inclusiv ORENCIA, pot afecta apărarea organismului gazdă împotriva infecțiilor și afecțiunilor maligne, și modifică răspunsul la vaccinare.

Administrarea ORENCIA concomitent cu medicamente biologice imunosupresoare sau imunomodulatoare poate potența efectele abatacept asupra sistemului imunitar (vezi pct. 4.5).

Infecții

Au fost raportate infecții grave la administrarea abatacept, inclusiv septicemie și pneumonie (vezi pct. 4.8). Unele dintre aceste infecții au fost letale. Multe dintre infecțiile grave au apărut la pacienții care au utilizat concomitent terapie imunosupresoare, terapie care, suplimentar față de boala preexistentă, poate predispuce la infecții. Tratamentul cu ORENCIA nu trebuie inițiat la pacienții cu infecții active, până când infecțiile nu sunt tratate. Medicii trebuie să fie precauți când au în vedere utilizarea ORENCIA la pacienții cu antecedente de infecții recurente sau cu afecțiuni concomitente care îi pot predispuce la infecții. Pacienții care dezvoltă o nouă infecție în timpul tratamentului cu ORENCIA trebuie monitorizați îndeaproape. Administrarea ORENCIA trebuie oprită dacă un pacient dezvoltă o infecție gravă.

Nu s-a observat o creștere a frecvenței tuberculozei în studiile pivot placebo controlate; cu toate acestea, toți pacienții tratați cu ORENCIA au fost testați pentru tuberculoză. Siguranța administrării ORENCIA la indivizii cu tuberculoză latentă nu este cunoscută. Au fost raportate cazuri de tuberculoză la pacienții tratați cu ORENCIA (vezi pct. 4.8). Pacienții trebuie investigați pentru tuberculoză latentă înainte de a iniția tratamentul cu ORENCIA. De asemenea, trebuie luate în considerare ghidurile medicale disponibile.

Terapiile antireumatice au fost asociate cu reactivarea hepatitei B. Așadar, testarea pentru hepatită virală trebuie efectuată în conformitate cu ghidurile existente, înainte de începerea tratamentului cu ORENCIA.

Tratamentul cu terapii imunosupresoare, cum este ORENCIA, poate fi asociat cu leucoencefalopatia multifocală progresivă (LMP). Dacă pe durata tratamentului cu ORENCIA apar simptome neurologice sugestive pentru LMP, tratamentul cu ORENCIA trebuie oprit și se vor iniția măsurile diagnostice adecvate.

Afecțiuni maligne

În studiile clinice placebo controlate, frecvența afecțiunilor maligne la pacienții tratați cu abatacept și la cei la care s-a administrat placebo a fost de 1,4% și, respectiv, 1,1% (vezi pct. 4.8). Pacienții cu afecțiuni maligne diagnosticate nu au fost incluși în aceste studii clinice. În studiile de carcinogenitate efectuate la șoareci, s-au observat creșteri ale incidenței limfoamelor și tumorilor mamare. Semnificația clinică a acestei observații nu este cunoscută (vezi pct. 5.3). La om, rolul potențial al abatacept în dezvoltarea afecțiunilor maligne, inclusiv a limfoamelor, nu este cunoscut. Au fost raportate cazuri de neoplasm cutanat, altul decât melanomul, la pacienți tratați cu ORENCIA (vezi pct. 4.8). Examinarea cutanată periodică este recomandată la toți pacienții, în special la cei cu factori de risc pentru neoplasm cutanat.

Vaccinări

Pacienților tratați cu ORENCIA li se pot administra concomitent vaccinuri, cu excepția vaccinurilor vii. Vaccinurile vii nu trebuie administrate simultan cu abatacept sau pe o perioadă de 3 luni de la oprirea definitivă a tratamentului. Medicamentele care influențează sistemul imunitar, inclusiv abatacept, pot scădea efectul anumitor imunizări (vezi pct. 4.5).

Pacienți vârstnici

Un total de 323 pacienți cu vârsta de 65 ani și peste, inclusiv 53 pacienți cu vârsta de 75 ani și peste, au fost tratați cu abatacept administrat intravenos în studii clinice placebo controlate. Un total de 270 pacienți cu vârsta de 65 ani și peste, incluzând 46 pacienți cu vârsta de 75 ani și peste, au fost tratați cu abatacept administrat subcutanat în studii clinice controlate. Frecvența infecțiilor grave și afecțiunilor maligne la pacienții cu vârsta de peste 65 ani tratați cu abatacept administrat intravenos, comparativ cu cei la care s-a administrat placebo, a fost mai mare decât la cei cu vârsta sub 65 ani. Similar, frecvența infecțiilor grave și afecțiunilor maligne la pacienții cu vârsta peste 65 ani tratați cu abatacept administrat subcutanat a fost mai mare decât la cei cu vârsta sub 65 ani. În general, deoarece există o incidență mai mare a infecțiilor și afecțiunilor maligne la vârstnici, trebuie exercitată precauție când se tratează pacienții aparținând acestei grupe de vârstă (vezi pct. 4.8).

Reacții autoimune

Există o preocupare teoretică asupra faptului că tratamentul cu abatacept poate crește riscul de apariție a reacțiilor autoimune la adulți, de exemplu agravarea sclerozei multiple. În studiile clinice placebo controlate, tratamentul cu abatacept nu a dus la creșterea sintezei de autoanticorpi, cum sunt anticorpii antinucleari și anti-ADNdc, comparativ cu administrarea de placebo (vezi pct. 4.8 și 5.3).

Pacienții cu dietă cu restricție de sodiu

Acest medicament conține 0,014 mmol sodiu (0,322 mg) pe seringă preumplută, adică este, în esență, fără sodiu.

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Asocierea cu inhibitori TNF

Există experiență limitată cu privire la utilizarea abatacept în asociere cu inhibitori TNF (vezi pct. 5.1). Deși inhibitorii TNF nu influențează eliminarea abatacept, în studiile clinice placebo controlate, pacienții cărora li s-a administrat tratament concomitent cu abatacept și inhibitori TNF au prezentat mai multe infecții și infecții grave în comparație cu pacienții tratați doar cu inhibitori TNF. Așadar, tratamentul concomitent cu ORENCIA și un inhibitor TNF nu este recomandat.

Administrarea concomitentă cu alte medicamente

Analizele de farmacocinetică populațională nu au detectat vreun efect al metotrexatului, AINS și corticosteroizilor asupra eliminării abatacept (vezi pct. 5.2).

Nu au fost identificate probleme majore de siguranță în cazul administrării concomitente de abatacept cu sulfasalazină, hidroxiclorochină ori leflunomidă.

Administrarea concomitentă cu alte medicamente care influențează sistemul imunitar și cu vaccinările

Administrarea ORENCIA concomitent cu medicamente biologice imunosupresoare sau imunomodulatoare poate potența efectele abatacept asupra sistemului imunitar. Nu există dovezi suficiente pentru a evalua siguranța și eficacitatea administrării ORENCIA în asociere cu anakinra sau rituximab (vezi pct. 4.4).

Vaccinări

Vaccinurile vii nu trebuie administrate simultan cu abatacept sau pe o perioadă de 3 luni de la întreruperea definitivă a tratamentului. Nu sunt disponibile date legate de transmiterea secundară a infecțiilor de la persoanele cărora li se administrează vaccinuri vii la pacienții tratați cu ORENCIA. Medicamentele care influențează sistemul imunitar, inclusiv ORENCIA, pot scădea efectul anumitor imunizări (vezi pct. 4.4 și 4.6).

Studiile de explorare efectuate pentru a evalua efectul abatacept asupra răspunsului anticorpilor la vaccinare la subiecți sănătoși, precum și răspunsul anticorpilor la vaccinul gripal și cel pneumococic la pacienții cu poliartrită reumatoidă, au sugerat că abatacept poate scădea eficacitatea răspunsului imun, dar nu a inhibat semnificativ capacitatea de a dezvolta un răspuns clinic semnificativ sau răspuns imun pozitiv.

Abatacept a fost evaluat într-un studiu deschis la pacienți cu poliartrită reumatoidă cărora li s-a administrat vaccinul pneumococic 23-valent. După administrarea vaccinului pneumococic, 62 din 112 pacienți tratați cu abatacept au avut capacitatea de a dezvolta un răspuns imun adecvat cu o creștere de cel puțin 2 ori a titrului de anticorpi la vaccinul pneumococic polizaharidic.

Abatacept a fost, de asemenea, evaluat într-un studiu deschis la pacienți cu poliartrită reumatoidă, cărora li s-a administrat vaccinul gripal sezonier trivalent. După administrarea vaccinului gripal, 73 din 119 pacienți tratați cu abatacept fără niveluri protectoare de anticorpi la momentul inițial, au avut capacitatea de a dezvolta un răspuns imun adecvat cu o creștere de cel puțin 4 ori a titrurilor de anticorpi la vaccinul gripal trivalent.

4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

Sarcina și femeile aflate la vârsta fertilă

Nu există date adecvate privind utilizarea abatacept la femeile gravide. În studiile non-clinice de dezvoltare embrio-fetală, nu s-au observat reacții adverse la doze de până la 29 de ori mai mari decât doza administrată la om de 10 mg/kg, bazată pe ASC. Într-un studiu de dezvoltare pre- și postnatală efectuat la șobolani, s-au observat modificări limitate ale funcției imunitare, la doze de 11 ori mai mari decât doza administrată la om de 10 mg/kg, bazată pe ASC (vezi pct. 5.3). ORENCIA nu trebuie utilizat la femeile gravide, decât dacă este în mod evident necesar. Femeile aflate la vârsta fertilă trebuie să folosească metode contraceptive eficiente în timpul tratamentului cu ORENCIA și până la 14 săptămâni după administrarea ultimei doze din tratamentul cu abatacept.

Abatacept poate traversa bariera placentară și este prezent în serul nou născuților femeilor care au utilizat abatacept în timpul sarcinii. În consecință, acești sugari pot prezenta un risc crescut de infecții. Siguranța administrării de vaccineri vii la sugarii expuși la abatacept *in utero* este necunoscută. La sugarii care au fost expuși *in utero* la abatacept, nu se recomandă administrarea de vaccineri vii timp de 14 săptămâni de la ultima doză de abatacept administrată mamei în timpul sarcinii.

Alăptarea

Abatacept a fost descoperit ca fiind prezent în laptele femelelor de șobolan. Nu se cunoaște dacă abatacept se excretă în laptele uman. Femeile nu trebuie să alăpteze când sunt tratate cu ORENCIA și până la 14 săptămâni după administrarea ultimei doze din tratamentul cu abatacept.

Fertilitatea

Nu s-au efectuat studii oficiale privind potențialul efect al abatacept asupra fertilității umane. La șobolani, abatacept nu a avut efecte adverse asupra fertilității masculilor sau femelelor (vezi pct. 5.3).

4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje

Luând în considerare mecanismul său de acțiune, este de așteptat ca abatacept să nu aibă nicio influență sau să aibă o influență neglijabilă asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje. Cu toate acestea, au fost raportate amețeli și scădere a acuității vizuale, ca reacții adverse frecvente și, respectiv, mai puțin frecvente la pacienții tratați cu ORENCIA; prin urmare, dacă un pacient prezintă astfel de simptome, conducerea vehiculelor și folosirea utilajelor trebuie evitate.

4.8 Reacții adverse

Rezumatul profilului de siguranță

Abatacept administrat intravenos a fost studiat la pacienți cu poliartrită reumatoidă activă în studii clinice placebo controlate (2111 pacienți tratați cu abatacept, 1099 pacienți la care s-a administrat placebo).

În studiile clinice cu abatacept administrat intravenos, placebo controlate, reacțiile adverse (RA) au fost raportate la 51,8% dintre pacienții tratați cu abatacept și la 46,4% dintre pacienții la care s-a administrat placebo. Cele mai frecvente reacții adverse raportate ($\geq 5\%$) la pacienții tratați cu abatacept au fost cefaleea, greața și infecțiile tractului respirator superior. Procentul de pacienți care au întrerupt tratamentul din cauza RA a fost de 3,3% pentru pacienții tratați cu abatacept și de 2,0% pentru pacienții la care s-a administrat placebo.

Lista sub formă de tabel a reacțiilor adverse

În Tabelul 1, sunt prezentate reacțiile adverse observate în studiile clinice și după punerea pe piață, clasificate pe clase de organe, aparate și sisteme și în funcție de frecvență, folosind următoarele categorii: foarte frecvente ($\geq 1/10$); frecvente ($\geq 1/100$ și $< 1/10$); mai puțin frecvente ($\geq 1/1000$ și $< 1/100$); rare ($\geq 1/10000$ și $< 1/1000$); foarte rare ($< 1/10000$). În cadrul fiecărei grupe de frecvență, reacțiile adverse sunt prezentate în ordinea descrescătoare a gravității.

Tabelul 1: Reacții adverse

Infecții și infestări	Foarte frecvente	Infecții ale tractului respirator superior (inclusiv traheită, rinofaringită)
	Frecvente	Infecții ale tractului respirator inferior (inclusiv bronșită), infecții ale tractului urinar, infecții herpetice (inclusiv herpes simplex, herpes bucal și herpes zoster), rinită, pneumonie, gripă
	Mai puțin frecvente	Infecții dentare, onicomicoză, septicemie, infecții musculo-scheletice, abcese cutanate, pielonefrită, boală inflamatorie pelvină
	Rare	Tuberculoză, bacteriemie, infecții gastro-intestinale
Tumori benigne, maligne și nespecificate (incluzând chisturi și polipi)	Mai puțin frecvente	Carcinom bazocelular și cu celule scuamoase, papiloame cutanate
	Rare	Limfom, neoplasm pulmonar malign
Tulburări hematologice și limfatice	Frecvente	Leucopenie
	Mai puțin frecvente	Trombocitopenie
Tulburări ale sistemului imunitar	Mai puțin frecvente	Hipersensibilitate
Tulburări psihice	Mai puțin frecvente	Depresie, anxietate, tulburări ale somnului (inclusiv insomnie)
Tulburări ale sistemului nervos	Frecvente	Cefalee, amețeli, parestezii
	Mai puțin frecvente	Migrenă

Tulburări oculare	Frecvente Mai puțin frecvente	Conjunctivită Xeroftalmie, scădere a acuității vizuale
Tulburări acustice și vestibulare	Mai puțin frecvente	Vertij
Tulburări cardiace	Mai puțin frecvente	Palpitații, tahicardie, bradicardie
Tulburări vasculare	Frecvente Mai puțin frecvente	Hipertensiune arterială, eritem facial tranzitor, creștere a tensiunii arteriale Hipotensiune arterială, bufeuri, vasculită, scădere a tensiunii arteriale
Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale	Frecvente Mai puțin frecvente Rare	Tuse Bronhospasm, respirație șuierătoare (wheezing), dispnee Sufocare
Tulburări gastrointestinale	Frecvente Mai puțin frecvente	Dureri abdominale, diaree, greață, dispepsie, ulcerații bucale, stomatită aftoasă, vărsături Gastrită
Tulburări hepatobiliare	Frecvente	Valori anormale ale testelor funcției hepatice (inclusiv creștere a valorilor serice ale transaminazelor hepatice)
Tulburări cutanate și ale țesutului subcutanat	Frecvente Mai puțin frecvente	Erupții cutanate tranzitorii (inclusiv dermatită), alopecie, prurit Tendință crescută de apariție a echimozelor, xerodermie, urticarie, psoriazis, eritem, hiperhidroză
Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv	Frecvente Mai puțin frecvente	Dureri la nivelul extremităților Artralgie
Tulburări ale aparatului genital și sânului	Mai puțin frecvente	Amenoree, menoragie
Tulburări generale și la nivelul locului de administrare	Frecvente Mai puțin frecvente	Oboseală, astenie, reacții locale la locul injectării, reacții sistemice la injectare* Afecțiuni asemănătoare gripei, creștere ponderală

*(de exemplu prurit, sufocare, dispnee)

Descrierea anumitor reacții adverse

Infecții

În studiile clinice cu abatacept administrat intravenos, placebo controlate, infecțiile cel puțin posibil legate de tratament au fost raportate la 23,1% dintre pacienții tratați cu abatacept și la 20,7% dintre pacienții la care s-a administrat placebo.

Infecțiile grave, cel puțin posibil legate de tratament, au fost raportate la 1,8% dintre pacienții tratați cu abatacept și la 1,1% dintre pacienții la care s-a administrat placebo. Infecțiile grave raportate la cel puțin un pacient tratat cu abatacept (0,05% dintre pacienți) au inclus următoarele: pneumonie, celulită, infecție localizată, infecție a tractului urinar, bronșită, diverticulită, pielonefrită acută, septicemie, abces, artrită bacteriană, bacteriemie, bronhopneumonie, aspergiloză bronhopulmonară, bursită infecțioasă, celulită stafilococică, empiem, infecție gastro-intestinală, hepatită E, ulcer cutanat infectat, abces peridiverticular, pneumonie bacteriană, pneumonie cu *Haemophilus*, pneumonie gripală, sinuzită, septicemie streptococică, tuberculoză, urosepsis (vezi pct. 4.4).

În studiile clinice dublu-orb și deschise efectuate la 4149 pacienți tratați cu abatacept administrat intravenos timp de 11584 ani-pacient, incidența ratei infecțiilor grave a fost 2,87 per 100 ani-pacient, iar incidența ratei anualizată a rămas stabilă.

Afecțiuni maligne

În studiile clinice cu abatacept administrat intravenos, controlate cu placebo, afecțiunile maligne au fost raportate la 29 dintre cei 2111 pacienții tratați cu abatacept monitorizați pe o perioadă de 1829 ani-pacient și la 12 dintre cei 1099 pacienți la care s-a administrat placebo monitorizați pe o perioadă de 849 ani-pacient.

În studiile clinice dublu-orb și deschise, efectuate la 4149 pacienții tratați cu abatacept administrat intravenos pe o perioadă de 11932 ani-pacient (dintre care peste 1000 au fost tratați cu abatacept timp de peste 5 ani), rata incidenței afecțiunilor maligne a fost de 1,42 la 100 ani-pacient, iar incidența anualizată a rămas stabilă. Rata incidenței la 100 ani-pacient a fost 0,73 pentru neoplasmul cutanat altul decât melanomul, de 0,59 pentru tumori solide maligne și de 0,13 pentru afecțiuni maligne hematologice. Tumora malignă cel mai frecvent raportată a fost neoplasmul pulmonar (0,15 la 100 ani-pacient) și cea mai frecventă afecțiune malignă hematologică a fost limfomul (0,07 la 100 ani-pacient). În general, în perioada dublu-orb și în faza deschisă comparativ cu experiența dublu-orb, rata de incidență nu a crescut pentru afecțiuni maligne, pentru tipul major (neoplasm cutanat altul decât melanomul, tumori solide și afecțiuni maligne hematologice) sau pentru tipurile de tumori individuale. Tipul și modelul afecțiunilor maligne raportate pe perioada deschisă a studiilor au fost similare cu cele raportate în perioada dublu-orb.

Rata de incidență a afecțiunilor maligne observate a fost în concordanță cu cea așteptată la nivelul unei populații cu poliartrită reumatoidă similară din punct de vedere al distribuției pe vârstă și sex (vezi pct. 4.4).

Reacții adverse la pacienții cu boală pulmonară obstructivă cronică (BPOC)

În Studiul IV, au fost incluși 37 pacienți cu BPOC tratați cu abatacept administrat intravenos și 17 pacienți cu BPOC la care s-a administrat placebo. Pacienții cu BPOC tratați cu abatacept au prezentat reacții adverse mai frecvent decât aceia la care s-a administrat placebo (51,4% comparativ cu 47,1%). Afecțiunile respiratorii s-au produs mai frecvent la pacienții tratați cu abatacept decât la pacienții la care s-a administrat placebo (10,8% comparativ cu 5,9%); acestea au inclus acutizarea BPOC și apariția dispneei. Comparativ cu pacienții cu BPOC la care s-a administrat placebo, un procent mai mare dintre pacienții cu BPOC tratați cu abatacept au prezentat reacții adverse grave (5,4% comparativ cu 0%), inclusiv exacerbarea a BPOC (1 din 37 pacienți [2,7%]) și bronșită (1 din 37 pacienți [2,7%]).

Reacții autoimune

Tratamentul cu abatacept nu a dus la apariția unor titruri crescute de autoanticorpi, adică anticorpi antinucleari și anti-ADNdc, comparativ cu placebo.

Rata incidenței tulburărilor autoimune a rămas stabilă în timpul experienței din studiile clinice cu protocol deschis (1,95 per 100 ani-pacient) comparativ cu cele de tip dublu-orb (2,36 per 100 ani-pacient). Tulburările legate de reacțiile autoimune cel mai frecvent raportate în studiile clinice cu protocol deschis au fost psoriazisul, vasculita și sindromul Sjogren.

Imunogenitate la adulți tratați cu abatacept administrat intravenos

Anticorpii direcționați împotriva moleculei de abatacept au fost evaluați cu teste ELISA la 3985 pacienți cu poliartrită reumatoidă tratați până la 8 ani cu abatacept. O sută optzeci și șapte din 3877 (4,8%) pacienți au sintetizat anticorpi anti-abatacept în timpul tratamentului. Dintre pacienții evaluați pentru prezența de anticorpi anti-abatacept după oprirea tratamentului cu abatacept (> 42 zile după administrarea ultimei doze), 103 din 1888 (5,5%) au fost seropozitivi.

Mostrele cu proprietăți confirmate de legare de CTLA-4 au fost analizate pentru prezența anticorpilor de neutralizare. Douăzeci și doi din 48 pacienți care s-au încadrat în criteriile de evaluare au demonstrat activitate semnificativă de neutralizare a complementului. Posibila relevanță clinică a sintezei de anticorpi care neutralizează complementul nu este cunoscută.

În ansamblu, nu a existat o corelație aparentă între sinteza anticorpilor și răspunsul clinic sau evenimentele adverse. Totuși, numărul de pacienți care au sintetizat anticorpi a fost prea mic pentru a efectua o evaluare semnificativă. Testele referitoare la imunogenitate sunt specifice fiecărui medicament, de aceea, nu este indicată compararea titrurilor de anticorpi cu cele observate la alte medicamente.

Imunogenitate la adulți tratați cu abatacept administrat subcutanat

Studiul SC-I a comparat imunogenitatea la abatacept după administrare subcutanată sau intravenoasă evaluată prin testul ELISA. Pe parcursul perioadei inițiale, dublu-orb cu durata de 6 luni (perioadă scurtă de timp), frecvența globală a imunogenității la abatacept a fost de 1,1% (8/725) și 2,3% (16/710) pentru grupurile cu administrare subcutanată și, respectiv, intravenoasă. Frecvența este în concordanță cu experiența anterioară și nu a existat niciun efect al imunogenității asupra farmacocineticii, siguranței sau eficacității.

Imunogenitatea la abatacept după administrare subcutanată pe termen lung a fost evaluată printr-un nou test ECL. Compararea ratelor de incidență rezultate din diferite teste nu este adecvată, deoarece testul ECL a fost dezvoltat pentru a fi mai tolerant la medicamente și mai sensibil comparativ cu testul ELISA anterior. Frecvența cumulativă a imunogenității la abatacept prin testul ECL cu cel puțin o mostră pozitivă, într-o perioadă scurtă de timp combinată cu o perioadă lungă de timp, a fost de 15,7% (215/1369) în timpul tratamentului cu abatacept, cu o durată medie de expunere, de 48,8 luni și de 17,3% (194/1121) după oprirea tratamentului (> 21 zile până la 168 de zile după ultima doză). Indicele ratei de expunere ajustat (exprimat la 100 de persoane-ani) a rămas stabil pe durata tratamentului.

În concordanță cu experiența anterioară, titrurile și persistența răspunsurilor anticorpilor au fost în general scăzute și nu au crescut după continuarea administrării dozelor (6,8% dintre subiecți au fost seropozitivi la 2 vizite consecutive) și nu a existat nicio corelație aparentă între dezvoltarea de anticorpi și răspunsul clinic, evenimentele adverse sau farmacocinetică.

În Studiul SC-III, în timpul perioadei de 12 luni, dublu-orb, au fost observate rate de imunogenitate similare la pacienții din grupurile de tratament cu abatacept+MTX, și abatacept monoterapie (2,9% (3/103) și respectiv 5,0% (5/101)). Ca și în Studiul SC-I, nu au existat efecte ale imunogenității asupra siguranței sau eficacității.

Imunogenitatea și siguranța abatacept la oprirea și reînceperea tratamentului

În programul de administrare subcutanată, a fost efectuat un studiu pentru a investiga efectul întreruperii (trei luni) și reînceperii tratamentului cu abatacept administrat subcutanat asupra imunogenității. La oprirea tratamentului cu abatacept administrat subcutanat, rata crescută a imunogenității a fost în concordanță cu cea observată la întreruperea tratamentului cu abatacept administrat intravenos. La reluarea tratamentului, nu au existat reacții la injectare și nici alte probleme

referitoare la siguranță la pacienții care au întrerupt tratamentul subcutanat cu durată de până la 3 luni comparativ cu cei care au continuat tratamentul subcutanat, dacă tratamentul a fost reluat cu sau fără o doză de încărcare administrată intravenos. Siguranța observată în brațul care a reluat tratamentul fără o doză de încărcare administrată intravenos a fost, de asemenea, în concordanță cu cea observată în alte studii.

În SC-III, rate crescute de imunogenitate au fost observate la subiecții din studiu, în timpul perioadei de 6 luni de întrerupere completă a medicației în grupurile de tratament cu abatacept + MTX și abatacept monoterapie (37,7% [29/77] și respectiv 44,1% [27/59]), cu răspunsuri în general scăzute ale titrurilor de anticorpi. După reinițierea terapiei cu abatacept nu a fost identificat niciun impact clinic al răspunsurilor acestor anticorpi și nu au fost observate îngrijorări privind siguranța.

Reacții la injectare la pacienți adulți tratați cu abatacept administrat subcutanat

Studiul SC-I a comparat siguranța abatacept, incluzând reacțiile la locul de injectare după administrare subcutanată sau intravenoasă. Frecvența globală a reacțiilor la locul de injectare a fost de 2,6% (19/736) și 2,5% (18/721) pentru grupul tratat cu abatacept administrat subcutanat și, respectiv, grupul la care s-a administrat placebo subcutanat (abatacept intravenos). Toate reacțiile la locul de injectare au fost descrise ca având intensitate ușoară până la moderată (hematom, prurit sau edem) și, în general, nu au necesitat întreruperea tratamentului. Raportări după punerea pe piață privind reacțiile sistemice la injectare (de exemplu prurit, sufocare, dispnee) au fost transmise după utilizarea ORENCIA subcutanat.

Informații de siguranță legate de clasa farmacologică

Abatacept este primul modulator selectiv de costimulare. Informațiile asupra siguranței relative în studiile clinice comparativ cu infliximab sunt prezentate pe scurt la pct. 5.1.

Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Este importantă raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată prin intermediul **sistemului național de raportare**, astfel cum este menționat în Anexa V.

4.9 Supradozaj

Dozele de până la 50 mg/kg s-au administrat intravenos fără efecte toxice aparente. În caz de supradozaj, se recomandă ca pacientul să fie monitorizat pentru orice semne și simptome de reacții adverse și trebuie instituit tratament simptomatic corespunzător.

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: imunosupresoare selective, codul ATC: L04AA24

Abatacept este o proteină de fuziune care constă din domeniul extracelular al antigenului 4 asociat limfocitei T umane citotoxice (CTLA-4) legată de modificarea porțiunii Fc din imunoglobulina umană G1 (IgG1). Abatacept este produs prin tehnologia ADN-ului recombinant în celule ovariene de hamster chinezesc.

Mecanism de acțiune

Abatacept modulează selectiv un semnal costimulator cheie, necesar pentru activarea completă a limfocitelor T CD28 pozitive. Activarea completă a limfocitelor T necesită două semnale furnizate de celulele care prezintă antigen: recunoașterea unui antigen specific de un receptor al celulei T (primul semnal) și al doilea, semnalul de costimulare. O cale de costimulare importantă implică legarea moleculelor CD80 și CD86 de pe suprafața celulelor care prezintă antigen la receptorul CD28 din

limfocitele T (al doilea semnal). Abatacept inhibă selectiv această cale de costimulare prin legarea specifică la CD80 și CD86. Studiile arată că răspunsul limfocitelor T naive este mai afectat de abatacept decât răspunsul limfocitelor T de memorie.

Studiile *in vitro* și la modele animale demonstrează că abatacept modulează răspunsul anticorpilor care depind de limfocitele T și inflamația. *In vitro*, abatacept atenuează activarea limfocitelor T umane, măsurată prin scăderea proliferării și producerii de citokine. Abatacept scade valorile de antigen specific TNF α , interferon- γ și interleukina-2 produse de limfocitele T.

Efecte farmacodinamice

Au fost observate la abatacept scăderi în funcție de doză ale valorilor din ser ale receptorului pentru interleukina 2, marker al activării limfocitei T, ale concentrației plasmatice a interleukinei 6 produsă de macrofagele sinoviale și de sinoviocitele asemănătoare fibroblaștilor din poliartrita reumatoidă, ale concentrației plasmatice a factorului reumatoid, auto-anticorp produs de celulele plasmatice, precum și ale concentrației plasmatice a proteinei reactive C, reactant de fază acută în inflamații. Suplimentar, a fost scăzută concentrația plasmatică a metaloproteinazei de matrice-3, care produce distrugerea cartilajelor și remodelarea țesutului. De asemenea, au fost observate scăderi ale concentrației plasmatice a TNF α .

Eficacitatea și siguranța clinică în poliartrita reumatoidă la adulți

Eficacitatea și siguranța abatacept administrat intravenos au fost evaluate în studii clinice randomizate, dublu-orb, placebo controlate la pacienți adulți cu poliartrită reumatoidă activă diagnosticată în conformitate cu criteriile Colegiului American de Reumatologie (ACR). Studiile I, II, III, V și VI au inclus pacienți cu cel puțin 12 articulații dureroase și 10 articulații tumefiate la momentul randomizării. Studiul IV nu a necesitat un număr specificat de articulații dureroase sau tumefiate. Studiul SC-I a fost randomizat, dublu-orb, de non-inferioritate la pacienți grupați în funcție de greutatea corporală (< 60 kg, 60 până la 100 kg, > 100 kg) care a comparat eficacitatea și siguranța abatacept administrat subcutanat și intravenos la subiecți cu poliartrită reumatoidă (PAR), la care s-a administrat tratament de fond cu metotrexat (MTX) și au răspuns inadecvat la MTX (MTX-RI).

În Studiile I, II și V, eficacitatea și siguranța abatacept comparativ cu placebo au fost evaluate la pacienții cu răspuns inadecvat la metotrexat, dar care au continuat administrarea dozei stabilite de metotrexat. Suplimentar, Studiul V a investigat siguranța și eficacitatea abatacept sau infliximab comparativ cu placebo. În Studiul III, eficacitatea și siguranța abatacept au fost evaluate la pacienții cu un răspuns inadecvat la un medicament inhibitor al TNF, care au întrerupt administrarea acestui medicament inhibitor al TNF înainte de randomizare; a fost permisă administrarea altor MAMB. Studiul IV a evaluat în primul rând siguranța la pacienții cu poliartrită reumatoidă activă care necesită terapie suplimentară, în ciuda tratamentului actual cu MAMB non-biologice și/sau biologice; toate MAMB utilizate la înrolare au fost administrate în continuare. În studiul VI, eficacitatea și siguranța abatacept au fost evaluate la pacienți netratați anterior cu metotrexat, cu factor reumatoid (FR) pozitiv și/sau anticorpi anti-peptid 2 ciclic citrulinat (Anti-CCP2) prezenți, cu stadiu incipient de poliartrită reumatoidă cu leziuni erozive (≤ 2 ani de evoluție a bolii) care au fost randomizați pentru a li se administra abatacept plus metotrexat sau metotrexat plus placebo. În studiul SC-I, obiectivul a fost de a demonstra non-inferioritatea eficacității și comparabilitatea siguranței abatacept administrat subcutanat cu administrarea intravenoasă la subiecți cu PAR activă moderată până la severă cu răspuns inadecvat la MTX. Studiul SC-II a investigat eficacitatea și siguranța relative ale abatacept și adalimumab, ambele administrate subcutanat fără o doză de încărcare administrată intravenos și cu tratament de fond cu MTX, la pacienți cu PAR activă moderată până la severă și cu răspuns inadecvat la terapia anterioară cu MTX. În studiul SC-III, abatacept s.c. a fost evaluat în asociere cu metotrexat (MTX) sau ca abatacept în monoterapie și comparat cu metotrexat în monoterapie în inducerea remisiunii după 12 luni de tratament și posibilitatea de menținere a remisiunii după întreruperea completă a medicamentului, la pacienți netratați anterior cu MTX cu poliartrită reumatoidă precoce cu activitate ridicată a bolii (scorul mediu SAA28-PCR de 5,4; durata medie a simptomelor sub 6,7 luni), cu factori de prognostic nefavorabili pentru boală rapid progresivă (de exemplu, anticorpi anti-proteine citrulate [ACPA +] determinați prin testul anti-CCP2 și/sau FR+, eroziuni atriculare inițiale).

Pacienții din Studiul I au fost randomizați pentru a li se administra abatacept în doză de 2 sau 10 mg/kg sau placebo, pentru o perioadă de 12 luni. Pacienții din Studiul II, III, IV și VI au fost randomizați pentru a li se administra o doză fixă de aproximativ 10 mg/kg de abatacept sau placebo, pentru o perioadă de 12 luni (Studiile II, IV și VI) sau 6 luni (Studiul III). Doza de abatacept a fost de 500 mg la pacienții cu o greutate mai mică de 60 kg, de 750 mg la pacienții cu o greutate cuprinsă între 60 și 100 kg, și de 1000 mg la pacienții cu o greutate mai mare de 100 kg. În studiul SC-I, abatacept a fost administrat subcutanat la pacienți după o singură doză de încărcare de abatacept administrat intravenos și apoi o dată pe săptămână. Subiecții au continuat administrarea dozei lor actuale de MTX din ziua randomizării. Pacienții din Studiul V au fost randomizați pentru a li se administra aceeași doză fixă de abatacept sau o doză de 3 mg/kg infliximab sau placebo pentru o perioadă de 6 luni. Studiul V a continuat pe o perioadă suplimentară de 6 luni, doar cu grupele de tratament cu administrare de abatacept și infliximab.

Studiile I, II, III, IV, V, VI, SC-I, SC-II, și SC-III au evaluat 339, 638, 389, 1441, 431, 509, 1371, 646 și, respectiv, 351 pacienți adulți.

Răspuns clinic

Răspuns ACR

Procentul de pacienți tratați cu abatacept care obțin răspunsuri ACR 20, 50 și 70 în Studiul II (pacienți cu răspuns inadecvat la metotrexat), Studiul III (pacienți cu răspuns inadecvat la medicamente inhibitoare ale TNF), Studiul VI (pacienți netratați anterior cu metotrexat) și Studiul SC-I (abatacept administrat subcutanat) este prezentat în Tabelul 2.

La pacienții tratați cu abatacept în Studiile II și III, îmbunătățirea semnificativă statistic la răspunsurile ACR 20 comparativ cu placebo a fost observată după administrarea primei doze (ziua 15), și această îmbunătățire a rămas semnificativă pe întreaga durată a studiilor. În Studiul VI, îmbunătățirea semnificativă statistic a răspunsului ACR 20 la pacienții tratați cu abatacept plus metotrexat comparativ cu pacienții la care s-a administrat metotrexat plus placebo, a fost observată la 29 zile, și s-a menținut pe toată durata studiului. În Studiul II, 43% dintre pacienții care nu au avut un răspuns ACR 20 la 6 luni au obținut un răspuns ACR 20 la 12 luni.

În studiul SC-I, abatacept administrat subcutanat (s.c.) a fost non-inferior comparativ cu abatacept administrat în perfuzie intravenoasă (i.v.) în ceea ce privește răspunsurile ACR 20 până la 6 luni de tratament. Pacienții tratați cu abatacept administrat subcutanat au realizat, de asemenea, răspunsuri similare ACR 50 și 70 la 6 luni cu pacienții tratați cu abatacept administrat intravenos.

Nu a fost observată nicio diferență în ceea ce privește răspunsul clinic între abatacept administrat subcutanat și intravenos în cele 3 grupe de greutate. În studiul SC-I, ratele de răspuns ACR 20 la ziua 169 pentru abatacept administrat subcutanat și intravenos au fost de 78,3% (472/603 s.c.) și, respectiv, 76,0% (456/600 i.v.) la pacienți cu vârsta < 65 ani, comparativ cu 61,1% (55/90 s.c.) și 74,4% (58/78 i.v.) pentru pacienții cu vârsta ≥ 65 ani.

Tabelul 2: Răspunsurile clinice în studiile controlate

	Procentul de pacienți							
	Administrare intravenoasă						Administrare subcutanată	
	Netratați anterior cu MTX		Răspuns inadecvat la MTX		Răspuns inadecvat la un inhibitor al TNF		Răspuns inadecvat la MTX	
	Studiul VI		Studiul II		Studiul III		Studiul SC-I	
Rată de răspuns	Abatacept ^a +MTX n = 256	Placebo +MTX n = 253	Abatacept ^a +MTX n = 424	Placebo +MTX n = 214	Abatacept ^a +MAMB ^b n = 256	Placebo +MAMB ^b n = 133	Abatacept ^f s.c. +MTX n=693	Abatacept ^f i.v. +MTX n=678
ACR 20 Ziua 15	24%	18%	23%*	14%	18%**	5%	25%	25%

Tabelul 2: Răspunsurile clinice în studiile controlate

	Procentul de pacienți							
	Administrare intravenoasă						Administrare subcutanată	
	Netratați anterior cu MTX		Răspuns inadecvat la MTX		Răspuns inadecvat la un inhibitor al TNF		Răspuns inadecvat la MTX	
	Studiul VI		Studiul II		Studiul III		Studiul SC-I	
Luna 3	64% ^{††}	53%	62% ^{***}	37%	46% ^{***}	18%	68%	69%
Luna 6	75% [†]	62%	68% ^{***}	40%	50% ^{***}	20%	76% [§]	76%
Luna 12	76% [‡]	62%	73% ^{***}	40%	NA ^d	NA ^d	NA	NA
ACR 50								
Luna 3	40% [‡]	23%	32% ^{***}	8%	18% ^{**}	6%	33%	39%
Luna 6	53% [‡]	38%	40% ^{***}	17%	20% ^{***}	4%	52%	50%
Luna 12	57% [‡]	42%	48% ^{***}	18%	NA ^d	NA ^d	NA	NA
ACR 70								
Luna 3	19% [†]	10%	13% ^{***}	3%	6% ^{††}	1%	13%	16%
Luna 6	32% [†]	20%	20% ^{***}	7%	10% ^{**}	2%	26%	25%
Luna 12	43% [‡]	27%	29% ^{***}	6%	NA ^d	NA ^d	NA	NA
Răspuns clinic major^c	27% [‡]	12%	14% ^{***}	2%	NA ^d	NA ^d	NA	NA
Remisiune SAA28-PCR^e								
Luna 6	28% [‡]	15%	NA	NA	NA	NA	24% ^{§§}	25%
Luna 12	41% [‡]	23%	NA	NA	NA	NA	NA	NA

* p < 0,05, abatacept comparativ cu placebo

** p < 0,01, abatacept comparativ cu placebo

*** p < 0,001, abatacept comparativ cu placebo

† p < 0,01, abatacept plus MTX comparativ cu MTX plus placebo

‡ p < 0,001, abatacept plus MTX comparativ cu MTX plus placebo

†† p < 0,05, abatacept plus MTX comparativ cu MTX plus placebo

§ ÎI 95%: -4,2; 4,8 (pe baza marjei prespecificate de non-inferioritate de -7,5%)

§§ datele ITT sunt prezentate în tabel

^a Doză fixă de aproximativ 10 mg/kg (vezi pct. 4.2).

^b Administrarea concomitentă de MAMB a inclus una sau mai multe din următoarele: metotrexat, clorochină/hidroxiclorochină, sulfasalazină, leflunomidă, azatioprină, aur și anakinră.

^c Un răspuns clinic major este definit prin obținerea unui răspuns ACR 70 într-o perioadă continuă de 6 luni.

^d După 6 luni, pacienții au avut oportunitatea de a intra într-un studiu deschis.

^e Remisiunea SAA28-PCR este definită ca un scor SAA28-PCR < 2,6

^f Datele per protocol sunt prezentate în tabel. Pentru ITT; n=736, respectiv 721 pentru abatacept subcutanat (s.c.) și intravenos (i.v.)

Într-o extensie deschisă a Studiilor I, II, III VI și SC-I au fost observate răspunsuri ACR 20, 50 și 70 durabile și susținute la 7 ani, 5 ani, 5 ani, 2 ani și, respectiv 5 ani de tratament cu abatacept. În studiul I, răspunsurile ACR au fost evaluate la 7 ani la 43 pacienți, cu 72% răspunsuri ACR 20, 58% răspunsuri ACR 50 și 44% răspunsuri ACR 70. În studiul II, răspunsurile ACR au fost evaluate la 5 ani la 270 pacienți, cu 84% răspunsuri ACR 20, 61% răspunsuri ACR 50 și 40% răspunsuri ACR 70. În studiul III, răspunsurile ACR au fost evaluate la 5 ani la 91 pacienți, cu 74% răspunsuri ACR 20, 51% răspunsuri ACR 50 și 23% răspunsuri ACR 70. În studiul VI, răspunsurile ACR au fost evaluate la 2 ani la 232 pacienți, cu 85% răspunsuri ACR 20, 74% răspunsuri ACR 50 și 54% răspunsuri ACR 70. În studiul SC-I, răspunsurile ACR au fost evaluate la 5 ani cu 85% (356/421) răspunsuri ACR 20, cu 66% (277/423) răspunsuri ACR 50, și cu 45% (191/425) răspunsuri ACR 70.

Au fost observate îmbunătățiri mai importante în cazul tratamentului cu abatacept comparativ cu administrarea de placebo în alte evaluări ale activității poliartritei reumatoide neincluse în criteriile răspunsurilor ACR, cum este rigiditatea matinală.

Răspuns SAA28

De asemenea, activitatea afecțiunii a fost evaluată utilizând Scorul Activității Afecțiunii 28. În Studiile II, III, V și VI, s-a observat o îmbunătățire semnificativă a SAA comparativ cu placebo sau medicamentul comparator.

În studiul VI, care a inclus numai adulți, o proporție semnificativ mai mare de pacienți din grupul tratat cu abatacept plus metotrexat (41%) a obținut remisiune (scor < 2,6) definită prin SAA28 (PCR) comparativ cu grupul la care s-a administrat metotrexat plus placebo (23%) în anul 1. Răspunsul la 1 an în grupul tratat cu abatacept s-a menținut pe durata anului 2.

Studiul V: abatacept sau infliximab comparativ cu placebo

Un studiu randomizat, dublu-orb a fost efectuat pentru a evalua siguranța și eficacitatea tratamentului cu abatacept intravenos sau infliximab comparativ cu administrarea de placebo la pacienții cu răspuns inadecvat la metotrexat (Studiul V). Rezultatul primar a fost modificarea medie a activității bolii la pacienții tratați cu abatacept comparativ cu pacienții la care s-a administrat placebo la 6 luni, cu o evaluare ulterioară dublu-orb a siguranței și eficacității tratamentului cu abatacept și infliximab la 12 luni. Îmbunătățiri mai importante ($p < 0,001$) în SAA28 au fost observate în cazul tratamentului cu abatacept și infliximab comparativ cu administrarea de placebo la 6 luni în grupul controlat cu placebo al studiului; rezultatele în grupurile de tratament cu abatacept și infliximab au fost similare.

Răspunsurile ACR din Studiul V au fost concordante cu scorul SAA28. În continuare, s-au observat îmbunătățiri la 12 luni de tratament cu abatacept. La 6 luni, incidența evenimentelor adverse infecțioase a fost de 48,1% (75), 52,1% (86) și 51,8% (57), iar incidența evenimentelor adverse infecțioase grave a fost de 1,3% (2), 4,2% (7) și 2,7% (3) pentru grupurile la care s-a administrat abatacept, infliximab și, respectiv, placebo. După 12 luni, incidența evenimentelor adverse infecțioase a fost de 59,6% (93), 68,5% (113), iar incidența evenimentelor adverse infecțioase grave a fost de 1,9% (3) și 8,5% (14) pentru grupurile tratate cu abatacept și, respectiv, infliximab. Perioada deschisă a studiului a furnizat o evaluare a capacității abatacept de a menține eficacitatea la subiecții randomizați inițial în grupul de tratament cu abatacept și a răspunsului cu privire la eficacitate la subiecții trecuți la terapia cu abatacept după tratamentul cu infliximab. Scăderea față de momentul inițial a scorului mediu SAA28 în ziua 365 (-3,06) s-a menținut până în ziua 729 (-3,34) la pacienții care au continuat tratamentul cu abatacept. La pacienții tratați inițial cu infliximab și care au fost trecuți ulterior la terapia cu abatacept, scăderea față de momentul inițial a scorului mediu SAA28 a fost de 3,29 în ziua 729 și de 2,48 în ziua 365.

Studiul SC-II: abatacept comparativ cu adalimumab

Un studiu randomizat, simplu-orb (investigator), de non-inferioritate a fost efectuat la pacienți cu răspuns inadecvat la terapia cu metotrexat (Studiul SC-II), pentru a evalua siguranța și eficacitatea abatacept administrat subcutanat (s.c.) săptămânal, fără o doză de încărcare cu abatacept administrat intravenos (i.v.), comparativ cu adalimumab administrat subcutanat o dată la două săptămâni, ambele medicamente administrate suplimentar tratamentului de fond cu MTX. Criteriul final principal de evaluare a arătat non-inferioritate (marjă prespecificată de 12%) cu privire la răspunsul ACR 20 după 12 luni de tratament, 64,8% (206/318) pentru grupul tratat cu abatacept administrat s.c. și 63,4% (208/328) pentru grupul tratat cu adalimumab administrat s.c.; diferența observată între tratamentul cu abatacept, comparativ cu adalimumab, a fost de 1,8% [interval de încredere (ÎI) 95%: -5,6, 9,2], cu răspunsuri comparabile pe tot parcursul perioadei de 24 luni. Valorile corespunzătoare pentru ACR 20 la 24 luni au fost de 59,7% (190/318) pentru grupul tratat cu abatacept administrat s.c. și de 60,1% (197/328) pentru grupul tratat cu adalimumab administrat s.c. Valorile corespunzătoare pentru ACR 50 și pentru ACR 70 la 12 luni și la 24 luni au fost concordante și similare pentru abatacept și adalimumab. Modificările medii ajustate (eroare standard, ES) ale SAA28-PCR față de valorile inițiale au fost de -2,35 (ES 0,08) [ÎI 95%: -2,51, -2,19] și -2,33 (ES 0,08) [ÎI 95%: -2,50, -2,17] pentru grupul tratat cu abatacept administrat s.c. și, respectiv, pentru grupul tratat cu adalimumab, la 24 luni, cu modificări similare de-a lungul timpului. La 24 luni, 50,6% (127/251) [ÎI 95%: 44,4, 56,8] dintre

pacienții din grupul tratat cu abatacept și 53,3% (130/244) [Î 95%: 47,0, 59,5] dintre pacienții din grupul tratat cu adalimumab au atins SAA28 < 2,6. Îmbunătățirea față de valoarea inițială măsurată prin HAQ-DI la 24 luni și de-a lungul timpului a fost, de asemenea, similară între abatacept administrat s.c. și adalimumab administrat s.c.

Evaluările siguranței și leziunilor structurale au fost efectuate la un an și la doi ani. Profilul general de siguranță privind evenimentele adverse a fost similar între cele două grupuri pe parcursul perioadei de 24 luni. După 24 luni, reacțiile adverse au fost raportate la 41,5% (132/318) dintre pacienții tratați cu abatacept și la 50% (164/328) dintre cei tratați cu adalimumab. Reacții adverse grave au fost raportate la 3,5% (11/318) și la 6,1% (20/328) dintre pacienții din grupul corespunzător. La 24 luni, 20,8% (66/318) dintre pacienții tratați cu abatacept și 25,3% (83/328) dintre pacienții tratați cu adalimumab au întrerupt tratamentul.

În studiul SC-II, au fost raportate infecții grave la 3,8% (12/318) dintre pacienții tratați cu abatacept administrat s.c. săptămânal, dintre care niciuna nu a dus la întreruperea tratamentului, și la 5,8% (19/328) dintre pacienții tratați cu adalimumab administrat s.c. o dată la două săptămâni, ceea ce a dus la 9 cazuri de întrerupere a tratamentului pe parcursul perioadei de 24 luni.

Frecvența reacțiilor la locul de injectare a fost de 3,8% (12/318) și, respectiv, 9,1% (30/328) la 12 luni ($p=0,006$) și de 4,1% (13/318), respectiv 10,4% (34/328) la 24 luni pentru grupurile tratate cu abatacept administrat s.c. și, respectiv, adalimumab administrat s.c. Pe parcursul perioadei de 2 ani a studiului, 3,8% (12/318) și 1,5% (5/328) dintre pacienții tratați cu abatacept administrat s.c. și, respectiv, adalimumab administrat s.c. au raportat tulburări autoimune de severitate ușoară până la moderată (de exemplu psoriazis, fenomen Raynaud, eritem nodos).

Studiul SC-III: Inducerea remisiunii la pacienții cu PAR netratați anterior cu metotrexat

Un studiu randomizat și dublu-orb a evaluat abatacept s.c. în asociere cu metotrexat (abatacept+MTX), abatacept s.c. în monoterapie sau metotrexat în monoterapie (grupul MTX) în inducerea remisiunii după 12 luni de tratament și menținerea remisiunii după întreruperea completă a medicamentului, la pacienți adulți cu poliartrită reumatoidă precoce cu activitate ridicată a bolii cu factori de prognostic nefavorabili. Întreruperea completă a medicamentului a dus la pierderea remisiunii (reaparitia activității bolii) în toate cele trei brațe de tratament (abatacept cu metotrexat, abatacept sau metotrexat în monoterapie) la majoritatea pacienților (Tabelul 3).

Tablul 3: Ratele de Remisiune la Sfârșitul Tratatamentului și Fazele Întreruperii Medicamentului în Studiul SC-III

Număr de Pacienți	Abatacept s.c+ MTX n = 119	MTX n = 116	Abatacept s.c n = 116
Proporția Pacienților Randomizați cu Inducerea Remisiei după 12 Luni de Tratatament			
SAA28-Remisiune ^a	60,9%	45,2%	42,5%
Risc relativ estimat (ÎI 95%) vs. MTX	2,01 (1,18; 3,43)	N/A	0,92 (0,55; 1,57)
Valoarea P	0,010	N/A	N/A
Remisiune Clinică SDAI ^b	42,0%	25,0%	29,3%
Diferența estimativă (ÎI 95%) vs. MTX	17,02 (4,30; 29,73)	N/A	4,31 (-7,98; 16,61)
Remisiunea Clinică analiza Booleană	37,0%	22,4%	26,7%
Difereanța estimativă (ÎI 95%) vs. MTX	14,56 (2,19; 26,94)	N/A	4,31 (-7,62; 16,24)
Proporția Pacienților Randomizați aflați în Remisiune la 12 Luni și la 18 Luni (6 Luni de Întrerupere Completă a Medicamentului)			
SAA28-Remisiune ^a	14,8%	7,8%	12,4%
Risc relativ estimat (ÎI 95%) vs. MTX	2,51 (1,02, 6.18)	N/A	2,04 (0,81; 5,14)
Valoarea P	0,045	N/A	N/A

^a SAA28- definiția remisiei (SAA28-PCR <2,6)

^b criteriu SDAI (Indicele simplificat de activitate a bolii) (SDAI ≤ 3,3)

În studiul SC-III profilul de siguranță pentru toate cele trei grupe de tratament (abatacept + MTX, abatacept în monoterapie, grupul MTX) au fost evaluate ca fiind similare. În timpul perioadei de tratament de 12 luni, reacțiile adverse au fost raportate la 44,5% (53/119), 41,4% (48/116) și respectiv 44,0% (51/116) iar, reacțiile adverse grave au fost raportate la 2,5% (3/119), 2,6% (3/116) și 0,9% (1/116) dintre pacienții tratați în cele trei grupuri de tratament. Infecții grave au fost raportate la 0,8% (1/119); 3,4% (4/116) și 0% (0/116) pacienți.

Răspunsul la tratament evaluat radiografic

Leziunile structurale ale articulațiilor au fost evaluate radiografic pe parcursul unei perioade de doi ani în Studiile II, VI și SC-II. Rezultatele au fost cuantificate utilizând scorul total Sharp modificat de Genant (total Sharp score - TSS) și componentele acestuia, scorul de eroziune și scorul privind îngustarea spațiului articular (joint space narrowing - JSN).

În studiul II, valoarea mediană a TSS la ziua 0 a fost de 31,7 la pacienții tratați cu abatacept și de 33,4 la pacienții la care s-a administrat placebo. Asocierea abatacept/metotrexat a scăzut rata de progresie a leziunilor structurale comparativ cu asocierea placebo/metotrexat după 12 luni de tratament, așa cum este prezentat în Tabelul 4. Rata de progresie a leziunilor structurale în al 2-lea an a fost semnificativ mai scăzută decât cea din primul an la pacienții randomizați în grupul de tratament cu abatacept ($p < 0,0001$). Tuturor subiecților incluși în extensia pe termen lung după 1 an de tratament dublu-orb li s-a administrat tratament cu abatacept iar progresia confirmată radiografic a fost investigată până în anul 5. Datele au fost prelucrate ca analiză observată, folosind modificarea medie a scorului total comparativ cu vizita anuală anterioară. Modificarea medie a fost de 0,41 și 0,74 din anul 1 până în anul 2 ($n=290, 130$), 0,37 și 0,68 din anul 2 până în anul 3 ($n=293, 130$), 0,34 și 0,43 din anul 3 până în anul 4 ($n=290, 128$) și modificarea a fost 0,26 și 0,29 ($n=233, 114$) din anul 4 până în anul 5 pentru pacienții randomizați inițial la abatacept plus MTX și respectiv la placebo plus MTX.

Tabelul 4: Modificări radiografice medii după 12 luni în Studiul II

Parametru	Abatacept/MTX n = 391	Placebo/MTX n = 195	Valoare P ^a
Scorul total Sharp	1,21	2,32	0,012
Scor de eroziune	0,63	1,14	0,029
Scor JSN	0,58	1,18	0,009

^a Pe baza analizelor neparametrice.

În studiul VI, modificarea medie a TSS la 12 luni a fost semnificativ mai mică la pacienții tratați cu abatacept plus metotrexat comparativ cu cei la care s-a administrat metotrexat plus placebo. La 12 luni, 61% (148/242) dintre pacienții tratați cu abatacept plus metotrexat și 53% (128/242) dintre pacienții la care s-a administrat metotrexat plus placebo nu au prezentat progresie (TSS ≤ 0). Progresia leziunilor structurale a fost mai scăzută la pacienții tratați continuu cu abatacept plus metotrexat (timp de 24 de luni) comparativ cu pacienții la care s-a administrat inițial metotrexat plus placebo (timp de 12 luni) și care au fost trecuți la tratamentul cu abatacept plus metotrexat pentru următoarele 12 luni. Dintre pacienții incluși în perioada deschisă cu durata de 12 luni, 59% (125/213) dintre pacienții la care s-a administrat tratament continuu cu abatacept plus metotrexat și 48% (92/192) dintre pacienții la care s-a administrat inițial metotrexat și au fost trecuți ulterior la terapia asociată cu abatacept nu au avut progresie.

În studiul SC-II, leziunile structurale ale articulațiilor au fost evaluate radiografic și exprimate ca o modificare față de valoarea inițială a scorului total Sharp modificat de van der Heijde (van der Heijde-modified Total Sharp Score - mTSS) și a componentelor acestuia. O inhibiție similară a fost observată în ambele grupuri de tratament până la 24 luni (mTSS (valoarea medie ± deviația standard [DS] = 0,89 ± 4,13 comparativ cu 1,13 ± 8,66), scorul de eroziune (0,41 ± 2,57 comparativ cu 0,41 ± 5,04) și scorul JSN (0,48 ± 2,18 comparativ cu 0,72 ± 3,81)) pentru grupul tratat cu abatacept (n=257) și, respectiv, grupul tratat cu adalimumab (n=260).

În Studiul SC-III, deteriorarea structurală articulară a fost evaluată prin RMN. Grupul tratat cu abatacept + MTX a prezentat progresie mai scăzută a leziunilor structurale comparativ cu grupul tratat cu MTX, așa cum este evidențiat prin diferența medie de tratament din grupul tratat cu abatacept + MTX comparativ cu grupul tratat cu MTX (Tabelul 5).

Tablul 5: Evaluarea RMN Structurală și Inflamatorie în Studiul SC-III

Diferența Medie de Tratament dintre Abatacept s.c+MTX comparative cu MTX la 12 Luni (ÎI 95%)*

RMN Scor Eroziune	-1,22 (-2,20, -0,25)
RMN Osteită / Scor Edem osos	-1,43 (-2,68, -0,18)
RMN Scor Sinovită	-1,60, (-2,42, -0,78)

* n = 119 pentru Abatacept s.c + MTX; n = 116 pentru MTX

Răspunsul la tratament evaluat din punct de vedere al funcției fizice

Îmbunătățirea funcției fizice a fost măsurată prin Chestionarul de Evaluare a Sănătății, Indexul de Dizabilitate (HAQ-DI) în Studiile II, III, IV, V și VI și prin HAQ-DI modificat în Studiul I. În studiul SC-I, îmbunătățirea față de valoarea inițială măsurată prin HAQ-DI, la 6 luni și de-a lungul timpului, a fost similară între administrarea subcutanată și cea intravenoasă. Rezultatele din Studiile II, III și VI sunt prezentate în Tabelul 6.

Tabelul 6: Îmbunătățirea funcției fizice în studiile controlate

	Netratați cu metotrexat		Răspuns inadecvat la Metotrexat		Răspuns inadecvat la un inhibitor al TNF	
	Studiul VI		Studiul II		Studiul III	
Index de Dizabilitate HAQ ^c	Abatacept ^a +MTX	Placebo +MTX	Abatacept ^a +MTX	Placebo +MTX	Abatacept ^a +MAMB ^b	Placebo +MAMB ^b
Moment inițial (media)	1,7 (n=254)	1,7 (n=251)	1,69 (n=422)	1,69 (n=212)	1,83 (n=249)	1,82 (n=130)
Îmbunătățire medie față de momentul inițial						
Luna 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)
Luna 12	0,96 (n=254)	0,76 (n=251)	0,66*** (n=422)	0,37 (n=212)	NA ^e	NA ^e
Procentul pacienților cu o îmbunătățire clinică semnificativă ^d						
Luna 6	72% [†]	63%	61%***	45%	47%***	23%
Luna 12	72% [†]	62%	64%***	39%	NA ^e	NA ^e

*** p < 0,001, abatacept comparativ cu placebo.

† p < 0,05, abatacept plus MTX comparativ cu MTX plus placebo

^a Doză fixă de aproximativ 10 mg/kg (vezi pct. 4.2)

^b Administrarea concomitentă a MAMB a inclus una sau mai multe din următoarele: metotrexat, clorochină/hidroxiclorochină, sulfasalazină, leflunomidă, azatioprină, aur și anakinră.

^c Chestionar de Evaluare a Sănătății; 0 = excelent, 3 = foarte rău; 20 întrebări; 8 categorii: îmbrăcatul și îngrijirea, ridicatul din pat, mâncatul, mersul, igiena, capacitatea de a atinge, de a apuca și activitățile.

^d Scăderea în HAQ-DI cu $\geq 0,3$ unități față de ziua 0.

^e După 6 luni, pacienții au avut oportunitatea de a intra într-un studiu deschis.

În Studiul II, dintre pacienții cu îmbunătățire clinică semnificativă la luna 12, 88% au menținut răspunsul și în luna 18, iar 85% au menținut răspunsul în luna 24. Pe durata perioadelor deschise în Studiile I, II, III și VI, îmbunătățirea funcției fizice a fost menținută timp de 7 ani, 5 ani, 5 ani și, respectiv, 2 ani.

În Studiul SC-III, proporția subiecților cu răspuns HAQ ca măsură de îmbunătățire semnificativă clinic a funcției fizice (reducere față de valoarea inițială a scorului HAQ-D1 $\geq 0,3$) a fost mai mare la grupul tratat cu abatacept + MTX comparativ cu grupul tratat cu MTX în Luna 12 (65,5% respectiv 44,0%; diferența de tratament comparativ cu grupul tratat cu MTX de 21,6% [ÎI 95%: 8,3; 34,9]).

Rezultate cu privire la starea de sănătate și calitatea vieții

Calitatea vieții asociată sănătății a fost evaluată prin chestionarul SF-36 la 6 luni în Studiile I, II și III și la 12 luni în Studiile I și II. În aceste studii, au fost observate îmbunătățiri semnificative din punct de vedere clinic și statistic la grupul tratat cu abatacept comparativ cu grupul la care s-a administrat placebo în toate cele 8 domenii ale SF-36 (4 domenii fizice: funcția fizică, rolul fizic, dureri ale corpului, starea generală de sănătate și 4 domenii mintale: vitalitate, funcție socială, rol emoțional, sănătate mintală), precum și Sumarul Componentei Fizice (SCF) și Sumarul Componentei Mentale (SCM). În studiul VI, îmbunătățirea a fost observată la 12 luni în grupul tratat cu abatacept plus metotrexat comparativ cu grupul la care s-a administrat metotrexat plus placebo atât pentru SCF cât și pentru SCM și a fost menținută timp de 2 ani.

Studiul VII: Siguranța administrării abatacept la pacienți la care a existat sau nu o perioadă de eliminare a tratamentului anterior cu un inhibitor al TNF

Un studiu cu abatacept administrat intravenos în manieră deschisă suplimentar terapiei nebiologice de fond cu MAMB a fost efectuat la pacienți cu PAR activă cu răspuns inadecvat la tratamentul anterior (perioadă de eliminare de cel puțin 2 luni; n=449) sau curent (fără perioadă de eliminare; n=597) cu medicament inhibitor al TNF (Studiul VII). Rezultatul primar - incidența EA, EAG și a întreruperilor cauzate de EA pe durata a 6 luni de tratament, precum și frecvența infecțiilor grave - a fost similar între pacienții tratați anterior sau curent cu un inhibitor al TNF în momentul includerii în studiu.

Agenția Europeană pentru Medicamente a suspendat temporar obligația de depunere a rezultatelor studiilor efectuate cu ORENCIA administrat subcutanat la una sau mai multe subgrupe de copii și adolescenți în artrita cronică idiopatică (incluzând poliartrită reumatoidă, spondilita anchilozantă, artrita psoriazică și artrita idiopatică juvenilă) (vezi pct. 4.2 pentru informații privind utilizarea la copii și adolescenți).

5.2 Proprietăți farmacocinetice

Media geometrică estimată (interval de încredere 90%) pentru biodisponibilitatea abatacept după administrarea subcutanată comparativ cu administrarea intravenoasă este 78,6% (64,7%, 95,6%). Valoarea medie (intervalul) pentru C_{min} și C_{max} la starea de echilibru observată după 85 zile de tratament a fost de 32,5 mcg/ml (6,6 până la 113,8 mcg/ml) și, respectiv, 48,1 mcg/ml (9,8 până la 132,4 mcg/ml). Estimările medii pentru clearance-ul sistemic (0,28 ml/oră/kg), volumul de distribuție (0,11 l/kg) și timpul de înjumătățire plasmatică terminal (14,3 zile) au fost comparabile între administrarea subcutanată și cea intravenoasă.

A fost efectuat un singur studiu pentru a determina efectul utilizării monoterapiei cu abatacept asupra imunogenității după administrare subcutanată fără o încărcare intravenoasă. Atunci când doza de încărcare intravenoasă nu a fost administrată, o concentrație minimă medie de 12,6 mcg/ml a fost atinsă după 2 săptămâni de administrare. Eficacitatea răspunsului de-a lungul timpului a apărut în concordanță cu studiile care au inclus o doză de încărcare intravenoasă; cu toate acestea, efectul neîncărcării intravenoase asupra debutului eficacității nu a fost oficial studiat.

În concordanță cu datele legate de administrarea intravenoasă, analizele de farmacocinetică populațională pentru abatacept administrat subcutanat la pacienți cu PAR au relevat că a existat o tendință de creștere a clearance-ului abatacept odată cu creșterea ponderală. Vârsta și sexul (când s-au făcut corecții pentru greutatea corporală) nu au influențat clearance-ul aparent. Administrarea concomitentă de MTX, AINS, corticosteroizi și medicamentele inhibitoare ale TNF nu a influențat clearance-ul aparent al abatacept.

5.3 Date preclinice de siguranță

Nu s-a observat mutagenitate ori clastogenitate la abatacept într-o serie de studii *in vitro*. Într-un studiu privind carcinogenitatea efectuat la șoareci, s-au produs creșteri ale incidenței de apariție a limfoamelor maligne și tumorilor glandelor mamare (la femele). Incidența crescută a limfoamelor și tumorilor mamare observate la șoarecii tratați cu abatacept poate fi asociată cu controlul scăzut al virusului leucemiei murine și, respectiv, virusul tumorii mamare la șoareci în prezența imunomodulării de lungă durată. Într-un studiu de toxicitate cu durata de un an efectuat la maimuțele cynomolgus, abatacept nu a fost asociat cu o toxicitate semnificativă. Efectele farmacologice reversibile au constat în scăderi minime tranzitorii ale IgG seric și depleție limfoidă minimă până la severă a celulelor germinative din splină și/sau ganglioni limfatici. Nu s-au observat dovezi ale limfoamelor sau modificărilor morfologice preneoplazice în pofida prezenței unui virus, limfocriptovirus, ce este cunoscut a cauza astfel de leziuni la maimuțele cu imunopresie, pe durata studiului. Relevanța acestor rezultate în utilizarea clinică a abatacept nu este cunoscută.

La șobolani, abatacept nu a prezentat reacții adverse asupra fertilității masculilor sau femelelor. S-au desfășurat studii de dezvoltare embrion-fetală la șoareci, șobolani și iepuri cărora li s-au administrat doze de 20 ori până la 30 de ori mai mari decât doza recomandată la om de 10 mg/kg și nu s-au

observat reacții adverse la pui. La șobolani și iepuri, expunerea la abatacept a fost de până la 29 de ori mai mare decât cea obținută în cazul administrării la om a dozei de 10 mg/kg, expunerea fiind bazată pe ASC. La șobolani și iepuri s-a demonstrat că abatacept traversează bariera hematoplacentară. Într-un studiu de dezvoltare pre- și postnatală efectuat la șobolani, nu s-au constatat efecte nedorite asupra puilor ale căror mame au fost tratate cu abatacept la doze de până la 45 mg/kg, reprezentând o expunere de 3 ori mai mare decât cea obținută în cazul administrării la om a dozei de 10 mg/kg, expunerea fiind bazată pe ASC. La o doză de 200 mg/kg, reprezentând o expunere de 11 ori mai mare decât cea obținută în cazul administrării la om a dozei de 10 mg/kg, bazată pe ASC, s-au observat modificări limitate ale funcției imunitare (o creștere de 9 ori a valorii medii a răspunsului anticorpilor dependenți de celula T la puii femele și inflamarea tiroidei la 1 pui femelă provenind dintr-un lot care a inclus 10 pui masculi și 10 pui femele evaluați cu această doză).

Studii non-clinice relevante pentru administrarea la copii și adolescenți

Studiile la șobolani expuși la abatacept au arătat anomalii ale sistemului imunitar, inclusiv o incidență scăzută a infecțiilor cauzatoare de deces (șobolani tineri). În plus, inflamația tiroidei și a pancreasului au fost frecvent observate, atât la șobolani tineri cât și la cei adulți expuși la abatacept. Șobolani tineri par a fi mai sensibili la inflamația limfocitară a tiroidei. Studiile efectuate la șoareci adulți și la maimuțe adulte nu au demonstrat rezultate similare. Probabil că susceptibilitatea crescută la infecții oportuniste observată la șobolani tineri este asociată cu expunerea la abatacept înaintea apariției răspunsului mediat de limfocitele T cu memorie. Relevanța acestor rezultate pentru subiecții umani cu vârsta peste 6 ani nu este cunoscută.

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

Zaharoză
Poloxamer 188
Dihidrogenofosfat de sodiu monohidrat
Fosfat disodic anhidru
Apă pentru preparate injectabile

6.2 Incompatibilități

În absența studiilor de compatibilitate, acest medicament nu trebuie amestecat cu alte medicamente.

6.3 Perioada de valabilitate

2 ani

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

A se păstra la frigider (2°C - 8°C). A nu se congela.
A se păstra în ambalajul original pentru a fi protejat de lumină.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

Seringă preumplută cu capacitatea de un ml (sticlă de tip 1) cu prelungitoare flanșe sau seringă preumplută cu capacitatea de un ml cu ac cu gardă de siguranță pasivă și prelungitoare flanșe. Seringa din sticlă de tip 1 are un dop filmat și ac fix din oțel inoxidabil acoperit cu un scut rigid.

Cutii cu 1 sau 4 seringi preumplute și ambalaje multiple ce conțin 12 seringi preumplute (3 cutii a câte 4).

Cutii cu 1, 3 sau 4 seringi preumplute cu ac cu gardă și ambalaje multiple conținând 12 seringi preumplute cu ac cu gardă (3 cutii a câte 4).

Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate.

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor și alte instrucțiuni de manipulare

Acest medicament este destinat unei singure utilizări. După scoaterea seringii preumplute din frigider, acestea trebuie să i se permită să ajungă la temperatura camerei așteptând 30 minute înainte de a injecta ORENCIA. Seringa nu trebuie agitată.

Orice medicament neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG
Uxbridge Business Park
Sanderson Road
Uxbridge UB8 1DH
Marea Britanie

8. NUMERELE AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/07/389/004-010

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Data primei autorizări: 21 mai 2007
Data ultimei reînnoiri a autorizației: 21 mai 2012

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru Medicamente <http://www.ema.europa.eu>.

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

ORENCIA 125 mg soluție injectabilă în stilou injector (pen) preumplut

2. COMPOZIȚIE CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Fiecare stilou injector (pen) preumplut conține abatacept 125 mg într-un ml.

Abatacept este o proteină de fuziune produsă prin tehnologia ADN-ului recombinant în celule ovariene de hamster chinezesc.

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Soluție injectabilă (injecție) în stilou injector (pen) preumplut (ClickJect)

Soluția este limpede, incoloră până la galben pal cu pH de 6,8 până la 7,4.

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

Poliartrita reumatoidă

ORENCIA în asociere cu metotrexat este indicat pentru:

- tratamentul poliartritei reumatoide (PAR) active, forma moderată până la severă, la pacienții adulți care au răspuns inadecvat la terapia anterioară cu unul sau mai multe medicamente antireumatice modificate de boală (MAMB), inclusiv metotrexat (MTX) sau un inhibitor al factorului de necroză tumorală (TNF)-alfa.
- tratamentul bolii progresive și cu activitate ridicată, la pacienții adulți cu poliartrită reumatoidă, netratați anterior cu metotrexat.

Scăderea progresiei afecțiunii articulațiilor și îmbunătățirea funcției fizice au fost demonstrate pe durata tratamentului asociat cu abatacept și metotrexat.

4.2 Doze și mod de administrare

Tratamentul trebuie inițiat și supravegheat de medici specialiști cu experiență în diagnosticul și tratamentul poliartritei reumatoide.

Dacă nu apare un răspuns la abatacept în decurs de 6 luni de tratament, continuarea tratamentului trebuie reevaluată (vezi pct. 5.1).

Doze

Adulți

Administrarea ORENCIA subcutanată (s.c.) poate fi începută cu sau fără o doză de încărcare administrată intravenos (i.v.). ORENCIA s.c. trebuie administrat săptămânal în doză de 125 mg sub formă de injecție subcutanată indiferent de greutatea corporală (vezi pct. 5.1). Dacă se administrează o singură perfuzie i.v. pentru începerea tratamentului (o doză de încărcare administrată i.v. înaintea administrării s.c.), prima injecție subcutanată cu abatacept în doză de 125 mg trebuie administrată în decurs de o zi de la perfuzia i.v., urmată de injecții s.c. săptămânale cu abatacept în doză de 125 mg

(pentru posologia dozei de încărcare administrată intravenos, vă rugăm să citiți pct. 4.2 pentru ORENCIA 250 mg pulbere pentru concentrat pentru soluție perfuzabilă).

Pacienților care trec de la administrarea intravenoasă la administrarea subcutanată a tratamentului cu ORENCIA trebuie să li se administreze prima doză pe cale subcutanată în locul următoarei doze programate pe cale intravenoasă.

Nu este necesară ajustarea dozei când se folosește în asociere cu alți MAMB, corticosteroizi, salicilați, medicamente antiinflamatoare nesteroidiene (AINS) ori analgezice.

Doză omisă

Dacă pacientul omite administrarea unei injecții de ORENCIA și se află în intervalul de trei zile al datei planificate, el/ea trebuie instruit(ă) să i se administreze imediat doza omisă și să rămână la programul săptămânal stabilit inițial. Dacă doza este omisă mai mult de trei zile, pacientul trebuie instruit când să i se administreze următoarea doză pe baza deciziei medicale (starea pacientului, starea de activitate a bolii, etc).

Vârșnici

Nu este necesară ajustarea dozei (vezi pct. 4.4).

Insuficiență renală sau hepatică

ORENCIA nu a fost studiat la aceste grupe speciale de pacienți. Nu se pot face recomandări referitoare la stabilirea dozei.

Copii și adolescenți

Siguranța și eficacitatea ORENCIA administrat subcutanat la copii și adolescenți cu vârsta sub 18 ani nu au fost încă stabilite. Nu sunt disponibile date.

Siguranța și eficacitatea ORENCIA administrat intravenos au fost studiate la copii și adolescenți.

Datele disponibile în prezent sunt descrise în Rezumatul caracteristicilor produsului pentru ORENCIA 250 mg pulbere pentru concentrat pentru soluție perfuzabilă.

Mod de administrare

Pentru administrare subcutanată

ORENCIA este destinat utilizării sub îndrumarea unui profesionist în domeniul sănătății. După instruirea corespunzătoare privind tehnica de injectare subcutanată, un pacient își poate autoinjecta ORENCIA în cazul în care un medic/profesionist în domeniul sănătății consideră că acest lucru este necesar.

Conținutul total (1 ml) al stiloului injector (pen-ului) preumplut trebuie administrat numai sub formă de injecție subcutanată. Locurile de injectare trebuie rotite și injecțiile nu trebuie niciodată administrate în zone în care pielea este sensibilă, cu echimoze, roșie sau tare.

Instrucțiuni detaliate privind prepararea și administrarea ORENCIA în stiloul injector (pen-ul) preumplut ClickJect sunt prezentate în prospect și în "Instrucțiuni importante pentru utilizare". Pentru instrucțiuni privind prepararea, vezi pct. 6.6.

4.3 Contraindicații

Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1.

Infecții severe și necontrolate cum ar fi septicemia și infecțiile oportuniste (vezi pct. 4.4).

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Administrare în asociere cu inhibitori TNF

Există experiență limitată cu privire la administrarea de abatacept în asociere cu inhibitori TNF (vezi pct. 5.1). În studiile clinice placebo controlate, în comparație cu pacienții tratați cu inhibitori TNF și cei la care s-a administrat placebo, pacienții tratați cu asocierea de inhibitori TNF cu abatacept au

înregistrat o creștere a incidenței infecțiilor în general și a infecțiilor grave (vezi pct. 4.5). Abatacept nu este recomandat pentru utilizare în asociere cu inhibitori TNF.

La schimbarea tratamentului de la inhibitori TNF la tratamentul cu ORENCIA, pacienții trebuie monitorizați pentru semne de infecție (vezi pct. 5.1, Studiul VII).

Reacții alergice

Reacțiile alergice au fost raportate mai puțin frecvent la administrarea intravenoasă de abatacept în studiile clinice în care pacienții nu trebuiau tratați anterior pentru prevenirea reacțiilor alergice (vezi pct. 4.8). Anafilaxia sau reacțiile anafilactoide pot apărea după administrarea primei perfuzii și pot pune viața în pericol. După punerea pe piață, a fost raportat un caz de anafilaxie letală după administrarea primei perfuzii de ORENCIA. Dacă se produce o reacție alergică gravă sau o reacție anafilactică, administrarea ORENCIA intravenoasă sau subcutanată trebuie întreruptă imediat și trebuie început un tratament adecvat, iar tratamentul cu ORENCIA trebuie oprit definitiv (vezi pct. 4.8).

Efecte asupra sistemului imunitar

Medicamentele care influențează sistemul imunitar, inclusiv ORENCIA, pot afecta apărarea organismului gazdă împotriva infecțiilor și afecțiunilor maligne, și modifică răspunsul la vaccinare.

Administrarea ORENCIA concomitent cu medicamente biologice imunosupresoare sau imunomodulatoare poate potența efectele abatacept asupra sistemului imunitar (vezi pct. 4.5).

Infecții

Au fost raportate infecții grave la administrarea abatacept, inclusiv septicemie și pneumonie (vezi pct. 4.8). Unele dintre aceste infecții au fost letale. Multe dintre infecțiile grave au apărut la pacienții care au utilizat concomitent terapie imunosupresoare, terapie care, suplimentar față de boala preexistentă, poate predispuce la infecții. Tratamentul cu ORENCIA nu trebuie inițiat la pacienții cu infecții active, până când infecțiile nu sunt tratate. Medicii trebuie să fie precauți când au în vedere utilizarea ORENCIA la pacienții cu antecedente de infecții recurente sau cu afecțiuni concomitente care îi pot predispuce la infecții. Pacienții care dezvoltă o nouă infecție în timpul tratamentului cu ORENCIA trebuie monitorizați îndeaproape. Administrarea ORENCIA trebuie oprită dacă un pacient dezvoltă o infecție gravă.

Nu s-a observat o creștere a frecvenței tuberculozei în studiile pivot placebo controlate; cu toate acestea, toți pacienții tratați cu ORENCIA au fost testați pentru tuberculoză. Siguranța administrării ORENCIA la indivizii cu tuberculoză latentă nu este cunoscută. Au fost raportate cazuri de tuberculoză la pacienții tratați cu ORENCIA (vezi pct. 4.8). Pacienții trebuie investigați pentru tuberculoză latentă înainte de a iniția tratamentul cu ORENCIA. De asemenea, trebuie luate în considerare ghidurile medicale disponibile.

Terapiile antireumatice au fost asociate cu reactivarea hepatitei B. Așadar, testarea pentru hepatită virală trebuie efectuată în conformitate cu ghidurile existente, înainte de începerea tratamentului cu ORENCIA.

Tratamentul cu terapii imunosupresoare, cum este ORENCIA, poate fi asociat cu leucoencefalopatia multifocală progresivă (LMP). Dacă pe durata tratamentului cu ORENCIA apar simptome neurologice sugestive pentru LMP, tratamentul cu ORENCIA trebuie oprit și se vor iniția măsurile diagnostice adecvate.

Afecțiuni maligne

În studiile clinice placebo controlate, frecvența afecțiunilor maligne la pacienții tratați cu abatacept și la cei la care s-a administrat placebo a fost de 1,4% și, respectiv, 1,1% (vezi pct. 4.8). Pacienții cu afecțiuni maligne diagnosticate nu au fost incluși în aceste studii clinice. În studiile de carcinogenitate efectuate la șoareci, s-au observat creșteri ale incidenței limfoamelor și tumorilor mamare. Semnificația clinică a acestei observații nu este cunoscută (vezi pct. 5.3). La om, rolul potențial al abatacept în dezvoltarea afecțiunilor maligne, inclusiv a limfoamelor, nu este cunoscut. Au fost

raportate cazuri de neoplasm cutanat, altul decât melanomul, la pacienți tratați cu ORENCIA (vezi pct. 4.8). Examinarea cutanată periodică este recomandată la toți pacienții, în special la cei cu factori de risc pentru neoplasm cutanat.

Vaccinări

Pacienților tratați cu ORENCIA li se pot administra concomitent vaccinuri, cu excepția vaccinurilor vii. Vaccinurile vii nu trebuie administrate simultan cu abatacept sau pe o perioadă de 3 luni de la oprirea definitivă a tratamentului. Medicamentele care influențează sistemul imunitar, inclusiv abatacept, pot scădea efectul anumitor imunizări (vezi pct. 4.5).

Pacienți vârstnici

Un total de 323 pacienți cu vârsta de 65 ani și peste, inclusiv 53 pacienți cu vârsta de 75 ani și peste, au fost tratați cu abatacept administrat intravenos în studii clinice placebo controlate. Un total de 270 pacienți cu vârsta de 65 ani și peste, incluzând 46 pacienți cu vârsta de 75 ani și peste, au fost tratați cu abatacept administrat subcutanat în studii clinice controlate. Frecvența infecțiilor grave și afecțiunilor maligne la pacienții cu vârsta de peste 65 ani tratați cu abatacept administrat intravenos, comparativ cu cei la care s-a administrat placebo, a fost mai mare decât la cei cu vârsta sub 65 ani. Similar, frecvența infecțiilor grave și afecțiunilor maligne la pacienții cu vârsta peste 65 ani tratați cu abatacept administrat subcutanat a fost mai mare decât la cei cu vârsta sub 65 ani. În general, deoarece există o incidență mai mare a infecțiilor și afecțiunilor maligne la vârstnici, trebuie exercitată precauție când se tratează pacienții aparținând acestei grupe de vârstă (vezi pct. 4.8).

Reacții autoimune

Există o preocupare teoretică asupra faptului că tratamentul cu abatacept poate crește riscul de apariție a reacțiilor autoimune la adulți, de exemplu agravarea sclerozei multiple. În studiile clinice placebo controlate, tratamentul cu abatacept nu a dus la creșterea sintezei de autoanticorpi, cum sunt anticorpii antinucleari și anti-ADNdc, comparativ cu administrarea de placebo (vezi pct. 4.8 și 5.3).

Pacienții cu dietă cu restricție de sodiu

Acest medicament conține 0,014 mmol sodiu (0,322 mg) pe stilou injector (pen) preumplut, adică este, în esență, fără sodiu.

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Asocierea cu inhibitori TNF

Există experiență limitată cu privire la utilizarea abatacept în asociere cu inhibitori TNF (vezi pct. 5.1). Deși inhibitorii TNF nu influențează eliminarea abatacept, în studiile clinice placebo controlate, pacienții cărora li s-a administrat tratament concomitent cu abatacept și inhibitori TNF au prezentat mai multe infecții și infecții grave în comparație cu pacienții tratați doar cu inhibitori TNF. Așadar, tratamentul concomitent cu ORENCIA și un inhibitor TNF nu este recomandat.

Administrarea concomitentă cu alte medicamente

Analizele de farmacocinetică populațională nu au detectat vreun efect al metotrexatului, AINS și corticosteroizilor asupra eliminării abatacept (vezi pct. 5.2).

Nu au fost identificate probleme majore de siguranță în cazul administrării concomitente de abatacept cu sulfasalazină, hidroxiclороchină ori leflunomidă.

Administrarea concomitentă cu alte medicamente care influențează sistemul imunitar și cu vaccinările

Administrarea ORENCIA concomitent cu medicamente biologice imunosupresoare sau imunomodulatoare poate potența efectele abatacept asupra sistemului imunitar. Nu există dovezi suficiente pentru a evalua siguranța și eficacitatea administrării ORENCIA în asociere cu anakinra sau rituximab (vezi pct. 4.4).

Vaccinări

Vaccinurile vii nu trebuie administrate simultan cu abatacept sau pe o perioadă de 3 luni de la întreruperea definitivă a tratamentului. Nu sunt disponibile date legate de transmiterea secundară a infecțiilor de la persoanele cărora li se administrează vaccinuri vii la pacienții tratați cu ORENCIA.

Medicamentele care influențează sistemul imunitar, inclusiv ORENCIA, pot scădea efectul anumitor imunizări (vezi pct. 4.4 și 4.6).

Studiile de explorare efectuate pentru a evalua efectul abatacept asupra răspunsului anticorpilor la vaccinare la subiecți sănătoși, precum și răspunsul anticorpilor la vaccinul gripal și cel pneumococic la pacienții cu poliartrită reumatoidă, au sugerat că abatacept poate scădea eficacitatea răspunsului imun, dar nu a inhibat semnificativ capacitatea de a dezvolta un răspuns clinic semnificativ sau răspuns imun pozitiv.

Abatacept a fost evaluat într-un studiu deschis la pacienți cu poliartrită reumatoidă cărora li s-a administrat vaccinul pneumococic 23-valent. După administrarea vaccinului pneumococic, 62 din 112 pacienți tratați cu abatacept au avut capacitatea de a dezvolta un răspuns imun adecvat cu o creștere de cel puțin 2 ori a titrului de anticorpi la vaccinul pneumococic polizaharidic.

Abatacept a fost, de asemenea, evaluat într-un studiu deschis la pacienți cu poliartrită reumatoidă, cărora li s-a administrat vaccinul gripal sezonier trivalent. După administrarea vaccinului gripal, 73 din 119 pacienți tratați cu abatacept fără niveluri protectoare de anticorpi la momentul inițial, au avut capacitatea de a dezvolta un răspuns imun adecvat cu o creștere de cel puțin 4 ori a titrurilor de anticorpi la vaccinul gripal trivalent.

4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

Sarcina și femeile aflate la vârsta fertilă

Nu există date adecvate privind utilizarea abatacept la femeile gravide. În studiile non-clinice de dezvoltare embrio-fetală, nu s-au observat reacții adverse la doze de până la 29 de ori mai mari decât doza administrată la om de 10 mg/kg, bazată pe ASC. Într-un studiu de dezvoltare pre- și postnatală efectuat la șobolani, s-au observat modificări limitate ale funcției imunitare, la doze de 11 ori mai mari decât doza administrată la om de 10 mg/kg, bazată pe ASC (vezi pct. 5.3). ORENCIA nu trebuie utilizat la femeile gravide, decât dacă este în mod evident necesar. Femeile aflate la vârsta fertilă trebuie să folosească metode contraceptive eficiente în timpul tratamentului cu ORENCIA și până la 14 săptămâni după administrarea ultimei doze din tratamentul cu abatacept.

Abatacept poate traversa bariera placentară și este prezent în serul nou născuților femeilor care au utilizat abatacept în timpul sarcinii. În consecință, acești sugari pot prezenta un risc crescut de infecții. Siguranța administrării de vaccinuri vii la sugarii expuși la abatacept *in utero* este necunoscută. La sugarii care au fost expuși *in utero* la abatacept, nu se recomandă administrarea de vaccinuri vii timp de 14 săptămâni de la ultima doză de abatacept administrată mamei în timpul sarcinii.

Alăptarea

Abatacept a fost descoperit ca fiind prezent în laptele femelelor de șobolan. Nu se cunoaște dacă abatacept se excretă în laptele uman. Femeile nu trebuie să alăpteze când sunt tratate cu ORENCIA și până la 14 săptămâni după administrarea ultimei doze din tratamentul cu abatacept.

Fertilitatea

Nu s-au efectuat studii oficiale privind potențialul efect al abatacept asupra fertilității umane. La șobolani, abatacept nu a avut efecte adverse asupra fertilității masculilor sau femelelor (vezi pct. 5.3).

4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje

Luând în considerare mecanismul său de acțiune, este de așteptat ca abatacept să nu aibă nicio influență sau să aibă o influență neglijabilă asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje. Cu toate acestea, au fost raportate amețeli și scădere a acuității vizuale, ca reacții adverse frecvente și, respectiv, mai puțin frecvente la pacienții tratați cu ORENCIA; prin urmare, dacă un pacient prezintă astfel de simptome, conducerea vehiculelor și folosirea utilajelor trebuie evitate.

4.8 Reacții adverse

Rezumatul profilului de siguranță

Abatacept administrat intravenos a fost studiat la pacienți cu poliartrită reumatoidă activă în studii clinice placebo controlate (2111 pacienți tratați cu abatacept, 1099 pacienți la care s-a administrat placebo).

În studiile clinice cu abatacept administrat intravenos, placebo controlate, reacțiile adverse (RA) au fost raportate la 51,8% dintre pacienții tratați cu abatacept și la 46,4% dintre pacienții la care s-a administrat placebo. Cele mai frecvente reacții adverse raportate ($\geq 5\%$) la pacienții tratați cu abatacept au fost cefaleea, greața și infecțiile tractului respirator superior. Procentul de pacienți care au întrerupt tratamentul din cauza RA a fost de 3,3% pentru pacienții tratați cu abatacept și de 2,0% pentru pacienții la care s-a administrat placebo.

Lista sub formă de tabel a reacțiilor adverse

În Tabelul 1, sunt prezentate reacțiile adverse observate în studiile clinice și după punerea pe piață, clasificate pe clase de organe, aparate și sisteme și în funcție de frecvență, folosind următoarele categorii: foarte frecvente ($\geq 1/10$); frecvente ($\geq 1/100$ și $< 1/10$); mai puțin frecvente ($\geq 1/1000$ și $< 1/100$); rare ($\geq 1/10000$ și $< 1/1000$); foarte rare ($< 1/10000$). În cadrul fiecărei grupe de frecvență, reacțiile adverse sunt prezentate în ordinea descrescătoare a gravității.

Tabelul 1: Reacții adverse

	Reacții adverse	
Infecții și infestări	Foarte frecvente	Infecții ale tractului respirator superior (inclusiv traheită, rinofaringită)
	Frecvente	Infecții ale tractului respirator inferior (inclusiv bronșită), infecții ale tractului urinar, infecții herpetice (inclusiv herpes simplex, herpes bucal și herpes zoster), rinită, pneumonie, gripă
	Mai puțin frecvente	Infecții dentare, onicomicoză, septicemie, infecții musculo-scheletice, abcese cutanate, pielonefrită, boală inflamatorie pelvină
	Rare	Tuberculoză, bacteriemie, infecții gastro-intestinale
Tumori benigne, maligne și nespecificate (incluzând chisturi și polipi)	Mai puțin frecvente	Carcinom bazocelular și cu celule scuamoase, papiloame cutanate
	Rare	Limfom, neoplasm pulmonar malign
Tulburări hematologice și limfatice	Frecvente	Leucopenie
	Mai puțin frecvente	Trombocitopenie
Tulburări ale sistemului imunitar	Mai puțin frecvente	Hipersensibilitate
Tulburări psihice	Mai puțin frecvente	Depresie, anxietate, tulburări ale somnului (inclusiv insomnie)
Tulburări ale sistemului nervos	Frecvente	Cefalee, amețeli, paretezii
	Mai puțin frecvente	Migrenă
Tulburări oculare	Frecvente	Conjunctivită
	Mai puțin frecvente	Xeroftalmie, scădere a acuității vizuale
Tulburări acustice și vestibulare	Mai puțin frecvente	Vertij

Tulburări cardiace	Mai puțin frecvente	Palpitații, tahicardie, bradicardie
Tulburări vasculare	Frecvente	Hipertensiune arterială, eritem facial tranzitor, creștere a tensiunii arteriale
	Mai puțin frecvente	Hipotensiune arterială, bufeuri, vasculită, scădere a tensiunii arteriale
Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale	Frecvente	Tuse
	Mai puțin frecvente	Bronhospasm, respirație șuierătoare (wheezing), dispnee
	Rare	Sufocare
Tulburări gastrointestinale	Frecvente	Dureri abdominale, diaree, greață, dispepsie, ulcerații bucale, stomatită aftoasă, vărsături
	Mai puțin frecvente	Gastrită
Tulburări hepatobiliare	Frecvente	Valori anormale ale testelor funcției hepatice (inclusiv creștere a valorilor serice ale transaminazelor hepatice)
Tulburări cutanate și ale țesutului subcutanat	Frecvente	Erupții cutanate tranzitorii (inclusiv dermatită), alopecie, prurit
	Mai puțin frecvente	Tendință crescută de apariție a echimozelor, xerodermie, urticarie, psoriazis, eritem, hiperhidroză
Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv	Frecvente	Dureri la nivelul extremităților
	Mai puțin frecvente	Artralgie
Tulburări ale aparatului genital și sânelui	Mai puțin frecvente	Amenoree, menoragie
Tulburări generale și la nivelul locului de administrare	Frecvente	Oboseală, astenie, reacții locale la locul injectării, reacții sistemice la injectare*
	Mai puțin frecvente	Afecțiuni asemănătoare gripei, creștere ponderală

*(de exemplu prurit, sufocare, dispnee)

Descrierea anumitor reacții adverse

Infecții

În studiile clinice cu abatacept administrat intravenos, placebo controlate, infecțiile cel puțin posibil legate de tratament au fost raportate la 23,1% dintre pacienții tratați cu abatacept și la 20,7% dintre pacienții la care s-a administrat placebo.

Infecțiile grave, cel puțin posibil legate de tratament, au fost raportate la 1,8% dintre pacienții tratați cu abatacept și la 1,1% dintre pacienții la care s-a administrat placebo. Infecțiile grave raportate la cel puțin un pacient tratat cu abatacept (0,05% dintre pacienți) au inclus următoarele: pneumonie, celulită, infecție localizată, infecție a tractului urinar, bronșită, diverticulită, pielonefrită acută, septicemie, abces, artrită bacteriană, bacteriemie, bronhopneumonie, aspergiloză bronhopulmonară, bursită infecțioasă, celulită stafilococică, empiem, infecție gastro-intestinală, hepatită E, ulcer cutanat infectat, abces peridiverticular, pneumonie bacteriană, pneumonie cu *Haemophilus*, pneumonie gripală, sinuzită, septicemie streptococică, tuberculoză, urosepsis (vezi pct. 4.4).

În studiile clinice dublu-orb și deschise efectuate la 4149 pacienți tratați cu abatacept administrat intravenos timp de 11584 ani-pacient, incidența ratei infecțiilor grave a fost 2,87 per 100 ani-pacient, iar incidența ratei anualizată a rămas stabilă.

Afecțiuni maligne

În studiile clinice cu abatacept administrat intravenos, controlate cu placebo, afecțiunile maligne au fost raportate la 29 dintre cei 2111 pacienții tratați cu abatacept monitorizați pe o perioadă de 1829 ani-pacient și la 12 dintre cei 1099 pacienți la care s-a administrat placebo monitorizați pe o perioadă de 849 ani-pacient.

În studiile clinice dublu-orb și deschise, efectuate la 4149 pacienții tratați cu abatacept administrat intravenos pe o perioadă de 11932 ani-pacient (dintre care peste 1000 au fost tratați cu abatacept timp de peste 5 ani), rata incidenței afecțiunilor maligne a fost de 1,42 la 100 ani-pacient, iar incidența anualizată a rămas stabilă. Rata incidenței la 100 ani-pacient a fost 0,73 pentru neoplasmul cutanat altul decât melanomul, de 0,59 pentru tumori solide maligne și de 0,13 pentru afecțiuni maligne hematologice. Tumora malignă cel mai frecvent raportată a fost neoplasmul pulmonar (0,15 la 100 ani-pacient) și cea mai frecventă afecțiune malignă hematologică a fost limfomul (0,07 la 100 ani-pacient). În general, în perioada dublu-orb și în faza deschisă comparativ cu experiența dublu-orb, rata de incidență nu a crescut pentru afecțiuni maligne, pentru tipul major (neoplasm cutanat altul decât melanomul, tumori solide și afecțiuni maligne hematologice) sau pentru tipurile de tumori individuale. Tipul și modelul afecțiunilor maligne raportate pe perioada deschisă a studiilor au fost similare cu cele raportate în perioada dublu-orb.

Rata de incidență a afecțiunilor maligne observate a fost în concordanță cu cea așteptată la nivelul unei populații cu poliartrită reumatoidă similară din punct de vedere al distribuției pe vârstă și sex (vezi pct. 4.4).

Reacții adverse la pacienții cu boală pulmonară obstructivă cronică (BPOC)

În Studiul IV, au fost incluși 37 pacienți cu BPOC tratați cu abatacept administrat intravenos și 17 pacienți cu BPOC la care s-a administrat placebo. Pacienții cu BPOC tratați cu abatacept au prezentat reacții adverse mai frecvent decât aceia la care s-a administrat placebo (51,4% comparativ cu 47,1%). Afecțiunile respiratorii s-au produs mai frecvent la pacienții tratați cu abatacept decât la pacienții la care s-a administrat placebo (10,8% comparativ cu 5,9%); acestea au inclus acutizarea BPOC și apariția dispneei. Comparativ cu pacienții cu BPOC la care s-a administrat placebo, un procent mai mare dintre pacienții cu BPOC tratați cu abatacept au prezentat reacții adverse grave (5,4% comparativ cu 0%), inclusiv exacerbarea a BPOC (1 din 37 pacienți [2,7%]) și bronșită (1 din 37 pacienți [2,7%]).

Reacții autoimune

Tratamentul cu abatacept nu a dus la apariția unor titruri crescute de autoanticorpi, adică anticorpi antinucleari și anti-ADNdc, comparativ cu placebo.

Rata incidenței tulburărilor autoimune a rămas stabilă în timpul experienței din studiile clinice cu protocol deschis (1,95 per 100 ani-pacient) comparativ cu cele de tip dublu-orb (2,36 per 100 ani-pacient). Tulburările legate de reacțiile autoimune cel mai frecvent raportate în studiile clinice cu protocol deschis au fost psoriazisul, vasculita și sindromul Sjogren.

Imunogenitate la adulți tratați cu abatacept administrat intravenos

Anticorpii direcționați împotriva moleculei de abatacept au fost evaluați cu teste ELISA la 3985 pacienți cu poliartrită reumatoidă tratați până la 8 ani cu abatacept. O sută optzeci și șapte din 3877 (4,8%) pacienți au sintetizat anticorpi anti-abatacept în timpul tratamentului. Dintre pacienții evaluați pentru prezența de anticorpi anti-abatacept după oprirea tratamentului cu abatacept (> 42 zile după administrarea ultimei doze), 103 din 1888 (5,5%) au fost seropozitivi.

Mostrele cu proprietăți confirmate de legare de CTLA-4 au fost analizate pentru prezența anticorpilor de neutralizare. Douăzeci și doi din 48 pacienți care s-au încadrat în criteriile de evaluare au

demonstrat activitate semnificativă de neutralizare a complementului. Posibila relevanță clinică a sintezei de anticorpi care neutralizează complementul nu este cunoscută.

În ansamblu, nu a existat o corelație aparentă între sinteza anticorpilor și răspunsul clinic sau evenimentele adverse. Totuși, numărul de pacienți care au sintetizat anticorpi a fost prea mic pentru a efectua o evaluare semnificativă. Testele referitoare la imunogenitate sunt specifice fiecărui medicament, de aceea, nu este indicată compararea titrurilor de anticorpi cu cele observate la alte medicamente.

Imunogenitate la adulți tratați cu abatacept administrat subcutanat

Studiul SC-I a comparat imunogenitatea la abatacept după administrare subcutanată sau intravenoasă evaluată prin testul ELISA. Pe parcursul perioadei inițiale dublu-orb cu durata de 6 luni (perioadă scurtă de timp), frecvența globală a imunogenității la abatacept a fost de 1,1% (8/725) și 2,3% (16/710) pentru grupurile cu administrare subcutanată și, respectiv, intravenoasă. Frecvența este în concordanță cu experiența anterioară și nu a existat niciun efect al imunogenității asupra farmacocineticii, siguranței sau eficacității.

Imunogenitatea la abatacept după administrare subcutanată pe termen lung a fost evaluată printr-un nou test ECL. Compararea ratelor de incidență rezultate din diferite teste nu este adecvată, deoarece testul ECL a fost dezvoltat pentru a fi mai tolerant la medicamente și mai sensibil comparativ cu testul ELISA anterior. Frecvența cumulativă a imunogenității la abatacept prin testul ECL cu cel puțin o mostră pozitivă, într-o perioadă scurtă de timp combinată cu o perioadă lungă de timp, a fost de 15,7% (215/1369) în timpul tratamentului cu abatacept, cu o durată medie de expunere, de 48,8 luni și de 17,3% (194/1121) după oprirea tratamentului (> 21 zile până la 168 de zile după ultima doză). Indicele ratei de expunere ajustat (exprimat la 100 de persoane-ani) a rămas stabil pe durata tratamentului.

În concordanță cu experiența anterioară, titrurile și persistența răspunsurilor anticorpilor au fost în general scăzute și nu au crescut după continuarea administrării dozelor (6,8% dintre subiecți au fost seropozitivi la 2 vizite consecutive) și nu a existat nicio corelație aparentă între dezvoltarea de anticorpi și răspunsul clinic, evenimentele adverse sau farmacocinetică.

În Studiul SC-III, în timpul perioadei de 12 luni, dublu-orb, au fost observate rate de imunogenitate similare la pacienții din grupurile de tratament cu abatacept+MTX, și abatacept monoterapie (2,9% (3/103) și respectiv 5,0% (5/101)). Ca și în Studiul SC-I, nu au existat efecte ale imunogenității asupra siguranței sau eficacității.

Imunogenitatea și siguranța abatacept la oprirea și reînceperea tratamentului

În programul de administrare subcutanată, a fost efectuat un studiu pentru a investiga efectul întreruperii (trei luni) și reînceperii tratamentului cu abatacept administrat subcutanat asupra imunogenității. La oprirea tratamentului cu abatacept administrat subcutanat, rata crescută a imunogenității a fost în concordanță cu cea observată la întreruperea tratamentului cu abatacept administrat intravenos. La reluarea tratamentului, nu au existat reacții la injectare și nici alte probleme referitoare la siguranță la pacienții care au întrerupt tratamentul subcutanat cu durată de până la 3 luni comparativ cu cei care au continuat tratamentul subcutanat, dacă tratamentul a fost reluat cu sau fără o doză de încărcare administrată intravenos. Siguranța observată în brațul care a reluat tratamentul fără o doză de încărcare administrată intravenos a fost, de asemenea, în concordanță cu cea observată în alte studii.

În SC-III, rate crescute de imunogenitate au fost observate la subiecții din studiu, în timpul perioadei de 6 luni de întrerupere completă a medicației în grupurile de tratament cu abatacept + MTX și abatacept monoterapie (37,7% [29/77] și respectiv 44,1% [27/59]), cu răspunsuri în general scăzute ale titrurilor de anticorpi. După reinițierea terapiei cu abatacept nu a fost identificat niciun impact clinic al răspunsurilor acestor anticorpi și nu au fost observate îngrijorări privind siguranța.

Reacții la injectare la pacienți adulți tratați cu abatacept administrat subcutanat

Studiul SC-I a comparat siguranța abatacept, incluzând reacțiile la locul de injectare după administrare subcutanată sau intravenoasă. Frecvența globală a reacțiilor la locul de injectare a fost de 2,6% (19/736) și 2,5% (18/721) pentru grupul tratat cu abatacept administrat subcutanat și, respectiv, grupul la care s-a administrat placebo subcutanat (abatacept intravenos). Toate reacțiile la locul de injectare au fost descrise ca având intensitate ușoară până la moderată (hematom, prurit sau edem) și, în general, nu au necesitat întreruperea tratamentului. Raportări după punerea pe piață privind reacțiile sistemice la injectare (de exemplu prurit, sufocare, dispnee) au fost transmise după utilizarea ORENCIA subcutanat.

Informații de siguranță legate de clasa farmacologică

Abatacept este primul modulator selectiv de costimulare. Informațiile asupra siguranței relative în studiile clinice comparativ cu infliximab sunt prezentate pe scurt la pct. 5.1.

Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Este importantă raportarea adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată prin intermediul sistemului național de raportare, astfel cum este menționat în [Anexa V](#).

4.9 Supradozaj

Dozele de până la 50 mg/kg s-au administrat intravenos fără efecte toxice aparente. În caz de supradozaj, se recomandă ca pacientul să fie monitorizat pentru orice semne și simptome de reacții adverse și trebuie instituit tratament simptomatic corespunzător.

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: imunosupresoare selective, codul ATC: L04AA24

Abatacept este o proteină de fuziune care constă din domeniul extracelular al antigenului 4 asociat limfocitei T umane citotoxice (CTLA-4) legată de modificarea porțiunii Fc din imunoglobulina umană G1 (IgG1). Abatacept este produs prin tehnologia ADN-ului recombinant în celulele ovariene de hamster chinezesc.

Mecanism de acțiune

Abatacept modulează selectiv un semnal costimulator cheie, necesar pentru activarea completă a limfocitelor T CD28 pozitive. Activarea completă a limfocitelor T necesită două semnale furnizate de celulele care prezintă antigen: recunoașterea unui antigen specific de un receptor al celulei T (primul semnal) și al doilea, semnalul de costimulare. O cale de costimulare importantă implică legarea moleculelor CD80 și CD86 de pe suprafața celulelor care prezintă antigen la receptorul CD28 din limfocitele T (al doilea semnal). Abatacept inhibă selectiv această cale de costimulare prin legarea specifică la CD80 și CD86. Studiile arată că răspunsul limfocitelor T naive este mai afectat de abatacept decât răspunsul limfocitelor T de memorie.

Studiile *in vitro* și la modele animale demonstrează că abatacept modulează răspunsul anticorpilor care depind de limfocitele T și inflamația. *In vitro*, abatacept atenuează activarea limfocitelor T umane, măsurată prin scăderea proliferării și producerii de citokine. Abatacept scade valorile de antigen specific TNF α , interferon- γ și interleukina-2 produse de limfocitele T.

Efecte farmacodinamice

Au fost observate la abatacept scăderi în funcție de doză ale valorilor din ser ale receptorului pentru interleukina 2, marker al activării limfocitei T, ale concentrației plasmatice a interleukinei 6 produsă de macrofagele sinoviale și de sinoviocitele asemănătoare fibroblaștilor din poliartrita reumatoidă, ale concentrației plasmatice a factorului reumatoid, auto-anticorp produs de celulele plasmatice, precum și

ale concentrației plasmatice a proteinei reactive C, reactant de fază acută în inflamații. Suplimentar, a fost scăzută concentrația plasmatică a metaloproteinazei de matrice-3, care produce distrugerea cartilajelor și remodelarea țesutului. De asemenea, au fost observate scăderi ale concentrației plasmatice a TNF α .

Eficacitatea și siguranța clinică în poliartrita reumatoidă la adulți

Eficacitatea și siguranța abatacept administrat intravenos au fost evaluate în studii clinice randomizate, dublu-orb, placebo controlate la pacienți adulți cu poliartrită reumatoidă activă diagnosticată în conformitate cu criteriile Colegiului American de Reumatologie (ACR). Studiile I, II, III, V și VI au inclus pacienți cu cel puțin 12 articulații dureroase și 10 articulații tumefiate la momentul randomizării. Studiul IV nu a necesitat un număr specificat de articulații dureroase sau tumefiate. Studiul SC-I a fost randomizat, dublu-orb, de non-inferioritate la pacienți grupați în funcție de greutatea corporală (< 60 kg, 60 până la 100 kg, > 100 kg) care a comparat eficacitatea și siguranța abatacept administrat subcutanat și intravenos la subiecți cu poliartrită reumatoidă (PAR), la care s-a administrat tratament de fond cu metotrexat (MTX) și au răspuns inadecvat la MTX (MTX-RI).

În Studiile I, II și V, eficacitatea și siguranța abatacept comparativ cu placebo au fost evaluate la pacienții cu răspuns inadecvat la metotrexat, dar care au continuat administrarea dozei stabilite de metotrexat. Suplimentar, Studiul V a investigat siguranța și eficacitatea abatacept sau infliximab comparativ cu placebo. În Studiul III, eficacitatea și siguranța abatacept au fost evaluate la pacienții cu un răspuns inadecvat la un medicament inhibitor al TNF, care au întrerupt administrarea acestui medicament inhibitor al TNF înainte de randomizare; a fost permisă administrarea altor MAMB. Studiul IV a evaluat în primul rând siguranța la pacienții cu poliartrită reumatoidă activă care necesită terapie suplimentară, în ciuda tratamentului actual cu MAMB non-biologice și/sau biologice; toate MAMB utilizate la înrolare au fost administrate în continuare. În studiul VI, eficacitatea și siguranța abatacept au fost evaluate la pacienți netratați anterior cu metotrexat, cu factor reumatoid (FR) pozitiv și/sau anticorpi anti-peptid 2 ciclic citrulinat (Anti-CCP2) prezenți, cu stadiu incipient de poliartrită reumatoidă cu leziuni erozive (≤ 2 ani de evoluție a bolii) care au fost randomizați pentru a li se administra abatacept plus metotrexat sau metotrexat plus placebo. În studiul SC-I, obiectivul a fost de a demonstra non-inferioritatea eficacității și comparabilitatea siguranței abatacept administrat subcutanat cu administrarea intravenoasă la subiecți cu PAR activă moderată până la severă cu răspuns inadecvat la MTX. Studiul SC-II a investigat eficacitatea și siguranța relative ale abatacept și adalimumab, ambele administrate subcutanat fără o doză de încărcare administrată intravenos și cu tratament de fond cu MTX, la pacienți cu PAR activă moderată până la severă și cu răspuns inadecvat la terapia anterioară cu MTX. În studiul SC-III, abatacept s.c. a fost evaluat în asociere cu metotrexat (MTX) sau ca abatacept în monoterapie și comparat cu metotrexat în monoterapie în inducerea remisiunii după 12 luni de tratament și posibilitatea de menținere a remisiunii după întreruperea completă a medicamentului, la pacienți netratați anterior cu MTX cu poliartrită reumatoidă precoce cu activitate ridicată a bolii (scorul mediu SAA28-PCR de 5,4; durata medie a simptomelor sub 6,7 luni), cu factori de prognostic nefavorabili pentru boală rapid progresivă (de exemplu, anticorpi anti-proteine citrullinate [ACPA +] determinați prin testul anti-CCP2 și/sau FR+, eroziuni articulare inițiale).

Pacienții din Studiul I au fost randomizați pentru a li se administra abatacept în doză de 2 sau 10 mg/kg sau placebo, pentru o perioadă de 12 luni. Pacienții din Studiul II, III, IV și VI au fost randomizați pentru a li se administra o doză fixă de aproximativ 10 mg/kg de abatacept sau placebo, pentru o perioadă de 12 luni (Studiile II, IV și VI) sau 6 luni (Studiul III). Doza de abatacept a fost de 500 mg la pacienții cu o greutate mai mică de 60 kg, de 750 mg la pacienții cu o greutate cuprinsă între 60 și 100 kg, și de 1000 mg la pacienții cu o greutate mai mare de 100 kg. În studiul SC-I, abatacept a fost administrat subcutanat la pacienți după o singură doză de încărcare de abatacept administrat intravenos și apoi o dată pe săptămână. Subiecții au continuat administrarea dozei lor actuale de MTX din ziua randomizării. Pacienții din Studiul V au fost randomizați pentru a li se administra aceeași doză fixă de abatacept sau o doză de 3 mg/kg infliximab sau placebo pentru o perioadă de 6 luni. Studiul V a continuat pe o perioadă suplimentară de 6 luni, doar cu grupele de tratament cu administrare de abatacept și infliximab.

Studiile I, II, III, IV, V, VI, SC-I, SC-II, și SC-III au evaluat 339, 638, 389, 1441, 431, 509, 1371, 646 și, respectiv, 351 pacienți adulți.

Răspuns clinic

Răspuns ACR

Procentul de pacienți tratați cu abatacept care obțin răspunsuri ACR 20, 50 și 70 în Studiul II (pacienți cu răspuns inadecvat la metotrexat), Studiul III (pacienți cu răspuns inadecvat la medicamente inhibitoare ale TNF), Studiul VI (pacienți netratați anterior cu metotrexat) și Studiul SC-I (abatacept administrat subcutanat) este prezentat în Tabelul 2.

La pacienții tratați cu abatacept în Studiile II și III, îmbunătățirea semnificativă statistic la răspunsurile ACR 20 comparativ cu placebo a fost observată după administrarea primei doze (ziua 15), și această îmbunătățire a rămas semnificativă pe întreaga durată a studiilor. În Studiul VI, îmbunătățirea semnificativă statistic a răspunsului ACR 20 la pacienții tratați cu abatacept plus metotrexat comparativ cu pacienții la care s-a administrat metotrexat plus placebo, a fost observată la 29 zile, și s-a menținut pe toată durata studiului. În Studiul II, 43% dintre pacienții care nu au avut un răspuns ACR 20 la 6 luni au obținut un răspuns ACR 20 la 12 luni.

În studiul SC-I, abatacept administrat subcutanat (s.c.) a fost non-inferior comparativ cu abatacept administrat în perfuzie intravenoasă (i.v.) în ceea ce privește răspunsurile ACR 20 până la 6 luni de tratament. Pacienții tratați cu abatacept administrat subcutanat au realizat, de asemenea, răspunsuri similare ACR 50 și 70 la 6 luni cu pacienții tratați cu abatacept administrat intravenos.

Nu a fost observată nicio diferență în ceea ce privește răspunsul clinic între abatacept administrat subcutanat și intravenos în cele 3 grupe de greutate. În studiul SC-I, ratele de răspuns ACR 20 la ziua 169 pentru abatacept administrat subcutanat și intravenos au fost de 78,3% (472/603 s.c.) și, respectiv, 76,0% (456/600 i.v.) la pacienți cu vârsta < 65 ani, comparativ cu 61,1% (55/90 s.c.) și 74,4% (58/78 i.v.) pentru pacienții cu vârsta ≥ 65 ani.

Tabelul 2: Răspunsurile clinice în studiile controlate

	Procentul de pacienți							
	Administrare intravenoasă						Administrare subcutanată	
	Netratați anterior cu MTX		Răspuns inadecvat la MTX		Răspuns inadecvat la un inhibitor al TNF		Răspuns inadecvat la MTX	
	Studiul VI		Studiul II		Studiul III		Studiul SC-I	
Rată de răspuns	Abatacept ^a +MTX n = 256	Placebo +MTX n = 253	Abatacept ^a +MTX n = 424	Placebo +MTX n = 214	Abatacept ^a +MAMB ^b n = 256	Placebo +MAMB ^b n = 133	Abatacept ^f s.c. +MTX n=693	Abatacept ^f i.v. +MTX n=678
ACR 20								
Ziua 15	24%	18%	23%*	14%	18%**	5%	25%	25%
Luna 3	64% ^{††}	53%	62% ^{***}	37%	46% ^{***}	18%	68%	69%
Luna 6	75% [†]	62%	68% ^{***}	40%	50% ^{***}	20%	76% [§]	76%
Luna 12	76% [‡]	62%	73% ^{***}	40%	NA ^d	NA ^d	NA	NA
ACR 50								
Luna 3	40% [‡]	23%	32% ^{***}	8%	18%**	6%	33%	39%
Luna 6	53% [‡]	38%	40% ^{***}	17%	20% ^{***}	4%	52%	50%
Luna 12	57% [‡]	42%	48% ^{***}	18%	NA ^d	NA ^d	NA	NA
ACR 70								
Luna 3	19% [†]	10%	13% ^{***}	3%	6% ^{††}	1%	13%	16%
Luna 6	32% [†]	20%	20% ^{***}	7%	10%**	2%	26%	25%
Luna 12	43% [‡]	27%	29% ^{***}	6%	NA ^d	NA ^d	NA	NA

Tabelul 2: Răspunsurile clinice în studiile controlate

	Procentul de pacienți							
	Administrare intravenoasă						Administrare subcutanată	
	Netratați anterior cu MTX		Răspuns inadecvat la MTX		Răspuns inadecvat la un inhibitor al TNF		Răspuns inadecvat la MTX	
	Studiul VI		Studiul II		Studiul III		Studiul SC-I	
Răspuns clinic major^c	27% [‡]	12%	14% ^{***}	2%	NA ^d	NA ^d	NA	NA
Remisiune SAA28-PCR^e								
Luna 6	28% [‡]	15%	NA	NA	NA	NA	24% ^{§§}	25%
Luna 12	41% [‡]	23%	NA	NA	NA	NA	NA	NA

* p < 0,05, abatacept comparativ cu placebo

** p < 0,01, abatacept comparativ cu placebo

*** p < 0,001, abatacept comparativ cu placebo

† p < 0,01, abatacept plus MTX comparativ cu MTX plus placebo

‡ p < 0,001, abatacept plus MTX comparativ cu MTX plus placebo

†† p < 0,05, abatacept plus MTX comparativ cu MTX plus placebo

§ ÎI 95%: -4,2; 4,8 (pe baza marjei prespecificate de non-inferioritate de -7,5%)

§§ datele ITT sunt prezentate în tabel

^a Doză fixă de aproximativ 10 mg/kg (vezi pct. 4.2).

^b Administrarea concomitentă de MAMB a inclus una sau mai multe din următoarele: metotrexat, clorochină/hidroxiclорochină, sulfasalazină, leflunomidă, azatioprină, aur și anakinră.

^c Un răspuns clinic major este definit prin obținerea unui răspuns ACR 70 într-o perioadă continuă de 6 luni.

^d După 6 luni, pacienții au avut oportunitatea de a intra într-un studiu deschis.

^e Remisiunea SAA28-PCR este definită ca un scor SAA28-PCR < 2,6

^f Datele per protocol sunt prezentate în tabel. Pentru ITT; n=736, respectiv 721 pentru abatacept subcutanat (s.c.) și intravenos (i.v.)

Într-o extensie deschisă a Studiilor I, II, III, VI și SC-I au fost observate răspunsuri ACR 20, 50 și 70 durabile și susținute la 7 ani, 5 ani, 5 ani, 2 ani și, respectiv 5 ani de tratament cu abatacept. În studiul I, răspunsurile ACR au fost evaluate la 7 ani la 43 pacienți, cu 72% răspunsuri ACR 20, 58% răspunsuri ACR 50 și 44% răspunsuri ACR 70. În studiul II, răspunsurile ACR au fost evaluate la 5 ani la 270 pacienți, cu 84% răspunsuri ACR 20, 61% răspunsuri ACR 50 și 40% răspunsuri ACR 70. În studiul III, răspunsurile ACR au fost evaluate la 5 ani la 91 pacienți, cu 74% răspunsuri ACR 20, 51% răspunsuri ACR 50 și 23% răspunsuri ACR 70. În studiul VI, răspunsurile ACR au fost evaluate la 2 ani la 232 pacienți, cu 85% răspunsuri ACR 20, 74% răspunsuri ACR 50 și 54% răspunsuri ACR 70. În studiul SC-I, răspunsurile ACR au fost evaluate la 5 ani cu 85% (356/421) răspunsuri ACR 20, cu 66% (277/423) răspunsuri ACR 50, și cu 45% (191/425) răspunsuri ACR 70.

Au fost observate îmbunătățiri mai importante în cazul tratamentului cu abatacept comparativ cu administrarea de placebo în alte evaluări ale activității poliartritei reumatoide neincluse în criteriile răspunsurilor ACR, cum este rigiditatea matinală.

Răspuns SAA28

De asemenea, activitatea afecțiunii a fost evaluată utilizând Scorul Activității Afecțiunii 28. În Studiile II, III, V și VI, s-a observat o îmbunătățire semnificativă a SAA comparativ cu placebo sau medicamentul comparator.

În studiul VI, care a inclus numai adulți, o proporție semnificativ mai mare de pacienți din grupul tratat cu abatacept plus metotrexat (41%) a obținut remisiune (scor < 2,6) definită prin SAA28 (PCR)

comparativ cu grupul la care s-a administrat metotrexat plus placebo (23%) în anul 1. Răspunsul la 1 an în grupul tratat cu abatacept s-a menținut pe durata anului 2.

Studiul V: abatacept sau infliximab comparativ cu placebo

Un studiu randomizat, dublu-orb a fost efectuat pentru a evalua siguranța și eficacitatea tratamentului cu abatacept intravenos sau infliximab comparativ cu administrarea de placebo la pacienții cu răspuns inadecvat la metotrexat (Studiul V). Rezultatul primar a fost modificarea medie a activității bolii la pacienții tratați cu abatacept comparativ cu pacienții la care s-a administrat placebo la 6 luni, cu o evaluare ulterioară dublu-orb a siguranței și eficacității tratamentului cu abatacept și infliximab la 12 luni. Îmbunătățiri mai importante ($p < 0,001$) în SAA28 au fost observate în cazul tratamentului cu abatacept și infliximab comparativ cu administrarea de placebo la 6 luni în grupul controlat cu placebo al studiului; rezultatele în grupurile de tratament cu abatacept și infliximab au fost similare. Răspunsurile ACR din Studiul V au fost concordante cu scorul SAA28. În continuare, s-au observat îmbunătățiri la 12 luni de tratament cu abatacept. La 6 luni, incidența evenimentelor adverse infecțioase a fost de 48,1% (75), 52,1% (86) și 51,8% (57), iar incidența evenimentelor adverse infecțioase grave a fost de 1,3% (2), 4,2% (7) și 2,7% (3) pentru grupurile la care s-a administrat abatacept, infliximab și, respectiv, placebo. După 12 luni, incidența evenimentelor adverse infecțioase a fost de 59,6% (93), 68,5% (113), iar incidența evenimentelor adverse infecțioase grave a fost de 1,9% (3) și 8,5% (14) pentru grupurile tratate cu abatacept și, respectiv, infliximab. Perioada deschisă a studiului a furnizat o evaluare a capacității abatacept de a menține eficacitatea la subiecții randomizați inițial în grupul de tratament cu abatacept și a răspunsului cu privire la eficacitate la subiecții trecuți la terapia cu abatacept după tratamentul cu infliximab. Scăderea față de momentul inițial a scorului mediu SAA28 în ziua 365 (-3,06) s-a menținut până în ziua 729 (-3,34) la pacienții care au continuat tratamentul cu abatacept. La pacienții tratați inițial cu infliximab și care au fost trecuți ulterior la terapia cu abatacept, scăderea față de momentul inițial a scorului mediu SAA28 a fost de 3,29 în ziua 729 și de 2,48 în ziua 365.

Studiul SC-II: abatacept comparativ cu adalimumab

Un studiu randomizat, simplu-orb (investigator), de non-inferioritate a fost efectuat la pacienți cu răspuns inadecvat la terapia cu metotrexat (Studiul SC-II), pentru a evalua siguranța și eficacitatea abatacept administrat subcutanat (s.c.) săptămânal, fără o doză de încărcare cu abatacept administrat intravenos (i.v.), comparativ cu adalimumab administrat subcutanat o dată la două săptămâni, ambele medicamente administrate suplimentar tratamentului de fond cu MTX. Criteriul final principal de evaluare a arătat non-inferioritate (marjă prespecificată de 12%) cu privire la răspunsul ACR 20 după 12 luni de tratament, 64,8% (206/318) pentru grupul tratat cu abatacept administrat s.c. și 63,4% (208/328) pentru grupul tratat cu adalimumab administrat s.c.; diferența observată între tratamentul cu abatacept, comparativ cu adalimumab, a fost de 1,8% [interval de încredere (ÎI) 95%: -5,6, 9,2], cu răspunsuri comparabile pe tot parcursul perioadei de 24 luni. Valorile corespunzătoare pentru ACR 20 la 24 luni au fost de 59,7% (190/318) pentru grupul tratat cu abatacept administrat s.c. și de 60,1% (197/328) pentru grupul tratat cu adalimumab administrat s.c. Valorile corespunzătoare pentru ACR 50 și pentru ACR 70 la 12 luni și la 24 luni au fost concordante și similare pentru abatacept și adalimumab. Modificările medii ajustate (eroare standard, ES) ale SAA28-PCR față de valorile inițiale au fost de -2,35 (ES 0,08) [ÎI 95%: -2,51, -2,19] și -2,33 (ES 0,08) [ÎI 95%: -2,50, -2,17] pentru grupul tratat cu abatacept administrat s.c. și, respectiv, pentru grupul tratat cu adalimumab, la 24 luni, cu modificări similare de-a lungul timpului. La 24 luni, 50,6% (127/251) [ÎI 95%: 44,4, 56,8] dintre pacienții din grupul tratat cu abatacept și 53,3% (130/244) [ÎI 95%: 47,0, 59,5] dintre pacienții din grupul tratat cu adalimumab au atins SAA28 < 2,6. Îmbunătățirea față de valoarea inițială măsurată prin HAQ-DI la 24 luni și de-a lungul timpului a fost, de asemenea, similară între abatacept administrat s.c. și adalimumab administrat s.c.

Evaluările siguranței și leziunilor structurale au fost efectuate la un an și la doi ani. Profilul general de siguranță privind evenimentele adverse a fost similar între cele două grupuri pe parcursul perioadei de 24 luni. După 24 luni, reacțiile adverse au fost raportate la 41,5% (132/318) dintre pacienții tratați cu abatacept și la 50% (164/328) dintre cei tratați cu adalimumab. Reacții adverse grave au fost raportate la 3,5% (11/318) și la 6,1% (20/328) dintre pacienții din grupul corespunzător. La 24 luni, 20,8% (66/318) dintre pacienții tratați cu abatacept și 25,3% (83/328) dintre pacienții tratați cu adalimumab au întrerupt tratamentul.

În studiul SC-II, au fost raportate infecții grave la 3,8% (12/318) dintre pacienții tratați cu abatacept administrat s.c. săptămânal, dintre care niciuna nu a dus la întreruperea tratamentului, și la 5,8% (19/328) dintre pacienții tratați cu adalimumab administrat s.c. o dată la două săptămâni, ceea ce a dus la 9 cazuri de întrerupere a tratamentului pe parcursul perioadei de 24 luni. Frecvența reacțiilor la locul de injectare a fost de 3,8% (12/318) și, respectiv, 9,1% (30/328) la 12 luni ($p=0,006$) și de 4,1% (13/318), respectiv 10,4% (34/328) la 24 luni pentru grupurile tratate cu abatacept administrat s.c. și, respectiv, adalimumab administrat s.c. Pe parcursul perioadei de 2 ani a studiului, 3,8% (12/318) și 1,5% (5/328) dintre pacienții tratați cu abatacept administrat s.c. și, respectiv, adalimumab administrat s.c. au raportat tulburări autoimune de severitate ușoară până la moderată (de exemplu psoriazis, fenomen Raynaud, eritem nodos).

Studiul SC-III: Inducerea remisiunii la pacienții cu PAR netratați anterior cu metotrexat

Un studiu randomizat și dublu-orb a evaluat abatacept s.c. în asociere cu metotrexat (abatacept+MTX), abatacept s.c. în monoterapie sau metotrexat în monoterapie (grupul MTX) în inducerea remisiunii după 12 luni de tratament și menținerea remisiunii după întreruperea completă a medicamentului, la pacienți adulți cu poliartrită reumatoidă precoce cu activitate ridicată a bolii cu factori de prognostic nefavorabili. Întreruperea completă a medicamentului a dus la pierderea remisiunii (reaparitia activității bolii) în toate cele trei brațe de tratament (abatacept cu metotrexat, abatacept sau metotrexat în monoterapie) la majoritatea pacienților (Tabelul 3).

Tablul 3: Ratele de Remisiune la Sfârșitul Tratamentului și Fazele Întreruperii Medicamentului în Studiul SC-III

Număr de Pacienți	Abatacept s.c+ MTX n = 119	MTX n = 116	Abatacept s.c n = 116
Proporția Pacienților Randomizați cu Inducerea Remisiei după 12 Luni de Tratament			
SAA28-Remisiune ^a	60,9%	45,2%	42,5%
Risc relativ estimat (ÎÎ 95%) vs. MTX	2,01 (1,18; 3,43)	N/A	0,92 (0,55; 1,57)
Valoarea P	0,010	N/A	N/A
Remisiune Clinică SDAI ^b	42,0%	25,0%	29,3%
Diferența estimativă (ÎÎ 95%) vs. MTX	17,02 (4,30; 29,73)	N/A	4,31 (-7,98; 16,61)
Remisiunea Clinică analiza Booleană	37,0%	22,4%	26,7%
Difereanța estimativă (ÎÎ 95%) vs. MTX	14,56 (2,19; 26,94)	N/A	4,31 (-7,62; 16,24)
Proporția Pacienților Randomizați aflați în Remisiune la 12 Luni și la 18 Luni (6 Luni de Întrerupere Completă a Medicamentului)			
SAA28-Remisiune ^a	14,8%	7,8%	12,4%
Risc relativ estimat (ÎÎ 95%) vs. MTX	2,51 (1,02, 6.18)	N/A	2,04 (0,81; 5,14)
Valoarea P	0,045	N/A	N/A

^a SAA28- definiția remisiunii (SAA28-PCR <2,6)

^b criteriu SDAI (Indicele simplificat de activitate a bolii) (SDAI ≤ 3,3)

În studiul SC-III profilul de siguranță pentru toate cele trei grupe de tratament (abatacept + MTX, abatacept în monoterapie, grupul MTX) au fost evaluate ca fiind similare. În timpul perioadei de tratament de 12 luni, reacțiile adverse au fost raportate la 44,5% (53/119), 41,4% (48/116) și respectiv 44,0% (51/116) iar, reacțiile adverse grave au fost raportate la 2,5% (3/119), 2,6% (3/116) și 0,9%

(1/116) dintre pacienții tratați în cele trei grupuri de tratament. Infecții grave au fost raportate la 0,8% (1/119); 3,4% (4/116) și 0% (0/116) pacienți.

Răspunsul la tratament evaluat radiografic

Leziunile structurale ale articulațiilor au fost evaluate radiografic pe parcursul unei perioade de doi ani în Studiile II, VI și SC-II. Rezultatele au fost cuantificate utilizând scorul total Sharp modificat de Genant (total Sharp score - TSS) și componentele acestuia, scorul de eroziune și scorul privind îngustarea spațiului articular (joint space narrowing - JSN).

În studiul II, valoarea mediană a TSS la ziua 0 a fost de 31,7 la pacienții tratați cu abatacept și de 33,4 la pacienții la care s-a administrat placebo. Asocierea abatacept/metotrexat a scăzut rata de progresie a leziunilor structurale comparativ cu asocierea placebo/metotrexat după 12 luni de tratament, așa cum este prezentat în Tabelul 4. Rata de progresie a leziunilor structurale în al 2-lea an a fost semnificativ mai scăzută decât cea din primul an la pacienții randomizați în grupul de tratament cu abatacept ($p < 0,0001$). Tuturor subiecților incluși în extensia pe termen lung după 1 an de tratament dublu-orb li s-a administrat tratament cu abatacept iar progresia confirmată radiografic a fost investigată până în anul 5. Datele au fost prelucrate ca analiză observată, folosind modificarea medie a scorului total comparativ cu vizita anuală anterioară. Modificarea medie a fost de 0,41 și 0,74 din anul 1 până în anul 2 ($n=290, 130$), 0,37 și 0,68 din anul 2 până în anul 3 ($n=293, 130$), 0,34 și 0,43 din anul 3 până în anul 4 ($n=290, 128$) și modificarea a fost 0,26 și 0,29 ($n=233, 114$) din anul 4 până în anul 5 pentru pacienții randomizați inițial la abatacept plus MTX și respectiv la placebo plus MTX.

Tabelul 4: Modificări radiografice medii după 12 luni în Studiul II

Parametru	Abatacept/MTX n = 391	Placebo/MTX n = 195	Valoare P ^a
Scorul total Sharp	1,21	2,32	0,012
Scor de eroziune	0,63	1,14	0,029
Scor JSN	0,58	1,18	0,009

^a Pe baza analizelor neparametrice.

În studiul VI, modificarea medie a TSS la 12 luni a fost semnificativ mai mică la pacienții tratați cu abatacept plus metotrexat comparativ cu cei la care s-a administrat metotrexat plus placebo. La 12 luni, 61% (148/242) dintre pacienții tratați cu abatacept plus metotrexat și 53% (128/242) dintre pacienții la care s-a administrat metotrexat plus placebo nu au prezentat progresie (TSS ≤ 0). Progresia leziunilor structurale a fost mai scăzută la pacienții tratați continuu cu abatacept plus metotrexat (timp de 24 de luni) comparativ cu pacienții la care s-a administrat inițial metotrexat plus placebo (timp de 12 luni) și care au fost trecuți la tratamentul cu abatacept plus metotrexat pentru următoarele 12 luni. Dintre pacienții incluși în perioada deschisă cu durata de 12 luni, 59% (125/213) dintre pacienții la care s-a administrat tratament continuu cu abatacept plus metotrexat și 48% (92/192) dintre pacienții la care s-a administrat inițial metotrexat și au fost trecuți ulterior la terapia asociată cu abatacept nu au avut progresie.

În studiul SC-II, leziunile structurale ale articulațiilor au fost evaluate radiografic și exprimate ca o modificare față de valoarea inițială a scorului total Sharp modificat de van der Heijde (van der Heijde-modified Total Sharp Score - mTSS) și a componentelor acestuia. O inhibiție similară a fost observată în ambele grupuri de tratament până la 24 luni (mTSS (valoarea medie \pm deviația standard [DS]) = 0,89 \pm 4,13 comparativ cu 1,13 \pm 8,66), scorul de eroziune (0,41 \pm 2,57 comparativ cu 0,41 \pm 5,04) și scorul JSN (0,48 \pm 2,18 comparativ cu 0,72 \pm 3,81)) pentru grupul tratat cu abatacept ($n=257$) și, respectiv, grupul tratat cu adalimumab ($n=260$).

În Studiul SC-III, deteriorarea structurală articulară a fost evaluată prin RMN. Grupul tratat cu abatacept + MTX a prezentat progresie mai scăzută a leziunilor structurale comparativ cu grupul tratat cu MTX, așa cum este evidențiat prin diferența medie de tratament din grupul tratat cu abatacept + MTX comparativ cu grupul tratat cu MTX (Tabelul 5).

Tablul 5: Evaluarea RMN Structurală și Inflamatorie în Studiul SC-III

Diferența Medie de Tratament dintre Abatacept s.c.+MTX comparative cu MTX la 12 Luni (ÎI 95%)*

RMN Scor Eroziune	-1,22 (-2,20, -0,25)
RMN Osteită / Scor Edem osos	-1,43 (-2,68, -0,18)
RMN Scor Sinovită	-1,60, (-2,42, -0,78)

* n = 119 pentru Abatacept s.c + MTX; n = 116 pentru MTX

Răspunsul la tratament evaluat din punct de vedere al funcției fizice

Îmbunătățirea funcției fizice a fost măsurată prin Chestionarul de Evaluare a Sănătății, Indexul de Dizabilitate (HAQ-DI) în Studiile II, III, IV, V și VI și prin HAQ-DI modificat în Studiul I. În studiul SC-I, îmbunătățirea față de valoarea inițială măsurată prin HAQ-DI, la 6 luni și de-a lungul timpului, a fost similară între administrarea subcutanată și cea intravenoasă. Rezultatele din Studiile II, III și VI sunt prezentate în Tabelul 6.

Tabelul 6: Îmbunătățirea funcției fizice în studiile controlate

	Netratați cu metotrexat		Răspuns inadecvat la Metotrexat		Răspuns inadecvat la un inhibitor al TNF	
	Studiul VI		Studiul II		Studiul III	
Index de Dizabilitate HAQ ^c	Abatacept t ^a +MTX	Placebo +MTX	Abatacept ^a +MTX	Placebo +MTX	Abatacept ^a +MAMB ^b	Placebo +MAMB ^b
Moment inițial (media)	1,7 (n=254)	1,7 (n=251)	1,69 (n=422)	1,69 (n=212)	1,83 (n=249)	1,82 (n=130)
Îmbunătățire medie față de momentul inițial						
Luna 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)
Luna 12	0,96 (n=254)	0,76 (n=251)	0,66*** (n=422)	0,37 (n=212)	NA ^e	NA ^e
Procentul pacienților cu o îmbunătățire clinică semnificativă ^d						
Luna 6	72% [†]	63%	61%***	45%	47%***	23%
Luna 12	72% [†]	62%	64%***	39%	NA ^e	NA ^e

*** p < 0,001, abatacept comparativ cu placebo.

† p < 0,05, abatacept plus MTX comparativ cu MTX plus placebo

^a Doză fixă de aproximativ 10 mg/kg (vezi pct. 4.2)^b Administrarea concomitentă a MAMB a inclus una sau mai multe din următoarele: metotrexat, clorochină/hidroxiclорochină, sulfasalazină, leflunomidă, azatioprină, aur și anakină.^c Chestionar de Evaluare a Sănătății; 0 = excelent, 3 = foarte rău; 20 întrebări; 8 categorii: îmbrăcatul și îngrijirea, ridicatul din pat, mâncatul, mersul, igiena, capacitatea de a atinge, de a apuca și activitățile.^d Scăderea în HAQ-DI cu ≥ 0,3 unități față de ziua 0.^e După 6 luni, pacienții au avut oportunitatea de a intra într-un studiu deschis.

În Studiul II, dintre pacienții cu îmbunătățire clinică semnificativă la luna 12, 88% au menținut răspunsul și în luna 18, iar 85% au menținut răspunsul în luna 24. Pe durata perioadelor deschise în Studiile I, II, III și VI, îmbunătățirea funcției fizice a fost menținută timp de 7 ani, 5 ani, 5 ani și, respectiv, 2 ani.

În Studiul SC-III, proporția subiecților cu răspuns HAQ ca măsură de îmbunătățire semnificativă clinic a funcției fizice (reducere față de valoarea inițială a scorului HAQ-D1 ≥ 0,3) a fost mai mare la grupul tratat cu abatacept + MTX comparativ cu grupul tratat cu MTX în Luna 12 (65,5% respectiv 44,0%; diferența de tratament comparativ cu grupul tratat cu MTX de 21,6% [ÎI 95%: 8,3; 34,9]).

Rezultate cu privire la starea de sănătate și calitatea vieții

Calitatea vieții asociată sănătății a fost evaluată prin chestionarul SF-36 la 6 luni în Studiile I, II și III și la 12 luni în Studiile I și II. În aceste studii, au fost observate îmbunătățiri semnificative din punct de vedere clinic și statistic la grupul tratat cu abatacept comparativ cu grupul la care s-a administrat placebo în toate cele 8 domenii ale SF-36 (4 domenii fizice: funcția fizică, rolul fizic, dureri ale corpului, starea generală de sănătate și 4 domenii mintale: vitalitate, funcție socială, rol emoțional, sănătate mintală), precum și Sumarul Componentei Fizice (SCF) și Sumarul Componentei Mentale (SCM). În studiul VI, îmbunătățirea a fost observată la 12 luni în grupul tratat cu abatacept plus metotrexat comparativ cu grupul la care s-a administrat metotrexat plus placebo atât pentru SCF cât și pentru SCM și a fost menținută timp de 2 ani.

Studiul VII: Siguranța administrării abatacept la pacienți la care a existat sau nu o perioadă de eliminare a tratamentului anterior cu un inhibitor al TNF

Un studiu cu abatacept administrat intravenos în manieră deschisă suplimentar terapiei nebiologice de fond cu MAMB a fost efectuat la pacienți cu PAR activă cu răspuns inadecvat la tratamentul anterior (perioadă de eliminare de cel puțin 2 luni; n=449) sau curent (fără perioadă de eliminare; n=597) cu medicament inhibitor al TNF (Studiul VII). Rezultatul primar - incidența EA, EAG și a întreruperilor cauzate de EA pe durata a 6 luni de tratament, precum și frecvența infecțiilor grave - a fost similar între pacienții tratați anterior sau curent cu un inhibitor al TNF în momentul includerii în studiu.

Agenția Europeană pentru Medicamente a suspendat temporar obligația de depunere a rezultatelor studiilor efectuate cu ORENCIA administrat subcutanat la una sau mai multe subgrupe de copii și adolescenți în artrita cronică idiopatică (incluzând poliartrită reumatoidă, spondilita anchilozantă, artrita psoriazică și artrita idiopatică juvenilă) (vezi pct. 4.2 pentru informații privind utilizarea la copii și adolescenți).

Studiul SC I: Sub studiul stilou injector (pen) preumplut (ClickJect)

Pacienții (n=117) din sub studiul care reprezintă extensia deschisă a studiului SC I, cărora li s-a administrat subcutanat, pentru cel puțin 4 luni, abatacept 125 mg prin intermediul seringii preumplute, au fost apoi trecuți la tratamentul cu administrare săptămânală de abatacept 125 mg s.c. prin intermediul stiloului injector (pen-ului) preumplut, pentru o perioadă de 12 săptămâni. Media geometrică ajustată a abataceptului la starea de echilibru a concentrație (C_{min}), a fost de 25,3 $\mu\text{g/ml}$ pentru administrarea subcutanată cu stiloul injector (pen-ul) preumplut și 27,8 $\mu\text{g/ml}$ pentru administrarea subcutanată cu seringă preumplută, având un raport de 0,91 [ÎI 90%: 0,83, 1,00]. În timpul celor 12 săptămâni de sub studiu cu administrare prin intermediul stiloului injector (pen-ului) preumplut, nu s-au raportat decese sau de EAG înrudite. 3 pacienți au prezentat EAG (infecție post-operatorie la nivelul plăgii, gripă H1N1 și fiecare pacient a prezentat ischemie miocardică) care nu au fost considerate ca având legătură cu studiul medicamentului. În această perioadă au fost 6 întreruperi de tratament, doar una dintre ele a fost ca urmare a unei EA (EAG determinat de infecție post-operatorie la nivelul plăgii). Doi pacienți (2/117, 1,7%) folosind subcutanat (s.c.) stiloul injector (pen-ul) preumplut au prezentat reacții locale la locul injectării.

5.2 Proprietăți farmacocinetice

Media geometrică estimată (interval de încredere 90%) pentru biodisponibilitatea abatacept după administrarea subcutanată comparativ cu administrarea intravenoasă este 78,6% (64,7%, 95,6%). Valoarea medie (intervalul) pentru C_{min} și C_{max} la starea de echilibru observată după 85 zile de tratament a fost de 32,5 mcg/ml (6,6 până la 113,8 mcg/ml) și, respectiv, 48,1 mcg/ml (9,8 până la 132,4 mcg/ml). Estimările medii pentru clearance-ul sistemic (0,28 ml/oră/kg), volumul de distribuție (0,11 l/kg) și timpul de înjumătățire plasmatică terminal (14,3 zile) au fost comparabile între administrarea subcutanată și cea intravenoasă.

A fost efectuat un singur studiu pentru a determina efectul utilizării monoterapiei cu abatacept asupra imunogenității după administrare subcutanată fără o încărcare intravenoasă. Atunci când doza de încărcare intravenoasă nu a fost administrată, o concentrație minimă medie de 12,6 mcg/ml a fost atinsă după 2 săptămâni de administrare. Eficacitatea răspunsului de-a lungul timpului a apărut în

concordanță cu studiile care au inclus o doză de încărcare intravenoasă; cu toate acestea, efectul neîncărcării intravenoase asupra debutului eficacității nu a fost oficial studiat.

În concordanță cu datele legate de administrarea intravenoasă, analizele de farmacocinetică populațională pentru abatacept administrat subcutanat la pacienți cu PAR au relevat că a existat o tendință de creștere a clearance-ului abatacept odată cu creșterea ponderală. Vârsta și sexul (când s-au făcut corecții pentru greutatea corporală) nu au influențat clearance-ul aparent. Administrarea concomitentă de MTX, AINS, corticosteroizi și medicamentele inhibitoare ale TNF nu a influențat clearance-ul aparent al abatacept.

5.3 Date preclinice de siguranță

Nu s-a observat mutagenitate ori clastogenitate la abatacept într-o serie de studii *in vitro*. Într-un studiu privind carcinogenitatea efectuat la șoareci, s-au produs creșteri ale incidenței de apariție a limfoamelor maligne și tumorilor glandelor mamare (la femele). Incidența crescută a limfoamelor și tumorilor mamare observate la șoarecii tratați cu abatacept poate fi asociată cu controlul scăzut al virusului leucemiei murine și, respectiv, virusul tumorii mamare la șoareci în prezența imunomodulării de lungă durată. Într-un studiu de toxicitate cu durata de un an efectuat la maimuțele cynomolgus, abatacept nu a fost asociat cu o toxicitate semnificativă. Efectele farmacologice reversibile au constat în scăderi minime tranzitorii ale IgG seric și depleție limfoidă minimă până la severă a celulelor germinative din splină și/sau ganglioni limfatici. Nu s-au observat dovezi ale limfoamelor sau modificărilor morfologice preneoplazice în pofida prezenței unui virus, limfocriptovirus, ce este cunoscut a cauza astfel de leziuni la maimuțele cu imunosupresie, pe durata studiului. Relevanța acestor rezultate în utilizarea clinică a abatacept nu este cunoscută.

La șobolani, abatacept nu a prezentat reacții adverse asupra fertilității masculilor sau femelelor. S-au desfășurat studii de dezvoltare embrion-fetală la șoareci, șobolani și iepuri cărora li s-au administrat doze de 20 ori până la 30 de ori mai mari decât doza recomandată la om de 10 mg/kg și nu s-au observat reacții adverse la pui. La șobolani și iepuri, expunerea la abatacept a fost de până la 29 de ori mai mare decât cea obținută în cazul administrării la om a dozei de 10 mg/kg, expunerea fiind bazată pe ASC. La șobolani și iepuri s-a demonstrat că abatacept traversează bariera hematoplacentară. Într-un studiu de dezvoltare pre- și postnatală efectuat la șobolani, nu s-au constatat efecte nedorite asupra puilor ale căror mame au fost tratate cu abatacept la doze de până la 45 mg/kg, reprezentând o expunere de 3 ori mai mare decât cea obținută în cazul administrării la om a dozei de 10 mg/kg, expunerea fiind bazată pe ASC. La o doză de 200 mg/kg, reprezentând o expunere de 11 ori mai mare decât cea obținută în cazul administrării la om a dozei de 10 mg/kg, bazată pe ASC, s-au observat modificări limitate ale funcției imunitare (o creștere de 9 ori a valorii medii a răspunsului anticorpilor dependenți de celula T la puii femele și inflamația tiroidei la 1 pui femelă provenind dintr-un lot care a inclus 10 pui masculi și 10 pui femele evaluați cu această doză).

Studii non-clinice relevante pentru administrarea la copii și adolescenți

Studiile la șobolani expuși la abatacept au arătat anomalii ale sistemului imunitar, inclusiv o incidență scăzută a infecțiilor cauzatoare de deces (șobolani tineri). În plus, inflamația tiroidei și a pancreasului au fost frecvent observate, atât la șobolani tineri cât și la cei adulți expuși la abatacept. Șobolani tineri par a fi mai sensibili la inflamația limfocitară a tiroidei. Studiile efectuate la șoareci adulți și la maimuțe adulte nu au demonstrat rezultate similare. Probabil că susceptibilitatea crescută la infecții oportuniste observată la șobolani tineri este asociată cu expunerea la abatacept înainte apariției răspunsului mediat de limfocitele T cu memorie. Relevanța acestor rezultate pentru subiecții umani cu vârsta peste 6 ani nu este cunoscută.

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

Zaharoză
Poloxamer 188

Dihidrogenofosfat de sodiu monohidrat
Fosfat disodic anhidru
Apă pentru preparate injectabile

6.2 Incompatibilități

În absența studiilor de compatibilitate, acest medicament nu trebuie amestecat cu alte medicamente.

6.3 Perioada de valabilitate

2 ani

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

A se păstra la frigider (2°C - 8°C). A nu se congela.
A se păstra în ambalajul original pentru a fi protejat de lumină.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

Seringă preumplută cu capacitatea de un ml (sticlă de tip 1) într-un stilou injector (pen) preumplut ClickJect. Seringa din sticlă de tip 1 are un dop filmat și ac fix din oțel inoxidabil acoperit cu un scut rigid.

Cutie cu 4 pen-uri preumplute și ambalaje multiple ce conțin 12 stilouri injectoare (pen-uri) preumplute (3 cutii a câte 4).

Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate.

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor și alte instrucțiuni de manipulare

Acest medicament este destinat unei singure utilizări. După scoaterea stiloului injector (pen-ului) preumplut din frigider, acestuia trebuie să i se permită să ajungă la temperatura camerei așteptând 30 minute înainte de a injecta ORENCIA. Stiloul injector (pen-ul) nu trebuie agitat.

Orice medicament neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG
Uxbridge Business Park
Sanderson Road
Uxbridge UB8 1DH
Marea Britanie

8. NUMERELE AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/07/389/011-012

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Data primei autorizări: 21 mai 2007

Data ultimei reînnoiri a autorizației: 21 mai 2012

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru Medicamente <http://www.ema.europa.eu>.

ANEXA II

- A. FABRICANTUL SUBSTANȚEI BIOLOGIC ACTIVE ȘI FABRICANTUL RESPONSABIL PENTRU ELIBERAREA SERIEI**
- B. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND FURNIZAREA ȘI UTILIZAREA**
- C. ALTE CONDIȚII ȘI CERINȚE ALE AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**
- D. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND UTILIZAREA SIGURĂ ȘI EFICACE A MEDICAMENTULUI**

A. FABRICANTUL SUBSTANȚEI BIOLOGIC ACTIVE ȘI FABRICANTUL RESPONSABIL PENTRU ELIBERAREA SERIEI

Numele și adresa fabricanților substanței biologice active

Lonza Biologics Inc.
101 International Drive
Portsmouth, NH 03801-2815
SUA

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

Numele și adresa fabricantului responsabil pentru eliberarea seriei

Bristol-Myers Squibb S.R.L.
Contrada Fontana del Ceraso
03012 Anagni
Italia

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

Prospectul tipărit al medicamentului trebuie să menționeze numele și adresa fabricantului responsabil pentru eliberarea seriei respective.

B. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND FURNIZAREA ȘI UTILIZAREA

Medicament eliberat pe bază de prescripție medicală restrictivă (vezi Anexa I: Rezumatul caracteristicilor produsului, pct. 4.2).

C. ALTE CONDIȚII ȘI CERINȚE ALE AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

• **Rapoartele periodice actualizate privind siguranța**

Cerințele pentru depunerea rapoartelor periodice actualizate privind siguranța pentru acest medicament sunt prezentate în lista de date de referință și frecvențe de transmitere la nivelul Uniunii (lista EURD) menționată la articolul 107c alineatul (7) din Directiva 2001/83/CE și orice actualizări ulterioare ale acesteia publicată pe portalul web european privind medicamentele.

D. CONDIȚII SAU RESTRICȚII CU PRIVIRE LA UTILIZAREA SIGURĂ ȘI EFICACE A MEDICAMENTULUI

• **Planul de management al riscului (PMR)**

DAPP se angajează să efectueze activitățile și intervențiile de farmacovigilență necesare detaliate în PMR-ul aprobat și prezentat în modulul 1.8.2 al autorizației de punere pe piață și orice actualizări ulterioare aprobate ale PMR-ului.

O versiune actualizată a PMR trebuie depusă:

- la cererea Agenției Europene pentru Medicamente;

- la modificarea sistemului de management al riscului, în special ca urmare a primirii de informații noi care pot duce la o schimbare semnificativă în raportul beneficiu/risc sau ca urmare a atingerii unui obiectiv important (de farmacovigilență sau de reducere la minimum a riscului).
- **Măsuri suplimentare de reducere la minimum a riscului**

DAPP trebuie să furnizeze pacientului în fiecare ambalaj cardul de atenționare, al cărui text este inclus în Anexa III.

ANEXA III
ETICHETAREA ȘI PROSPECTUL

A. ETICHETAREA

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR

CUTIE DIN CARTON CU 1, FLACON (INCLUZÂND CHENARUL ALBASTRU)

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

ORENCIA 250 mg pulbere pentru concentrat pentru soluție perfuzabilă
abatacept

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(LOR) ACTIVE

Fiecare flacon conține abatacept 250 mg.

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

Excipienți: maltoză, dihidrogenofosfat de sodiu monohidrat și clorură de sodiu

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

Pulbere pentru concentrat pentru soluție perfuzabilă

1 flacon
1 seringă din material non-siliconic

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

Pentru administrare intravenoasă după reconstituire și diluare.
A se citi prospectul înainte de reconstituire și utilizare.
Pentru o singură utilizare.
Utilizați pentru reconstituire seringă din material non-siliconic de unică folosință inclusă în ambalaj.

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)

8. DATA DE EXPIRARE

EXP

A se citi prospectul pentru perioada de valabilitate a produsului reconstituit.

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

A se păstra la frigider.

A se păstra în ambalajul original pentru a fi protejat de lumină.

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL

Aruncați soluția rămasă nefolosită.

11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG
Uxbridge Business Park
Sanderson Road
Uxbridge UB8 1DH
Marea Britanie

12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/07/389/001 1 flacon și 1 seringă din material non-siliconic

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE

Medicament eliberat pe bază de prescripție medicală.

15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE

Administrare intravenoasă

16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE

Justificare acceptată pentru neinclusiunea informației în Braille.

17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL

Cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic.

18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE

PC:

SN:

NN:

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR

CUTII DIN CARTON CU 2 ȘI 3 FLACOANE, COMPONENTĂ A AMBALAJULUI MULTIPLU (INCLUZÂND CHENARUL ALBASTRU)

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

ORENCIA 250 mg pulbere pentru concentrat pentru soluție perfuzabilă abatacept

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(LOR) ACTIVE

Fiecare flacon conține abatacept 250 mg.

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

Excipienți: maltoză, dihidrogenofosfat de sodiu monohidrat și clorură de sodiu

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

Pulbere pentru concentrat pentru soluție perfuzabilă

Ambalaj multiplu: 2 flacoane și 2 seringi din material non-siliconic (2 cutii a câte 1)

Ambalaj multiplu: 3 flacoane și 3 seringi din material non-siliconic (3 cutii a câte 1)

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

Pentru administrare intravenoasă după reconstituire și diluare.

A se citi prospectul înainte de reconstituire și utilizare.

Pentru o singură utilizare.

Utilizați pentru reconstituire seringă din material non-siliconic de unică folosință inclusă în ambalaj.

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)

8. DATA DE EXPIRARE

EXP

A se citi prospectul pentru perioada de valabilitate a produsului reconstituit.

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

A se păstra la frigider.

A se păstra în ambalajul original pentru a fi protejat de lumină.

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL

Aruncați soluția rămasă nefolosită.

11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG
Uxbridge Business Park
Sanderson Road
Uxbridge UB8 1DH
Marea Britanie

12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/07/389/002 2 flacoane și 2 seringi din material non-siliconic (2 cutii a câte 1)

EU/1/07/389/003 3 flacoane și 3 seringi din material non-siliconic (3 cutii a câte 1)

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE

Medicament eliberat pe bază de prescripție medicală.

15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE

Administrare intravenoasă

16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE

Justificare acceptată pentru neinclusiunea informației în Braille.

17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL

Cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic.

18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE

PC:
SN:
NN:

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR

CUTIE DIN CARTON CU 1 FLACON CA AMBALAJ INTERMEDIAR COMPONENTĂ A AMBALAJULUI MULTIPLU (FĂRĂ CHENARUL ALBASTRU)

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

ORENCIA 250 mg pulbere pentru concentrat pentru soluție perfuzabilă abatacept

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(LOR) ACTIVE

Fiecare flacon conține abatacept 250 mg.

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

Excipienți: maltoză, dihidrogenofosfat de sodiu monohidrat și clorură de sodiu

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

Pulbere pentru concentrat pentru soluție perfuzabilă

1 flacon

1 seringă din material non-siliconic

Componentă a unui ambalaj multiplu, nu poate fi comercializată separat.

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

Pentru administrare intravenoasă după reconstituire și diluare.

A se citi prospectul înainte de reconstituire și utilizare.

Pentru o singură utilizare.

Utilizați pentru reconstituire seringă din material non-siliconic de unică folosință inclusă în ambalaj.

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)

8. DATA DE EXPIRARE

EXP

A se citi prospectul pentru perioada de valabilitate a medicamentului reconstituit.

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

A se păstra la frigider.

A se păstra în ambalajul original pentru a fi protejat de lumină.

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL

Aruncați soluția rămasă nefolosită.

11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG
Uxbridge Business Park
Sanderson Road
Uxbridge UB8 1DH
Marea Britanie

12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/07/389/002 2 flacoane și 2 seringi din material non-siliconic (2 cutii a câte 1)

EU/1/07/389/003 3 flacoane și 3 seringi din material non-siliconic (3 cutii a câte 1)

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE

Medicament eliberat pe bază de prescripție medicală.

15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE

Administrare intravenoasă

16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE

Justificare acceptată pentru neinclusiunea informației în Braille.

MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJELE PRIMARE MICI

ETICHETA FLACONULUI

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI ȘI CALEA DE ADMINISTRARE

ORENCIA 250 mg pulbere pentru concentrat pentru soluție perfuzabilă
abatacept
Administrare intravenoasă

2. MODUL DE ADMINISTRARE

3. DATA DE EXPIRARE

EXP

4. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

5. CONȚINUTUL PE MASĂ, VOLUM SAU UNITATE DE DOZĂ

6. ALTE INFORMAȚII

Utilizați pentru reconstituire seringă din material non-siliconic de unică folosință inclusă în ambalaj.

Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR

CUTII DIN CARTON CU 1 ȘI 4 SERINGI PREUMPLUTE (INCLUZÂND CHENARUL ALBASTRU)

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

ORENCIA 125 mg soluție injectabilă în seringă preumplută abatacept

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(LOR) ACTIVE

O seringă preumplută conține abatacept 125 mg într-un ml.

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

Excipienți: zaharoză, poloxamer 188, dihidrogenofosfat de sodiu monohidrat, fosfat disodic anhidru și apă pentru preparate injectabile.

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

Soluție injectabilă în seringă preumplută

1 seringă preumplută

4 seringi preumplute

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

Administrare subcutanată.
A se citi prospectul înainte de utilizare.

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)

8. DATA DE EXPIRARE

EXP

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

A se păstra la frigider.
A nu se congela.
A se păstra în ambalajul original pentru a fi protejat de lumină.

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL

11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG
Uxbridge Business Park
Sanderson Road
Uxbridge UB8 1DH
Marea Britanie

12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/07/389/004 1 seringă preumplută
EU/1/07/389/005 4 seringi preumplute

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE

Medicament eliberat pe bază de prescripție medicală.

15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE

16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE

ORENCIA 125 mg.

17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL

Cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic.

18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE

PC:
SN:
NN:

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR

CUTIE DIN CARTON CU 12 SERINGI PREUMPLUTE COMPONENTĂ A AMBALAJULUI MULTIPLU (INCLUZÂND CHENARUL ALBASTRU)

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

ORENCIA 125 mg soluție injectabilă în seringă preumplută abatacept

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(LOR) ACTIVE

O seringă preumplută conține abatacept 125 mg într-un ml.

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

Excipienți: zaharoză, poloxamer 188, dihidrogenofosfat de sodiu monohidrat, fosfat disodic anhidru și apă pentru preparate injectabile.

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

Soluție injectabilă în seringă preumplută

Ambalaj multiplu: 12 seringi preumplute (3 cutii a câte 4)

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

Administrare subcutanată.
A se citi prospectul înainte de utilizare.

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)

8. DATA DE EXPIRARE

EXP

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

A se păstra la frigider.
A nu se congela.
A se păstra în ambalajul original pentru a fi protejat de lumină.

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL

11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG
Uxbridge Business Park
Sanderson Road
Uxbridge UB8 1DH
Marea Britanie

12. NUMĂRUL(E) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/07/389/006 12 seringi preumplute (3 cutii a câte 4)

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE

Medicament eliberat pe bază de prescripție medicală.

15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE

16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE

ORENCIA 125 mg.

17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL

Cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic.

18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE

PC:
SN:
NN:

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR

CUTIE DIN CARTON CU 4 SERINGI PREUMPLUTE CA AMBALAJ INTERMEDIAR, COMPONENTĂ A AMBALAJULUI MULTIPLU (FĂRĂ CHENARUL ALBASTRU)

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

ORENCIA 125 mg soluție injectabilă în seringă preumplută abatacept

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(LOR) ACTIVE

O seringă preumplută conține abatacept 125 mg într-un ml.

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

Excipienți: zaharoză, poloxamer 188, dihidrogenofosfat de sodiu monohidrat, fosfat disodic anhidru și apă pentru preparate injectabile.

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

Soluție injectabilă în seringă preumplută

4 seringi preumplute

Componentă a unui ambalaj multiplu, nu poate fi comercializată separat.

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

Administrare subcutanată.
A se citi prospectul înainte de utilizare.

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)

8. DATA DE EXPIRARE

EXP

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

A se păstra la frigider.

A nu se congela.

A se păstra în ambalajul original pentru a fi protejat de lumină.

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL

11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG
Uxbridge Business Park
Sanderson Road
Uxbridge UB8 1DH
Marea Britanie

12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/07/389/006 12 seringi preumplute (3 cutii a câte 4)

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE

Medicament eliberat pe bază de prescripție medicală.

15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE

16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE

ORENCIA 125 mg

MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJELE PRIMARE MICI

ETICHETA SERINGII

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI ȘI CALEA DE ADMINISTRARE

ORENCIA 125 mg injecție
abatacept
s.c.

2. MODUL DE ADMINISTRARE

3. DATA DE EXPIRARE

EXP

4. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

5. CONȚINUTUL PE MASĂ, VOLUM SAU UNITATE DE DOZĂ

6. ALTE INFORMAȚII

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR

**CUTIE DIN CARTON CU 1, 3 AND 4 SERINGI PREUMPLUTE CU AC CU GARDĂ
(INCLUZÂND CHENARUL ALBASTRU)**

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

ORENCIA 125 mg soluție injectabilă în seringă preumplută
abatacept

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(LOR) ACTIVE

O seringă preumplută conține abatacept 125 mg într-un ml.

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

Excipienți: zaharoză, poloxamer 188, dihidrogenofosfat de sodiu monohidrat, fosfat disodic anhidru și apă pentru preparate injectabile.

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

Soluție injectabilă în seringă preumplută

1 seringă preumplută cu ac cu gardă

3 seringi preumplute cu ac cu gardă

4 seringi preumplute cu ac cu gardă

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

Administrare subcutanată.
A se citi prospectul înainte de utilizare.

**6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE
PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR**

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)

8. DATA DE EXPIRARE

EXP

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

A se păstra la frigider.

A nu se congela.

A se păstra în ambalajul original pentru a fi protejat de lumină.

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL**11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG

Uxbridge Business Park

Sanderson Road

Uxbridge UB8 1DH

Marea Britanie

12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/07/389/007 1 seringă preumplută cu ac cu gardă

EU/1/07/389/008 4 seringi preumplute cu ac cu gardă

EU/1/07/389/010 3 seringi preumplute cu ac cu gardă

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE

Medicament eliberat pe bază de prescripție medicală.

15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE**16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE**

ORENCIA 125 mg

17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL

Cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic.

18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE

PC:

SN:

NN:

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR

**CUTIE DIN CARTON CU 12 SERINGI PREUMPLUTE CU AC CU GARDĂ,
COMPONENTĂ A AMBALAJULUI MULTIPLU (INCLUZÂND CHENARUL ALBASTRU)**

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

ORENCIA 125 mg soluție injectabilă în seringă preumplută
abatacept

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(LOR) ACTIVE

O seringă preumplută conține abatacept 125 mg într-un ml.

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

Excipienți: zaharoză, poloxamer 188, dihidrogenofosfat de sodiu monohidrat, fosfat disodic anhidru și apă pentru preparate injectabile.

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

Soluție injectabilă în seringă preumplută

Ambalaj multiplu: 12 seringi preumplute cu ac cu gardă (3 cutii a câte 4)

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

Administrare subcutanată.
A se citi prospectul înainte de utilizare.

**6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE
PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR**

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)

8. DATA DE EXPIRARE

EXP

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

A se păstra la frigider.
A nu se congela.

A se păstra în ambalajul original pentru a fi protejat de lumină.

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL

11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG
Uxbridge Business Park
Sanderson Road
Uxbridge UB8 1DH
Marea Britanie

12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/07/389/009 12 seringi preumplute cu ac cu gardă (3 cutii a câte 4)

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE

Medicament eliberat pe bază de prescripție medicală.

15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE

16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE

ORENCIA 125 mg

17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL

Cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic.

18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE

PC:
SN:
NN:

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR

CUTIE DIN CARTON CU 4 SERINGI PREUMPLUTE CU AC CU GARDĂ CA AMBALAJ INTERMEDIAR, COMPONENTĂ A AMBALAJULUI MULTIPLU (FĂRĂ CHENARUL ALBASTRU)

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

ORENCIA 125 mg soluție injectabilă în seringă preumplută abatacept

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(LOR) ACTIVE

O seringă preumplută conține abatacept 125 mg într-un ml.

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

Excipienți: zaharoză, poloxamer 188, dihidrogenofosfat de sodiu monohidrat, fosfat disodic anhidru și apă pentru preparate injectabile.

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

Soluție injectabilă în seringă preumplută

4 seringi preumplute cu ac cu gardă

Componentă a unui ambalaj multiplu, nu poate fi comercializată separat.

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

Administrare subcutanată.

A se citi prospectul înainte de utilizare.

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)

8. DATA DE EXPIRARE

EXP

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

A se păstra la frigider.

A nu se congela.

A se păstra în ambalajul original pentru a fi protejat de lumină.

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL**11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG

Uxbridge Business Park

Sanderson Road

Uxbridge UB8 1DH

Marea Britanie

12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/07/389/009 12 seringi preumplute cu ac cu gardă (3 cutii a câte 4)

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE

Medicament eliberat pe bază de prescripție medicală.

15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE**16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE**

ORENCIA 125 mg

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR

**CUTIE DIN CARTON CU 4 STILOURI INJECTORE (PEN-URI) PREUMPLUTE
(INCLUZÂND CHENARUL ALBASTRU)**

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

ORENCIA 125 mg soluție injectabilă în stilou injector (pen) preumplut
abatacept

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(LOR) ACTIVE

Un stilou injector (pen) preumplut conține abatacept 125 mg într-un ml.

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

Excipienți: zaharoză, poloxamer 188, dihidrogenofosfat de sodiu monohidrat, fosfat disodic anhidru și apă pentru preparate injectabile.

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

Soluție injectabilă în stilou injector (pen) preumplut (ClickJect)

4 stilouri injectoare (pen-uri) preumplute ClickJect

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

Administrare subcutanată.
A se citi prospectul înainte de utilizare.

**6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE
PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR**

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)

8. DATA DE EXPIRARE

EXP

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

A se păstra la frigider.
A nu se congela.

A se păstra în ambalajul original pentru a fi protejat de lumină.

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL

11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG
Uxbridge Business Park
Sanderson Road
Uxbridge UB8 1DH
Marea Britanie

12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/07/389/011 4 stilouri injectoare (pen-uri) preumplute (ClickJect)

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE

Medicament eliberat pe bază de prescripție medicală.

15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE

16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE

ORENCIA 125 mg.

17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL

Cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic.

18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE

PC:
SN:
NN:

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR

CUTIE DIN CARTON CU 12 STILOURI INJECTOARE (PEN-URI) PREUMPLUTE, COMPONENTĂ A AMBALAJULUI MULTIPLU(INCLUZÂND CHENARUL ALBASTRU)

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

ORENCIA 125 mg soluție injectabilă stilou injector (pen) preumplut abatacept

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(LOR) ACTIVE

Un stilou injector (pen) preumplut conține abatacept 125 mg într-un ml.

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

Excipienți: zaharoză, poloxamer 188, dihidrogenofosfat de sodiu monohidrat, fosfat disodic anhidru și apă pentru preparate injectabile.

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

Soluție injectabilă în stilou injector (pen) preumplut (ClickJect)

Ambalaj multiplu: 12 stilouri injectoare (pen-uri) preumplute ClickJect (3 cutii a câte 4)

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

Administrare subcutanată.
A se citi prospectul înainte de utilizare.

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)

8. DATA DE EXPIRARE

EXP

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

A se păstra la frigider.
A nu se congela.
A se păstra în ambalajul original pentru a fi protejat de lumină.

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL

11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG
Uxbridge Business Park
Sanderson Road
Uxbridge UB8 1DH
Marea Britanie

12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/07/389/012 12 stilouri injectore (pen-uri) preumplute ClickJect (3 cutii a câte 4)

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE

Medicament eliberat pe bază de prescripție medicală.

15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE

16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE

ORENCIA 125 mg.

17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL

Cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic.

18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE

PC:
SN:
NN:

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR

CUTIE DIN CARTON CU 4 STILOURI INJECTORE (PEN-URI) PREUMPLUTE CA AMBALAJ INTERMEDIAR, COMPONENTĂ A AMBALAJULUI MULTIPLU (FĂRĂ CHENARUL ALBASTRU)

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

ORENCIA 125 mg soluție injectabilă în stilou injector (pen) preumplut abatacept

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(LOR) ACTIVE

Un stilou injector (pen) preumplut conține abatacept 125 mg într-un ml.

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

Excipienți: zaharoză, poloxamer 188, dihidrogenofosfat de sodiu monohidrat, fosfat disodic anhidru și apă pentru preparate injectabile.

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

Soluție injectabilă în stilou injector (pen) preumplut (ClickJect)

4 stilouri injectoare (pen-uri) preumplute ClickJect

Componentă a unui ambalaj multiplu, nu poate fi comercializată separat.

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

Administrare subcutanată.
A se citi prospectul înainte de utilizare.

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)

8. DATA DE EXPIRARE

EXP

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

A se păstra la frigider.

A nu se congela.

A se păstra în ambalajul original pentru a fi protejat de lumină.

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL**11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG

Uxbridge Business Park

Sanderson Road

Uxbridge UB8 1DH

Marea Britanie

12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/07/389/012 12 stilouri injectoare (pen-uri) preumplute ClickJect (3 cutii a câte 4)

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE

Medicament eliberat pe bază de prescripție medicală.

15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE**16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE**

ORENCIA 125 mg

MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJELE PRIMARE MICI

ETICHETA STILOULUI INJECTOR (PEN-ULUI) PREUMPLUT

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI ȘI CALEA DE ADMINISTRARE

ORENCIA 125 mg injecție
abatacept
Administrare subcutanată

2. MODUL DE ADMINISTRARE

3. DATA DE EXPIRARE

EXP

4. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

5. CONȚINUTUL PE MASĂ, VOLUM SAU UNITATE DE DOZĂ

6. ALTE INFORMAȚII

ORENCIA i.v. TEXTUL CARDULUI DE ATENȚIONARE PENTRU PACIENT

<p><u>Card ORENCIA de Atenționare pentru Pacient</u></p> <p>Acest card de atenționare conține informații importante referitoare la siguranță pe care trebuie să le știți înainte de a vi se administra ORENCIA și în timpul tratamentului cu ORENCIA.</p> <ul style="list-style-type: none">• Arătați acest card oricărui medic implicat în tratamentul dumneavoastră. <p>Infecții</p> <p>ORENCIA crește riscul de apariție a infecțiilor.</p> <ul style="list-style-type: none">- Nu trebuie să fiți tratat cu ORENCIA dacă aveți o infecție severă.- Trebuie să fiți testat pentru anumite infecții înainte de tratamentul cu ORENCIA. <p>Tuberculoza (tbc): trebuie să fiți testat pentru tbc înainte de tratamentul cu ORENCIA. Este foarte important să spuneți medicului dumneavoastră dacă ați avut vreodată tbc sau dacă ați fost în contact apropiat cu cineva care a avut tbc.</p> <p>Hepatită: terapia anti-reumatică a fost asociată cu reactivarea hepatitei B. În conformitate cu ghidurile publicate, trebuie să fiți testat pentru hepatită virală.</p>	<p>Infecții</p> <ul style="list-style-type: none">- Dacă aveți simptome care semnifică o infecție, cum sunt febră, tuse persistentă, scădere în greutate sau neatenție, trebuie să solicitați imediat îngrijire medicală. <p>Reacții alergice</p> <p>Reacții alergice pot să apară după administrarea ORENCIA. Dacă prezentați simptome cum sunt apăsare în zona pieptului, respirație șuierătoare, amețeli severe sau stare de confuzie, trebuie să solicitați imediat îngrijire medicală.</p> <p>Date referitoare la tratamentul cu ORENCIA:</p> <p>Start: _____</p> <p>Cel mai recent: _____</p> <ul style="list-style-type: none">• Vezi prospectul ORENCIA pentru mai multe informații.• Vă rugăm să vă asigurați că la fiecare vizită la medic, aveți cu dumneavoastră o listă cu toate medicamentele pe care le luați, dacă este cazul. <p>Numele pacientului: _____</p> <p>Numele medicului: _____</p> <p>Telefonul medicului: _____</p> <p>Păstrați acest card timp de 3 luni de la administrarea ultimei doze de ORENCIA, deoarece reacțiile adverse pot să apară la mult timp după ce vi s-a administrat ultima doză de ORENCIA.</p> <p>ORENCIA nu trebuie utilizat la femeile gravide decât dacă este absolut necesar. Dacă vi s-a administrat ORENCIA în timp ce ați fost gravidă, este important să vă informați personalul de îngrijire a sănătății copilului dumneavoastră înainte ca orice vaccin să fie administrat copilului dumneavoastră. Timp de 14 săptămâni de la ultima administrare</p>
------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

	ORENCIA, copilul dumneavoastră poate avea risc de infecție severă, determinată de "vaccinuri vii".
--	----------------------------------------------------------------------------------------------------

ORENCIA s.c. TEXTUL CARDULUI DE ATENȚIONARE PENTRU PACIENT

<p><u>Card ORENCIA de Atenționare pentru Pacient</u></p> <p>Acest card de atenționare conține informații importante referitoare la siguranță pe care trebuie să le știți înainte de a vi se administra ORENCIA și în timpul tratamentului cu ORENCIA.</p> <ul style="list-style-type: none">• Arătați acest card oricărui medic implicat în tratamentul dumneavoastră. <p>Infecții</p> <p>ORENCIA crește riscul de apariție a infecțiilor.</p> <ul style="list-style-type: none">- Nu trebuie să fiți tratat cu ORENCIA dacă aveți o infecție severă.- Trebuie să fiți testat pentru anumite infecții înainte de tratamentul cu ORENCIA. <p>Tuberculoza (tbc): trebuie să fiți testat pentru tbc înainte de tratamentul cu ORENCIA. Este foarte important să spuneți medicului dumneavoastră dacă ați avut vreodată tbc sau dacă ați fost în contact apropiat cu cineva care a avut tbc.</p> <p>Hepatită: terapia anti-reumatică a fost asociată cu reactivarea hepatitei B. În conformitate cu ghidurile publicate, trebuie să fiți testat pentru hepatită virală.</p>	<p>Infecții</p> <ul style="list-style-type: none">- Dacă aveți simptome care sugerează prezența unei infecții, cum sunt febră, tuse persistentă, scădere în greutate sau neatenție, trebuie să solicitați imediat îngrijire medicală. <p>Reacții alergice</p> <p>Reacții alergice pot să apară după administrarea ORENCIA. Dacă prezentați simptome cum sunt apăsare în zona pieptului, respirație șuierătoare, amețeli severe sau stare de confuzie, trebuie să solicitați imediat îngrijire medicală.</p> <p>Începerea tratamentului cu ORENCIA:</p> <hr/> <ul style="list-style-type: none">• Vezi prospectul ORENCIA pentru mai multe informații.• Vă rugăm să vă asigurați că la fiecare vizită la medic, aveți cu dumneavoastră o listă cu toate medicamentele pe care le luați, dacă este cazul. <p>Numele pacientului: _____</p> <p>Numele medicului: _____</p> <p>Telefonul medicului: _____</p> <p>Păstrați acest card timp de 3 luni de la administrarea ultimei doze de ORENCIA, deoarece reacțiile adverse pot să apară la mult timp după ce vi s-a administrat ultima doză de ORENCIA.</p> <p>ORENCIA nu trebuie utilizat la femeile gravide decât dacă este absolut necesar. Dacă vi s-a administrat ORENCIA în timp ce ați fost gravidă, este important să vă informați personalul de îngrijire a sănătății copilului dumneavoastră înainte ca orice vaccin să fie administrat copilului dumneavoastră. Timp de 14 săptămâni de la ultima administrare ORENCIA, copilul dumneavoastră poate avea risc de infecție severă, determinată de "vaccinuri vii".</p>
------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

B. PROSPECTUL

Prospect: Informații pentru pacient
ORENCIA 250 mg pulbere pentru concentrat pentru soluție perfuzabilă
abatacept

Citiți cu atenție și în întregime acest prospect înainte de a vi se administra acest medicament deoarece conține informații importante pentru dumneavoastră.

- Păstrați acest prospect. S-ar putea să fie necesar să-l recitiți.
- Dacă aveți orice întrebări suplimentare, adresați-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale.
- Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale. Acestea includ orice posibile reacții adverse nemenționate în acest prospect. Vezi pct. 4.

Ce găsiți în acest prospect:

1. Ce este ORENCIA și pentru ce se utilizează
2. Ce trebuie să știți înainte de a vi se administra ORENCIA
3. Cum se utilizează ORENCIA
4. Reacții adverse posibile
5. Cum se păstrează ORENCIA
6. Conținutul ambalajului și alte informații

1. Ce este ORENCIA și pentru ce se utilizează

ORENCIA conține substanța activă abatacept, o proteină produsă pe culturi celulare. ORENCIA duce la scăderea atacului sistemului imunitar asupra țesutului normal, prin interferența cu celulele imunitare (numite limfocite T) care contribuie la dezvoltarea poliartritei reumatoide. ORENCIA modulează selectiv activarea celulelor T implicate în răspunsul inflamator al sistemului imunitar.

ORENCIA este utilizat pentru a trata poliartrita reumatoidă la adulți. Poliartrita reumatoidă este o boală sistemică care progresează în timp și care netratată duce la consecințe grave cum sunt distrugerea articulațiilor, creșterea invalidității și afectarea activităților zilnice. În cazul persoanelor cu poliartrită reumatoidă, sistemul imunitar al organismului atacă țesuturile normale, provocând durere și umflare la nivelul articulațiilor. Aceasta poate cauza leziuni ale articulațiilor. Poliartrita reumatoidă (PAR) afectează diferit fiecare persoană în parte. La majoritatea persoanelor, simptomele articulare apar gradat, pe parcursul câtorva ani. Cu toate acestea, la unele persoane, PAR poate progresa rapid și alte persoane pot avea PAR pentru o perioadă limitată de timp și apoi intră într-o perioadă de remisiune. PAR este, de obicei, o boală cronică (de lungă durată), progresivă. Acest lucru înseamnă că boala există încă, fie că aveți sau nu simptome, chiar dacă urmați un tratament. PAR poate continua să vă deterioreze articulațiile. Prin găsirea planului de tratament potrivit pentru dumneavoastră, poate fi încetinit acest proces al bolii și acest lucru poate ajuta la reducerea pe termen lung a deteriorării articulare, a durerii și oboselii, precum și la îmbunătățirea generală a calității vieții.

ORENCIA este utilizat în tratamentul poliartritei reumatoide active moderată până la severă, în cazul în care răspunsul dumneavoastră la tratamentul cu alte medicamente modificatoare de boală sau cu o altă grupă de medicamente numită "blocante ale factorului de necroză tumorală (TNF)" este inadecvat. Se utilizează în asociere cu un medicament numit metotrexat.

ORENCIA în asociere cu metotrexat poate fi utilizată și în tratamentul poliartritei reumatoide progresive și cu activitate ridicată netratată anterior cu metotrexat.

Artrita idiopatică juvenilă poliarticulară

Artrita idiopatică juvenilă poliarticulară este o boală inflamatorie cronică, care afectează una sau mai multe articulații la copii și adolescenți.

ORENCIA se utilizează la copii și adolescenți cu vârsta cuprinsă între 6 și 17 ani, după tratamentul cu o altă grupă de medicamente denumite blocante TNF. Dacă nu răspundeți suficient de bine la aceste medicamente, vi se va administra ORENCIA și metotrexat pentru tratamentul artritei idiopatice juvenile poliarticulare pe care o aveți.

ORENCIA este utilizat pentru:

- încetinirea distrugerii articulațiilor
- îmbunătățirea funcțiilor fizice
- îmbunătățirea semnelor și simptomelor de artrită idiopatică juvenilă poliarticulară

2. Ce trebuie să știți înainte de a vi se administra ORENCIA

Nu trebuie să vi se administreze ORENCIA

- **dacă sunteți alergic** la abatacept sau la oricare dintre celelalte componente ale acestui medicament (enumerat la pct. 6).
- **dacă aveți o infecție severă sau necontrolată terapeutic**, nu începeți tratamentul cu ORENCIA. O infecție poate fi riscantă și poate produce reacții adverse grave la ORENCIA.

Atenționări și precauții

Discutați cu medicul dumneavoastră, farmacistul sau asistenta medicală:

- **dacă prezentați o reacție alergică**, cum ar fi apăsare în zona pieptului, respirație șuierătoare, amețeli sau stare de confuzie, umflare sau erupție trecătoare pe piele, **spuneți imediat medicului dumneavoastră**.
- **dacă aveți o infecție de orice fel**, inclusiv infecții de lungă durată sau localizate, dacă faceți adesea infecții sau **dacă prezentați simptome de infecție (de exemplu febră, stare generală de rău, probleme la nivelul dinților)**, este important să **spuneți medicului dumneavoastră**. ORENCIA poate scădea capacitatea organismului de a lupta împotriva infecțiilor și tratamentul vă poate face mai predispus la infecții sau poate agrava orice infecție pe care o aveți.
- **dacă ați avut tuberculoză (tbc)** sau aveți simptome de tuberculoză (tuse persistentă, scădere în greutate, apatie, febră ușoară) **spuneți medicului dumneavoastră**. Înainte de a vi se administra ORENCIA, medicul dumneavoastră vă va consulta pentru tuberculoză sau vă va face un test pe piele.
- **dacă aveți hepatită virală** spuneți medicului dumneavoastră. Înainte de a vi se administra ORENCIA, medicul dumneavoastră vă poate consulta pentru hepatită.
- **dacă aveți cancer**, medicul dumneavoastră va decide dacă vi se poate administra ORENCIA.
- **dacă recent ați făcut un vaccin** sau dacă intenționați să faceți unul, **spuneți medicului dumneavoastră**. Anumite vaccinuri nu trebuie administrate atunci când urmați tratament cu ORENCIA. **Discutați cu medicul dumneavoastră înainte de a vi se administra orice vaccin**. Se recomandă, pe cât posibil, ca pacienții cu artrită idiopatică juvenilă poliarticulară să fie la zi cu toate imunizările prevăzute de ghidurile actuale de imunizare, înainte de începerea tratamentului cu ORENCIA. Anumite vaccinări pot cauza infecții datorate vaccinului. Dacă vi s-a administrat ORENCIA pe perioada sarcinii, copilul dumneavoastră poate avea un risc crescut de infecții timp de aproximativ 14 săptămâni de la ultima doză care vi s-a administrat în timpul sarcinii. Este important să spuneți medicului copilului dumneavoastră sau altui profesionist din domeniul sănătății că vi s-a administrat ORENCIA în timpul sarcinii, astfel ei pot decide când ar trebui să primească copilul dumneavoastră un vaccin.
- **dacă utilizați un dispozitiv de monitorizare a glucozei din sânge** pentru a vă verifica valorile glucozei din sânge. ORENCIA conține maltoză, un tip de zahăr care, în cazul utilizării unor anumite tipuri de aparate de monitorizare a glucozei din sânge, vă poate determina rezultate fals crescute ale concentrației de glucoză din sânge. Medicul dumneavoastră vă poate recomanda o metodă diferită pentru a monitoriza concentrația glucozei din sânge.

Medicul dumneavoastră vă poate face, de asemenea, analize ale sângelui.

ORENCIA și persoanele vârstnice

ORENCIA poate fi administrat la persoanele cu vârsta peste 65 de ani fără nicio modificare a dozei.

Copii și adolescenți

ORENCIA nu a fost studiat la pacienți cu vârsta sub 6 ani, astfel ORENCIA nu se recomandă pentru utilizare la acest grup de pacienți.

ORENCIA împreună cu alte medicamente

Spuneți medicului dumneavoastră dacă luați, ați luat recent sau s-ar putea să luați orice alte medicamente.

ORENCIA nu trebuie administrat împreună cu medicamente biologice pentru poliartrită reumatoidă, inclusiv blocante TNF, cum sunt adalimumab, etanercept și infliximab; nu sunt suficiente dovezi pentru a recomanda administrarea cu anakinra și rituximab.

ORENCIA poate fi administrat cu alte medicamente utilizate de obicei pentru a trata poliartrita reumatoidă cum sunt steroizi sau medicamente pentru tratamentul durerii, inclusiv antiinflamatoare nesteroidiene cum sunt ibuprofen sau diclofenac.

Adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului înainte de a lua orice alte medicamente în timpul tratamentului cu ORENCIA.

Sarcina și alăptarea

Efectele ORENCIA în sarcină nu sunt cunoscute, deci nu trebuie să vi se administreze ORENCIA dacă sunteți gravidă, cu excepția cazului în care medicul dumneavoastră vă recomandă acest medicament.

- dacă sunteți o femeie care poate rămâne gravidă, trebuie să utilizați o metodă contraceptivă sigură (de control al nașterii) în timpul tratamentului cu ORENCIA și până la 14 săptămâni după administrarea ultimei doze. Medicul dumneavoastră vă va sfătui cu privire la metodele adecvate.
- dacă rămâneți gravidă în timp ce utilizați ORENCIA, spuneți medicului dumneavoastră.

Dacă vi s-a administrat ORENCIA pe perioada sarcinii, copilul dumneavoastră poate avea un risc crescut de infecții. Este important să spuneți medicului copilului dumneavoastră sau altui profesionist din domeniul sănătății că vi s-a administrat ORENCIA în timpul sarcinii, înainte ca orice vaccin să fie administrat copilului dumneavoastră (pentru mai multe informații a se vedea pct. privind vaccinarea).

Nu se cunoaște dacă ORENCIA se excretă în laptele uman. **Alăptarea trebuie oprită** dacă sunteți tratată cu ORENCIA și până la 14 săptămâni după administrarea ultimei doze.

Conducerea vehiculelor și folosirea utilajelor

Nu este de așteptat ca utilizarea ORENCIA să afecteze capacitatea de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje. Cu toate acestea, dacă vă simțiți obosit sau nu vă simțiți bine după ce vi s-a administrat ORENCIA, nu trebuie să conduceți vehicule sau să folosiți utilaje.

ORENCIA conține sodiu

Acest medicament conține sodiu 1,5 mmol (sau 34,5 mg) pentru o doză maximă de 4 flacoane (sodiu 0,375 mmol sau 8,625 mg per un flacon). Acest lucru trebuie luat în considerare de către pacienții care urmează o dietă cu restricție de sodiu.

3. Cum se utilizează ORENCIA

ORENCIA vi se va administra sub supravegherea unui medic cu experiență.

Doza recomandată la adulți

Doza recomandată de abatacept la adulții cu poliartrită reumatoidă este în funcție de greutatea corporală:

Greutatea dumneavoastră	Doza	Flacoane
Mai puțin de 60 kg	500 mg	2
60 kg – 100 kg	750 mg	3
Mai mult de 100 kg	1000 mg	4

Utilizarea la copii și adolescenți

La copiii și adolescenții cu vârsta cuprinsă între 6 și 17 ani cu artrită idiopatică juvenilă poliarticulară și greutate corporală mai mică de 75 kg, doza recomandată de abatacept este de 10 mg/kg. La copiii cu greutate corporală de 75 kg sau peste, ORENCIA se va administra în dozele recomandate la adulți.

Cum vă este administrat ORENCIA

ORENCIA vă este administrat intravenos, de obicei la nivelul brațului, pe o perioadă de 30 minute. Procedura este cunoscută sub numele de perfuzie. Profesioniștii din domeniul sănătății vă vor monitoriza în timp ce vă este administrată perfuzia cu ORENCIA.

ORENCIA este furnizat sub forma unei pulberi pentru soluție perfuzabilă. Aceasta înseamnă că înainte ca ORENCIA să vă fie administrat, este dizolvat în apă pentru preparate injectabile, apoi diluat cu o soluție perfuzabilă de clorură de sodiu 9 mg/ml (0,9%).

Cât de des vă este administrat ORENCIA

ORENCIA trebuie să vă fie administrat din nou la 2 și apoi la 4 săptămâni după prima perfuzie. După aceea vi se va administra o doză la interval de 4 săptămâni. Medicul dumneavoastră vă va sfătui în privința duratei tratamentului și ce alte medicamente puteți continua să luați concomitent cu ORENCIA.

Dacă vi se administrează mai mult ORENCIA decât trebuie

Dacă acest lucru se întâmplă, medicul dumneavoastră vă va monitoriza pentru orice semne sau simptome de reacții adverse și va trata aceste simptome, dacă este necesar.

Dacă uitați de administrarea ORENCIA

Dacă nu vi s-a administrat ORENCIA la momentul stabilit, întrebați-l pe medicul dumneavoastră când vi se va administra următoarea doză.

Dacă încetați să utilizați ORENCIA

Decizia de întrerupere a utilizării ORENCIA trebuie discutată împreună cu medicul dumneavoastră.

Dacă aveți orice întrebări suplimentare cu privire la acest medicament, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului.

4. Reacții adverse posibile

Ca toate medicamentele, acest medicament poate provoca reacții adverse, cu toate că nu apar la toate persoanele. Cele mai frecvente reacții adverse la ORENCIA sunt infecții ale căilor respiratorii superioare (inclusiv ale nasului și gâtului), durere de cap și greață, așa cum se menționează mai jos. ORENCIA poate provoca reacții adverse grave, care pot necesita tratament.

Posibilele reacții adverse grave includ infecții grave, afecțiuni maligne (cancer) și reacții alergice, așa cum se menționează mai jos.

Spuneți imediat medicului dumneavoastră dacă observați oricare dintre următoarele:

- erupții severe pe piele, urticarie sau alte semne de reacție alergică
- umflare a feței, mâinilor sau picioarelor
- dificultăți la respirație sau la înghițire
- febră, tuse persistentă, scădere în greutate, apatie.

Spuneți medicului dumneavoastră cât mai curând posibil dacă observați oricare dintre următoarele:

- stare generală de rău, probleme la nivelul dinților, senzație de arsură în timpul urinării, erupții dureroase pe piele, bășici dureroase pe piele, tuse

Simptomele descrise mai sus pot fi semne ale reacțiilor adverse menționate mai jos; toate acestea au fost observate la ORENCIA în studiile clinice efectuate la adulți.

Lista reacțiilor adverse:

Foarte frecvente (pot afecta mai mult de 1 din 10 persoane):

- infecții ale căilor respiratorii superioare (inclusiv infecții ale nasului și gâtului)

Frecvente (pot afecta până la 1 din 10 persoane):

- infecții ale plămânilor, infecții urinare, bășici dureroase pe piele (herpes), rinită, simptome de gripă
- număr scăzut al globulelor albe din sânge
- dureri de cap, amețeli, amorțeală
- inflamație a ochilor
- tensiune arterială mare, înroșire trecătoare a feței
- tuse
- dureri abdominale, diaree, greață, jenă gastrică, ulcerații la nivelul gurii, vărsături
- erupții trecătoare pe piele, cădere a părului, urticarie
- durere la nivelul extremităților
- oboseală, slăbiciune
- rezultate anormale ale testelor funcției ficatului

Mai puțin frecvente (pot afecta până la 1 din 100 persoane):

- infecții dentare, infecții fungice ale unghiilor, infecție la nivelul mușchilor, infecție a sângelui, colecție de puroi sub piele, infecție a rinichiului
- cancer de piele, veruci pe piele
- număr scăzut de plachete în sânge
- reacții alergice
- depresie, anxietate, tulburări ale somnului
- migrene
- uscăciune a ochilor, diminuare a vederii
- palpitații, bătăi rapide ale inimii, bătăi rare ale inimii
- tensiune arterială mică, bufeuri, inflamație a vaselor de sânge
- dificultăți la respirație, respirație șuierătoare, scurtare a respirației
- tendință crescută de a face vânătăi, uscăciune la nivelul pielii, psoriazis, înroșire a pielii, transpirații excesive
- articulații dureroase
- absența menstruației, menstruații excesive
- simptome asemănătoare gripei, creștere în greutate, reacții determinate de perfuzie

Rare (pot afecta până la 1 din 1000 persoane):

- tuberculoză
- infecții gastro-intestinale
- cancer al globulelor albe din sânge, cancer pulmonar
- senzație de sufocare

Copii și adolescenți cu artrită idiopatică juvenilă poliarticulară

Reacțiile adverse apărute la copiii și adolescenții cu artrită idiopatică juvenilă poliarticulară sunt similare celor apărute la adulții cu poliartrită reumatoidă, cu următoarele diferențe:

Frecvente (pot afecta până la 1 din 10 persoane): infecție a căilor respiratorii superioare (infecții ale nasului, sinusurilor și gâtului), infecție a urechii, prezența de sânge în urină, febră.

Raportarea reacțiilor adverse

Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale. Acestea includ orice reacții adverse nemenționate în acest prospect. De asemenea, puteți raporta reacțiile adverse direct prin intermediul **sistemului național de raportare, așa cum este**

menționat în Anexa V. Raportând reacțiile adverse, puteți contribui la furnizarea de informații suplimentare privind siguranța acestui medicament.

5. Cum se păstrează ORENCIA

Nu lăsați acest medicament la vederea și îndemâna copiilor.

Nu utilizați acest medicament după data de expirare înscrisă pe etichetă și cutie după EXP. Data de expirare se referă la ultima zi a lunii respective.

A se păstra la frigider (2°C - 8°C).

A se păstra în ambalajul original pentru a fi protejat de lumină.

După reconstituire și diluare, soluția perfuzabilă este stabilă timp de 24 ore la frigider, dar din cauza contaminării bacteriene se recomandă să fie utilizată imediat.

Nu se utilizează ORENCIA dacă se observă particule opace, modificări de culoare sau alte particule străine prezente în soluția perfuzabilă.

6. Conținutul ambalajului și alte informații

Ce conține ORENCIA

- Substanța activă este abatacept.
- Fiecare flacon conține abatacept 250 mg.
- După reconstituire, fiecare ml conține abatacept 25 mg.
- Celelalte componente sunt maltoză, dihidrogenofosfat de sodiu monohidrat și clorură de sodiu (vezi punctul 2 "ORENCIA conține sodiu").

Cum arată ORENCIA și conținutul ambalajului

ORENCIA pulbere pentru concentrat pentru soluție perfuzabilă este de culoare albă până la aproape albă, care poate părea solidă sau fărâmițată.

ORENCIA este disponibil în cutii cu 1 flacon și 1 seringă din material care nu conține silicon și ambalaje multiple ce conțin 2 sau 3 flacoane și 2 sau respectiv 3 seringi din material care nu conține silicon ambalate individual (2 sau 3 cutii a câte 1).

Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate.

Deținătorul autorizației de punere pe piață

Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG
Uxbridge Business Park
Sanderson Road
Uxbridge UB8 1DH
Marea Britanie

Fabricantul

Bristol-Myers Squibb S.R.L.
Contrada Fontana del Ceraso
I-03012 Anagni-Frosinone
Italia

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

Pentru orice informații referitoare la acest medicament, vă rugăm să contactați reprezentanța locală a deținătorului autorizației de punere pe piață:

Belgique/België/Belgien

N.V. Bristol-Myers Squibb Belgium S.A.
Tél/Tel: + 32 2 352 76 11

Lietuva

Bristol-Myers Squibb Gyógyszerkereskedelmi Kft.
Tel: +370 52 369140

България

Bristol-Myers Squibb Gyógyszerkereskedelmi Kft.
Тел.: + 359 800 12 400

Luxembourg/Luxemburg

N.V. Bristol-Myers Squibb Belgium S.A.
Tél/Tel: + 32 2 352 76 11

Česká republika

Bristol-Myers Squibb spol. s r.o.
Tel: + 420 221 016 111

Magyarország

Bristol-Myers Squibb Gyógyszerkereskedelmi Kft.
Tel.: + 36 1 301 9700

Danmark

Bristol-Myers Squibb
Tlf: + 45 45 93 05 06

Malta

BRISTOL-MYERS SQUIBB S.R.L.
Tel: + 39 06 50 39 61

Deutschland

Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA
Tel: + 49 89 121 42-0

Nederland

Bristol-Myers Squibb B.V.
Tel: + 31 (0)30 300 2222

Eesti

Bristol-Myers Squibb Gyógyszerkereskedelmi Kft.
Tel: +372 640 1030

Bristol-Myers Squibb Norway Ltd
Tlf: + 47 67 55 53 50

Ελλάδα

BRISTOL-MYERS SQUIBB A.E.
Τηλ: + 30 210 6074300

Österreich

Bristol-Myers Squibb GesmbH
Tel: + 43 1 60 14 30

España

BRISTOL-MYERS SQUIBB, S.A.
Tel: + 34 91 456 53 00

Polska

BRISTOL-MYERS SQUIBB POLSKA SP. Z O.O.
Tel.: + 48 22 5796666

France

Bristol-Myers Squibb SARL
Tél: +33 (0)1 58 83 84 96

Portugal

Bristol-Myers Squibb Farmacêutica Portuguesa,
S.A.
Tel: + 351 21 440 70 00

Hrvatska

Bristol-Myers Squibb spol. s r.o.
TEL: +385 1 7100 030

România

Bristol-Myers Squibb Gyógyszerkereskedelmi Kft.
Tel: + 40 (0)21 272 16 00

Ireland

Bristol-Myers Squibb Pharmaceuticals Ltd
Tel: + 353 (1 800) 749 749

Slovenija

Bristol-Myers Squibb spol. s r.o.
Tel: +386 1 2355 100

Ísland

Vistor hf.
Sími: + 354 535 7000

Slovenská republika

Bristol-Myers Squibb spol. s r.o.
Tel: + 421 2 59298411

Italia

BRISTOL-MYERS SQUIBB S.R.L.
Tel: + 39 06 50 39 61

Suomi/Finland

Oy Bristol-Myers Squibb (Finland) Ab
Puh/Tel: + 358 9 251 21 230

Κύπρος

BRISTOL-MYERS SQUIBB A.E.
Τηλ: + 357 800 92666

Sverige

Bristol-Myers Squibb AB
Tel: + 46 8 704 71 00

Latvija

Bristol-Myers Squibb Gyógyszerkereskedelmi Kft. Bristol-Myers Squibb Pharmaceuticals Ltd
Tel: +371 67708347 Tel: + 44 (0800) 731 1736

Acest prospect a fost revizuit în .

Alte surse de informații

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru Medicamente <http://www.ema.europa.eu>.

Următoarele informații sunt destinate numai profesioniștilor din domeniul sănătății

Reconstituirea și diluarea trebuie să fie efectuate în conformitate cu regulile de bună practică, utilizând în special măsuri de aseptie.

Selectarea dozei: vezi punctul 3 din prospect "Cum se utilizează ORENCIA".

Reconstituirea flacoanelor: în condiții aseptice, se reconstituie fiecare flacon cu 10 ml de apă pentru preparate injectabile, utilizând **o seringă de unică folosință din material care nu conține silicon furnizată cu fiecare flacon** și un ac de calibru 18-21. Se îndepărtează sigiliul flaconului și se șterge suprafața cu tampon îmbibat în alcool. Se introduce acul seringii în flacon, prin partea centrală a dopului din cauciuc și se îndreaptă jetul de apă pentru preparate injectabile direct către peretele flaconului din sticlă. Nu se utilizează flaconul dacă nu este vidat. Se îndepărtează seringă și acul după ce cei 10 ml de apă pentru preparate injectabile au fost introduși în flacon. Pentru a reduce formarea spumei în soluția de ORENCIA, flaconul trebuie să fie rotit, printr-o agitare ușoară, până ce conținutul este complet dizolvat. **A nu se agita flaconul. Se evită agitarea energetică sau prelungită.** După dizolvarea completă a pulberii, flaconul trebuie perforat cu acul, pentru a disipa spuma ce poate să se producă. După reconstituire, soluția trebuie să fie limpede și incoloră până la galben deschis. Nu se utilizează soluția dacă prezintă particule opace, modificări de culoare sau alte particule străine.

Pregătirea perfuziei: imediat după reconstituire, se diluează concentratul până la 100 ml cu o soluție perfuzabilă de clorură de sodiu 9 mg/ml (0,9%). Din flaconul sau punga pentru perfuzie de 100 ml, se extrage un volum de soluție perfuzabilă de clorură de sodiu 0,9% egal cu volumul flacoanelor de ORENCIA reconstituite. Se adaugă ușor soluția ORENCIA reconstituită din fiecare flacon în flaconul sau punga pentru perfuzie, utilizând aceeași **seringă de unică folosință din material care nu conține silicon furnizată cu fiecare flacon**. Se agită ușor. Concentrația finală de abatacept în punga de perfuzie sau flacon va depinde de cantitatea de substanță activă adăugată, dar nu va fi mai mare de 10 mg/ml.

Adminstrare: atunci când reconstituirea și diluarea sunt efectuate în condiții aseptice, soluția perfuzabilă ORENCIA poate fi utilizată imediat sau în decurs de 24 ore, dacă este păstrată la frigider la temperaturi de 2°C până la 8°C. Oricum, din cauza posibilității contaminării bacteriene, este indicat să fie utilizată imediat. Înainte de administrare, soluția ORENCIA trebuie verificată vizual dacă conține precipitat sau prezintă modificări de culoare. Aruncați soluția dacă observați precipitate sau modificări de culoare. Întreaga cantitate de soluție ORENCIA, complet diluată, se utilizează într-un interval de 30 minute și trebuie administrată printr-un set pentru perfuzie prevăzut cu un filtru steril,

apirogen, care leagă în proporție mică proteinele (dimensiunea porilor de la 0,2 până la 1,2 μm). A nu se păstra nicio cantitate de soluție perfuzabilă rămasă, în vederea reutilizării.

Alte medicamente: ORENCIA nu se amestecă cu alte medicamente sau nu este perfuzat concomitent în aceeași linie intravenoasă cu alte medicamente. Nu au fost efectuate studii de compatibilitate fizică sau biochimică pentru a evalua administrarea concomitentă a ORENCIA cu alte substanțe.

Nu aruncați niciun medicament pe calea apei sau a reziduurilor menajere. Întrebați farmacistul cum să aruncați medicamentele pe care nu le mai folosiți. Aceste măsuri vor ajuta la protejarea mediului.

Prospect: Informații pentru pacient
ORENCIA 125 mg soluție injectabilă în seringă preumplută
abatacept

Citiți cu atenție și în întregime acest prospect înainte de a începe să utilizați acest medicament deoarece conține informații importante pentru dumneavoastră.

- Păstrați acest prospect. S-ar putea să fie necesar să-l recitiți.
- Dacă aveți orice întrebări suplimentare, adresați-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale.
- Acest medicament a fost prescris numai pentru dumneavoastră. Nu trebuie să-l dați altor persoane. Le poate face rău, chiar dacă au aceleași semne de boală ca dumneavoastră.
- Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale. Acestea includ orice posibile reacții adverse nemenționate în acest prospect. Vezi pct. 4.

Ce găsiți în acest prospect:

1. Ce este ORENCIA și pentru ce se utilizează
2. Ce trebuie să știți înainte să utilizați ORENCIA
3. Cum se utilizează ORENCIA
4. Reacții adverse posibile
5. Cum se păstrează ORENCIA
6. Conținutul ambalajului și alte informații

1. Ce este ORENCIA și pentru ce se utilizează

ORENCIA conține substanța activă abatacept, o proteină produsă pe culturi celulare. ORENCIA duce la scăderea atacului sistemului imunitar asupra țesutului normal, prin interferența cu celulele imunitare (numite limfocite T) care contribuie la dezvoltarea poliartritei reumatoide. ORENCIA modulează selectiv activarea celulelor T implicate în răspunsul inflamator al sistemului imunitar.

ORENCIA este utilizat pentru a trata poliartrita reumatoidă la adulți. Poliartrita reumatoidă este o boală sistemică care progresează în timp și care netratată duce la consecințe grave cum sunt distrugerea articulațiilor, creșterea invalidității și afectarea activităților zilnice. În cazul persoanelor cu poliartrită reumatoidă, sistemul imunitar al organismului atacă țesuturile normale, provocând durere și umflare la nivelul articulațiilor. Aceasta poate cauza leziuni ale articulațiilor. Poliartrita reumatoidă (PAR) afectează diferit fiecare persoană în parte. La majoritatea persoanelor, simptomele articulare apar gradat, pe parcursul câtorva ani. Cu toate acestea, la unele persoane, PAR poate progresa rapid și alte persoane pot avea PAR pentru o perioadă limitată de timp și apoi intră într-o perioadă de remisiune. PAR este, de obicei, o boală cronică (de lungă durată), progresivă. Acest lucru înseamnă că boala există încă, fie că aveți sau nu simptome, chiar dacă urmați un tratament. PAR poate continua să vă deterioreze articulațiile. Prin găsirea planului de tratament potrivit pentru dumneavoastră, poate fi încetinit acest proces al bolii și acest lucru poate ajuta la reducerea pe termen lung a deteriorării articulare, a durerii și oboselii, precum și la îmbunătățirea generală a calității vieții.

ORENCIA este utilizat în tratamentul poliartritei reumatoide active moderată până la severă, în cazul în care răspunsul dumneavoastră la tratamentul cu alte medicamente modificatoare de boală sau cu o altă grupă de medicamente numită "blocante ale factorului de necroză tumorală (TNF)" este inadecvat. Se utilizează în asociere cu un medicament numit metotrexat.

ORENCIA în asociere cu metotrexat poate fi utilizată și în tratamentul poliartritei reumatoide progresive și cu activitate ridicată netratată anterior cu metotrexat.

ORENCIA este utilizat pentru:

- încetinirea distrugerii articulațiilor
- îmbunătățirea funcțiilor fizice.

2. Ce trebuie să știți înainte să utilizați ORENCIA

Nu utilizați ORENCIA

- **dacă sunteți alergic** la abatacept sau la oricare dintre celelalte componente ale acestui medicament (enumerat la pct. 6).
- **dacă aveți o infecție severă sau necontrolată terapeutic**, nu începeți tratamentul cu ORENCIA. O infecție poate fi riscantă și poate produce reacții adverse grave la ORENCIA.

Atenționări și precauții

Discutați cu medicul dumneavoastră, farmacistul sau asistenta medicală:

- **dacă prezentați o reacție alergică**, cum ar fi apăsare în zona pieptului, respirație șuierătoare, amețeli sau stare de confuzie, umflare sau erupție trecătoare pe piele, **spuneți imediat medicului dumneavoastră**.
- **dacă aveți o infecție de orice fel**, inclusiv infecții de lungă durată sau localizate, dacă faceți adesea infecții sau **dacă prezentați simptome de infecție (de exemplu febră, stare generală de rău, probleme la nivelul dinților)**, este important să **spuneți medicului dumneavoastră**. ORENCIA poate scădea capacitatea organismului de a lupta împotriva infecțiilor și tratamentul vă poate face mai predispus la infecții sau poate agrava orice infecție pe care o aveți.
- **dacă ați avut tuberculoză (tbc)** sau aveți simptome de tuberculoză (tuse persistentă, scădere în greutate, apatie, febră ușoară) **spuneți medicului dumneavoastră**. Înainte să utilizați ORENCIA, medicul dumneavoastră vă va consulta pentru tuberculoză sau vă va face un test pe piele.
- **dacă aveți hepatită virală** spuneți medicului dumneavoastră. Înainte să utilizați ORENCIA, medicul dumneavoastră vă poate consulta pentru hepatită.
- **dacă aveți cancer**, medicul dumneavoastră va decide dacă vi se poate administra ORENCIA.
- **dacă recent ați făcut un vaccin** sau dacă intenționați să faceți unul, **spuneți medicului dumneavoastră**. Anumite vaccinuri nu trebuie administrate atunci când urmați tratament cu ORENCIA. **Discutați cu medicul dumneavoastră înainte de a vi se administra orice vaccin**. Anumite vaccinări pot cauza infecții datorate vaccinului. Dacă vi s-a administrat ORENCIA pe perioada sarcinii, copilul dumneavoastră poate avea un risc crescut de infecții timp de aproximativ 14 săptămâni de la ultima doză care vi s-a administrat în timpul sarcinii. Este important să spuneți medicului copilului dumneavoastră sau altui profesionist din domeniul sănătății că vi s-a administrat ORENCIA în timpul sarcinii, astfel ei pot decide când ar trebui să primească copilul dumneavoastră un vaccin.

Medicul dumneavoastră vă poate face, de asemenea, analize ale sângelui.

ORENCIA și persoanele vârstnice

ORENCIA poate fi administrat la persoanele cu vârsta peste 65 de ani fără nicio modificare a dozei.

Copii și adolescenți

ORENCIA soluție injectabilă nu a fost studiat la copii și adolescenți cu vârsta sub 18 ani. Prin urmare, ORENCIA soluție injectabilă nu se recomandă pentru utilizare la acest grup de pacienți.

ORENCIA împreună cu alte medicamente

Spuneți medicului dumneavoastră dacă luați, ați luat recent sau s-ar putea să luați orice alte medicamente.

ORENCIA nu trebuie utilizat împreună cu medicamente biologice pentru poliartrită reumatoidă, inclusiv blocante TNF, cum sunt adalimumab, etanercept și infliximab; nu sunt suficiente dovezi pentru a recomanda administrarea cu anakinra și rituximab.

ORENCIA poate fi utilizat cu alte medicamente utilizate de obicei pentru a trata poliartrita reumatoidă, cum sunt steroizi sau medicamente pentru tratamentul durerii, inclusiv antiinflamatoare nesteroidiene cum sunt ibuprofen sau diclofenac.

Adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului înainte de a lua orice alte medicamente în timpul tratamentului cu ORENCIA.

Sarcina și alăptarea

Efectele ORENCIA în sarcină nu sunt cunoscute, deci nu utilizați ORENCIA dacă sunteți gravidă, cu excepția cazului în care medicul dumneavoastră vă recomandă acest medicament.

- dacă sunteți o femeie care poate rămâne gravidă, trebuie să utilizați o metodă contraceptivă sigură (de control al nașterii) în timpul tratamentului cu ORENCIA și până la 14 săptămâni după administrarea ultimei doze. Medicul dumneavoastră vă va sfătui cu privire la metodele adecvate.
- dacă rămâneți gravidă în timp ce utilizați ORENCIA, spuneți medicului dumneavoastră.

Dacă vi s-a administrat ORENCIA pe perioada sarcinii, copilul dumneavoastră poate avea un risc crescut de infecții. Este important să spuneți medicului copilului dumneavoastră sau altui profesionist din domeniul sănătății că vi s-a administrat ORENCIA în timpul sarcinii, înainte ca orice vaccin să fie administrat copilului dumneavoastră (pentru mai multe informații a se vedea pct. privind vaccinarea).

Nu se cunoaște dacă ORENCIA se excretă în laptele uman. **Alăptarea trebuie oprită** dacă sunteți tratată cu ORENCIA și până la 14 săptămâni după administrarea ultimei doze.

Conducerea vehiculelor și folosirea utilajelor

Nu este de așteptat ca utilizarea ORENCIA să afecteze capacitatea de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje. Cu toate acestea, dacă vă simțiți obosit sau nu vă simțiți bine după ce vi s-a administrat ORENCIA, nu trebuie să conduceți vehicule sau să folosiți utilaje.

ORENCIA conține sodiu

Acest medicament conține sodiu, <1 mmol (23 mg) pe doză, adică practic "nu conține sodiu".

3. Cum se utilizează ORENCIA

Utilizați întotdeauna acest medicament exact așa cum v-a spus medicul sau farmacistul. Discutați cu medicul dumneavoastră sau cu farmacistul dacă nu sunteți sigur.

ORENCIA soluție injectabilă este injectat sub piele (utilizare subcutanată).

Doza recomandată

Doza recomandată de ORENCIA la adulții cu poliartrită reumatoidă este de 125 mg administrată o dată pe săptămână indiferent de greutatea corporală.

Medicul dumneavoastră poate începe tratamentul cu ORENCIA prin a vă administra sau nu o singură dată pulbere pentru concentrat pentru soluție perfuzabilă (administrat intravenos, de obicei la nivelul brațului, pe o perioadă de 30 minute). Dacă o singură doză vă este administrată intravenos pentru începerea tratamentului, prima injecție subcutanată de ORENCIA trebuie administrată în decurs de o zi de la administrarea perfuziei intravenoase, urmată de injecții subcutanate cu doza de 125 mg, administrate săptămânal.

Dacă urmați deja tratament intravenos cu ORENCIA și doriți să treceți la tratamentul cu ORENCIA administrat subcutanat, trebuie să faceți o injecție subcutanată în locul următoarei dumneavoastră perfuzii, urmată de injecții subcutanate săptămânale cu ORENCIA.

Medicul dumneavoastră vă va sfătui în privința duratei tratamentului și ce alte medicamente puteți continua să luați concomitent cu ORENCIA.

La început, medicul dumneavoastră sau asistenta medicală vă poate injecta ORENCIA. Cu toate acestea, dumneavoastră și medicul dumneavoastră puteți decide dacă vă puteți injecta singur ORENCIA. În acest caz, veți fi instruit cu privire la modul în care să vă injectați singur ORENCIA.

Discutați cu medicul dumneavoastră dacă aveți întrebări cu privire la modul în care să vă faceți singur injecția. Veți găsi "**Instrucțiunile pentru pregătirea și administrarea subcutanată a injecției cu ORENCIA**" detaliate la sfârșitul acestui prospect.

Dacă utilizați mai mult ORENCIA decât trebuie

Dacă acest lucru se întâmplă, adresați-vă imediat medicului dumneavoastră care vă va monitoriza pentru orice semne sau simptome de reacții adverse și va trata aceste simptome, dacă este necesar.

Dacă uitați să utilizați ORENCIA

Păstrați evidența următoarei dumneavoastră doze. Este foarte important să utilizați ORENCIA exact așa cum este prescris de către medicul dumneavoastră. Dacă uitați să vă administrați doza pentru un termen de trei zile de la momentul stabilit, administrați-vă doza imediat ce vă amintiți și apoi urmați programul stabilit inițial pentru administrarea dozei în ziua stabilită de dumneavoastră. Dacă uitați să vă administrați doza pentru mai mult de trei zile, întrebați-l pe medicul dumneavoastră când să vă administrați următoarea doză.

Dacă încetați să utilizați ORENCIA

Decizia de întrerupere a utilizării ORENCIA trebuie discutată împreună cu medicul dumneavoastră.

Dacă aveți orice întrebări suplimentare cu privire la acest medicament, **adresați-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale.**

4. Reacții adverse posibile

Ca toate medicamentele, acest medicament poate provoca reacții adverse, cu toate că nu apar la toate persoanele. Cele mai frecvente reacții adverse la ORENCIA sunt infecții ale căilor respiratorii superioare (inclusiv ale nasului și gâtului), durere de cap și greață, așa cum se menționează mai jos. ORENCIA poate provoca reacții adverse grave, care pot necesita tratament.

Posibilele reacții adverse grave includ infecții grave, afecțiuni maligne (cancer) și reacții alergice, așa cum se menționează mai jos.

Spuneți imediat medicului dumneavoastră dacă observați oricare dintre următoarele:

- erupții severe pe piele, urticarie sau alte semne de reacție alergică
- umflare a feței, mâinilor sau picioarelor
- dificultăți la respirație sau la înghițire
- febră, tuse persistentă, scădere în greutate, apatie.

Spuneți medicului dumneavoastră cât mai curând posibil dacă observați oricare dintre următoarele:

- stare generală de rău, probleme la nivelul dinților, senzație de arsură în timpul urinării, erupții dureroase pe piele, bășici dureroase pe piele, tuse

Simptomele descrise mai sus pot fi semne ale reacțiilor adverse menționate mai jos; toate acestea au fost observate la ORENCIA în studiile clinice efectuate la adulți.

Lista reacțiilor adverse:

Foarte frecvente (pot afecta mai mult de 1 din 10 persoane):

- infecții ale căilor respiratorii superioare (inclusiv infecții ale nasului și gâtului)

Frecvente (pot afecta până la 1 din 10 persoane):

- infecții ale plămânilor, infecții urinare, bășici dureroase pe piele (herpes), rinită, simptome de gripă
- număr scăzut al globulelor albe din sânge
- dureri de cap, amețeli, amorțeală

- inflamație a ochilor
- tensiune arterială mare, înroșire trecătoare a feței
- tuse
- dureri abdominale, diaree, greață, jenă gastrică, ulcerații la nivelul gurii, vărsături
- erupții trecătoare pe piele, cădere a părului, urticarie
- durere la nivelul extremităților
- oboseală, slăbiciune, reacții la locul injectării
- rezultate anormale ale testelor funcției ficatului

Mai puțin frecvente (pot afecta până la 1 din 100 persoane):

- infecții dentare, infecții fungice ale unghiilor, infecție la nivelul mușchilor, infecție a sângelui, colecție de puroi sub piele, infecție a rinichiului, inflamație a uterului, trompelor uterine și/sau ovarelor
- cancer de piele, veruci pe piele
- număr scăzut de plachete în sânge
- reacții alergice
- depresie, anxietate, tulburări ale somnului
- migrene
- uscăciune a ochilor, diminuare a vederii
- palpitații, bătăi rapide ale inimii, bătăi rare ale inimii
- tensiune arterială mică, bufeuri, inflamație a vaselor de sânge
- dificultăți la respirație, respirație șuierătoare, scurtare a respirației
- tendință crescută de a face vânătăi, uscăciune la nivelul pielii, psoriazis, înroșire a pielii, transpirații excesive
- articulații dureroase
- absența menstruației, menstruații excesive
- simptome asemănătoare gripei, creștere în greutate

Rare (pot afecta până la 1 din 1000 persoane):

- tuberculoză
- infecții gastro-intestinale
- cancer al globulelor albe din sânge, cancer pulmonar
- senzație de sufocare

Raportarea reacțiilor adverse

Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale. Acestea includ orice reacții adverse nementionate în acest prospect. De asemenea, puteți raporta reacțiile adverse direct prin intermediul sistemului național de raportare, așa cum este menționat în Anexa V. Raportând reacțiile adverse, puteți contribui la furnizarea de informații suplimentare privind siguranța acestui medicament.

5. Cum se păstrează ORENCIA

Nu lăsați acest medicament la vederea și îndemâna copiilor.

Nu utilizați acest medicament după data de expirare înscrisă pe etichetă și cutie după EXP. Data de expirare se referă la ultima zi a lunii respective.

A se păstra la frigider (2°C până la 8°C). A nu se congela.

A se păstra în ambalajul original pentru a fi protejat de lumină.

Nu utilizați acest medicament dacă lichidul este tulbure sau decolorat sau dacă are particule mari. Lichidul trebuie să fie incolor până la galben pal.

Nu aruncați niciun medicament pe calea apei sau a reziduurilor menajere. Întrebați farmacistul cum să aruncați medicamentele pe care nu le mai folosiți. Aceste măsuri vor ajuta la protejarea mediului.

6. Conținutul ambalajului și alte informații

Ce conține ORENCIA

- Substanța activă este abatacept.
- Fiecare seringă preumplută conține abatacept 125 mg într-un ml.
- Celelalte componente sunt zaharoză, poloxamer 188, dihidrogenofosfat de sodiu monohidrat, fosfat disodic anhidru și apă pentru preparate injectabile (vezi punctul 2 "ORENCIA conține sodiu").

Cum arată ORENCIA și conținutul ambalajului

ORENCIA soluție injectabilă (injecție) este o soluție limpede, incoloră până la galben pal.

ORENCIA este disponibil sub următoarele forme de prezentare:

- cutii cu 1 sau 4 seringi preumplute și ambalaje multiple ce conțin 12 seringi preumplute (3 cutii a câte 4).

- cutii cu 1, 3 sau 4 seringi preumplute cu ac cu gardă și ambalaje multiple ce conțin 12 seringi preumplute cu ac cu gardă (3 cutii a câte 4).

Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate.

Deținătorul autorizației de punere pe piață

Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG
Uxbridge Business Park
Sanderson Road
Uxbridge UB8 1DH
Marea Britanie

Fabricantul

Bristol-Myers Squibb S.R.L.
Contrada Fontana del Ceraso
I-03012 Anagni-Frosinone
Italia

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

Pentru orice informații referitoare la acest medicament, vă rugăm să contactați reprezentanța locală a deținătorului autorizației de punere pe piață:

Belgique/België/Belgien

N.V. Bristol-Myers Squibb Belgium S.A.
Tél/Tel: + 32 2 352 76 11

Lietuva

Bristol-Myers Squibb Gyógyszerkereskedelmi Kft.
Tel: +370 52 369140

България

Bristol-Myers Squibb Gyógyszerkereskedelmi Kft. N.V. Bristol-Myers Squibb Belgium S.A.
Тел.: + 359 800 12 400

Luxembourg/Luxemburg

Tél/Tel: + 32 2 352 76 11

Česká republika

Bristol-Myers Squibb spol. s r.o.
Tel: + 420 221 016 111

Magyarország

Bristol-Myers Squibb Gyógyszerkereskedelmi Kft.
Tel.: + 36 1 301 9700

Danmark

Bristol-Myers Squibb
Tlf: + 45 45 93 05 06

Deutschland

Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA
Tel: + 49 89 121 42-0

Eesti

Bristol-Myers Squibb Gyógyszerkereskedelmi Kft.
Tel: +372 640 1030

Ελλάδα

BRISTOL-MYERS SQUIBB A.E.
Τηλ: + 30 210 6074300

España

BRISTOL-MYERS SQUIBB, S.A.
Tel: + 34 91 456 53 00

France

Bristol-Myers Squibb SARL
Tél: +33 (0)1 58 83 84 96

Hrvatska

Bristol-Myers Squibb spol. s r.o.
TEL: +385 1 7100 030

Ireland

Bristol-Myers Squibb Pharmaceuticals Ltd
Tel: + 353 (1 800) 749 749

Ísland

Vistor hf.
Sími: + 354 535 7000

Italia

BRISTOL-MYERS SQUIBB S.R.L.
Tel: + 39 06 50 39 61

Κύπρος

BRISTOL-MYERS SQUIBB A.E.
Τηλ: + 357 800 92666

Latvija

Bristol-Myers Squibb Gyógyszerkereskedelmi Kft.
Tel: +371 67708347

Malta

BRISTOL-MYERS SQUIBB S.R.L.
Tel: + 39 06 50 39 61

Nederland

Bristol-Myers Squibb B.V.
Tel: + 31 (0)30 300 2222

Norge

Bristol-Myers Squibb Norway Ltd
Tlf: + 47 67 55 53 50

Österreich

Bristol-Myers Squibb GesmbH
Tel: + 43 1 60 14 30

Polska

BRISTOL-MYERS SQUIBB POLSKA SP. Z O.O.
Tel.: + 48 22 5796666

Portugal

Bristol-Myers Squibb Farmacêutica Portuguesa,
S.A.
Tel: + 351 21 440 70 00

România

Bristol-Myers Squibb Gyógyszerkereskedelmi Kft.
Tel: + 40 (0)21 272 16 00

Slovenija

Bristol-Myers Squibb spol. s r.o.
Tel: +386 1 2355 100

Slovenská republika

Bristol-Myers Squibb spol. s r.o.
Tel: + 421 2 59298411

Suomi/Finland

Oy Bristol-Myers Squibb (Finland) Ab
Puh/Tel: + 358 9 251 21 230

Sverige

Bristol-Myers Squibb AB
Tel: + 46 8 704 71 00

United Kingdom

Bristol-Myers Squibb Pharmaceuticals Ltd
Tel: + 44 (0800) 731 1736

Acest prospect a fost revizuit în .

Alte surse de informații

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru Medicamente <http://www.ema.europa.eu>.

Instrucțiuni pentru pregătirea și administrarea subcutanată a injecției cu ORENCIA:

Vă rugăm să citiți cu atenție aceste instrucțiuni și să le urmați pas cu pas.

Veți fi instruit de către medicul dumneavoastră sau asistenta medicală cu privire la modul în care să vă injectați singur ORENCIA utilizând seringă preumplută.

Nu încercați să vă faceți singur injecția până nu sunteți sigur că înțelegeți cum se pregătește și se administrează injecția. După instruirea adecvată, vă puteți face singur injecția sau aceasta vă poate fi făcută de către o altă persoană, de exemplu un membru al familiei sau un prieten.

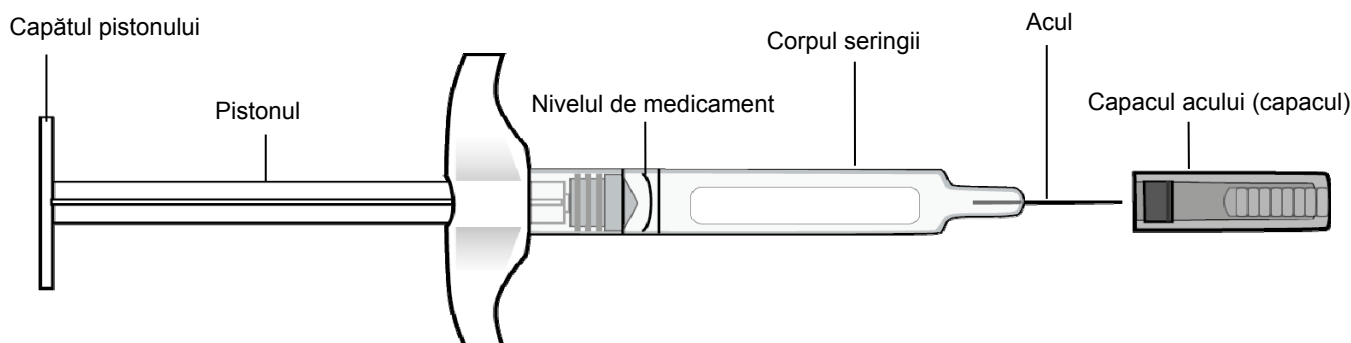


Figura 1

Înainte de a începe - câțiva Da și Nu

Da

- ✓ Întotdeauna manipulați cu atenție seringă cu ORENCIA, în special atunci când sunteți în preajma altor persoane, inclusiv copii.
- ✓ Țineți întotdeauna seringă de corpul său.
- ✓ Păstrați seringile neutilizate în frigider, în ambalajul original.
- ✓ Să aveți o seringă de rezervă pregătită înainte de injectare.
- Listă de produse de rezervă:** tamponare cu alcool, comprese din bumbac sau tifon, plasturi adezivi, container pentru obiecte ascuțite.
Containerele pentru obiecte ascuțite sunt speciale, rezistente la înțepături și destinate aruncării, și pot fi cumpărate de la punctele de vânzare cu amănuntul.

Nu

- ✗ **Nu** scoateți capacul acului (capacul) înainte de a fi gata de injectare.
- ✗ **Nu** trageți înapoi de piston în orice moment.
- ✗ **Nu** agitați seringă, deoarece acest lucru poate altera medicamentul ORENCIA.
- ✗ **NU** puneți la loc capacul pe ac.

PASUL 1: Pregătiți seringă

A. Verificați data de expirare și numărul seriei de pe cutie

- Data de expirare poate fi găsită pe cutia de ORENCIA și pe fiecare seringă.
- În cazul în care data de expirare a trecut, nu utilizați seringile. Adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului pentru asistență.

B. Lăsați seringă să se încălzească

- Găsiți un spațiu confortabil cu suprafață de lucru curată, plană.
- Scoateți seringă din frigider. Păstrați oricare seringă neutilizată în frigider, în ambalajul original.
- Verificați ca data de expirare și numărul seriei să se potrivească cu cele menționate pe cutie.
- Inspectați seringă pentru defecte evidente, dar **nu** scoateți capacul acului.

- Lăsați seringa la temperatura camerei timp de 30 până 60 minute înainte de injectare.
 - ✘ **Nu** grăbiți procesul de încălzire în niciun fel, cum ar fi utilizarea microundelor sau punerea seringii în apă caldă.

C. Verificați lichidul din seringă

- Țineți seringa de corpul său, cu acul acoperit îndreptat în jos.

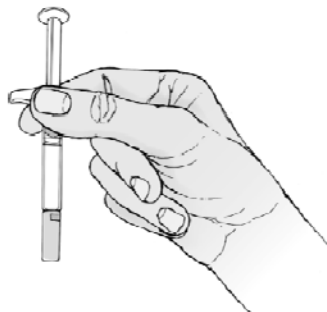


Figura 2

- Priviți lichidul din seringă (Figura 2). Lichidul trebuie să fie incolor până la galben pal.
 - ✘ **Nu** injectați dacă lichidul este tulbure sau decolorat sau dacă are particule vizibile.
- Este normal să vedeți o bulă de aer și nu este necesar să o eliminați. Trebuie injectat tot conținutul seringii.

D. Adunați rezerve suplimentare și păstrați-le la îndemână.

E. Spălați-vă bine pe mâini cu săpun și apă caldă.

PASUL 2: Alegeți și pregătiți locul de injectare

Să aveți seringă pregătită pentru utilizare imediat după ce ați pregătit locul dumneavoastră de injectare.

A. Alegeți o zonă a corpului dumneavoastră pentru injectare (locul de injectare)

- Puteți utiliza:
 - fața anterioară a coapsei
 - abdomenul, cu excepția unei zone de 5 cm în jurul ombilicului (Figura 3).

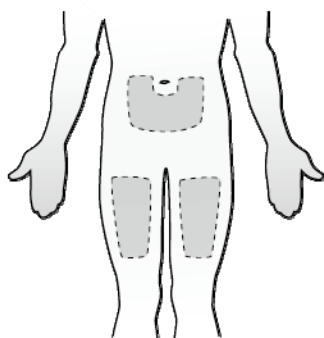


Figura 3

- Alegeți un loc diferit de injectare pentru fiecare nouă injecție. Puteți utiliza aceeași coapsă pentru injecțiile săptămânale, atât timp cât fiecare loc de injectare este la aproximativ 2,5 cm distanță de locul în care a fost făcută ultima injecție.
- ✘ **Nu** injectați în zone în care pielea dumneavoastră este sensibilă, învinatețită, roșie, are cruste sau este tare. Evitați zonele cu cicatrici sau vergeturi.

B. Pregătiți locul dumneavoastră de injectare

- Ștergeți locul dumneavoastră de injectare cu un tampon umezit cu alcool, printr-o mișcare circulară.
- Lăsați pielea să se usuce înainte de injectare.
 - × **Nu** atingeți din nou locul dumneavoastră de injectare înainte de efectuarea injecției.
 - × **Nu** ventilați sau loviți zona curată.

PASUL 3: Injectați ORENCIA

A. Scoateți capacul acului (capacul) doar atunci când sunteți gata să administrați injecția.

- Țineți seringă de corpul său într-o mână și trageți drept de capacul acului cu cealaltă mână (Figura 4).

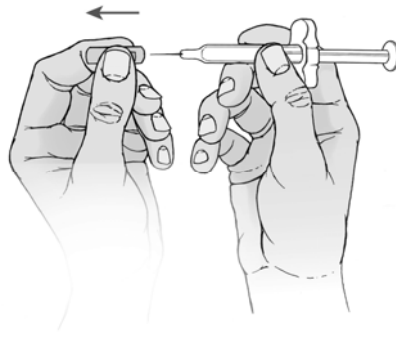


Figura 4

Poate exista o mică bulă de aer în lichidul din seringă. Nu este necesar să eliminați bula de aer. Puteți observa o picătură de lichid ieșind din ac. Acest lucru este normal și nu va afecta doza dumneavoastră.

- × **Nu** atingeți pistonul în timp ce scoateți capacul acului.
- × **Nu scoateți capacul acului până nu sunteți gata să injectați ORENCIA.**
- × **Nu** atingeți acul și nu lăsați acul să atingă nicio suprafață.
- × **Nu** utilizați seringă dacă v-a căzut fără a avea capacul pe ac.
- × **Nu** puneți capacul acului la loc pe ac după ce acesta a fost îndepărtat.
- × **Nu** folosiți seringă dacă aceasta prezintă la nivelul acului semne vizibile de deteriorare sau îndoire.

B. Poziționați seringă și injectați ORENCIA

- Țineți seringă de corpul său cu o mână între degetul mare și arătător (Figura 5).
 - × **Nu** apăsați capătul pistonului înainte de a începe injectarea.
 - × **Nu** trageți înapoi de piston în orice moment.
- Utilizând cealaltă mână, prindeți ușor zona de piele pe care ați curățat-o. Țineți-o ferm.
- Introduceți acul, printr-o mișcare rapidă, în pielea prinsă între degete, formând între ac și piele un unghi de 45° (Figura 5).

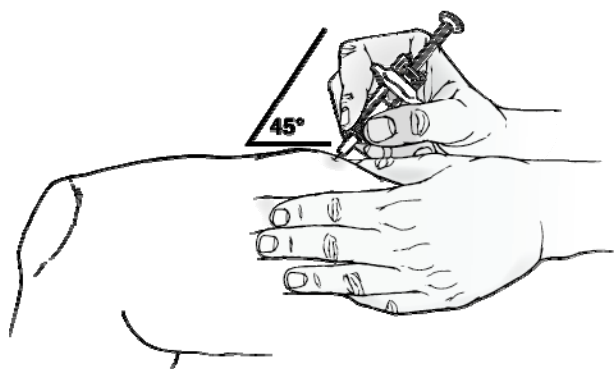


Figura 5



Figura 6

- Folosiți degetul mare pentru a împinge pistonul în jos, apăsând ferm până când pistonul nu mai merge mai departe și tot medicamentul a fost injectat (Figura 6).
- Scoateți acul din piele și eliberați pielea din jur.
 - ✗ **NU** puneți capacul înapoi pe ac.
- Apăsați cu o compresă din bumbac pe locul injectării și țineți așa timp de 10 secunde.
 - ✗ **Nu** frecați locul de injectare. Sângerarea ușoară este normală.
- Dacă este nevoie, puteți aplica un plasture adeziv mic pe locul injectării.

PASUL 4: Aruncați seringă și țineți o evidență

A. Aruncați seringă utilizată în containerul pentru obiecte ascuțite.

- Întrebați medicul dumneavoastră, asistenta medicală sau farmacistul despre legile naționale și locale privind aruncarea corectă a produselor medicale care conțin ace.
- ✓ Țineți **întotdeauna** containerul dumneavoastră pentru obiecte ascuțite la distanță de copii și animale.
- ✗ **Nu** aruncați seringile folosite în gunoiul menajer sau containerele de reciclare.

B. Țineți o evidență a injecțiilor dumneavoastră

- Notați data, ora și zona specifică de pe corpul dumneavoastră în care v-ați făcut injecția. De asemenea, poate fi de ajutor să notați orice întrebări sau nelămuriri cu privire la injectare și astfel vă puteți adresa medicului dumneavoastră, asistentei medicale sau farmacistului.

Medicamentele nu trebuie aruncate pe calea apei sau a reziduurilor menajere. Întrebați farmacistul cum să aruncați medicamentele care nu vă mai sunt necesare. Aceste măsuri vor ajuta la protejarea mediului.

Instrucțiuni pentru pregătirea și administrarea subcutanată a injecției cu ORENCIA:

Vă rugăm să citiți cu atenție aceste instrucțiuni și să le urmați pas cu pas.

Veți fi instruit de către medicul dumneavoastră sau asistenta medicală cu privire la modul în care să vă injectați singur ORENCIA utilizând seringă preumplută cu ac cu gardă.

Nu încercați să vă faceți singur injecția până nu sunteți sigur că înțelegeți cum se pregătește și se administrează injecția. După instruirea adecvată, vă puteți face singur injecția sau aceasta vă poate fi făcută de către o altă persoană, de exemplu un membru al familiei sau un prieten.

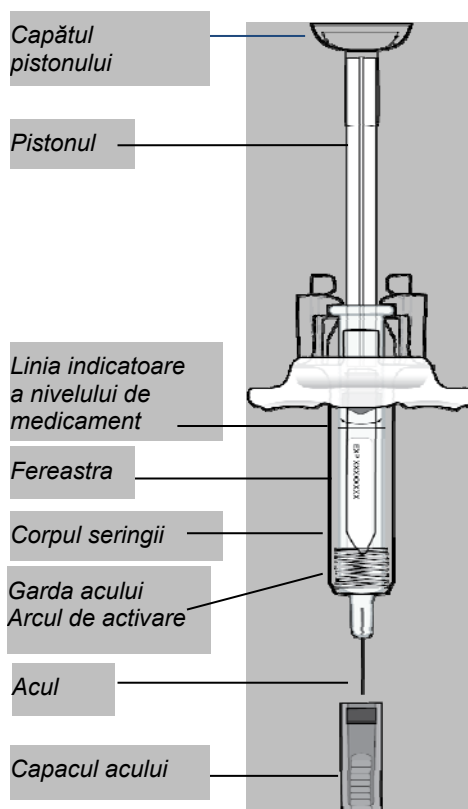


Figura 1

Înainte de a începe - câțiva Da și Nu

Da

- ✓ Întotdeauna manipulați cu atenție seringă cu ORENCIA, în special atunci când sunteți în preajma altor persoane, inclusiv copii.
- ✓ Țineți întotdeauna seringă de corpul său.
- ✓ Păstrați seringile neutilizate în frigider, în ambalajul original.
- ✓ Să aveți o seringă de rezervă pregătită înainte de injectare.
- ☑ **Listă de produse de rezervă:** tampoane cu alcool, comprese din bumbac sau tifon, plasturi adezivi, container pentru obiecte ascuțite. Containerele pentru obiecte ascuțite sunt speciale, rezistente la înțepături și destinate aruncării, și pot fi cumpărate de la punctele de vânzare cu amănuntul.

Nu

- × Nu trageți de piston sau capacul acului atunci când scoateți seringă din tavă.
- × Nu scoateți capacul acului înainte de a fi gata de injectare.
- × Nu trageți înapoi de piston în orice moment.
- × Nu agitați seringă, deoarece acest lucru poate altera medicamentul ORENCIA
- × NU puneți la loc capacul pe ac.

PASUL 1: Pregătiți seringa

A. Verificați data de expirare și numărul seriei de pe cutie

- Data de expirare poate fi găsită pe cutia de ORENCIA și pe fiecare seringă.
- În cazul în care data de expirare a trecut, nu utilizați seringile. Adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului pentru asistență.

B. Lăsați seringa să se încălzească

- Găsiți un spațiu confortabil cu suprafață de lucru curată, plană.
- Scoateți seringa din frigider. Păstrați oricare seringă neutilizată în frigider, în ambalajul original.
- Pentru a scoate seringă din ambalaj, țineți-o de corpul său, așa cum este indicat prin săgeți pe tavă.
 - ✗ Nu țineți seringă de piston.
- Verificați ca data de expirare și numărul seriei să se potrivească cu cele menționate pe cutie.
- Inspectați seringă pentru defecte evidente, dar **nu** scoateți capacul acului.
- Lăsați seringă la temperatura camerei timp de 30 până 60 minute înainte de injectare.
 - ✗ Nu grăbiți procesul de încălzire în niciun fel, cum ar fi utilizarea microundelor sau punerea seringii în apă caldă.

C. Verificați lichidul din seringă preumplută

- Țineți seringă de corpul său, cu acul acoperit îndreptat în jos.

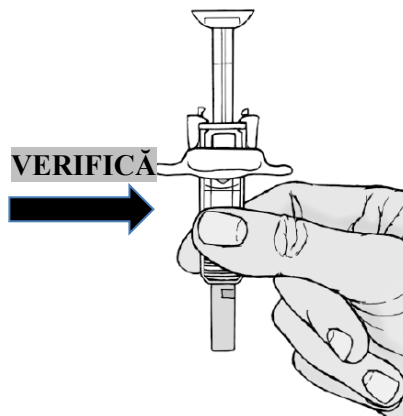


Figura 2

- Priviți lichidul prin fereastra seringii (Figura 2). Lichidul trebuie să fie incolor până la galben pal.
 - ✗ Nu injectați dacă lichidul este tulbure sau decolorat sau dacă are particule vizibile.
- Este normal să vedeți o bulă de aer și nu este necesar să o eliminați. Trebuie injectat tot conținutul seringii.

D. Adunați rezerve suplimentare și păstrați-le la îndemână.

E. Spălați-vă bine pe mâini cu săpun și apă caldă.

PASUL 2: Alegeți și pregătiți locul de injectare

Să aveți seringă pregătită pentru utilizare imediat după ce ați pregătit locul dumneavoastră de injectare.

A. Alegeți o zonă a corpului dumneavoastră pentru injectare (locul de injectare)

- Puteți utiliza:

- fața anterioară a coapsei
- abdomenul, cu excepția unei zone de 5 cm în jurul ombilicului (Figura 3).

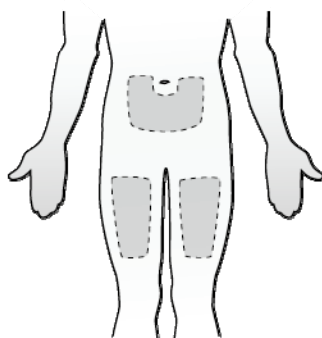


Figura 3

- Alegeți un loc diferit de injecție pentru fiecare nouă injecție. Puteți utiliza aceeași coapsă pentru injecțiile săptămânale, atât timp cât fiecare loc de injecție este la aproximativ 2,5 cm distanță de locul în care a fost făcută ultima injecție.
- × **Nu** injectați în zone în care pielea dumneavoastră este sensibilă, învinețită, roșie, are cruste sau este tare. Evitați zonele cu cicatrici sau vergeturi.

B. Pregătiți locul dumneavoastră de injecție

- Ștergeți locul dumneavoastră de injecție cu un tampon îmbibat cu alcool, printr-o mișcare circulară.
- Lăsați pielea să se usuce înainte de injecție.
- × **Nu** atingeți din nou locul dumneavoastră de injecție înainte de efectuarea injecției.
- × **Nu** ventilați sau loviți zona curată.

PASUL 3: Injectați ORENCIA

A. Scoateți capacul acului (capacul) doar atunci când sunteți gata să administrați injecția.

- Țineți seringă de corpul său într-o mână și trageți drept de capacul acului cu cealaltă mână (Figura 4).

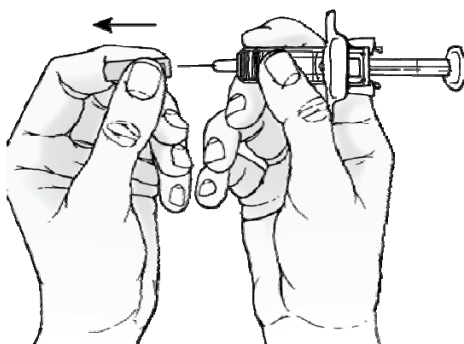


Figura 4

Poate exista o mică bulă de aer în lichidul din seringă. Nu este necesar să eliminați bula de aer. Puteți observa o picătură de lichid ieșind din ac. Acest lucru este normal și nu va afecta doza dumneavoastră.

- × **Nu** atingeți pistonul în timp ce scoateți capacul acului.
- × **Nu scoateți capacul acului până nu sunteți gata să injectați ORENCIA.**
- × **Nu** atingeți acul și nu lăsați acul să atingă nicio suprafață.
- × **Nu** utilizați seringă dacă v-a căzut fără a avea capacul pe ac
- × **Nu** puneți capacul acului la loc pe ac după ce acesta a fost îndepărtat.
- × **Nu** folosiți seringă dacă aceasta prezintă la nivelul acului semne vizibile de deteriorare sau îndoire

B. Poziționați seringă și injectați ORENCIA

- Țineți seringă de corpul său cu o mână între degetul mare și arătător (Figura 5).
 - ✗ Nu apăsați capătul pistonului înainte de a începe injectarea.
 - ✗ Nu trageți înapoi de piston în orice moment.
- Utilizând cealaltă mână, prindeți ușor zona de piele pe care ați curățat-o. Țineți-o ferm.
- Introduceți, printr-o mișcare rapidă, acul în pielea prinsă între degete, formând între ac și piele un unghi de 45° (Figura 5).

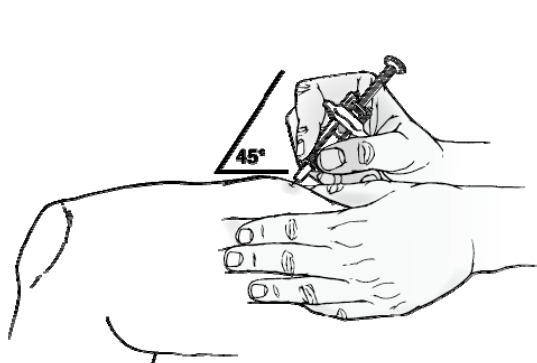


Figura 5

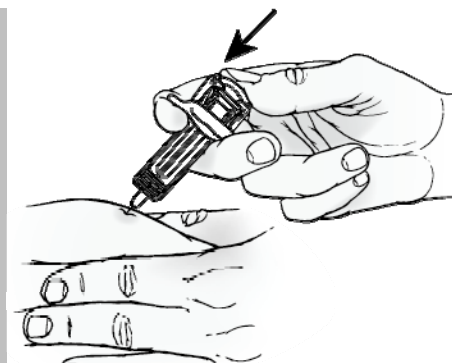


Figura 6

- Folosiți degetul mare pentru a împinge pistonul în jos, apăsând ferm până când pistonul nu mai merge mai departe și tot medicamentul a fost injectat (Figura 6).
- Atunci când pistonul este împins, în măsura în care acest lucru poate fi făcut, țineți degetul mare pe capătul pistonului.
- Relaxați ușor presiunea făcută de degetul mare pe capătul pistonului și permiteți degetului mare să se miște înapoi în sus. Acest lucru permite seringii goale să se deplaseze până când acul este acoperit complet de garda acului (Figura 7).



Figura 7

- Odată ce acul este acoperit de garda acului, eliberați pielea din jur. Scoateți seringă.
- Apăsați cu o compresă din bumbac pe locul injectării și țineți așa timp de 10 secunde.
 - ✗ Nu frecați locul de injectare. Sângerarea ușoară este normală.
- Dacă este nevoie, puteți aplica un plasture adeziv mic pe locul injectării.

PASUL 4: Aruncați seringă și țineți o evidență

A. Aruncați seringă utilizată în containerul pentru obiecte ascuțite.

- Întrebați medicul dumneavoastră, asistenta medicală sau farmacistul despre legile naționale și locale privind aruncarea corectă a produselor medicale care conțin ace.
- ✓ Țineți întotdeauna containerul dumneavoastră pentru obiecte ascuțite la distanță de copii și animale.
- ✗ Nu aruncați seringile folosite în gunoiul menajer sau containerele de reciclare.

B. Țineți o evidență a injecțiilor dumneavoastră

- Notați data, ora și zona specifică de pe corpul dumneavoastră în care v-ați făcut injecția. De asemenea, poate fi de ajutor să notați orice întrebări sau nelămuriri cu privire la injectare și astfel vă puteți adresa medicului dumneavoastră, asistentei medicale sau farmacistului.

Medicamentele nu trebuie aruncate pe calea apei sau a reziduurilor menajere. Întrebați farmacistul cum să aruncați medicamentele care nu vă mai sunt necesare. Aceste măsuri vor ajuta la protejarea mediului.

Prospect: Informații pentru pacient
ORENCIA 125 mg soluție injectabilă în stilou injector (pen) preumplut
abatacept

Citiți cu atenție și în întregime acest prospect înainte de a începe să utilizați acest medicament deoarece conține informații importante pentru dumneavoastră.

- Păstrați acest prospect. S-ar putea să fie necesar să-l recitiți.
- Dacă aveți orice întrebări suplimentare, adresați-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale.
- Acest medicament a fost prescris numai pentru dumneavoastră. Nu trebuie să-l dați altor persoane. Le poate face rău, chiar dacă au aceleași semne de boală ca dumneavoastră.
- Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale. Acestea includ orice posibile reacții adverse nemenționate în acest prospect. Vezi pct. 4.

Ce găsiți în acest prospect:

1. Ce este ORENCIA și pentru ce se utilizează
2. Ce trebuie să știți înainte să utilizați ORENCIA
3. Cum se utilizează ORENCIA
4. Reacții adverse posibile
5. Cum se păstrează ORENCIA
6. Conținutul ambalajului și alte informații

1. Ce este ORENCIA și pentru ce se utilizează

ORENCIA conține substanța activă abatacept, o proteină produsă pe culturi celulare. ORENCIA duce la scăderea atacului sistemului imunitar asupra țesutului normal, prin interferența cu celulele imunitare (numite limfocite T) care contribuie la dezvoltarea poliartritei reumatoide. ORENCIA modulează selectiv activarea celulelor T implicate în răspunsul inflamator al sistemului imunitar.

ORENCIA este utilizat pentru a trata poliartrita reumatoidă la adulți. Poliartrita reumatoidă este o boală sistemică care progresează în timp și care netratată duce la consecințe grave cum sunt distrugerea articulațiilor, creșterea invalidității și afectarea activităților zilnice. În cazul persoanelor cu poliartrită reumatoidă, sistemul imunitar al organismului atacă țesuturile normale, provocând durere și umflare la nivelul articulațiilor. Aceasta poate cauza leziuni ale articulațiilor. Poliartrita reumatoidă (PAR) afectează diferit fiecare persoană în parte. La majoritatea persoanelor, simptomele articulare apar gradat, pe parcursul câtorva ani. Cu toate acestea, la unele persoane, PAR poate progresa rapid și alte persoane pot avea PAR pentru o perioadă limitată de timp și apoi intră într-o perioadă de remisiune. PAR este, de obicei, o boală cronică (de lungă durată), progresivă. Acest lucru înseamnă că boala există încă, fie că aveți sau nu simptome, chiar dacă urmați un tratament. PAR poate continua să vă deterioreze articulațiile. Prin găsirea planului de tratament potrivit pentru dumneavoastră, poate fi încetinit acest proces al bolii și acest lucru poate ajuta la reducerea pe termen lung a deteriorării articulare, a durerii și oboselii, precum și la îmbunătățirea generală a calității vieții.

ORENCIA este utilizat în tratamentul poliartritei reumatoide active moderată până la severă, în cazul în care răspunsul dumneavoastră la tratamentul cu alte medicamente modificatoare de boală sau cu o altă grupă de medicamente numită "blocante ale factorului de necroză tumorală (TNF)" este inadecvat. Se utilizează în asociere cu un medicament numit metotrexat.

ORENCIA în asociere cu metotrexat poate fi utilizată și în tratamentul poliartritei reumatoide progresive și cu activitate ridicată netratată anterior cu metotrexat.

ORENCIA este utilizat pentru:

- încetinirea distrugerii articulațiilor
- îmbunătățirea funcțiilor fizice.

2. Ce trebuie să știți înainte să utilizați ORENCIA

Nu utilizați ORENCIA

- **dacă sunteți alergic** la abatacept sau la oricare dintre celelalte componente ale acestui medicament (enumerat la pct. 6).
- **dacă aveți o infecție severă sau necontrolată terapeutic**, nu începeți tratamentul cu ORENCIA. O infecție poate fi riscantă și poate produce reacții adverse grave la ORENCIA.

Atenționări și precauții

Discutați cu medicul dumneavoastră, farmacistul sau asistenta medicală:

- **dacă prezentați o reacție alergică**, cum ar fi apăsare în zona pieptului, respirație șuierătoare, amețeli sau stare de confuzie, umflare sau erupție trecătoare pe piele, **spuneți imediat medicului dumneavoastră**.
- **dacă aveți o infecție de orice fel**, inclusiv infecții de lungă durată sau localizate, dacă faceți adesea infecții sau **dacă prezentați simptome de infecție (de exemplu febră, stare generală de rău, probleme la nivelul dinților)**, este important să **spuneți medicului dumneavoastră**. ORENCIA poate scădea capacitatea organismului de a lupta împotriva infecțiilor și tratamentul vă poate face mai predispus la infecții sau poate agrava orice infecție pe care o aveți.
- **dacă ați avut tuberculoză (tbc)** sau aveți simptome de tuberculoză (tuse persistentă, scădere în greutate, apatie, febră ușoară) **spuneți medicului dumneavoastră**. Înainte să utilizați ORENCIA, medicul dumneavoastră vă va consulta pentru tuberculoză sau vă va face un test pe piele.
- **dacă aveți hepatită virală** spuneți medicului dumneavoastră. Înainte să utilizați ORENCIA, medicul dumneavoastră vă poate consulta pentru hepatită.
- **dacă aveți cancer**, medicul dumneavoastră va decide dacă vi se poate administra ORENCIA.
- **dacă recent ați făcut un vaccin** sau dacă intenționați să faceți unul, **spuneți medicului dumneavoastră**. Anumite vaccinuri nu trebuie administrate atunci când urmați tratament cu ORENCIA. **Discutați cu medicul dumneavoastră înainte de a vi se administra orice vaccin**. Anumite vaccinări pot cauza infecții datorate vaccinului. Dacă vi s-a administrat ORENCIA pe perioada sarcinii, copilul dumneavoastră poate avea un risc crescut de infecții timp de aproximativ 14 săptămâni de la ultima doză care vi s-a administrat în timpul sarcinii. Este important să spuneți medicului copilului dumneavoastră sau altui profesionist din domeniul sănătății că vi s-a administrat ORENCIA în timpul sarcinii, astfel ei pot decide când ar trebui să primească copilul dumneavoastră un vaccin.

Medicul dumneavoastră vă poate face, de asemenea, analize ale sângelui.

ORENCIA și persoanele vârstnice

ORENCIA poate fi administrat la persoanele cu vârsta peste 65 de ani fără nicio modificare a dozei.

Copii și adolescenți

ORENCIA soluție injectabilă nu a fost studiat la copii și adolescenți cu vârsta sub 18 ani. Prin urmare, ORENCIA soluție injectabilă nu se recomandă pentru utilizare la acest grup de pacienți.

ORENCIA împreună cu alte medicamente

Spuneți medicului dumneavoastră dacă luați, ați luat recent sau s-ar putea să luați orice alte medicamente.

ORENCIA nu trebuie utilizat împreună cu medicamente biologice pentru poliartrită reumatoidă, inclusiv blocante TNF, cum sunt adalimumab, etanercept și infliximab; nu sunt suficiente dovezi pentru a recomanda administrarea cu anakinra și rituximab.

ORENCIA poate fi utilizat cu alte medicamente utilizate de obicei pentru a trata poliartrita reumatoidă, cum sunt steroizi sau medicamente pentru tratamentul durerii, inclusiv antiinflamatoare nesteroidiene cum sunt ibuprofen sau diclofenac.

Adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului înainte de a lua orice alte medicamente în timpul tratamentului cu ORENCIA.

Sarcina și alăptarea

Efectele ORENCIA în sarcină nu sunt cunoscute, deci nu utilizați ORENCIA dacă sunteți gravidă, cu excepția cazului în care medicul dumneavoastră vă recomandă acest medicament.

- dacă sunteți o femeie care poate rămâne gravidă, trebuie să utilizați o metodă contraceptivă sigură (de control al nașterii) în timpul tratamentului cu ORENCIA și până la 14 săptămâni după administrarea ultimei doze. Medicul dumneavoastră vă va sfătui cu privire la metodele adecvate.
- dacă rămâneți gravidă în timp ce utilizați ORENCIA, spuneți medicului dumneavoastră.

Dacă vi s-a administrat ORENCIA pe perioada sarcinii, copilul dumneavoastră poate avea un risc crescut de infecții. Este important să spuneți medicului copilului dumneavoastră sau altui profesionist din domeniul sănătății că vi s-a administrat ORENCIA în timpul sarcinii, înainte ca orice vaccin să fie administrat copilului dumneavoastră (pentru mai multe informații a se vedea pct. privind vaccinarea).

Nu se cunoaște dacă ORENCIA se excretă în laptele uman. **Alăptarea trebuie oprită** dacă sunteți tratată cu ORENCIA și până la 14 săptămâni după administrarea ultimei doze.

Conducerea vehiculelor și folosirea utilajelor

Nu este de așteptat ca utilizarea ORENCIA să afecteze capacitatea de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje. Cu toate acestea, dacă vă simțiți obosit sau nu vă simțiți bine după ce vi s-a administrat ORENCIA, nu trebuie să conduceți vehicule sau să folosiți utilaje.

ORENCIA conține sodiu

Acest medicament conține sodiu, <1 mmol (23 mg) pe doză, adică practic "nu conține sodiu".

3. Cum se utilizează ORENCIA

Utilizați întotdeauna acest medicament exact așa cum v-a spus medicul sau farmacistul. Discutați cu medicul dumneavoastră sau cu farmacistul dacă nu sunteți sigur.

ORENCIA soluție injectabilă este injectat sub piele (utilizare subcutanată).

Doza recomandată

Doza recomandată de ORENCIA la adulții cu poliartrită reumatoidă este de 125 mg administrată o dată pe săptămână indiferent de greutatea corporală.

Medicul dumneavoastră poate începe tratamentul cu ORENCIA prin a vă administra sau nu o singură dată pulbere pentru concentrat pentru soluție perfuzabilă (administrat intravenos, de obicei la nivelul brațului, pe o perioadă de 30 minute). Dacă o singură doză vă este administrată intravenos pentru începerea tratamentului, prima injecție subcutanată de ORENCIA trebuie administrată în decurs de o zi de la administrarea perfuziei intravenoase, urmată de injecții subcutanate cu doza de 125 mg, administrate săptămânal.

Dacă urmați deja tratament intravenos cu ORENCIA și doriți să treceți la tratamentul cu ORENCIA administrat subcutanat, trebuie să faceți o injecție subcutanată în locul următoarei dumneavoastră perfuzii, urmată de injecții subcutanate săptămânale cu ORENCIA.

Medicul dumneavoastră vă va sfătui în privința duratei tratamentului și ce alte medicamente puteți continua să luați concomitent cu ORENCIA.

La început, medicul dumneavoastră sau asistenta medicală vă poate injecta ORENCIA. Cu toate acestea, dumneavoastră și medicul dumneavoastră puteți decide dacă vă puteți injecta singur ORENCIA. În acest caz, veți fi instruit cu privire la modul în care să vă injectați singur ORENCIA. Discutați cu medicul dumneavoastră dacă aveți întrebări cu privire la modul în care să vă faceți singur injecția. Veți găsi "**Instrucțiunile importante pentru utilizare**" în broșura pe care o găsiți în cutie.

Dacă utilizați mai mult ORENCIA decât trebuie

Dacă acest lucru se întâmplă, adresați-vă imediat medicului dumneavoastră care vă va monitoriza pentru orice semne sau simptome de reacții adverse și va trata aceste simptome, dacă este necesar.

Dacă uitați să utilizați ORENCIA

Păstrați evidența următoarei dumneavoastră doze. Este foarte important să utilizați ORENCIA exact așa cum este prescris de către medicul dumneavoastră. Dacă uitați să vă administrați doza pentru un termen de trei zile de la momentul stabilit, administrați-vă doza imediat ce vă amintiți și apoi urmați programul stabilit inițial pentru administrarea dozei în ziua stabilită de dumneavoastră. Dacă uitați să vă administrați doza pentru mai mult de trei zile, întrebați-l pe medicul dumneavoastră când să vă administrați următoarea doză.

Dacă încetați să utilizați ORENCIA

Decizia de întrerupere a utilizării ORENCIA trebuie discutată împreună cu medicul dumneavoastră.

Dacă aveți orice întrebări suplimentare cu privire la acest medicament, **adresați-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale.**

4. Reacții adverse posibile

Ca toate medicamentele, acest medicament poate provoca reacții adverse, cu toate că nu apar la toate persoanele. Cele mai frecvente reacții adverse la ORENCIA sunt infecții ale căilor respiratorii superioare (inclusiv ale nasului și gâtului), durere de cap și greață, așa cum se menționează mai jos. ORENCIA poate provoca reacții adverse grave, care pot necesita tratament.

Posibilele reacții adverse grave includ infecții grave, afecțiuni maligne (cancer) și reacții alergice, așa cum se menționează mai jos.

Spuneți imediat medicului dumneavoastră dacă observați oricare dintre următoarele:

- erupții severe pe piele, urticarie sau alte semne de reacție alergică
- umflare a feței, mâinilor sau picioarelor
- dificultăți la respirație sau la înghițire
- febră, tuse persistentă, scădere în greutate, apatie.

Spuneți medicului dumneavoastră cât mai curând posibil dacă observați oricare dintre următoarele:

- stare generală de rău, probleme la nivelul dinților, senzație de arsură în timpul urinării, erupții dureroase pe piele, bășici dureroase pe piele, tuse

Simptomele descrise mai sus pot fi semne ale reacțiilor adverse menționate mai jos; toate acestea au fost observate la ORENCIA în studiile clinice efectuate la adulți.

Lista reacțiilor adverse:

Foarte frecvente (pot afecta mai mult de 1 din 10 persoane):

- infecții ale căilor respiratorii superioare (inclusiv infecții ale nasului și gâtului)

Frecvente (pot afecta până la 1 din 10 persoane):

- infecții ale plămânilor, infecții urinare, bășici dureroase pe piele (herpes), rinită, simptome de gripă
- număr scăzut al globulelor albe din sânge
- dureri de cap, amețeli, amorțeală
- inflamație a ochilor
- tensiune arterială mare, înroșire trecătoare a feței
- tuse

- dureri abdominale, diaree, greață, jenă gastrică, ulcerații la nivelul gurii, vărsături
- erupții trecătoare pe piele, cădere a părului, urticarie
- durere la nivelul extremităților
- oboseală, slăbiciune, reacții la locul injectării
- rezultate anormale ale testelor funcției ficatului

Mai puțin frecvente (pot afecta până la 1 din 100 persoane):

- infecții dentare, infecții fungice ale unghiilor, infecție la nivelul mușchilor, infecție a sângelui, colecție de puroi sub piele, infecție a rinichiului, inflamație a uterului, trompelor uterine și/sau ovarelor
- cancer de piele, veruci pe piele
- număr scăzut de plachete în sânge
- reacții alergice
- depresie, anxietate, tulburări ale somnului
- migrene
- uscăciune a ochilor, diminuare a vederii
- palpitații, bătăi rapide ale inimii, bătăi rare ale inimii
- tensiune arterială mică, bufeuri, inflamație a vaselor de sânge
- dificultăți la respirație, respirație șuierătoare, scurtare a respirației
- tendință crescută de a face vânătăi, uscăciune la nivelul pielii, psoriazis, înroșire a pielii, transpirații excesive
- articulații dureroase
- absența menstruației, menstruații excesive
- simptome asemănătoare gripei, creștere în greutate

Rare (pot afecta până la 1 din 1000 persoane):

- tuberculoză
- infecții gastro-intestinale
- cancer al globulelor albe din sânge, cancer pulmonar
- senzație de sufocare

Raportarea reacțiilor adverse

Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale. Acestea includ orice reacții adverse nemenționate în acest prospect. De asemenea, puteți raporta reacțiile adverse direct prin intermediul sistemului național de raportare, așa cum este menționat în Anexa V. Raportând reacțiile adverse, puteți contribui la furnizarea de informații suplimentare privind siguranța acestui medicament.

5. Cum se păstrează ORENCIA

Nu lăsați acest medicament la vederea și îndemâna copiilor.

Nu utilizați acest medicament după data de expirare înscrisă pe etichetă și cutie după EXP. Data de expirare se referă la ultima zi a lunii respective.

A se păstra la frigider (2°C până la 8°C). A nu se congela.

A se păstra în ambalajul original pentru a fi protejat de lumină.

Nu utilizați acest medicament dacă lichidul este tulbure sau decolorat sau dacă are particule mari. Lichidul trebuie să fie incolor până la galben pal.

Nu aruncați niciun medicament pe calea apei sau a reziduurilor menajere. Întrebați farmacistul cum să aruncați medicamentele pe care nu le mai folosiți. Aceste măsuri vor ajuta la protejarea mediului.

6. Conținutul ambalajului și alte informații

Ce conține ORENCIA

- Substanța activă este abatacept.
- Fiecare stilou injector (pen) preumplut conține abatacept 125 mg într-un ml.
- Celelalte componente sunt zaharoză, poloxamer 188, dihidrogenofosfat de sodiu monohidrat, fosfat disodic anhidru și apă pentru preparate injectabile (vezi punctul 2 "ORENCIA conține sodiu").

Cum arată ORENCIA și conținutul ambalajului

ORENCIA soluție injectabilă (injecție) este o soluție limpede, incoloră până la galben pal ce se găsește într-un stilou injector (pen) numit ClickJect.

ORENCIA este disponibil sub următoarele forme de prezentare:

-cutie cu 4 stilouri injectoare (pen-uri) preumplute și ambalaje multiple ce conțin 12 stilouri injectoare (pen-uri) preumplute (3 cutii a câte 4).

Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate.

Deținătorul autorizației de punere pe piață

Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG
Uxbridge Business Park
Sanderson Road
Uxbridge UB8 1DH
Marea Britanie

Fabricantul

Bristol-Myers Squibb S.R.L.
Contrada Fontana del Ceraso
I-03012 Anagni-Frosinone
Italia

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

Pentru orice informații referitoare la acest medicament, vă rugăm să contactați reprezentanța locală a deținătorului autorizației de punere pe piață:

Belgique/België/Belgien

N.V. Bristol-Myers Squibb Belgium S.A.
Tél/Tel: + 32 2 352 76 11

Lietuva

Bristol-Myers Squibb Gyógyszerkereskedelmi Kft.
Tel: +370 52 369140

България

Bristol-Myers Squibb Gyógyszerkereskedelmi Kft.
Тел.: + 359 800 12 400

Luxembourg/Luxemburg

N.V. Bristol-Myers Squibb Belgium S.A.
Tél/Tel: + 32 2 352 76 11

Česká republika

Bristol-Myers Squibb spol. s r.o.
Tel: + 420 221 016 111

Magyarország

Bristol-Myers Squibb Gyógyszerkereskedelmi Kft.
Tel.: + 36 1 301 9700

Danmark

Bristol-Myers Squibb
Tlf: + 45 45 93 05 06

Malta

BRISTOL-MYERS SQUIBB S.R.L.
Tel: + 39 06 50 39 61

Deutschland

Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA
Tel: + 49 89 121 42-0

Eesti

Bristol-Myers Squibb Gyógyszerkereskedelmi Kft.
Tel: +372 640 1030

Ελλάδα

BRISTOL-MYERS SQUIBB A.E.
Τηλ: + 30 210 6074300

España

BRISTOL-MYERS SQUIBB, S.A.
Tel: + 34 91 456 53 00

France

Bristol-Myers Squibb SARL
Tél: +33 (0)1 58 83 84 96

Hrvatska

Bristol-Myers Squibb spol. s r.o.
TEL: +385 1 7100 030

Ireland

Bristol-Myers Squibb Pharmaceuticals Ltd
Tel: + 353 (1 800) 749 749

Ísland

Vistor hf.
Sími: + 354 535 7000

Italia

BRISTOL-MYERS SQUIBB S.R.L.
Tel: + 39 06 50 39 61

Κύπρος

BRISTOL-MYERS SQUIBB A.E.
Τηλ: + 357 800 92666

Latvija

Bristol-Myers Squibb Gyógyszerkereskedelmi Kft.
Tel: +371 67708347

Nederland

Bristol-Myers Squibb B.V.
Tel: + 31 (0)30 300 2222

Norge

Bristol-Myers Squibb Norway Ltd
Tlf: + 47 67 55 53 50

Österreich

Bristol-Myers Squibb GesmbH
Tel: + 43 1 60 14 30

Polska

BRISTOL-MYERS SQUIBB POLSKA SP. Z O.O.
Tel.: + 48 22 5796666

Portugal

Bristol-Myers Squibb Farmacêutica Portuguesa,
S.A.
Tel: + 351 21 440 70 00

România

Bristol-Myers Squibb Gyógyszerkereskedelmi Kft.
Tel: + 40 (0)21 272 16 00

Slovenija

Bristol-Myers Squibb spol. s r.o.
Tel: +386 1 2355 100

Slovenská republika

Bristol-Myers Squibb spol. s r.o.
Tel: + 421 2 59298411

Suomi/Finland

Oy Bristol-Myers Squibb (Finland) Ab
Puh/Tel: + 358 9 251 21 230

Sverige

Bristol-Myers Squibb AB
Tel: + 46 8 704 71 00

United Kingdom

Bristol-Myers Squibb Pharmaceuticals Ltd
Tel: + 44 (0800) 731 1736

Acest prospect a fost revizuit în .

Alte surse de informații

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru Medicamente <http://www.ema.europa.eu>.

Instrucțiuni importante pentru utilizare. Vă rugăm să le citiți cu atenție.

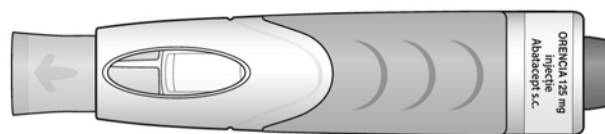
MOD DE UTILIZARE

ORENCIA (abatacept)

Stilou injector (pen) preumplut ClickJect

125 mg, soluție injectabilă

administrare subcutanată



Citiți aceste instrucțiuni înainte de a utiliza stiloul injector (pen-ul) preumplut ClickJect.

Înainte de a utiliza pentru prima oară stiloul injector (pen-ul) preumplut ClickJect, asigurați-vă că medicul dumneavoastră v-a arătat modul corect de utilizare a acestuia.

Păstrați stiloul injector (pen-ul) la frigider până la utilizare. A NU SE CONGELA.

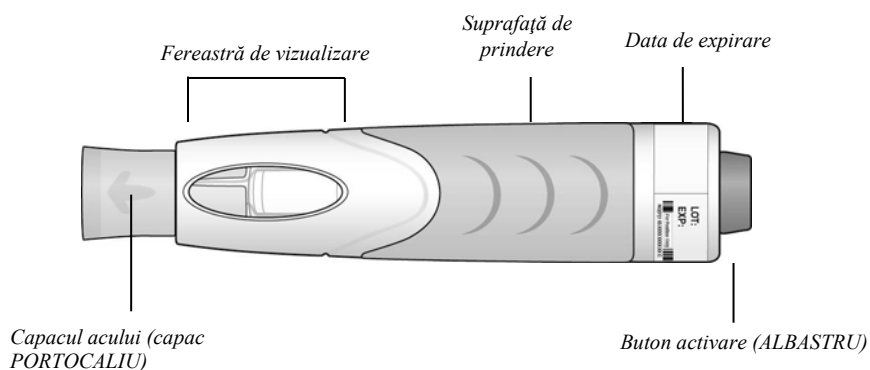
Dacă aveți întrebări referitoare la acest medicament, vă rugăm citiți secțiunea Întrebări frecvente și Prospectul.

ÎNAINTE DE A ÎNCEPE

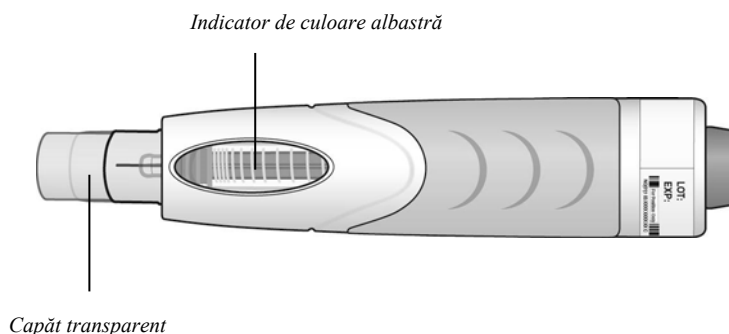
Familiarizați-vă cu stiloul injector (pen-ul) preumplut ClickJect

- Stiloul injector (pen-ul) eliberează medicamentul automat. Capătul transparent se blochează peste ac imediat ce injecția s-a încheiat și stiloul injector (pen-ul) este ridicat de pe piele.
- NU scoateți capacul de culoare portocalie al acului decât atunci când sunteți pregătit pentru administrarea injecției.

Înainte de utilizare



După utilizare



Pregătiți materialele necesare pentru injecție pe o suprafață curată și plană

(în cutie se regăsește numai stiloul injector (pen-ul) preumplut ClickJect):

- Tampon dezinfectant
- Plasture
- Tampon de vată sau tifon

- Stiloul injector (pen-ul) preumplut ClickJect
- Recipient de aruncare a obiectelor ascuțite

Treceți la Pasul 1

1. PREGĂTIȚI STILOUL INJECTOR (PEN-UL) CLICKJECT

Lăsați stiloul injector (pen-ul) preumplut ClickJect să ajungă la temperatura camerei.

Scoateți un stilou injector (pen) din frigider și lăsați-l să stea la temperatura camerei (aproximativ 25°C) timp de **30 de minute**.

NU scoateți capacul de protecție a acului de pe stilou injector (pen) atunci când îl lăsați să ajungă la temperatura camerei.

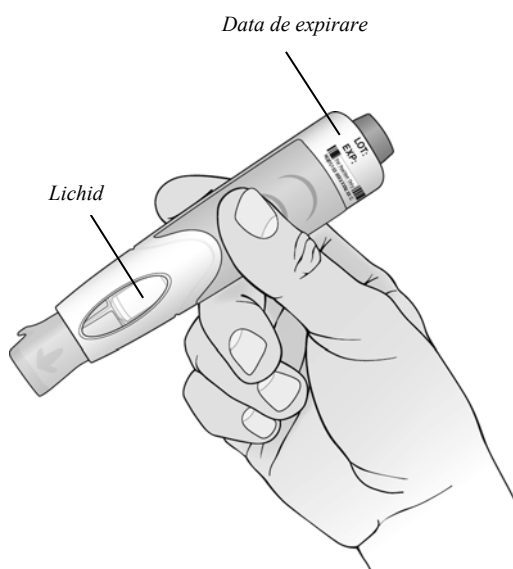
AȘTEPTAȚI



Spălați bine mâinile cu apă și săpun pentru a vă pregăti pentru administrarea injecției.

Examinați stiloul injector (pen-ul) preumplut ClickJect:

- **Verificați data de expirare** de pe etichetă.
NU utilizați stiloul injector (pen-ul) dacă este expirat.
- **Verificați dacă stiloul injector (pen-ul) nu este deteriorat.**
NU îl utilizați dacă este fisurat sau spart.
- **Verificați soluția** prin fereastra de vizualizare. Ar trebui să aibă culoare de la limpede la galben pal. Este posibil să observați o mică bulă de aer. Nu este necesar să o scoateți.
- **NU injectați** soluția în cazul în care aceasta este tulbure, dacă are modificări de culoare sau particule vizibile.



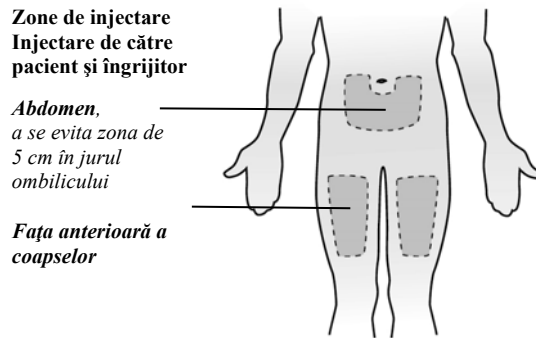
Treceți la Pasul 2

2. PREGĂTIȚI-VĂ PENTRU INJECTARE

Alegeți un loc pentru injecție fie în **abdomen** fie pe fața anterioară a **coapsei**.

Puteți utiliza aceeași zonă în fiecare săptămână, însă trebuie să alegeți un loc diferit de administrare a injecției în zona respectivă.

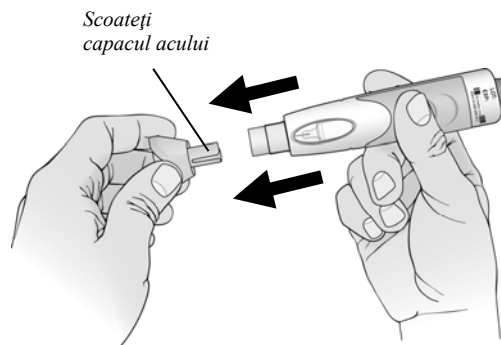
NU injectați într-o zonă unde pielea este sensibilă, cu vânătăi, înroșită, cu cruste sau întărită. Evitați zonele cu cicatrici sau vergeturi.



Dezinfectați cu blândețe zona pentru injectare cu un tampon dezinfectant și lăsați pielea să se usuce.

Trageți SCURT de capacul de culoare portocalie de protecție a acului.

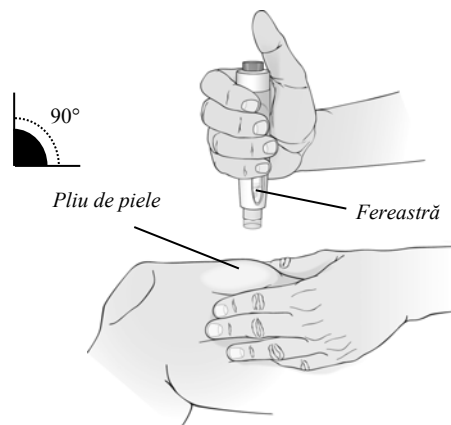
- **NU** puneți la loc capacul pe stiloul injector (pen).
- Puteți arunca acest capac la gunoiul menajer după injectare.
- **NU** utilizați stiloul injector (pen-ul) dacă este scăpat din mână după scoaterea capacului de protecție.
- Este normal să vedeți o picătură de soluție ieșind din ac.



Treceți la Pasul 3

3. INJECTAȚI-VĂ DOZA

Poziționați stiloul injector (pen-ul) ClickJect astfel încât să puteți vedea fereastra de vizualizare și astfel încât acesta să fie poziționat la un unghi de 90° față de locul de injectare. Cu cealaltă mână, **strângeți cu blândețe pielea acolo unde ați dezinfectat zona pentru a forma un pliu.**



Pentru administrarea dozei complete, parcurgeți TOȚI pașii:



Împingeți ÎN JOS pe piele pentru a debloca stiloul injector (pen-ul).

Apăsați butonul, ȚINEȚI timp de 15 secunde ȘI priviți fereastra.

- Veți auzi un sunet ca un clic în momentul în care începe injectarea.
- Pentru administrarea completă a dozei, țineți nemișcat stiloul injector (pen-ul) preumplut timp de 15 secunde ȘI așteptați până indicatorul de culoare albastră nu se mai mișcă în interiorul ferestrelor.

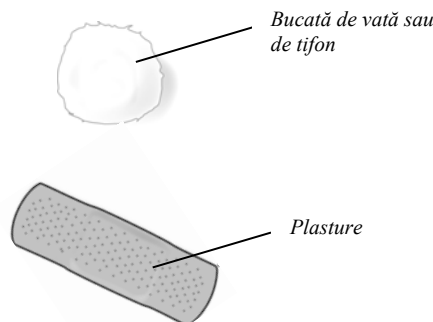
Îndepărtați stiloul injector (pen-ul) preumplut ClickJect de la locul administrării injecției printr-o mișcare verticală. După ce îl ridicați de pe piele, capătul transparent se va bloca peste ac. Eliberați pliul cutanat.

Treceți la Pasul 4

4. DUPĂ INJECTARE

Îngrijirea locului injectării:

- Este posibil să apară o mică sângerare la nivelul locului de injectare. Puteți ține apăsat o tampon de vată sau de tifon pe locul injectării.
- **NU** frecați locul injectării.
- Dacă este necesar, puteți acoperi locul injectării cu un mic plasture.



Aruncați stiloul injector (pen-ul) preumplut ClickJect în recipientul special pentru obiecte înțepătoare imediat după utilizare. În cazul în care aveți întrebări, adresați-vă farmacistului.

- **NU** puneți la loc capacul pe stiloul injector (pen-ul) preumplut.

Vezi pct. Întrebări frecvente sau Prospectul pentru informații suplimentare privind aruncarea acestuia. Dacă injecția vă este administrată de un îngrijitor, această persoană trebuie de asemenea să manevreze stiloul injector (pen-ul) cu atenție pentru a preveni înțeparea accidentală și posibilitatea transmiterii infecțiilor.

Nu lăsați stiloul injector (pen-ul) și recipientul pentru aruncarea obiectelor înțepătoare la îndemâna copiilor.

Înregistrați data, ora și locul administrării injecției la pacientul respectiv.

Continuare pe pagina următoare

ÎNTREBĂRI FRECVENTE

Î. De ce trebuie să las stiloul injector (pen-ul) preumplut să ajungă la temperatura camerei timp de 30 de minute înainte de injectare?

R. Acest pas are în primul rând rolul ca administrarea injecției să nu vă creeze disconfort. În cazul în care medicamentul este rece, injectarea ar putea lua mai mult de 15 secunde. Nu încercați să grăbiți procesul de ajungere la temperatura camerei prin metode cum ar fi încălzirea la cuptorul cu microunde sau introducerea stiloului injector (penu-ului) în apă caldă.

Î. Cum procedez dacă scot accidental capacul de protecție a acului (capacul de culoare portocalie) înainte să fiu pregătit să utilizez stiloul injector (pen-ul) preumplut?

R. Dacă scoateți capacul înainte de a fi pregătit să utilizați stiloul injector (pen-ul) preumplut, fiți atent. Nu încercați să îl puneți la loc. Utilizați stiloul injector (pen-ul) cât mai repede posibil respectând instrucțiunile de utilizare indicate. Atunci când vă pregătiți pentru injectare, puneți cu atenție stiloul injector (pen-ul) pe o suprafață curată și plată. Aveți grijă să nu lăsați stiloul injector (pen-ul) la îndemâna copiilor.

Î. Cum procedez dacă stiloul injector (pen-ul) preumplut pare spart sau deteriorat?

R. Nu utilizați stiloul injector (pen-ul). Adresați-vă medicului dumneavoastră, asistentei sau farmacistului pentru instrucțiuni suplimentare.

Î. Cum procedez dacă nu s-a declanșat injectarea?

R. Înainte de a se putea declanșa injectarea, dispozitivul trebuie deblocat. Pentru a-l debloca, apăsați ferm stiloul injector (pen-ul) pe piele fără a atinge butonul. După ce s-a atins punctul de oprire, dispozitivul este deblocat și poate fi declanșat prin apăsarea butonului.

Î. Simt o ușoară senzație de arsură și/sau durere în timpul injectării. Sunt normale?

R. Când administrați injecția, este posibil să simțiți înțepătura acului. Uneori, medicamentul poate provoca o ușoară iritație lângă locul de injectare. În acest caz, senzația de disconfort ar trebui să fie de la ușoară la moderată ca intensitate. Dacă aveți orice reacții adverse, inclusiv durere, tumefiere (umflare) sau modificări de culoare lângă locul de injectare, adresați-vă imediat medicului dumneavoastră, asistentei sau farmacistului. Sunteți încurajat să raportați reacțiile adverse, pentru aceasta consultați pct. 4 din Prospect: Raportarea reacțiilor adverse.

Continuare pe pagina următoare

ÎNTREBĂRI FRECVENTE

Î. Cum știu dacă mi-am administrat doza completă?

R. Înainte de a ridica stiloul injector (pen-ul) de la locul de injectare, verificați pentru a vă asigura că indicatorul de culoare albastră nu se mai deplasează. Apoi, înainte de a arunca stiloul injector (pen-ul), verificați partea inferioară a ferestrei transparente de vizualizare pentru a vă asigura că nu mai există soluție în interior. Dacă injectarea medicamentului nu a fost completă, adresați-vă medicului dumneavoastră, asistentei sau farmacistului.

Î. Cum trebuie să arunc un stilou injector (pen) preumplut?

R. Întrebați medicul dumneavoastră, asistenta sau farmacistul pentru a afla care sunt reglementările legale naționale și locale privind eliminarea adecvată a dispozitivelor medicale care conțin ace. Aceste măsuri vor ajuta la protejarea mediului.

Î. Cum trebuie să păstrez stiloul injector (pen-ul) preumplut la rece în timpul călătoriilor?

R. Este posibil ca medicul dumneavoastră, asistenta sau farmacistul să aibă informații despre casețele speciale de transport al medicamentelor injectabile. Păstrați stiloul injector (pen-ul) la temperaturi între 2°C și 8°C. A nu se congela. Protejați-l de lumină.

Î. Pot lua stiloul injector (pen-ul) preumplut în avion?

R. În general, acest lucru este permis. Stiloul injector (pen-ul) preumplut trebuie luat în bagajul de mână, nu în cel de cală. Trebuie să îl păstrați în caseta de răcire la temperaturi între 2°C și 8°C până la momentul utilizării. Nu îl congelați. Procedurile de siguranță din aeroport și politicile companiilor aeriene se schimbă din timp în timp, prin urmare este cel mai bine să consultați autoritățile aeriene și compania aeriană pentru a vedea dacă există reglementări speciale. Înainte de călătorie, obțineți o scrisoare de la medic în care se explică faptul că aveți asupra dumneavoastră un medicament eliberat pe bază de prescripție medicală care utilizează un dispozitiv cu ac; iar dacă aveți un recipient pentru obiecte înțepătoare în bagajul de mână, anunțați personalul de securitate al aeroportului.

Î. Cum procedez dacă stiloul injector (pen-ul) preumplut nu este păstrat la rece o perioadă lungă de timp? Utilizarea acestuia este periculoasă?

R. Adresați-vă medicului dumneavoastră.