

## 1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

ORENCIA 250 mg prášek pro přípravu koncentráту pro přípravu infuzního roztoku

## 2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jedna injekční lahvička obsahuje abataceptum 250 mg.

Jeden ml obsahuje po rekonstituci 25 mg abataceptu.

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

Pomocné látky: sodík: 0,375 mmol v jedné injekční lahvičce

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

## 3. LÉKOVÁ FORMA

Prášek pro přípravu koncentráту pro přípravu infuzního roztoku.

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

## 4. KLINICKÉ ÚDAJE

### 4.1 Terapeutické indikace

#### Revmatoidní artritida

ORENCIA je v kombinaci s methotrexátem indikována k léčbě středně těžké až těžké aktivní revmatoidní artritidy u dospělých pacientů, kteří dostatečně neodpovídali na předchozí léčbu jedním nebo více nemoc modifikujícími antirevmatickými léky (DMARDs - disease-modifying anti-rheumatic drugs) včetně methotrexátu (MTX) anebo TNF-alfa inhibitoru.

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

#### Polyartikulární juvenilní idiopatická artritida

ORENCIA je v kombinaci s methotrexátem indikována k léčbě středně těžké až těžké aktivní polyartikulární juvenilní idiopatické artritidy (JIA) u pediatrických pacientů ve věku 6 let a starších, kteří neměli dostatečnou odpověď na jiné DMARD včetně alespoň jednoho inhibitoru TNF. Přípravek ORENCIA nebyl studován u dětí mladších 6 let.

### 4.2 Dávkování a způsob podání

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

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

#### Dospělí

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

**Tabulka č.1: Dávkování přípravku ORENCIA<sup>a</sup>**

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

<sup>a</sup> Přibližně 10 mg/kg.

<sup>b</sup> V každé injekční lahvičce je 250 mg abataceptu k aplikaci.

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

#### Starší pacienti

Úprava dávkování není potřebná.

#### Pediatrickí pacienti

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

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

#### Porucha funkce ledvin a jater

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

#### Způsob podání

Jedna injekční lahvička přípravku ORENCIA 250 mg musí být rekonstituována 10 ml vody na injekci za použití přibalené stříkačky bez silikonu. Rekonstituovaný roztok musí pak být před podáním intravenózní infuze dále naředěn na 100 ml roztokem chloridu sodného na injekci 9 mg/ml (0,9%) (viz bod 6.6).

### **4.3 Kontraindikace**

Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku tohoto přípravku.

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

### **4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití**

#### Kombinace s inhibitory tumor nekrotizujícího faktoru (TNF)

Zkušenosti s používáním abataceptu v kombinaci s inhibitory TNF jsou omezené (viz bod 5.1).

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

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

#### Alergické reakce

Alergické reakce byly v klinických studiích při podání abataceptu hlášeny méně často, pokud nešlo o pacienty, kteří potřebovali premedikaci na prevenci alergických reakcí (viz bod 4.8). Vzácně byly

hlášeny anafylaktické reakce. Zvláštní opatrnosti je třeba u pacientů, kteří mají v anamnéze alergickou reakci na abatacept nebo některou z pomocných látek. Jestliže se objeví závažná alergická nebo anafylaktická reakce, je třeba léčbu přípravkem ORENCIA okamžitě přerušit a zahájit vhodnou terapii.

#### Vliv na imunitní systém

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

Podávání přípravku ORENCIA souběžně s biologickými imunosupresivními nebo imunomodulačními látkami by mohlo zesílit vliv přípravku ORENCIA na imunitní systém. Nejsou k dispozici dostatečné důkazy na hodnocení bezpečnosti a účinnosti přípravku ORENCIA v kombinaci s anakinrou nebo rituximabem.

#### *Infekce*

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

V pilotních studiích kontrolovaných placebem nebyl pozorován zvýšený výskyt tuberkulózy. Nicméně před zahájením léčby přípravkem ORENCIA je třeba pacienty vyšetřit na latentní tuberkulózu. Rovněž je třeba vzít v úvahu dostupná zdravotnická doporučení.

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

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

#### *Malignity*

V klinických studiích kontrolovaných placebem byl výskyt malignit ve skupině léčené abataceptem 1,4% a ve skupině léčené placebem 1,1% (viz bod 4.8). Do těchto klinických studií nebyli zařazeni pacienti se známými malignitami. Ve studiích karcinogenity na myších byl zaznamenán zvýšený výskyt lymfomů a tumorů prsních žláz. Klinický význam tohoto pozorování není znám (viz bod 5.3). Potenciální role přípravku ORENCIA při rozvoji malignit včetně lymfomů není u lidí známa.

#### *Vakcinace*

Živé vakcíny by po dobu léčby přípravkem ORENCIA a 3 měsíce po jejím ukončení neměly být podávány. O sekundárním přenosu infekce z osob očkovaných živou vakcínou na pacienty léčené přípravkem ORENCIA nejsou k dispozici žádné údaje. Údaje o vlivu vakcinace na pacienty léčené přípravkem ORENCIA jsou nedostatečné. Léčivé přípravky ovlivňující imunitní systém včetně přípravku ORENCIA mohou snížit účinnost některých imunizací.

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

#### Starší pacienti

V klinických studiích kontrolovaných placebem byl abatacept podáván celkem 323 pacientům starším 65 let, z nichž 53 bylo starších 75 let. U těchto pacientů byla pozorována podobná účinnost jako u mladších pacientů. Výskyt závažných infekcí a malignit v porovnání s placebem byl u pacientů nad

65 let léčených abataceptem vyšší než u pacientů do 65 let. Protože u starších osob je výskyt infekcí a malignit obecně vyšší, je při léčbě starších pacientů potřebná opatrnost (viz bod 4.8).

#### Autoimunitní procesy

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

#### Měření glykémie

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

#### Pacienti na dietě s nízkým obsahem soli

Tento léčivý přípravek obsahuje 1,5 mmol (neboli 34,5 mg) sodíku v maximální dávce 4 injekční lahvičky (0,375 mmol neboli 8,625 mg sodíku v 1 injekční lahvičce). Při léčbě pacientů, kteří mají předepsanou dietu s nízkým obsahem soli, je toto potřeba vzít v úvahu.

### **4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce**

#### Kombinace s inhibitory TNF

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

#### Kombinace s jinými léčivými přípravky

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

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

Viz bod 4.4, kde je popsána kombinace s jinými léčivými přípravky ovlivňujícími imunitní systém a kombinace s vakcínami.

### **4.6 Těhotenství a kojení**

Adekvátní údaje o podávání abataceptu těhotným ženám nejsou k dispozici. V preklinických studiích embryo-fetálního vývoje nebyly pozorovány žádné nežádoucí účinky při dávkách až do 29násobku humánní dávky 10 mg/kg na základě AUC. Ve studiích prenatalního a postnatalního vývoje u potkanů byly pozorovány omezené změny v imunitní funkci při dávce rovnající se 11násobku humánní dávky 10 mg/kg na základě hodnoty AUC (viz bod 5.3). ORENCIA by neměla být podávána těhotným ženám, pokud to není nezbytně nutné. Ženy ve fertilním věku by měly během léčby a ještě 14 týdnů po poslední dávce abataceptu používat účinnou antikoncepci.

#### Použití v době kojení

Bylo prokázáno, že abatacept se vyskytuje v mateřském mléku potkanů. Není známo, zda se abatacept vylučuje do mateřského mléka u lidí. Ženy léčené přípravkem ORENCIA by neměly kojit v průběhu léčby a ještě po dobu 14 týdnů po poslední dávce abataceptu.

## Fertilita

Nebyly prováděny formální studie možného vlivu přípravku ORENCIA na lidskou fertilitu. U krys neměl abatacept žádné nežádoucí účinky na plodnost samců nebo samic (viz bod 5.3).

## **4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje**

Studie hodnotící účinky na schopnost řídit nebo obsluhovat stroje nebyly provedeny.

## **4.8 Nežádoucí účinky**

### Nežádoucí účinky u dospělých

Abatacept byl studován u pacientů s aktivní revmatoidní artritidou v placebem kontrolovaných klinických studiích (1 955 pacientů ve skupině s abataceptem, 989 ve skupině s placebem). Byly to buď dvojité zaslepené studie kontrolované placebem v délce 6 měsíců (258 pacientů ve skupině s abataceptem, 133 ve skupině s placebem) nebo v délce 1 roku (1 697 pacientů ve skupině s abataceptem, 856 ve skupině s placebem). Většina pacientů v těchto studiích užívala methotrexát (81,9% ve skupině s abataceptem, 83,3% ve skupině s placebem). Další souběžně užívané léky byly: NSAID (83,9% ve skupině s abataceptem, 85,1% ve skupině s placebem); systémové kortikosteroidy (74,7% ve skupině s abataceptem, 75,8% ve skupině s placebem); nebiologické DMARD, nejčastěji chlorochin/hydroxychlorochin, leflunomid a/nebo sulfasalazin (26,9% ve skupině s abataceptem, 32,1% ve skupině s placebem); inhibitory TNF, zejména etanercept (9,4% ve skupině s abataceptem, 12,3% ve skupině s placebem); a anakinra (1,1% ve skupině s abataceptem, 1,6% ve skupině s placebem).

V placebem kontrolovaných klinických studiích s abataceptem byly nežádoucí reakce na lék (ADR) hlášeny u 52,2% pacientů léčených abataceptem a u 46,1% pacientů léčených placebem. Mezi nejčastěji hlášené nežádoucí reakce na lék ( $\geq 5\%$ ) ve skupině pacientů léčených abataceptem patřily bolesti hlavy a nevolnost. Procento pacientů, kteří přerušili léčbu v důsledku nežádoucích reakcí, bylo 3,4% ve skupině pacientů léčených abataceptem a 2,2% ve skupině pacientů léčených placebem.

V tabulce č.2 jsou na základě zkušeností z kontrolovaných klinických studií u dospělých uvedeny nežádoucí účinky léku, které se vyskytly ve větší četnosti (rozdíl  $> 0,2\%$ ) ve skupině pacientů léčených abataceptem než ve skupině pacientů léčených placebem. Seznam je seřazen podle třídy systémových orgánů a četnosti s použitím následujících kategorií: velmi časté ( $\geq 1/10$ ); časté ( $\geq 1/100$  až  $< 1/10$ ); méně časté ( $\geq 1/1\ 000$  až  $< 1/100$ ); vzácné ( $\geq 1/10\ 000$  až  $< 1/1\ 000$ ); velmi vzácné ( $< 1/10\ 000$ ). V každé skupině četností jsou nežádoucí účinky seřazeny podle klesající závažnosti.

**Tabulka č.2: Nežádoucí účinky v placebem kontrolovaných studiích**

Vyšetření	Časté	Zvýšení krevního tlaku, abnormální výsledky jaterních testů (včetně zvýšených hodnot transamináz)
	Méně časté	Snížení krevního tlaku, nárůst tělesné hmotnosti
Srdeční poruchy	Méně časté	Tachykardie, bradykardie, palpitace
Poruchy krve a lymfatického systému	Méně časté	Trombocytopenie, leukopenie
Poruchy nervového systému	Velmi časté	Bolesti hlavy
	Časté	Závratě
	Méně časté	Parestezie

Poruchy oka	Méně časté	Zánět spojivek, snížení zrakové ostrosti
Poruchy ucha a labyrintu	Méně časté	Vertigo
Respirační, hrudní a mediastinální poruchy	Časté	Kašel
Gastrointestinální poruchy	Časté Méně časté	Bolesti břicha, průjem, nauzea, dyspepsie Gastritida, afty, aftózní stomatitida
Poruchy kůže a podkožní tkáň	Časté Méně časté	Exantém (včetně dermatitidy) Zvýšená tendence vzniku modřin, alopecie, suchá kůže
Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáň	Méně časté	Artralgie, bolesti v končetinách
Infekce a infestace	Časté  Méně časté	Infekce dolních cest dýchacích (včetně bronchitidy), infekce močových cest, herpes simplex, infekce horních cest dýchacích (včetně tracheitidy, nasofaryngitidy), rýma Infekce zubů, infikovaný kožní vřed, onychomykóza
Novotvary benigní, maligní a blíže neurčené (zahrnující cysty a polypy)	Méně časté	Bazocelulární karcinom
Cévní poruchy	Časté Méně časté	Hypertenze, zrudnutí Hypotenze, návaly horka
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace	Časté  Méně časté	Únava, slabost  Chřipce podobné choroby
Poruchy reprodukčního systému a prsu	Méně časté	Amenorea
Psychiatrické poruchy	Méně časté	Deprese, úzkost

Mezi nežádoucí reakce na lék hlášené u pacientů léčených abataceptem, jejichž incidence nepřesahovala výskyt ve skupině placebo (např. rozdíl nebyl > 0,2%), ale které byly považovány za relevantní z lékařského hlediska, patřily:

Časté: herpes zoster;

Méně časté: pneumonie, hypersenzitivita, pyelonefritida, bronchospasmus, kopřivka, psoriáza, cystitida, migréna, pocit staženého hrdla, suché oči;

Vzácné: sepse, bakterémie.

## Další informace

### *Infekce*

V klinických studiích kontrolovaných placebem byly infekce, jejichž vznik bylo alespoň možné spojovat s léčbou, hlášeny u 23,2% pacientů léčených abataceptem a u 19,5% pacientů léčených placebem.

Vážné infekce, jejichž vznik bylo alespoň možné spojovat s léčbou, byly hlášeny u 1,8% pacientů léčených abataceptem a u 1,0% pacientů léčených placebem. Vážné infekce hlášené u alespoň jednoho pacienta léčeného abataceptem (0,05% pacientů) byly: pneumonie; bronchitida; celulitida; akutní pyelonefritida; infekce močových cest; divertikulitida; intestinální absces; lokalizovaná infekce; kožní absces; muskuloskeletální infekce; sepse; empyém; hepatitida E; a tuberkulóza (viz bod 4.4).

V dvojité zaslepených a otevřených klinických studiích u 4 149 pacientů léčených abataceptem během 11 658 pacient-roků byla incidence závažných infekcí 2,87 na 100 pacient-roků a incidence v ročním průměru byla stabilní.

### *Malignity*

V klinických studiích kontrolovaných placebem byly malignity hlášeny u 27 z 1 955 pacientů léčených abataceptem v průběhu 1 687 pacient-roků a u 11 z 989 pacientů léčených placebem v průběhu 794 pacient-roků.

V dvojité zaslepených a otevřených klinických studiích byl u 4 149 pacientů léčených abataceptem v průběhu 11 658 pacient-roků (z nichž více než 1 000 bylo léčeno abataceptem více než 5 let) výskyt malignit 1,43 na 100 pacient-roků a incidence v ročním průměru byla stabilní. Incidence na 100 pacient-roků byla 0,72 u nemelanomového karcinomu kůže, 0,59 u solidních nádorů orgánů a 0,13 u hematologických malignit. Nejčastěji hlášeným nádorem orgánů byla rakovina plic (0,17 na 100 pacient-roků) a nejčastěji hlášenou hematologickou malignitou byl lymfom (0,06 na 100 pacient-roků). Ze zkušeností z dvojité zaslepeného a otevřeného období ve srovnání s dvojité zaslepenou studií se poměr výskytu malignit celkově nezvýšil jak u hlavních druhů (nemelanomový karcinom kůže, solidní nádory a hematologické malignity), tak u individuálních typů nádorů. Typ a charakter malignit hlášených v průběhu otevřeného období studií byl podobný malignitám hlášeným při dvojité zaslepených studiích.

Výskyt pozorovaných malignit odpovídal počtu očekávanému v dané populaci pacientů s revmatoidní artritidou příslušného věku a pohlaví (viz bod 4.4).

### *Reakce v souvislosti s infuzí*

Akutní příhody související s infuzí (nežádoucí reakce vzniklé do 1 hodiny od zahájení infuze) ve studii II, III a IV (viz bod 5.1) byly častější u pacientů léčených abataceptem než u pacientů léčených placebem (9,8% ve skupině abatacept, 6,7% ve skupině placebo). Mezi nejčastější příhody hlášené ve skupině s abataceptem (1-2%) patřily závratě, bolesti hlavy a hypertenze.

Mezi akutní příhody související s infuzí, které byly hlášeny u > 0,1% a ≤ 1% pacientů léčených abataceptem, patřily kardiopulmonární symptomy, jako je hypotenze, zvýšení krevního tlaku, snížení krevního tlaku a dušnost; další symptomy zahrnovaly nauzeu, zrudnutí, kopřivku, kašel, hypersenzitivitu, svědění, vyrážku a dušnost. Většinou šlo o reakce mírné až středně těžké.

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

K přerušení léčby v důsledku akutní reakce související s infuzí došlo u 0,4% pacientů užívajících abatacept a u 0,2% pacientů léčených placebem.

### *Nežádoucí reakce na lék u pacientů s chronickou obstrukční plicní nemocí (CHOPN)*

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

### *Autoimunitní procesy*

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

Výskyt autoimunitních onemocnění zůstal stabilní během otevřeného sledování (1,63 na 100 pacient-roků) ve srovnání s dvojitě zaslepeným sledováním (2,07 na 100 pacient-roků). Nejčastěji hlášenými autoimunitou suvisějícími onemocněními během otevřeného sledování byly psoriáza, vaskulitida a Sjogrenův syndrom.

### *Imunogenicitá*

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

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

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

### *Bezpečnostní informace týkající se farmakologické třídy*

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

### Nežádoucí účinky u dětských pacientů s polyartikulární juvenilní idiopatickou artritidou

Velmi časté: bolesti hlavy, nauzea;

Časté: průjem, kašel, infekce horních cest dýchacích, pyrexie, nazofaryngitida, bolesti v epigastriu.

Přípravek ORENCIA byl studován u 190 pediatrických pacientů ve věku 6 až 17 let s polyartikulární JIA (viz bod 5.1). Nežádoucí účinky (nežádoucí účinky, které se objevily v prevalenci nejméně 5% během 4 měsíců, uvedené v otevřeném období studie) byly podobného druhu jako u dospělých (Tabulka 2) s výjimkou pyrexie, která byla hlášena u dětských pacientů.

### *Infekce*

Typ infekcí odpovídal infekcím běžně pozorovaným u ambulantních pediatrických pacientů. Infekce ustoupily bez druhotných následků. Jedna závažná infekce (varicella) byla hlášena během prvních 4 měsíců léčby přípravkem ORENCIA.

### *Reakce v souvislosti s infuzí*

V této studii ze 190 pacientů s JIA léčených přípravkem ORENCIA jeden pacient (0,5%) přerušil léčbu kvůli reakcím na infuze, které po sobě nenásledovaly, jednalo se o bronchospasmus a urtikarii.

Během Period A, B, a C se objevily akutní reakce v souvislosti s infuzí v četnosti 4%, 2%, a 3%, a odpovídaly stejným typům reakcí, které byly hlášeny u dospělých.

#### *Imunogenicita*

U pacientů s polyartikulární JIA po opakované léčbě přípravkem ORENCIA byly protilátky proti molekule abataceptu nebo části abataceptu CTLA-4 hodnoceny metodou ELISA. Během léčby pacientů abataceptem byla míra séropozitivity 0,5% (1/189) v průběhu Periody A; 13,0% (7/54) v průběhu Periody B; a 11,4% (17/149) v průběhu Periody C. U pacientů v Periodě B, kteří byli randomizováni do skupiny s placebem (proto léčbu přerušili až na 6 měsíců), byla míra séropozitivity 40,7% (22/54). Protilátky proti abataceptu byly obecně přechodné a vyskytovaly se v nízkých koncentracích. Absence souběžně užívaného methotrexátu (MTX) se nezdála být spojena s vyšší mírou séropozitivity v Periodě B ve skupině s placebem. Přítomnost protilátek nebyla spojena s výskytem nežádoucích účinků nebo s reakcemi v souvislosti s infuzí, nebo se změnami v účinnosti nebo v koncentracích abataceptu v séru. Z 54 pacientů, kteří odstoupili z léčby přípravkem ORENCIA během dvojité zaslepené periody trvající až 6 měsíců, neměl žádný z nich reakce v souvislosti s infuzí po znovuzahájení léčby přípravkem ORENCIA.

#### *Otevřené prodloužené období*

Po pokračující léčbě v otevřeném prodlouženém období byly pozorované nežádoucí účinky podobného druhu jako u dospělých pacientů. U jednoho pacienta ve skupině Perioda C (otevřené prodloužené studie) byla diagnostikována roztroušená skleróza.

## **4.9 Předávkování**

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

## **5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI**

### **5.1 Farmakodynamické vlastnosti**

Farmakoterapeutická skupina: selektivní imunopresivum, ATC kód: L04AA24

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

#### Mechanismus působení

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

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

### Farmakodynamické účinky

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

### Klinická účinnost a bezpečnost u dospělých s revmatoidní artritidou

Účinnost a bezpečnost abataceptu byla hodnocena v randomizovaných dvojitě zaslepených klinických studiích kontrolovaných placebem u dospělých pacientů s aktivní revmatoidní artritidou diagnostikovanou podle kritérií ACR (American College of Rheumatology). Ve studii I, II, III, V a VI museli mít pacienti při randomizaci alespoň 12 citlivých a 10 oteklých kloubů. Ve studii IV nebyl stanoven žádný konkrétní počet citlivých či oteklých kloubů.

Ve studiích I, II a V byla hodnocena účinnost a bezpečnost abataceptu v porovnání s placebem u pacientů s nedostatečnou odpovědí na methotrexát, kteří nadále užívali stabilní dávku methotrexátu. Studie V navíc zkoumala bezpečnost a účinnost abataceptu nebo infliximabu v porovnání s placebem. Ve studii III byla hodnocena účinnost a bezpečnost abataceptu u pacientů s nedostatečnou odpovědí na inhibitor TNF, přičemž před randomizací byla léčba inhibitorem TNF vysazena; jiné léky typu DMARD byly povoleny. Studie IV primárně hodnotila bezpečnost u pacientů s aktivní revmatoidní artritidou vyžadující další zásah i přes stávající terapii pomocí nebiologických a/nebo biologických léků typu DMARD; všechny léky typu DMARD používané při zařazení do studie byly dále podávány i v průběhu studie. Ve studii VI byla hodnocena účinnost a bezpečnost abataceptu u pacientů dosud neléčených methotrexátem, s pozitivním revmatoidní faktorem (RF) a/nebo protilátkami proti citrulinovaným peptidům 2 (Anti-CCP2) a s časnou, erozivní revmatoidní artritidou ( $\leq 2$  roky trvající onemocnění), kteří byli randomizováni do skupiny s abataceptem plus methotrexát nebo do skupiny s methotrexátem plus placebo.

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

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

### Klinická odpověď

#### *Odpověď ACR*

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

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

**Tabulka č.3: Klinické odpovědi v kontrolovaných studiích**

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

<sup>\*</sup> p < 0,05; abatacept v porovnání s placebem.

<sup>\*\*</sup> p < 0,01; abatacept v porovnání s placebem.

<sup>\*\*\*</sup> p < 0,001; abatacept v porovnání s placebem.

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

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

<sup>a</sup> Fixní dávka přibližně 10 mg/kg (viz bod 4.2).

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

<sup>c</sup> Velká klinická odpověď je definována jako dosažení odpovědi ACR 70 po souvislou dobu 6 měsíců.

<sup>d</sup> Po 6 měsících dostali pacienti možnost vstoupit do otevřené studie.

<sup>e</sup> DAS28-CRP remise je definována jako DAS28-CRP skóre < 2,6

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

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

#### *Odpověď DAS28*

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

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

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

#### *Studie V: abatacept nebo infliximab oproti placebo*

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

#### Radiografická odpověď

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

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

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

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

<sup>a</sup> Na základě neparametrické analýzy.

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

#### Odpověď fyzické funkce

Ve studiích II, III, IV, V a VI bylo zlepšení fyzické funkce měřeno indexem HAQ-DI (Health Assessment Questionnaire Disability Index) a ve studii I modifikovaným indexem HAQ-DI. Výsledky studií II, III a VI jsou uvedeny v tabulce č.5.

**Tabulka č.5: Zlepšení fyzické funkce ve studiích kontrolovaných placebem**

	Methotrexátem dosud neléčení pacienti		Nedostatečná odpověď na methotrexát		Nedostatečná odpověď na inhibitor TNF	
	Studie VI		Studie II		Studie III	
Index invalidity HAQ <sup>c</sup>	Abatacept <sup>a</sup> +MTX	Placebo +MTX	Abatacept <sup>a</sup> +MTX	Placebo +MTX	Abatacept <sup>a</sup> +DMARD <sup>b</sup>	Placebo +DMARD <sup>b</sup>
Výchozí hodnota (střední)	1,7 (n=254)	1,7 (n=251)	1,69 (n=422)	1,69 (n=212)	1,83 (n=249)	1,82 (n=130)
Střední zlepšení oproti výchozí hodnotě						
Měsíc 6	0,85 (n=250)	0,68 (n=249)	0,59*** (n=420)	0,40 (n=211)	0,45*** (n=249)	0,11 (n=130)
Měsíc 12	0,96 (n=254)	0,76 (n=251)	0,66*** (n=422)	0,37 (n=212)	NA <sup>e</sup>	NA <sup>e</sup>
Procento pacientů s klinicky významným zlepšením <sup>d</sup>						
Měsíc 6	72% <sup>†</sup>	63%	61%***	45%	47%***	23%
Měsíc 12	72% <sup>†</sup>	62%	64%***	39%	NA <sup>e</sup>	NA <sup>e</sup>

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

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

<sup>a</sup> Fixní dávka přibližně 10 mg/kg (viz bod 4.2)

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

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

<sup>d</sup> Snížení HAQ-DI o  $\geq 0,3$  jednotek oproti výchozí hodnotě.

<sup>e</sup> Po 6 měsících měli pacienti možnost vstoupit do otevřené studie.

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

#### Zdravotní výsledky a kvalita života

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

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

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

### Pediatrická populace s polyartikulární juvenilní idiopatickou artritidou

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

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

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

Vzplanutí bylo definováno jako:

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

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

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

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

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

Výskyt odpovědí na konci Periody A, na konci Periody B a po 21 měsících expozice v Periodě C je shrnut v Tabulce 6:

**Tabulka 6: Procento (%) pacientů s polyartikulární JIA s odpovědí ACR nebo s inaktivním onemocněním**

	Konec Periody A (Den 113)	Konec Periody B <sup>a</sup> (Den 169)		Perioda C (Den 589)		
	Abatacept	Abatacept	Placebo	Skupina s abataceptem v Periodě B	Skupina s placebem v Periodě B	Neodpovídající pacienti v Periodě A
	n= 190	n= 58	n= 59	n= 51	n= 47	n= 22
ACR30	65	85	68	90	87	73
ACR50	50	79	53	88	83	64
ACR70	28	55	31	75	75	46
ACR90	13	41	15	57	40	18
inaktivní onemocnění	nebylo hodnoceno	31	10	43	23	5

<sup>a</sup> Den 169 odhad podle předchozích hodnot (Last Observation Carried Forward - LOCF) u pacientů léčených v Periodě C

V Periodě C bylo ke dni 589 zahrnuto 51 z 58 pacientů léčených abataceptem v Periodě B, 47 z 59 pacientů v Periodě B léčených placebem a 22 ze 36 pacientů v Periodě A, kteří neodpovídali na léčbu. V čase uzavření sběru údajů byli všichni zbylí pacienti v Periodě C léčeni nejméně 21 měsíců (589 dnů). Střední doba trvání léčby abataceptem v Periodě C byla 898 dnů (v rozmezí 56–1 322 dnů; téměř 32 měsíců). V Periodě C bylo 53 pacientů (35%) léčeno abataceptem nejméně 1 020 dnů (~ 36 měsíců). Všichni pacienti měli alespoň 4 měsíce předchozí otevřenou léčbu abataceptem v Periodě A.

Evropská léková agentura rozhodla o zproštění povinnosti předložit výsledky studií s přípravkem ORENCIA u všech podskupin pediatrické populace s revmatoidní artritidou od narození až do 18 let.

## 5.2 Farmakokinetické vlastnosti

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

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

### Pediatrickí pacienti

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

### 5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

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

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

#### Neklinické studie týkající se užití u pediatrické populace

Studie na potkanech vystavených účinkům abataceptu ukázaly abnormality imunitního systému včetně nízkého výskytu infekcí vedoucích k úmrtí (u mláďat potkanů). Navíc byl často pozorován zánět štítné žlázy a pankreatu u mláďat i u dospělých potkanů vystavených účinkům abataceptu. U mláďat potkanů se projevila větší náchylnost k lymfocytickému zánětu štítné žlázy. Studie u dospělých myši a opic neprokázaly podobné nálezy. Je pravděpodobné, že zvýšená náchylnost k oportunním infekcím pozorovaným u mláďat potkanů je spojena s expozicí abataceptu před rozvojem paměťových odpovědí. Význam těchto výsledků na lidský organismus starší 6 let není znám.

## 6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

### 6.1 Seznam pomocných látek

Maltosa  
Monohydrát dihydrogenfosforečnanu sodného  
Chlorid sodný

### 6.2 Inkompatibility

Jelikož nejsou k dispozici studie kompatibility, tento léčivý přípravek nesmí být mísen s žádnými dalšími léčivými přípravky. ORENCIA by neměla být podávána ve stejné intravenózní infuzi s jinými léčivými přípravky.

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

### 6.3 Doba použitelnosti

Neotevřená lahvička: 3 roky

Po rozpuštění: chemická a fyzická stabilita byla prokázána po dobu 24 hodin při teplotě 2°C - 8°C. Z mikrobiologického hlediska by měl být rekonstituovaný roztok okamžitě naředěn.

Po naředění: když je rekonstituovaný roztok okamžitě naředěný, chemická a fyzická stabilita naředěného infuzního roztoku byla prokázána po dobu 24 hodin při teplotě 2°C - 8°C. Z mikrobiologického hlediska by měl být přípravek použit okamžitě.

#### 6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Uchovávejte v chladničce (2°C - 8°C).

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

Podmínky uchovávání rekonstituovaného léčivého přípravku viz bod 6.3.

#### 6.5 Druh obalu a velikost balení

250 mg prášku v injekční lahvičce (Typu 1) s gumovou zátkou (halobutylová pryž) a pertlem typu flip off (aluminium) se stříkačkou bez obsahu silikonu (polyetylen).

Balení po 1, 2 nebo 3 injekčních lahvičkách (každá o obsahu 15 ml) a 1, 2 nebo 3 stříkačky bez obsahu silikonu.

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

#### 6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a pro zacházení s ním

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

##### Rekonstituce

1. Stanovte dávku a potřebný počet injekčních lahviček přípravku ORENCIA (viz bod 4.2).

2. Za aseptických podmínek rekonstituujte každou injekční lahvičku 10 ml vody na injekci za použití **příbalené jednorázové stříkačky bez obsahu silikonu** (viz bod 6.2) a jehly velikosti 18-21 gauge.

- Odtrhněte z hrdla injekční lahvičky kryt a hrdlo otřete tampónem namočeným v alkoholu.

- Středem pryžové zátky zasuňte do injekční lahvičky jehlu injekční stříkačky a vstříkněte směrem na stěnu lahvičky proud vody na injekci.

- Nepoužívejte injekční lahvičku, pokud není přítomno vakuum.

- Po vstříknutí 10 ml vody na injekci do injekční lahvičky vyjměte stříkačku a jehlu.

- Aby se minimalizovala tvorba pěny v roztoku přípravku ORENCIA, lehce lahvičkou pohupujte, dokud se obsah zcela nerozpustí. **Netřepujte.** Vyhněte se dlouhému nebo agresivnímu míchání.

- Po úplném rozpuštění prášku je třeba injekční lahvičku propíchnout jehlou a odstranit případnou pěnu, je-li přítomna.

- Po rekonstituci musí být roztok čirý a bezbarvý až světle žlutý. Nepoužívejte roztok, pokud se v roztoku vyskytují neprůhledné částice, zbarvení nebo jiné cizí částice.

##### Ředění

3. Okamžitě po rekonstituci musí být přípravek dále naředěn na 100 ml roztokem chloridu sodného na injekci 9 mg/ml (0,9%).

- Ze 100 ml infuzního vaku nebo lahve odeberte takové množství roztoku chloridu sodného na injekci 9 mg/ml (0,9%), které se rovná objemu rekonstituovaných injekčních lahviček.

- Pomalu do infuzního vaku nebo lahve přidávejte rekonstituovaný roztok přípravku ORENCIA z injekčních lahviček pomocí stejné **stříkačky bez obsahu silikonu příbalené ke každé injekční lahvičce.**

- Lehce promíchejte. Výsledná koncentrace roztoku abataceptu v infuzním vaku nebo lahvi bude záležet na množství přidaného léku, ale nebude větší než 10 mg/ml.

- Všechny nespotebované obsah injekčních lahviček musí být okamžitě zlikvidován v souladu s místními požadavky.

4. Je-li rekonstituce a naředění provedeno za aseptických podmínek, může být ORENCIA infuzní roztok použit okamžitě nebo během 24 hodin při uchování v chladničce při teplotě 2°C až 8°C. Před aplikací je třeba ORENCIA roztok vizuálně zkontrolovat, zda se v něm nenacházejí cizí částice nebo zda není zbarven. Při zjištění částic nebo zbarvení roztok zlikvidujte. Veškerý naředěný roztok ORENCIA se aplikuje po dobu 30 minut. Při aplikaci se musí používat infuzní set a sterilní nepyrogenní filtr s nízkou vazbou proteinů (velikost pórů 0,2 až 1,2 µm).  
- Neuchovávejte nespotřebované množství infuzního roztoku pro opakované použití.

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

## **7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG  
Uxbridge Business Park  
Sanderson Road  
Uxbridge UB8 1DH  
Velká Británie

## **8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO(A)**

EU/1/07/389/001-003

## **9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE**

23/6/2011

## **10. DATUM REVIZE TEXTU**

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