

Ενδιαφέροντα Άρθρα Βιβλιογραφίας

Do tumor necrosis factor inhibitors cause uveitis? A Registry-based study.

Lim LL, Fraunfelder FW, Rosenbaum JT.
Arthritis Rheum 2007;56:3248-52

Σε ασθενείς υπό αντι-TNFα θεραπεία μεγαλύτερη συχνότητα ραγοειδίτιδας καταγράφηκε σε εκείνους που παίρνουν etanercept παρά σε εκείνους που παίρνουν adalimumab ή infliximab.

OBJECTIVE: Population-based studies of patients with ankylosing spondylitis indicate that tumor necrosis factor (TNF) inhibitors prevent uveitis. Anecdotal reports implicate etanercept as a cause of uveitis. Using 2 drug events databases, this study assessed cases of uveitis associated with TNF inhibitors

METHODS: Uveitis cases occurring in the US associated with etanercept, infliximab, or adalimumab that were reported to 2 databases were reviewed

RESULTS: Overall, there were 43 cases of uveitis associated with etanercept, 14 associated with infliximab, and 2 associated with adalimumab. After normalizing for the estimated number of patients treated with each medication, etanercept was associated with a greater number of uveitis cases than infliximab ($P < 0.001$) and adalimumab ($P < 0.01$), while no such association was found between adalimumab and infliximab ($P > 0.5$). Using a priori criteria to avoid including patients whose underlying disease was associated with uveitis, 20 cases associated with etanercept, 4 cases associated with infliximab, and 2 cases associated with adalimumab were identified. A

repeat analysis again revealed a greater number of uveitis cases associated with etanercept ($P < 0.001$ versus infliximab).

CONCLUSION: Etanercept therapy is associated with a significantly greater number of reported uveitis cases in comparison with infliximab and adalimumab in 2 medication side effect registries. These results are consistent with previous studies and suggest that this relationship is drug specific and not related to TNF inhibitors as a whole. However, our findings do not support the use of infliximab over etanercept; rather, if a patient develops uveitis during etanercept therapy, then a change to infliximab may be warranted.

Cutaneous changes of nephrogenic systemic fibrosis: Predictor of early mortality and association with gadolinium exposure.

Todd DJ, Kagan A, Chibnik LB, Kay J.
Arthritis Rheum 2007;50: 3433-41

Ασθενείς σε τελικό στάδιο νεφρικής ανεπάρκειας που εκτίθενται σε γαδολίνιο (που χρησιμοποιείται στη μαγνητική τομογραφία) έχουν αυξημένο κίνδυνο για νεφρογενή συστηματική σκλήρυνση και θάνατο.

OBJECTIVE: Nephrogenic systemic fibrosis (NSF) is a rapidly progressive, debilitating condition that causes cutaneous and visceral fibrosis in patients with renal failure. Little is known about its prevalence or etiology. The aim of this study was to establish the prevalence of NSF and associated risk factors

METHODS: Two cohorts of patients were recruited from 6 outpatient hemodialysis centers and examined for cutaneous changes of NSF, which were defined using a scoring system based on hyperpigmentation, hardening, and tethering of skin on the extremities. Demographic data were gathered, mortality was followed up prospectively for 24 months, and gadolinium exposure was ascertained for a subgroup of patients in the second cohort.

RESULTS: Examination reproducibility was 97% in cohort 1. In cohort 2, 25 (13%) of 186 patients demonstrated cutaneous changes of NSF. Twenty-four-month mortality following examination was 48% and 20% in patients with and those without cutaneous changes of NSF, respectively (adjusted hazard ratio 2.9, 95% confidence interval [95% CI] 1.4-5.9). Cutaneous changes of NSF were observed in 16 (30%) of 54 patients with prior exposure to gadopentetate dimeglumine contrast during imaging studies. Exposure to gadolinium-containing contrast was associated with an increased risk of developing cutaneous changes of NSF (odds ratio 14.7, 95% CI 1.9-117.0) compared with nonexposed patients.

CONCLUSION: In patients receiving hemodialysis, NSF is an underrecognized disorder that is associated with increased mortality. Exposure to gadolinium-containing contrast material appears to be a significant risk factor for the development of NSF.

B cell recovery in peripheral blood and lymphoid tissue in systemic lupus erythematosus after B cell depletion therapy.

Anolik JH, Barnard J, Owen T, Zheng B, Kenshetti S, Looney J et al.
Arthritis Rheum 2007;56:3044-56

Σε ασθενείς με ΣΕΛ και αντι-B κυτταρική θεραπεία (rituximab), μπορεί να υπάρχει εξάλειψη κυττάρων Β μνήμης στο αίμα, αλλά σε λεμφικά όργανα

υπάρχουν αντιδράσεις βλαστικών κέντρων.

OBJECTIVE: Recent data suggest that the reconstituting peripheral B cell compartment after B cell depletion therapy may be functionally immature, with a preponderance of transitional B cells and a paucity of memory B cells. This study was undertaken to determine the magnitude, duration, and cause of these defects in rituximab-treated systemic lupus erythematosus (SLE) patients.

METHODS: Fifteen patients with SLE previously treated with rituximab as part of a phase I/II dose-escalation study were evaluated during a long-term followup (mean followup period 41 months). B cells from peripheral blood and tonsils were assessed using multicolor flow cytometry, and their developmental pathway was classified based on the expression of defined surface markers.

RESULTS: Reconstitution of peripheral blood CD27+ memory B cells was delayed for several years after B cell depletion therapy in a subset of patients with prolonged clinical responses and autoantibody normalization. This delay correlated with the degree of expansion of B cells of a transitional phenotype during the B cell reconstitution phase ($P = 0.005$) and the absence of baseline autoantibodies directed against extractable nuclear antigens (RNP, Sm, Ro antigen, La antigen). Despite the paucity of peripheral blood memory cells and the prolonged expansion of functionally immature transitional B cells, tonsil biopsy tissues revealed active germinal center (GC) reactions, but with decreased Fc receptor homolog 4-positive memory B cells.

CONCLUSION: These results suggest heterogeneity in the B cell depletion and reconstitution process that impacts clinical and immunologic outcomes in SLE. The presence of GC reactions, but with altered memory B cell subpopulations in tonsils, suggests that peripheral blood memory cell reconstitution lags behind a slow secondary lymphoid tissue recovery, with important

implications for immunologic competence and tolerance.

Aspirin for primary thrombosis prevention in the antiphospholipid syndrome: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial in asymptomatic antiphospholipid antibody-positive individuals.

Erkan D, Harrison MJ, Levy R, Peterson M, Petri M, Sammaritano L et al.

Arthritis Rheum 2007;56:2382-91

Ασυμπτωματικοί ασθενείς με αντι-φωσφολιπιδικά αντισώματα έχουν χαμηλό κίνδυνο θρόμβωσης και δεν ωφελούνται από χαμηλή δόση ασπιρίνης (80 mg/ημέρα).

OBJECTIVE: To determine the efficacy of a daily dose of 81 mg aspirin in primary thrombosis prevention in asymptomatic, persistently antiphospholipid antibody (aPL)-positive individuals (those with positive aPL but no vascular and/or pregnancy events).

METHODS: The Antiphospholipid Antibody Acetylsalicylic Acid (APLASA) study was a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trial in which asymptomatic, persistently aPL-positive individuals were randomized to receive a daily dose of 81 mg of aspirin or placebo. In a separate observational and parallel study, asymptomatic, persistently

aPL-positive individuals who were taking aspirin or declined randomization were followed up prospectively.

RESULTS: In the APLASA study, 98 individuals were randomized to receive aspirin or placebo (mean \pm SD followup period 2.30 ± 0.95 years), of whom 48 received aspirin and 50 received placebo. In the observational study, 74 nonrandomized individuals were followed up prospectively (mean \pm SD followup period 2.46 ± 0.76 years); 61 received aspirin and 13 did not. In the APLASA study, the acute thrombosis incidence rates were 2.75 per 100 patient-years for aspirin-treated subjects and 0 per 100 patient-years for the placebo-treated subjects (hazard ratio 1.04, 95% confidence interval 0.69-1.56) ($P = 0.83$). Similarly, in the observational study, the acute thrombosis incidence rates were 2.70 per 100 patient-years for aspirin-treated subjects and 0 per 100 patient-years for those not treated with aspirin. All but 1 patient with thrombosis in either study had concomitant thrombosis risk factors and/or systemic autoimmune disease at the time of thrombosis.

CONCLUSION: Our results suggest that asymptomatic, persistently aPL-positive individuals do not benefit from low-dose aspirin for primary thrombosis prophylaxis, have a low overall annual incidence rate of acute thrombosis, and develop vascular events when additional thrombosis risk factors are present.

Σύντομη Περιλήψη Χαρακτηριστικών Προϊόντος Tracleer (Bosentan)

Tracleer 62,5 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία, Tracleer 125 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία. **ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ:** Κάθε επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο περιέχει 62,5 mg bosentan (ως μονοϋδρικό). Κάθε επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο περιέχει 125 mg bosentan (ως μονοϋδρικό). **4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις** Θεραπεία της πνευμονικής αρτηριακής υπέρτασης (ΠΑΥ), για τη βελτίωση της ανοχής στην κόπωση και των συμπτωμάτων σε ασθενείς με λειτουργική κατάσταση βαθμού III. Έχει διαπιστωθεί αποτελεσματικότητα στην: • Πρωτοπαθή (ιδιοπαθή και οικογενή) ΠΑΥ • ΠΑΥ οφειλόμενη σε σκληρόδερμα, χωρίς σημαντική διάμεση πνευμονική νόσο • ΠΑΥ σχετιζόμενη με συγγενείς αναστομώσεις της συστηματικής-προς-πνευμονική κυκλοφορίας και φυσιολογία του Eisenmenger. Το Tracleer ενδείκνυται επίσης για τη μείωση του αριθμού νέων δακτυλικών ελκών σε ασθενείς με συστηματική σκλήρυνση και ενεργά δακτυλικά έλκη. **4.3 Αντενδείξεις** • Υπερτασισμία στη δραστική ουσία ή σε κάποιο από τα έκδοχα • Child-Pugh, τάξης Β ή C, δηλ. μέτρια έως σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία • Αρχικές τιμές των ηπατικών αμινοτρανσφερασών, δηλαδή της ασπαρτικής (AST) και της αλανινικής (ALT) αμινοτρανσφεράσης, υψηλότερες από το τριπλάσιο του ανώτερου φυσιολογικού ορίου • Συγχρόνηση κυκλοσπορίνης Α • Κύηση • Γυναίκες με δυνατότητα τεκνοποίησης που δεν χρησιμοποιούν αξιόπιστη μέθοδο αντισύλληψης **4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση** Δεν έχει τεκμηριωθεί η αποτελεσματικότητα του Tracleer σε ασθενείς με σοβαρή πνευμονική αρτηριακή υπέρταση. Εάν η κλινική κατάσταση επιδεινωθεί πρέπει να εξεταστεί το ενδεχόμενο μετάβασης σε θεραπεία που ενδείκνυται για το σοβαρό στάδιο της νόσου (π.χ. εποπροστενόλη). Η ισορροπία οφέλους/κινδύνου του bosentan δεν έχει διαπιστωθεί σε ασθενείς με πνευμονική αρτηριακή υπέρταση λειτουργικής ταξινόμησης I ή II κατά WHO. Η θεραπεία με Tracleer πρέπει να ξεκινά μόνο εφόσον η συστηματική συστολική αρτηριακή πίεση είναι υψηλότερη από 85 mmHg. Δεν έχει καταδειχθεί ωφέλιμη δράση του Tracleer στην επώλωση υπαρχόντων δακτυλικών ελκών. **Ηπατική λειτουργία** Η άνοδος των ηπατικών αμινοτρανσφερασών, δηλαδή της ασπαρτικής και της αλανινικής αμινοτρανσφεράσης (AST και ALT), που σχετίζεται με το bosentan είναι δόσοεξαρτώμενη. Οι μεταβολές των ηπατικών ενζύμων συμβαίνουν συνήθως εντός των πρώτων 26 εβδομάδων θεραπείας αλλά ενδέχεται να συμβούν και αργότερα. Οι αυξήσεις αυτές πιθανώς οφείλονται εν μέρει στην ανταγωνιστική αναστολή της απέκκρισης των χολικών αλάτων από τα ηπατοκύτταρα, όμως στην εμφάνιση ηπατικής δυσλειτουργίας συμμετέχουν πιθανότατα και άλλοι μηχανισμοί, οι οποίοι δεν έχουν τεκμηριωθεί σαφώς. Δεν αποκλείεται η πιθανότητα συσσώρευσης bosentan στα ηπατοκύτταρα με αποτέλεσμα την κυτταρόλυση και δυνητικά σοβαρή ηπατική βλάβη ούτε η πιθανότητα συμμετοχής κάποιου ανοσολογικού μηχανισμού. Ο κίνδυνος ηπατικής δυσλειτουργίας ενδέχεται επίσης να αυξηθεί όταν κάποια φαρμακευτικά προϊόντα που αποτελούν αναστολή της λειτουργίας της αντλίας απέκκρισης χολικών αλάτων (BSEP), π.χ. ριφαμπικίνη, γλιβενκλαμίδη και κυκλοσπορίνη Α χορηγηθούν σε συνδυασμό με το bosentan. Τα διαθέσιμα δεδομένα σχετικά με τη δράση αυτή είναι περιορισμένα. **Τα επίπεδα των ηπατικών αμινο-τρανσφερασών πρέπει να μετρώνται πριν από την έναρξη της θεραπείας και, κατόπιν, σε μηνιαία διαστήματα καθ' όλη τη διάρκεια θεραπείας με Tracleer. Επιπρόσθετα, τα επίπεδα των ηπατικών αμινο-τρανσφερασών πρέπει να μετρώνται 2 εβδομάδες μετά από οποιαδήποτε αύξηση της δόσης. Συγκέντρωση αιμοσφαιρίνης** Η θεραπεία με bosentan συσχετίστηκε με δόσοεξαρτώμενη μείωση της συγκέντρωσης της αιμοσφαιρίνης. Σε μελέτες ελεγχόμενες από εικονικό φάρμακο, οι μειώσεις της συγκέντρωσης της αιμοσφαιρίνης που σχετίζονται με το bosentan δεν ήταν προοδευτικές, και σταθεροποιήθηκαν μετά τις πρώτες 4-12 εβδομάδες θεραπείας. Συνιστάται ο έλεγχος της συγκέντρωσης αιμοσφαιρίνης πριν την έναρξη της θεραπείας, κάθε μήνα κατά τους πρώτους 4 μήνες και, στη συνέχεια, κάθε τρίμηνο. Εάν παρουσιαστεί κλινικά σημαντική μείωση της συγκέντρωσης της αιμοσφαιρίνης, πρέπει να πραγματοποιηθεί περαιτέρω αξιολόγηση και διερεύνηση για να καθορισθεί η αιτία της και οι ανάγκες για ειδική θεραπεία. Μετά την κυκλοφορία του φαρμάκου, υπήρξαν περιπτώσεις αναμίας, στις οποίες απαιτήθηκε μετάγγιση ερυθρών αιμοσφαιρίων. **Χρήση από γυναίκες με δυνατότητα τεκνοποίησης** Η θεραπεία με Tracleer δεν πρέπει να χορηγείται σε γυναίκες με δυνατότητα τεκνοποίησης, εκτός εάν χρησιμοποιούν αξιόπιστη μέθοδο αντισύλληψης και το αποτέλεσμα της δοκιμασίας κύησης, πριν τη θεραπεία, είναι αρνητικό. Πριν την έναρξη θεραπείας με Tracleer σε γυναίκες με δυνατότητα τεκνοποίησης, θα πρέπει να ελέγχεται ότι η γυναίκα δεν είναι έγκυος, να προσφέρονται κατάλληλες συμβουλές αναφορικά με αξιόπιστες μεθόδους αντισύλληψης και να ξεκινά η χρήση αξιόπιστης μεθόδου αντισύλληψης. Τόσο οι ασθενείς όσο και όσοι δίνουν συνταγή πρέπει να γνωρίζουν ότι, λόγω δυνητικών φαρμακοκινητικών αλληλεπιδράσεων, το Tracleer μπορεί να καταστήσει την ορμονική αντισύλληψη αναποτελεσματική. Επομένως, γυναίκες με δυνατότητα τεκνοποίησης δεν πρέπει να χρησιμοποιούν ορμονική αντισύλληψη (συμπεριλαμβανομένων και των χορηγούμενων από το στόμα, των ενέσιμων, διαδερμικών και εμφυτευμένων μορφών) ως μόνη αντισυλληπτική μέθοδο αλλά θα πρέπει επίσης να χρησιμοποιούν επιπρόσθετη ή εναλλακτική και αξιόπιστη μέθοδο αντισύλληψης. Σε περίπτωση τυχόν αμφιβολίας ως προς τις συμβουλές τις σχετικές με την αντισύλληψη που θα πρέπει να προσφέρονται σε μια συγκεκριμένη ασθενή, συνιστάται επίσκεψη σε γυναικολόγο. Λόγω της δυνατότητας αποτυχίας της ορμονικής αντισύλληψης κατά τη θεραπεία με Tracleer και λαμβάνοντας επίσης υπόψη τον κίνδυνο ότι η πνευμονική υπέρταση επιδεινώνεται σοβαρά κατά την εγκυμοσύνη, συνιστάται η μηνιαία διενέργεια δοκιμασίας κύησης, κατά τη διάρκεια θεραπείας με Tracleer ώστε να επιτρέπεται η έγκαιρη ανίχνευση εγκυμοσύνης. **Φλεβοαποφρακτική πνευμονοπάθεια** Έχουν αναφερθεί περιστατικά πνευμονικού οιδήματος με αγγειοδιασταλτικά φάρμακα (κυρίως προστακυκλίνες) σε ασθενείς με φλεβοαποφρακτική πνευμονοπάθεια. Επομένως, εφόσον παρουσιαστούν σημεία πνευμονικού οιδήματος σε ασθενείς με πνευμονική αρτηριακή υπέρταση που λαμβάνουν Tracleer, πρέπει να εξετάζεται το ενδεχόμενο συνύπαρξης φλεβοαποφρακτικής πνευμονοπάθειας. Μετά την κυκλοφορία του φαρμάκου, υπήρξαν απάνες αναφορές πνευμονικού οιδήματος σε ασθενείς με υπόνοια φλεβοαποφρακτικής πνευμονοπάθειας που ελάμβαναν Tracleer. **Ασθενείς με πνευμονική αρτηριακή υπέρταση με ταυτόχρονη ανεπάρκεια αριστερής κοιλίας** Δεν έχει πραγματοποιηθεί ειδική μελέτη σε ασθενείς με πνευμονική αρτηριακή υπέρταση και ταυτόχρονη δυσλειτουργία αριστερής κοιλίας. Ωστόσο, 1.611 ασθενείς (804 ασθενείς που έλαβαν Tracleer και 807 ασθενείς που έλαβαν εικονικό φάρμακο) με σοβαρή χρόνια καρδιακή ανεπάρκεια (ΧΚΑ) υποβλήθηκαν σε θεραπεία επί ένα μέσο χρονικό διάστημα 1,5 χρόνων, στο πλαίσιο μιας ελεγχόμενης με εικονικό φάρμακο μελέτης με Tracleer, αύξηση που πιθανόν να οφείλεται σε κατακράτηση υγρών. Κατά τη μελέτη αυτή, η κατακράτηση υγρών εκδηλώθηκε με πρόωμη αύξηση του σωματικού βάρους, μειωμένη συγκέντρωση της αιμοσφαιρίνης και αυξημένο ποσοστό οιδήματος των κάτω άκρων. Στο τέλος της μελέτης, δεν παρατηρήθηκε διαφορά στο συνολικό αριθμό ασθενών που νοσηλεύτηκαν λόγω καρδιακής ανεπάρκειας ή στη θνησιμότητα μεταξύ των ασθενών που έλαβαν Tracleer και των ασθενών που έλαβαν εικονικό φάρμακο. Κατά συνέπεια, συνιστάται η παρακολούθηση των ασθενών για σημάδια κατακράτησης υγρών (π.χ. αύξηση του σωματικού βάρους), ειδικότερα για τους ασθενείς που υποφέρουν ταυτόχρονα από σοβαρή συστολική δυσλειτουργία. Εάν παρουσιαστεί κατακράτηση υγρών, συνιστάται η έναρξη θεραπείας με διουρητικά ή η αύξηση της δόσης των ήδη χορηγούμενων διουρητικών. Η θεραπεία με διουρητικά πρέπει να εξεταστεί σε ασθενείς με ενδείξεις κατακράτησης υγρών πριν από την έναρξη της θεραπείας με Tracleer. **Πνευμονική αρτηριακή υπέρταση σχετιζόμενη με λοίμωξη HIV** Υπάρχει περιορισμένη εμπειρία από κλινικές δοκιμές με τη χρήση του Tracleer σε ασθενείς με ΠΑΥ σχετιζόμενη με λοίμωξη HIV, υπό θεραπεία με αντιρετροϊκά φαρμακευτικά προϊόντα. Δεν έχουν πραγματοποιηθεί ειδικές μελέτες αλληλεπιδράσεων μεταξύ του bosentan και αντιρετροϊκών φαρμακευτικών προϊόντων. Εξαιτίας του ενδεχόμενου ύπαρξης τέτοιων αλληλεπιδράσεων σχετιζόμενων ειδικά με την επαγωγική δράση του bosentan στο CYP450, που θα μπορούσαν να επηρεάσουν την αποτελεσματικότητα της αντιρετροϊκής θεραπείας, οι ασθενείς αυτοί πρέπει να παρακολουθούνται προσεκτικά όσον αφορά στον έλεγχο της HIV λοίμωξής τους. Δεν μπορεί να αποκλειστεί ένας αυξημένος κίνδυνος ηπατοτοξικότητας και αιματολογικών ανεπιθύμητων συμβαμάτων, όταν το bosentan χρησιμοποιείται σε συνδυασμό με αντιρετροϊκά φαρμακευτικά προϊόντα. **Συγχρόνηση με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα Γλιβενκλαμίδη:** Το Tracleer δεν πρέπει να χορηγείται ταυτόχρονα με γλιβενκλαμίδη, λόγω του αυξημένου κινδύνου εμφάνισης υψηλών επιπέδων των ηπατικών αμινοτρανσφερασών. Στους ασθενείς στους οποίους ενδείκνυται η χρήση αντιδιαβητικής θεραπείας, πρέπει να χρησιμοποιηθεί κάποιο εναλλακτικό αντιδιαβητικό φαρμακευτικό προϊόν. **Φλουκοναζόλη:** Δεν συνιστάται η συγχρόνηση του Tracleer με φλουκοναζόλη. Αν και ο συνδυασμός αυτός δεν έχει μελετηθεί, ενδέχεται να οδηγήσει σε μεγάλη αύξηση των συγκεντρώσεων του bosentan στο πλάσμα. **Ριφαμπικίνη:** η συγχρόνηση του Tracleer με τη ριφαμπικίνη δεν συνιστάται. Η συγχρόνηση ενός αναστολέα του CYP3A4 και ενός αναστολέα του CYP2C9 πρέπει να αποφεύγεται. **7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ:** Actelion Registration Ltd, BSI Building 13th Floor, 389 Chiswick High Road, Λονδίνο W4 4AL, Ηνωμένο Βασίλειο. **8. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ:** EU/1/02/220. **9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ / ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ:** 20 Μαΐου 2002 **10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ:** 18 Δεκεμβρίου 2007

ΑΦΤ = Ανώτερες Φυσιολογικές Τιμές

Συστάσεις για την περίπτωση αύξησης των ALT/AST

Επίπεδα ALT/AST

> 3 και ≤ 5xΑΦΤ

> 5 και ≤ 8xΑΦΤ

> 8xΑΦΤ

> 8xΑΦΤ

> 8xΑΦΤ

> 8xΑΦΤ

> 8xΑΦΤ

> 8xΑΦΤ

> 8xΑΦΤ

> 8xΑΦΤ

> 8xΑΦΤ

> 8xΑΦΤ

> 8xΑΦΤ

> 8xΑΦΤ

> 8xΑΦΤ

> 8xΑΦΤ

> 8xΑΦΤ

> 8xΑΦΤ

> 8xΑΦΤ

> 8xΑΦΤ

> 8xΑΦΤ

> 8xΑΦΤ

> 8xΑΦΤ

> 8xΑΦΤ

> 8xΑΦΤ

> 8xΑΦΤ

> 8xΑΦΤ

> 8xΑΦΤ

> 8xΑΦΤ

> 8xΑΦΤ

> 8xΑΦΤ

> 8xΑΦΤ

> 8xΑΦΤ

> 8xΑΦΤ

> 8xΑΦΤ

> 8xΑΦΤ

> 8xΑΦΤ

> 8xΑΦΤ

> 8xΑΦΤ

> 8xΑΦΤ

> 8xΑΦΤ

> 8xΑΦΤ

> 8xΑΦΤ

> 8xΑΦΤ

> 8xΑΦΤ

> 8xΑΦΤ

> 8xΑΦΤ

> 8xΑΦΤ

> 8xΑΦΤ

> 8xΑΦΤ

> 8xΑΦΤ

> 8xΑΦΤ

> 8xΑΦΤ

> 8xΑΦΤ

> 8xΑΦΤ

> 8xΑΦΤ

> 8xΑΦΤ

> 8xΑΦΤ

> 8xΑΦΤ

> 8xΑΦΤ

> 8xΑΦΤ

> 8xΑΦΤ

> 8xΑΦΤ

> 8xΑΦΤ

Συστάσεις θεραπείας και παρακολούθησης

Επιβεβαιώστε με άλλη μία δοκιμασία ηπατικής λειτουργίας και, αν υπάρξει επιβεβαίωση, μειώστε την ημερήσια δόση ή διακόψτε τη θεραπεία και παρακολουθήστε τα επίπεδα των αμινοτρανσφερασών κάθε 2 εβδομάδες τουλάχιστον. Εάν τα επίπεδα των αμινοτρανσφερασών επανέλθουν στις προ της θεραπείας τιμές, εξετάστε το ενδεχόμενο συνέχισης ή επανέναρξης της χορήγησης Tracleer με βάση τις περιπτώσεις που περιγράφονται παρακάτω. Επιβεβαιώστε με άλλη μία δοκιμασία ηπατικής λειτουργίας και, αν υπάρξει επιβεβαίωση, διακόψτε τη θεραπεία και παρακολουθήστε τα επίπεδα των αμινοτρανσφερασών κάθε 2 εβδομάδες τουλάχιστον. Εάν τα επίπεδα των αμινοτρανσφερασών επανέλθουν στις προ-θεραπευτικές τιμές, εξετάστε το ενδεχόμενο επανέναρξης της χορήγησης Tracleer, με βάση τις περιπτώσεις που περιγράφονται παρακάτω. Η θεραπεία πρέπει να διακοπεί και δεν πρέπει να εξεταστεί η πιθανότητα επανέναρξης της χορήγησης Tracleer.

Σε περίπτωση εμφάνισης των σχετικών κλινικών συμπτωμάτων ηπατικής βλάβης, δηλαδή ναυτία, έμετος, πυρετός, κοιλιακό άλγος, ίκτερος, ασυνήθιστος λήθαργος ή κόπωση, και σύνδρομο παρόμοιο της γρίπης (αρθραλγία, μυαλγία, πυρετός), η θεραπεία πρέπει να διακοπεί και δεν πρέπει να εξεταστεί η πιθανότητα επανέναρξης της χορήγησης Tracleer.

Επανάρρηση θεραπείας

Η επανέναρξη της θεραπείας με Tracleer πρέπει να εξεταστεί μόνον εφόσον τα δυνητικά οφέλη από τη θεραπεία με Tracleer υπερσχίζουν των δυνητικών κινδύνων και εφόσον τα επίπεδα των ηπατικών αμινοτρανσφερασών βρίσκονται εντός των προ της θεραπείας τιμών. Συνιστάται η συμβουλή ηπατολόγου. Η επανέναρξη πρέπει να γίνει σύμφωνα με τις οδηγίες που περιγράφονται στην παράγραφο 4.2. **Τα επίπεδα των αμινοτρανσφερασών πρέπει να ελεγχθούν εντός 3 ημερών μετά την επανέναρξη, στη συνέχεια μετά την παρέλευση άλλων 2 εβδομάδων και κατόπιν σύμφωνα με τις παραπάνω συστάσεις.**

Tracleer επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία ΒΤx56x62,5 mg Χ.Τ.: 2.777,20€, Ν.Τ.: 2.416,16€, Α.Τ.: 4.086,65€
Tracleer, επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία ΒΤx56x125 mg Χ.Τ.: 2.777,20€, Ν.Τ.: 2.416,16€, Α.Τ.: 4.086,65€



1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ ORENCIA 250 mg κόπης για πυκνό διάλυμα για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση. 2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ Κάθε φιαλίδιο περιέχει 250 mg abatacept. Κάθε ml περιέχει 25 mg abatacept, μετά την ανασύσταση. Το abatacept είναι πρωτεΐνη σύνθεσης που παρασκευάζεται μέσω τεχνολογίας ανασυνδυασμένου DNA από κύτταρα ωθηθής Κινέζικου hamster. Έκδοχος: νάτριο; 0,375 mmol ανά φιαλίδιο. Για τον πλήρη κατάλογο των εκδόχων, βλ. παράγραφο 6.1. 3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ Κόπης για πυκνό διάλυμα για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση. Η κόπης είναι λευκή έως υπόλευκη, σμήγι ή θρυμματισμένη μάζα. 4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ 4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις Το ORENCIA σε συνδυασμό με μετροπρέζιτ ενδείκνυται για τη θεραπεία μέτριας έως σοβαρής ενεργού ρευματοειδούς αρθρίτιδας σε ενήλικες ασθενείς, που είχαν ανεπαρκή ανταπόκριση ή δυσανεξία σε άλλα αντιρευματικά προποπινοϊκά της νόσου φάρμακα, περιλαμβανομένου ενός τουλάχιστον αναστολέα του παράγοντα νέκρωσης ισχίου (TNF). Μείωση στην εξέλιξη της αρθρικής βλάβης και βελτίωση της λειτουργικότητας του σώματος έχουν καταδειχθεί κατά τη διάρκεια της συνδυασμένης θεραπείας abatacept και μετροπρέζιτ. 4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης Η έναρξη και επίβλεψη της θεραπείας πρέπει να γίνεται από ειδικούς γιατρούς, έμπειρους στη διάγνωση και θεραπεία της ρευματοειδούς αρθρίτιδας. **Ενηλίκους** Χορηγείται ως ενδοφλέβια έγχυση διάρκειας 30 λεπτών στη δόση που καθορίζεται στον Πίνακα 1. Μετά την αρχική χορήγηση, το ORENCIA πρέπει να χορηγείται στις 2 και στις 4 εβδομάδες μετά την πρώτη έγχυση και στη συνέχεια κάθε 4 εβδομάδες. Κάθε φιαλίδιο ORENCIA 250 mg, πρέπει να ανασταθεί με 10 ml ύδατος για ενέσιμα, χρησιμοποιώντας την ελεύθερη σιλικόνη συμπεριλαμβανομένη ούριγγα. Το ανασταμένο διάλυμα πρέπει στη συνέχεια να αραιωθεί έως 100 ml με ενέσιμο διάλυμα χλωριούχου νατρίου 9 mg/ml (0,9%), πριν τη χορήγηση μέσω ενδοφλέβιας έγχυσης (βλ. παράγραφο 6.6). Δεν απαιτείται ρύθμιση της δόσης, όταν χορηγείται σε συνδυασμό με άλλα αντιρευματικά προποπινοϊκά της νόσου φάρμακα (DMARDs), κορτικοστεροειδή, ασπιρίνη, ή φάρμακα για αντιμετώπιση της πόνου (ΜΣΑΦ) ή αναλγητικά. Εάν δεν υπάρχει ανταπόκριση στο abatacept εντός 6 μηνών θεραπείας, πρέπει να εκτιμηθούν τα ενδεχόμενα οφέλη από τη συνέχιση της θεραπείας, οι γνωστές και οι ενδεχόμενοι κίνδυνοι, καθώς και τα αναλυτικά θεραπευτικά μέσα (βλ. παράγραφο 5.1). **Ηλικιωμένοι ασθενείς** Δεν απαιτείται ρύθμιση της δόσης. **Παιδιατρικοί ασθενείς** Δεν υπάρχει εμπειρία στα παιδιά ή τους εφήβους. Κατά συνέπεια, η χρήση του ORENCIA σε παιδιά ή εφήβους δε συνιστάται έως ότου υπάρξουν περαιτέρω δεδομένα στοιχεία. **Νευρική και ηπατική δυσλειτουργία** Το ORENCIA δεν έχει μελετηθεί σ' αυτούς τους πληθυσμούς ασθενών. Δεν μπορούν να γίνουν δοσολογικές συστάσεις. 4.3 Αντενδείξεις

Πίνακας 1: Δοσολογία του ORENCIA

Σωματικό βάρος Ασθενούς	Δόση	Αριθμός Φιαλιδίων ^β
< 60 kg	500 mg	2
≥ 60 kg έως ≤ 100 kg	750 mg	3
> 100 kg	1.000 mg	4

α Περίπου 10 mg/kg.

β Κάθε φιαλίδιο περιέχει 250 mg abatacept προς χορήγηση.

Υπερευαίσθησια στη δραστική ουσία ή σε κάποιο από τα έκδοχα. Σοβαρές και μη ελεγχόμενες λοιμώξεις, όπως σήψη και ευκαιρικές λοιμώξεις (βλ. παράγραφο 4.4). 4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση **Συνδυασμός με παράγοντες αναστολής του TNF** Η εμπειρία για τη χρήση του abatacept σε συνδυασμό με παράγοντες αναστολής του TNF είναι περιορισμένη (βλ. παράγραφο 5.1). Σε κλινικές δοκιμές ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο, συγκρινόμενο με τους ασθενείς που έλαβαν παράγοντες αναστολής του TNF και εικονικό φάρμακο, οι ασθενείς που έλαβαν συνδυασμό παράγοντων αναστολής του TNF και abatacept, εμφάνισαν αύξηση των συνολικών λοιμώξεων και των σοβαρών λοιμώξεων (βλ. παράγραφο 4.5). Το abatacept δε συνιστάται για χρήση σε συνδυασμό με παράγοντες αναστολής του TNF. Κατά τη μετάβαση από τη θεραπεία με παράγοντες αναστολής του TNF στη θεραπεία με ORENCIA, οι ασθενείς πρέπει να παρακολουθούνται για ενδείξεις λοιμώξεων. **Αλλεργικές αντιδράσεις** Αλλεργικές αντιδράσεις έχουν αναφερθεί σε ότι συνδυασμό μετά τη χορήγηση abatacept σε κλινικές δοκιμές, στις οποίες δεν απαιτήθηκε προκαταρκτική αγωγή των ασθενών για την πρόληψη αλλεργικών αντιδράσεων (βλ. παράγραφο 4.8). Ιδιαίτερα προσοχή πρέπει να γίνεται σε ασθενείς με ιστορικό αλλεργικών αντιδράσεων στο abatacept ή σε οποιοδήποτε από τα έκδοχα. Εάν εμφανισθεί κάποια σοβαρή αλλεργική ή αναφυλακτική αντίδραση, η θεραπεία με ORENCIA πρέπει να διακόπτεται άμεσα και να ξεκινά κατάλληλη θεραπεία. **Επιδράσεις στο ανοσοποιητικό σύστημα** Φαρμακευτικά προϊόντα που επηρεάζουν το ανοσοποιητικό σύστημα, περιλαμβανομένου του ORENCIA, ενδέχεται να επηρεάσουν την άμυνα του ασθενούς έναντι λοιμώξεων και κοκαϊθών νόσων και να επηρεάσουν την ανταπόκριση στον εμβολιασμό. Η συγχρόνηση του ORENCIA με βιολογικούς ανοσοκατασταλτικούς ή ανοσοπροσποπινοϊκούς παράγοντες θα μπορούσε να ενισχύσει τις επιδράσεις του ORENCIA στο ανοσοποιητικό σύστημα. Η τεκμηρίωση για την εκτίμηση της ασφάλειας και της αποτελεσματικότητας του ORENCIA, σε συνδυασμό με ανάλγητα ή ριτιμιβάμ, είναι ανεπαρκής. **Λοιμώξεις** Έχουν αναφερθεί σοβαρές λοιμώξεις με το abatacept (βλ. παράγραφο 4.8). Η θεραπεία με ORENCIA δεν πρέπει να ξεκινά σε ασθενείς με ενεργές λοιμώξεις, έως ότου ελεγχθούν οι λοιμώξεις. Οι γιατροί πρέπει να δίνουν προσοχή όταν αξιολογούν την επιλογή της χρήσης του ORENCIA σε ασθενείς με ιστορικό υποτροπιάζουσων λοιμώξεων ή υποκείμενων νόσων, που ενδεχομένως τους προδιαθέτουν σε λοιμώξεις. Ασθενείς που αναπτύσσουν μία νέα λοιμωξη ενώ υποκείμενοι σε θεραπεία με ORENCIA, πρέπει να παρακολουθούνται στενά. Η χορήγηση του ORENCIA πρέπει να διακόπτεται εάν κάποια ασθενής αναπτύξει σοβαρή λοίμωξη. Δεν παρατηρήθηκε αύξηση της φυματίωσης στις πλοτικές, ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο μελέτες. Ωστόσο, οι ασθενείς πρέπει να ελέγχονται για λανθάνουσα φυματίωση πριν την έναρξη θεραπείας με ORENCIA. Πρέπει επίσης να λαμβάνονται υπόψη οι διαδεδομένες ιατρικές κατευθυντήριες οδηγίες. Οι αντιρευματικές θεραπείες έχουν συσχετισθεί με επανεργασίωση της ηπατίτιδας Β. Επομένως, πρέπει να διενεργείται έλεγχος για ιογενή ηπατίτιδα σύμφωνα με τις δημοσιευμένες κατευθυντήριες οδηγίες, πριν την έναρξη της θεραπείας με ORENCIA. **Κακοήθεις νόσοι** Στις ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο κλινικές μελέτες, η συχνότητα εμφάνισης κακοήθων νόσων στους ασθενείς που έλαβαν abatacept και εικονικό φάρμακο, ήταν 1,4% και 1,1% αντίστοιχα (βλ. παράγραφο 4.8). Ασθενείς με εγγραφέντες κακοήθεις νόσους δεν συμπεριλήφθησαν σ' αυτές τις κλινικές δοκιμές. Σε μελέτες καρκινογένεσης σε ποντικούς, σημειώθηκε αύξηση λεμφωμάτων και όγκων του μαστού. Η κλινική σημασία της παρατήρησης αυτής είναι άγνωστη (βλ. παράγραφο 5.3). Ο πιθανός ρόλος του ORENCIA στην ανάπτυξη κακοήθων νόσων στον άνθρωπο, περιλαμβανομένου του λεμφώματος, είναι άγνωστος. **Εμβολιασμοί** Δεν πρέπει να χορηγούνται ζωντανά εμβόλια ταυτόχρονα με το ORENCIA ή εντός 3 μηνών από τη διακοπή του. Δεν υπάρχουν διαθέσιμα στοιχεία για δευτερογενή μετάδοση λοίμωξης από άτομα που λαμβάνουν ζωντανά εμβόλια σε ασθενείς που λαμβάνουν ORENCIA. Το δεδομένο για τις επιδράσεις των εμβολιασμών σε ασθενείς που λαμβάνουν ORENCIA είναι ανεπαρκής. Φαρμακευτικά προϊόντα που επηρεάζουν το ανοσοποιητικό σύστημα, συμπεριλαμβανομένου του ORENCIA, είναι δυνατό να αμβλύνουν την αποτελεσματικότητα ορισμένων ανοσοποιήσεων. **Ηλικιωμένοι ασθενείς** Ένα σύνολο 323 ασθενών ηλικίας 65 ετών και άνω, συμπεριλαμβανομένων 53 ασθενών ηλικίας 75 ετών και άνω, έλαβαν abatacept σε ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο κλινικές δοκιμές. Παρατηρήθηκε παρόμοια αποτελεσματικότητα στους ασθενείς αυτούς και στους νεότερους ασθενείς. Οι συχνότητες εμφάνισης σοβαρών λοιμώξεων και κακοήθων νόσων σε σχέση με το εικονικό φάρμακο μεταξύ των ασθενών ηλικίας άνω των 65 ετών που έλαβαν abatacept, ήταν υψηλότερες από εκείνες των ασθενών ηλικίας κάτω των 65 ετών. Δεδομένου ότι η συχνότητα εμφάνισης λοιμώξεων και κακοήθων νόσων στους ηλικιωμένους είναι γενικά υψηλότερη, θα πρέπει να δίνεται προσοχή στη θεραπεία ηλικιωμένων ατόμων (βλ. παράγραφο 4.8). **Αυτοάνοσες διαβιβάσεις** Υπάρχει το θεωρητικό ζήτημα, ότι η θεραπεία με ORENCIA θα μπορούσε να αυξήσει τον κίνδυνο αυτοάνοσων διαβιβάσεων, για παράδειγμα επιδείνωση της σκλήρυνσης κατά πλάκας. Στις ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο κλινικές δοκιμές, η θεραπεία με abatacept δεν προκάλεσε αυξημένο σχηματισμό αυτοαντισωμάτων, όπως αντιπυρηνικών και αντι-dsDNA αντισωμάτων, σε σχέση με τη θεραπεία με εικονικό φάρμακο (βλ. παράγραφο 4.8). **Εξέταση γλυκόζης αίματος** Τα παρατερνικά φαρμακευτικά προϊόντα που περιέχουν μολταζί είναι πιθανό να επηρεάσουν τις τιμές των συσκευών μέτρησης γλυκόζης, που χρησιμοποιούν ταινίες έλεγχου με glucose dehydrogenase pyridoxalophenone (GDH-PQO). Οι συσκευές μέτρησης γλυκόζης με βάση την GDH-PQO, είναι πιθανό να αναδράσουν με τη μολταζί που περιέχεται στο ORENCIA, με αποτέλεσμα ψευδώς αυξημένες τιμές γλυκόζης την ημέρα της έγχυσης. Όταν χορηγείται ORENCIA σε ασθενείς που χρειάζονται μέτρηση γλυκόζης αίματος, πρέπει να γίνονται συστάσεις για να διευρενηθεί η χρήση μεθόδων που δεν αντίζουν με τη μολταζί, όπως εκείνες που βασίζονται στο glucose dehydrogenase nicotinate adenine dinucleotide (GDH-NAD), την οξείδωση της γλυκόζης, ή μεθόδους με βάση την εξοκίνηση της γλυκόζης. **Ασθενείς με ελεγχόμενη διατροφή σε νάτριο** Αυτό το φαρμακευτικό προϊόν περιέχει 1,5 mmol (ή 34,5 mg) νατρίου ανά μίσηση δόση των 4 φιαλιδίων (0,375 mmol ή 8,625 mg νατρίου ανά φιαλίδιο). Να λαμβάνεται υπόψη για τη θεραπεία ασθενών υπό ελεγχόμενη διατροφή σε νάτριο. 4.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπιδράσεων. **Συνδυασμός με παράγοντες αναστολής του TNF** Η εμπειρία με τη χρήση του abatacept σε συνδυασμό με παράγοντες αναστολής του TNF είναι περιορισμένη (βλ. παράγραφο 5.1). Εάν οι παράγοντες αναστολής του TNF δεν επηρεάζουν την κάθαρση του abatacept σε ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο κλινικές δοκιμές, οι ασθενείς που έλαβαν ταυτόχρονη αγωγή με abatacept και παράγοντες αναστολής του TNF εμφάνισαν περισσότερες λοιμώξεις και σοβαρές λοιμώξεις σε σχέση με τους ασθενείς που έλαβαν μόνο παράγοντες αναστολής του TNF. Επομένως, δε συνιστάται η ταυτόχρονη θεραπεία με ORENCIA και παράγοντα αναστολής του TNF. **Συνδυασμός με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα** Η ανάλυση φαρμακοκινητικής πληθυσμού δεν προορίσθηκε κάποια επίδραση της μετροπρέζιτ, των ΜΣΑΦ και των κορτικοστεροειδών, στην κάθαρση του abatacept (βλ. παράγραφο 5.2). Δεν επισημάνθηκαν σημαντικά ζητήματα ασφάλειας από τη χρήση του abatacept σε συνδυασμό με σουλφασαλαζίνη, υδροχλωροκίνη, ή λεφλουνομιδ. Βλέπε παράγραφο 4.4 σχετικά με συνδυασμούς με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα, που επηρεάζουν το ανοσοποιητικό σύστημα, και με εμβολιασμούς. 4.6 Κύηση και γαλουχία Δεν υπάρχουν επαρκή στοιχεία από τη χρήση του abatacept σε έγκυες γυναίκες. Σε μελέτες ανάπτυξης εμβρύων-γεννητών, δεν παρατηρήθηκαν ανεπιθύμητες ενέργειες σε δόσεις έως 29 φορές επί την ανθρώπινη δόση των 10 mg/kg με βάση την AUC. Σε μια μελέτη pro- και μεταγεννητικής ανάπτυξης, παρατηρήθηκαν περιορισμένες μεταβολές στην ανοσική λειτουργία σε δόση 11 φορές επί την ανθρώπινη δόση των 10 mg/kg με βάση την AUC (βλ. παράγραφο 5.3). Το ORENCIA δεν πρέπει να χορηγείται σε έγκυες γυναίκες, εκτός εάν είναι σαφώς απαραίτητο. Γυναίκες σε αναπαραγωγική ηλικία πρέπει να χρησιμοποιούν αποτελεσματική αντισύλληψη κατά τη διάρκεια της θεραπείας με το ORENCIA και για διάστημα έως 14 εβδομάδες μετά από την τελευταία δόση της αγωγής με abatacept. **Χρήση κατά τη διάρκεια της γαλουχίας** Έχει διαπιστωθεί η παρουσία του abatacept στο γάλα αρουραίων. Δεν είναι γνωστό κατά πόσον το abatacept εκκρίνεται στο ανθρώπινο γάλα. Οι γυναίκες δεν πρέπει να θηλάζουν κατά τη διάρκεια της θεραπείας με ORENCIA και έως 14 εβδομάδες μετά την τελευταία δόση της θεραπείας με abatacept. **Γονιμότητα** Δεν έχουν διεξαχθεί επίσημες μελέτες για την πιθανή επίδραση του ORENCIA στην ανθρώπινη γονιμότητα. Στους αρουραίους το abatacept δεν είχε ανεπιθύμητες επιδράσεις στην αρσενική ή τη θηλυκή γονιμότητα (βλ. παράγραφο 5.3). 4.7 Επιδράσεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανών και χειρισμού μηχανών. 4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες Το abatacept έχει μελετηθεί σε ασθενείς με ενεργή ρευματοειδή αρθρίτιδα σε κλινικές δοκιμές ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο (1.955 ασθενείς με abatacept, 989 με εικονικό φάρμακο). Οι δοκιμές είχαν ως φάση διπλά-τυπής, ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο, διάρκειας είτε 6 μηνών (258 ασθενείς με abatacept, 133 με εικονικό φάρμακο) ή 1 έτους (1.697 ασθενείς με abatacept, 856 με εικονικό φάρμακο). Οι περισσότεροι από τους ασθενείς των δοκιμών αυτών λάβαναν μετροπρέζιτ (81,9% με abatacept, 83,3% με εικονικό φάρμακο). Άλλες παράλληλα λαμβανόμενες αγωγές συμπεριλάβαν: ΜΣΑΦ (83,9% με abatacept, 85,1% με εικονικό φάρμακο), συστηματικά κορτικοστεροειδή (74,7% με abatacept, 75,8% με εικονικό φάρμακο), αγωγή με μη βιολογικά DMARDs, το συχνά χλωροκίνη/υδροχλωροκίνη, λεφλουνομιδ ή/και σουλφασαλαζίνη (26,9% με abatacept, 32,1% με εικονικό φάρμακο), παράγοντες αναστολής του TNF, κυρίως etanercept (9,4% με abatacept, 12,3% με εικονικό φάρμακο) και anakinra (1,1% με abatacept, 1,6% με εικονικό φάρμακο). Στις ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο κλινικές δοκιμές με το abatacept, ανεπιθύμητες ενέργειες του φαρμάκου (ADRs) αναφέρθηκαν σε ποσοστό 52,2% των ασθενών που έλαβαν abatacept και 46,1% των ασθενών που έλαβαν εικονικό φάρμακο. Οι συχνότερες αναφερόμενες ανεπιθύμητες ενέργειες του φαρμάκου (≥ 5%) μεταξύ των ασθενών που έλαβαν abatacept, ήταν κεφαλαλγία και ναυτία. Το ποσοστό των ασθενών που δίκωσαν τη θεραπεία λόγω των ανεπιθύμητων ενεργειών του φαρμάκου (ADRs) ήταν 3,4% για τους ασθενείς που έλαβαν abatacept και 2,2% για τους ασθενείς που έλαβαν εικονικό φάρμακο. Στον Πίνακα 2 παρατίθενται ανεπιθύμητες ενέργειες του φαρμάκου, που εμφανίστηκαν με υψηλότερη συχνότητα (διαφορά > 0,2%) σε ασθενείς που έλαβαν abatacept, σε σχέση με τους ασθενείς που έλαβαν εικονικό φάρμακο. Ο κατάλογος παρουσιάζεται ανά κατηγορία οργανικού συστήματος και συχνότητα, με βάση την ακόλουθη ταξινόμηση: πολύ συχνές (≥ 1/10), συχνές (≥ 1/100 έως < 1/10), όχι συχνές (≥ 1/1.000 έως < 1/100), σπάνιες (≥ 1/10.000 έως < 1/1.000), πολύ σπάνιες (< 1/10.000). Εντός κάθε κατηγορίας συχνότητας εμφάνισης, οι ανεπιθύμητες ενέργειες παρατίθενται κατά φθίνουσα σειρά σοβαρότητας. Ανεπιθύμητες ενέργειες του φαρμάκου, που αναφέρθηκαν από ασθενείς που έλαβαν abatacept και οι οποίες δεν εμφανίστηκαν σε υψηλότερη συχνότητα (δηλαδή η διαφορά δεν ήταν > 0,2%) έναντι του εικονικού φαρμάκου, αλλά θεωρήθηκαν κλινικά σχετικές, περιλαμβάνουν τις ακόλουθες: Συχνές: έρπη, ζωστήρας. Όχι συχνές: πνευμονία, υπερευαίσθησια, πνευμονοριτίδα, βρογχίτιδα, κνίδωση, ψωρίαση, κυτίτιδα, ημικρανία, σφραγιστικό αίστημα λιμοί, ξηροφθαλμία θηλάσιες, σήψη, βακτηριμία, **Προσέχονται πληροφρονίες** Λοιμώξεις Στις ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο κλινικές δοκιμές, λοιμώξεις πνεύμονος τουλάχιστον σχετιζόμενες με τη θεραπεία αναφέρθηκαν στο 23,2% των ασθενών που έλαβαν abatacept και στο 19,5% των ασθενών που έλαβαν εικονικό φάρμακο. Σοβαρές λοιμώξεις πνεύμονος τουλάχιστον σχετιζόμενες με τη θεραπεία αναφέρθηκαν στο 1,8% των ασθενών που έλαβαν abatacept και στο 1,0% των ασθενών που έλαβαν εικονικό φάρμακο. Οι σοβαρές λοιμώξεις αναφέρθηκαν σε έναν τουλάχιστον ασθενή που έλαβε abatacept (0,05% των ασθενών) και περιλαμβάνουν: πνευμονία, βρογχίτιδα, κυτταρίτιδα, οξεία πνευμονοριτίδα, ουρολοίμωξη, εκπομπιματίδα, εντερική απόστημα, εντοπισμένη λοίμωξη, απόστημα του δέρματος, λοιμώξεις του μυοσκελετικού, σήψη, εμπύημα, ηπατίτιδα Ε και ψωμιατίωση (βλ. παράγραφο 4.4). **Κακοήθεις νόσοι** Σε ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο κλινικές δοκιμές, κακοήθεις νόσοι αναφέρθηκαν σε 27 από 1.955 ασθενείς που έλαβαν abatacept, και οι οποίες παρατηρήθηκαν για διάστημα 1.687 ετών ασθενών, και σε 11 από 989 ασθενείς που έλαβαν εικονικό φάρμακο, και οι οποίες παρατηρήθηκαν για διάστημα 794 ετών ασθενών. Σε διπλά-τυπές και ανοικτές κλινικές δοκιμές, κακοήθεις νόσοι αναφέρθηκαν σε 66 από 2.688 ασθενείς που έλαβαν abatacept σε διάστημα 4.764 ετών ασθενών. Συμπεριλαμβάνονται 33 ασθενείς με καρκίνο του δέρματος χωρίς μελάνωμα, 28 με καρκίνο συμπαγών οργάνων και 6 με αιματολογικές κακοήθειες (4 με λεμφώματα και 2 με μυελοδυσπλαστική σύνδρομο). Ο συχνότερος αναφερόμενος καρκίνος συμπαγών οργάνων ήταν ο καρκίνος του πνεύμονα (11 περιστατικά). Το είδος και η κατανομή των κακοήθων νόσων που αναφέρθηκαν κατά την ανοικτή φάση των δοκιμών ήταν παρόμοια με εκείνα που αναφέρθηκαν από την εμπειρία της διπλά-τυπής φάσης. Ο αριθμός των κακοήθων νόσων που παρατηρήθηκαν, ήταν σύμφωνα με εκείνον που αναμενόταν από έναν πληθυσμό ρευματοειδούς αρθρίτιδας, για τις ίδιες αναλογίες ηλικίας και φύλου (βλ. παράγραφο 4.4). **Αντάρσεις σχετιζόμενες με την έγχυση** Τα σχετιζόμενα με την έγχυση οξεία συμπτώματα (ανεπιθύμητες ενέργειες που εμφανίστηκαν εντός 1 ώρας από την έναρξη της έγχυσης) στις Μελέτες II, III και IV (βλ. παράγραφο 5.1), ήταν συχνότερα για τους ασθενείς που έλαβαν abatacept, συγκριτικά με τους ασθενείς που έλαβαν εικονικό φάρμακο (9,8% για το abatacept, 6,7% για το εικονικό φάρμακο). Οι συχνότερες αναφερόμενες ανεπιθύμητες ενέργειες με το abatacept (1-2%) ήταν ζάλη, κεφαλαλγία και υπέρταση. Στα σχετιζόμενα με την έγχυση οξεία συμπτώματα, που αναφέρθηκαν σε > 0,1% και ≤ 1% των ασθενών οι οποίοι έλαβαν abatacept, συμπεριλαμβανόμενα καρδιοαναπνευστικά συμπτώματα όπως υπόταση, αυξημένη αρτηριακή πίεση, μειωμένη αρτηριακή πίεση και δύσπνοια άλλα συμπτώματα περιελάβαν ναυτία, εξέση, κνίδωση, βήχας, υπερευαίσθησια, κνησμό, εξάνθημα και συριγγό. Οι περισσότερες από αυτές τις αντιδράσεις ήταν ήπιες έως μέτριας έντασης. Οι αντιδράσεις υπερευαίσθησιας δεν ήταν έντασης. Σε 2.688 ασθενείς, που έλαβαν abatacept για διάστημα 4.764 ετών ασθενών, υπήρξε 1 περιστατικό αναφυλαξίας. Άλλα συμπτώματα πιθανά σχετιζόμενα με υπερευαίσθησια στο φαρμακευτικό προϊόν όπως υπόταση, κνίδωση και δύσπνοια, εμφανίστηκαν το κάθε ένα σε ποσοστό μικρότερο από 0,6% των ασθενών που έλαβαν abatacept. Διοσική λόγω οξείας αντίδρασης σχετιζόμενης με την έγχυση εμφανίστηκε σε 0,4% των ασθενών που έλαβαν abatacept και σε 0,2% των ασθενών που έλαβαν εικονικό φάρμακο. **Ανεπιθύμητες ενέργειες του φαρμάκου σε ασθενείς με χρόνια αποφρακτική πνευμονοπάθεια (ΧΑΠ)** Στη Μελέτη IV, υπήρχαν 37 ασθενείς με ΧΑΠ, που έλαβαν abatacept και 17 που έλαβαν εικονικό φάρμακο. Οι ασθενείς με ΧΑΠ που έλαβαν abatacept, ανέπτυξαν ανεπιθύμητες ενέργειες του φαρμάκου συχνότερα από εκείνους που έλαβαν εικονικό φάρμακο (51,4% έναντι 47,1% αντίστοιχα). Διαταραχές του αναπνευστικού συστήματος εμφανίστηκαν συχνότερα σε ασθενείς που έλαβαν abatacept, σε σχέση με τους ασθενείς που έλαβαν εικονικό φάρμακο (10,8% έναντι 5,9%, αντίστοιχα) έναντι περιλαμβανόμενων παρόντων της ΧΑΠ και δύσπνοια. Υψηλότερο ποσοστό των ασθενών με ΧΑΠ, που έλαβαν abatacept σε σχέση με εκείνους που έλαβαν εικονικό φάρμακο, ανέπτυξαν σοβαρή ανεπιθύμητη ενέργεια (5,4% έναντι 0%), συμπεριλαμβανομένης πορόζυσης της ΧΑΠ (1 από 37 ασθενείς [2,7%]). Αυτοαντιώμα Η θεραπεία με abatacept δεν προκάλεσε αυξημένο σχηματισμό αυτοαντισωμάτων, όπως αντιπυρηνικών και αντι-dsDNA αντισωμάτων, σε σχέση με το εικονικό φάρμακο. **Ανοσογονικότητα** Αντισώματα κατευθυνόμενα προς το μόριο του abatacept προσδιορίστηκαν μέσω τεχνικών ELISA σε ασθενείς με ρευματοειδή αρθρίτιδα, που έλαβαν abatacept για διάστημα έως 3 έτη. Εφίπνο-δίο από 2.237 (2,8%) ασθενείς ανέπτυξαν συνδεδεμένα αντισώματα. Σε ασθενείς, που εξετάστηκαν η παρουσία αντισωμάτων σε διάστημα τουλάχιστον 56 ημερών από τη διακοπή του abatacept, 15 από τους 203 (7,4%) ανέπτυξαν αντισώματα. Δείγματα με επιβεβαιωμένη δραστικότητα συνδέονται στο CTLA-4 ανάλυσης για την παρουσία εξουδεθερωτικών αντισωμάτων. Όκτω από 13 αξιολογησίμους ασθενείς έδειξαν παρουσία εξουδεθερωτικών αντισωμάτων. Συνολικά, δεν υπήρξε προφανής συσχέτιση μεταξύ της ανάπτυξης αντισωμάτων και της κλινικής ανταπόκρισης ή της ανεπιθύμητης ενέργειας. Ωστόσο, ο αριθμός των ασθενών που ανέπτυξαν αντισώματα, ήταν πολύ περιορισμένος προκειμένου να γίνει οριστική εκτίμηση. Είναι άγνωστη η πιθανή κλινική σημασία της ανάπτυξης εξουδεθερωτικών αντισωμάτων. Δεδομένου ότι οι αναλύσεις ανοσογονικότητας είναι εξειδικευμένες για κάθε πρότυπο, δεν ενδεδιγμένη η σύγκριση του ποσοστού ανάπτυξης αντισωμάτων με εκείνο άλλων προϊόντων. **Πληροφρονίες ασφαλείας σχετικά με τη φαρμακοθεραπευτική κατηγορία** Το abatacept είναι ο πρώτος εκλεκτικός προποπινοϊκός της συνδύεσης. Πληροφρονίες για τη σχετική ασφάλεια έναντι του infliximab από μια κλινική δοκιμή, συνομίζονται περιληπτικά στην παράγραφο 5.1. 4.9 Υπερδοσολογία Δόσεις έως 50 mg/kg έχουν χορηγηθεί χωρίς προφανή τοξική επίδραση. Σε περίπτωση υπερδοσολογίας, συνιστάται η παρακολούθηση του ασθενούς για οποιαδήποτε σημεία ή συμπτώματα ανεπιθύμητων ενεργειών και η έναρξη κατάλληλης συμπτωματικής αγωγής. 5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ 5.1 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες Φαρμακοθεραπευτική κατηγορία: εκλεκτικός ανοσοκατασταλτικός παράγοντας, κωδικός ATC: L04AA24 Το abatacept είναι πρωτεΐνη σύνθεσης, αποτελούμενη από το εξωκυττάριο τμήμα του ανθρώπινου κυτταροτοξικού T-λεμφοκυτταρικού αντιγόνου 4 (CTLA-4), συνδεδεμένου με

Πίνακας 2: Ανεπιθύμητες Ενέργειες σε Μελέτες Ελεγχόμενες με Εικονικό Φάρμακο

Έρευνες	Συχνές	Αρτηρική πίεση αυξημένη, Δοκιμασία ηπατικής λειτουργίας μη φυσιολογική (περιλαμβανομένων αυξημένων τρανσαμινάσεων) Αρτηρική πίεση μειωμένη, σωματικό βάρος αυξημένο
Καρδιακές διαταραχές	Όχι συχνές	Ταχυκαρδία, βραδυκαρδία, αίσθημα παλμών
Διαταραχές του αιμοποιητικού και του λεμφικού συστήματος	Όχι συχνές	Θρομβοπενία, λευκοπενία
Διαταραχές του νευρικού συστήματος	Πολύ συχνές Συχνές Όχι συχνές	Κεφαλαλγία Ζάλη Παρασθησία
Οφθαλμικές διαταραχές	Όχι συχνές	Επιπεφυκτίτιδα, οπτική οξύτητα μειωμένη
Διαταραχές του ωτός και του λαβυρίνθου	Όχι συχνές	Ίλιγγος
Διαταραχές του αναπνευστικού συστήματος, του βάρους και του μεσοθωρακίου	Συχνές	Βήχας
Διαταραχές του γαστρεντερικού συστήματος	Συχνές Όχι συχνές	Κολικό άλγος, διάρροια, ναυτία, δυσπεψία Γαστρίτιδα, εξέλιξη του στομάχου, αψιδιός στομάχου
Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού	Συχνές Όχι συχνές	Εξάνθημα (περιλαμβανομένης δερματίτιδας) Αιχμηρή ήπιση εκκυστήρα, αλλεργία, ξηροβροχίτιδα
Διαταραχές του μυοσκελετικού συστήματος και του συνδετικού ιστού	Όχι συχνές	Αρθραλγία, πόνος σε άκρο
Λοιμώξεις και παρασιτώσεις	Συχνές	Λοίμωξη του κατώτερου αναπνευστικού συστήματος (περιλαμβανομένης βρογχίτιδας), ουρολοίμωξη, έρπητις απόδη, λοίμωξη του ανώτερου αναπνευστικού συστήματος (περιλαμβανομένης τραχειίτιδας, ρινοφρυγγίτιδας), γρίπη Οξεία λοιμώξη, εμπροσθιανός έλκος του δέρματος, ανοσομνηστική
Νεοπλασματικά καλοήγη, κακοήγη και μη καθορισμένα (περιλαμβανόμενα κύστες και πολυπόδες)	Όχι συχνές	Βασικό κυτταρικό καρκίνωμα
Αγγειακές διαταραχές	Συχνές Όχι συχνές	Υπέρταση, εξέση Υπόταση, εξέση
Γενικές διαταραχές και καταστάσεις της οδού χορήγησης	Συχνές Όχι συχνές	Κόπωση, εξοσθέση Γριπώδης συνδρομή
Διαταραχές του αναπαραγωγικού συστήματος και του μαστού	Όχι συχνές	Αμηνόρροια
Ψυχιατρικές διαταραχές	Όχι συχνές	Κατάθλιψη, άγχος

φα 5.1), ήταν συχνότερα για τους ασθενείς που έλαβαν abatacept, συγκριτικά με τους ασθενείς που έλαβαν εικονικό φάρμακο (9,8% για το abatacept, 6,7% για το εικονικό φάρμακο). Οι συχνότερες αναφερόμενες ανεπιθύμητες ενέργειες με το abatacept (1-2%) ήταν ζάλη, κεφαλαλγία και υπέρταση. Στα σχετιζόμενα με την έγχυση οξεία συμπτώματα, που αναφέρθηκαν σε > 0,1% και ≤ 1% των ασθενών οι οποίοι έλαβαν abatacept, συμπεριλαμβανόμενα καρδιοαναπνευστικά συμπτώματα όπως υπόταση, αυξημένη αρτηριακή πίεση, μειωμένη αρτηριακή πίεση και δύσπνοια άλλα συμπτώματα περιελάβαν ναυτία, εξέση, κνίδωση, βήχας, υπερευαίσθησια, κνησμό, εξάνθημα και συριγγό. Οι περισσότερες από αυτές τις αντιδράσεις ήταν ήπιες έως μέτριας έντασης. Οι αντιδράσεις υπερευαίσθησιας δεν ήταν έντασης. Σε 2.688 ασθενείς, που έλαβαν abatacept για διάστημα 4.764 ετών ασθενών, υπήρξε 1 περιστατικό αναφυλαξίας. Άλλα συμπτώματα πιθανά σχετιζόμενα με υπερευαίσθησια στο φαρμακευτικό προϊόν όπως υπόταση, κνίδωση και δύσπνοια, εμφανίστηκαν το κάθε ένα σε ποσοστό μικρότερο από 0,6% των ασθενών που έλαβαν abatacept. Διοσική λόγω οξείας αντίδρασης σχετιζόμενης με την έγχυση εμφανίστηκε σε 0,4% των ασθενών που έλαβαν abatacept και σε 0,2% των ασθενών που έλαβαν εικονικό φάρμακο. **Ανεπιθύμητες ενέργειες του φαρμάκου σε ασθενείς με χρόνια αποφρακτική πνευμονοπάθεια (ΧΑΠ)** Στη Μελέτη IV, υπήρχαν 37 ασθενείς με ΧΑΠ, που έλαβαν abatacept και 17 που έλαβαν εικονικό φάρμακο. Οι ασθενείς με ΧΑΠ που έλαβαν abatacept, ανέπτυξαν ανεπιθύμητες ενέργειες του φαρμάκου συχνότερα από εκείνους που έλαβαν εικονικό φάρμακο (51,4% έναντι 47,1% αντίστοιχα). Διαταραχές του αναπνευστικού συστήματος εμφανίστηκαν συχνότερα σε ασθενείς που έλαβαν abatacept, σε σχέση με τους ασθενείς που έλαβαν εικονικό φάρμακο (10,8% έναντι 5,9%, αντίστοιχα) έναντι περιλαμβανόμενων παρόντων της ΧΑΠ και δύσπνοια. Υψηλότερο ποσοστό των ασθενών με ΧΑΠ, που έλαβαν abatacept σε σχέση με εκείνους που έλαβαν εικονικό φάρμακο, ανέπτυξαν σοβαρή ανεπιθύμητη ενέργεια (5,4% έναντι 0%), συμπεριλαμβανομένης πορόζυσης της ΧΑΠ (1 από 37 ασθενείς [2,7%]). Αυτοαντιώμα Η θεραπεία με abatacept δεν προκάλεσε αυξημένο σχηματισμό αυτοαντισωμάτων, όπως αντιπυρηνικών και αντι-dsDNA αντισωμάτων, σε σχέση με το εικονικό φάρμακο. **Ανοσογονικότητα** Αντισώματα κατευθυνόμενα προς το μόριο του abatacept προσδιορίστηκαν μέσω τεχνικών ELISA σε ασθενείς με ρευματοειδή αρθρίτιδα, που έλαβαν abatacept για διάστημα έως 3 έτη. Εφίπνο-δίο από 2.237 (2,8%) ασθενείς ανέπτυξαν συνδεδεμένα αντισώματα. Σε ασθενείς, που εξετάστηκαν η παρουσία αντισωμάτων σε διάστημα τουλάχιστον 56 ημερών από τη διακοπή του abatacept, 15 από τους 203 (7,4%) ανέπτυξαν αντισώματα. Δείγματα με επιβεβαιωμένη δραστικότητα συνδέονται στο CTLA-4 ανάλυσης για την παρουσία εξουδεθερωτικών αντισωμάτων. Όκτω από 13 αξιολογησίμους ασθενείς έδειξαν παρουσία εξουδεθερωτικών αντισωμάτων. Συνολικά, δεν υπήρξε προφανής συσχέτιση μεταξύ της ανάπτυξης αντισωμάτων και της κλινικής ανταπόκρισης ή της ανεπιθύμητης ενέργειας. Ωστόσο, ο αριθμός των ασθενών που ανέπτυξαν αντισώματα, ήταν πολύ περιορισμένος προκειμένου να γίνει οριστική εκτίμηση. Είναι άγνωστη η πιθανή κλινική σημασία της ανάπτυξης εξουδεθερωτικών αντισωμάτων. Δεδομένου ότι οι αναλύσεις ανοσογονικότητας είναι εξειδικευμένες για κάθε πρότυπο, δεν ενδεδιγμένη η σύγκριση του ποσοστού ανάπτυξης αντισωμάτων με εκείνο άλλων προϊόντων. **Πληροφρονίες ασφαλείας σχετικά με τη φαρμακοθεραπευτική κατηγορία** Το abatacept είναι ο πρώτος εκλεκτικός προποπινοϊκός της συνδύεσης. Πληροφρονίες για τη σχετική ασφάλεια έναντι του infliximab από μια κλινική δοκιμή, συνομίζονται περιληπτικά στην παράγραφο 5.1. 4.9 Υπερδοσολογία Δόσεις έως 50 mg/kg έχουν χορηγηθεί χωρίς προφανή τοξική επίδραση. Σε περίπτωση υπερδοσολογίας, συνιστάται η παρακολούθηση του ασθενούς για οποιαδήποτε σημεία ή συμπτώματα ανεπιθύμητων ενεργειών και η έναρξη κατάλληλης συμπτωματικής αγωγής. 5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ 5.1 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες Φαρμακοθεραπευτική κατηγορία: εκλεκτικός ανοσοκατασταλτικός παράγοντας, κωδικός ATC: L04AA24 Το abatacept είναι πρωτεΐνη σύνθεσης, αποτελούμενη από το εξωκυττάριο τμήμα του ανθρώπινου κυτταροτοξικού T-λεμφοκυτταρικού αντιγόνου 4 (CTLA-4), συνδεδεμένου με





τροποποιημένη μορφή Fc της ανθρώπινης ανοσοσφαιρίνης G1 (IgG1). Το abatacept παρασκευάζεται μέσω τεχνολογίας ανασυνδυασμένου DNA από κύτταρα ωθήκης Κινέζικου hamster. **Μηχανισμός δράσης** Το abatacept τροποποιεί εκλεκτικά ένα βασικό μίγμα συνδέσεως, το οποίο απαιτείται για την πλήρη ενεργοποίηση των T-λεμφοκυττάρων, που εκκράζουν τα CD28. Η πλήρης ενεργοποίηση των T-λεμφοκυττάρων απαιτεί δύο μίγματα που δίνονται από αντιγονοπαρασυστασιακά κύτταρα: την αναγόρη ενός συγκεκριμένου αντιγόνου από T-κυτταρικό υποδοχέα (μίγμα I), καθώς και ένα δεύτερο μίγμα συνδέσεως. Μία σημαντική οδός συνδέσεως συνίσταται στη σύνδεση των μορίων CD80 και CD86 της επιφάνειας των αντιγονοπαρασυστασιακών κυττάρων στον υποδοχέα CD28 των T-λεμφοκυττάρων (μίγμα II). Το abatacept αναστέλλει εκλεκτικά αυτή την οδό συνδέσεως μέσω εκλεκτικής σύνδεσης με τα CD80 και CD86. Μελέτες υποδεικνύουν, ότι οι αποκρίσεις των μη εκτεθέντων T-λεμφοκυττάρων επηρεάζονται περισσότερο από το abatacept, παρά από τις αποκρίσεις των T-λεμφοκυττάρων με μίγμα. Μελέτες *in vitro* και σε μοντέλο ζώων, υποδεικνύουν ότι το abatacept τροποποιεί τις εξαρτώμενες από τα T-λεμφοκύτταρα ανοσοαπαιτικές αποκρίσεις και τη φλεγμονή. *In vitro*, το abatacept εξασθενεί την ενεργοποίηση των ανθρώπινων T-λεμφοκυττάρων, όπως μετρήθηκε από το μειωμένο πολλαπλασιασμό και την παραγωγή κυτοκινών. Το abatacept μειώνει την εξειδικευμένη για την αντιγόνο παραγωγή TNFα, υπερφενόρνηση και ιντερλευκίνη-2 από τα T-λεμφοκύτταρα. **Φαρμακοδυναμικές επιδράσεις** Με το abatacept παρατηρήθηκαν δραστικότερες μειώσεις στα επίπεδα ορού του διαλυτού υποδοχέα της ιντερλευκίνης-2, που είναι δείκτης της ενεργοποίησης των T-λεμφοκυττάρων της ιντερλευκίνης-6 ορού, πρόιόντος των ενεργοποιημένων αρθρικών μακροφάγων και των ινοβλαστωειδών αρθροκυττάρων στη ρευματοειδή αρθρίτιδα του ρευματοειδούς παράγοντα, ενός αυτοαντισώματος που παράγεται από τα κύτταρα του πλάσματος και της C αντιδρώσας πρωτεΐνης, ενός ενεργού παράγοντος της οξείας φάσης της φλεγμονής. Επιπλέον, μειώθηκαν τα επίπεδα ορού της μεταλλοπρωτεϊνάσης-3 της θεμελιακής ουσίας που επιφέρει αποδόμηση του χόνδρου και ανασχηματισμό του ιστού. Παρατηρήθηκαν επίσης μειώσεις στα επίπεδα του TNFα ορού. **Κλινική αποτελεσματικότητα και ασφάλεια** Η αποτελεσματικότητα και η ασφάλεια του abatacept αξιολογήθηκαν από τυχαιοποιημένες, διπλό-τυφλές, ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο κλινικές δοκιμές σε ενήλικες ασθενείς με ενεργή ρευματοειδή αρθρίτιδα, διαγνωσμένη σύμφωνα με τα κριτήρια του Αμερικανικού Κολλεγίου Ρευματολογίας (ACR). Στις Μελέτες I, II, III και V απαιτήθηκε η ύπαρξη τουλάχιστον 12 ευαίσθητων και 10 διογκωμένων αρθρώσεων από τους ασθενείς, κατά την τυχαιοποίηση. Στη Μελέτη IV δεν απαιτήθηκε κάποιος συγκεκριμένος αριθμός ευαίσθητων ή διογκωμένων αρθρώσεων. Στις Μελέτες I, II και V, αξιολογήθηκαν η αποτελεσματικότητα και η ασφάλεια του abatacept συγκριτικά με εικονικό φάρμακο, σε ασθενείς με ανεπαρκή ανταπόκριση στη μεθοτρεξάτη, που συνεχίσαν τη σταθερή τους δόση μεθοτρεξάτης. Επιπλέον, στη Μελέτη V διερευνήθηκε η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα του abatacept ή του infliximab έναντι εικονικού φαρμάκου. Στη Μελέτη III αξιολογήθηκαν η αποτελεσματικότητα και η ασφάλεια του abatacept σε ασθενείς με ανεπαρκή ανταπόκριση σε παράγοντα αναστολής του TNF, όπου ο παράγοντας αναστολής του TNF διεκόπη πριν την τυχαιοποίηση άλλα DMARDs επιτράπησαν. Στη Μελέτη IV αξιολογήθηκε η ασφάλεια σε ασθενείς με ενεργή ρευματοειδή αρθρίτιδα, στους οποίους απαιτήθηκε επιπρόσθετη θεραπεία, παρά την υφιστάμενη θεραπεία με μη βιολογικά ή/και βιολογικά DMARDs συνεχίστηκαν όλα τα DMARDs που χορηγούνταν κατά την έναρξη. Οι ασθενείς της Μελέτης I τυχαιοποιήθηκαν σε λήψη abatacept 2 ή 10 mg/kg ή εικονικού φαρμάκου επί 12 μήνες. Οι ασθενείς των Μελετών II, III και IV τυχαιοποιήθηκαν σε λήψη καθορισμένης δόσης abatacept περίπου 10 mg/kg ή εικονικού φαρμάκου επί 12 (Μελέτες II και IV) ή 6 μήνες (Μελέτη III). Η δόση του abatacept ήταν 500 mg για ασθενείς βάρους μικρότερου των 60 kg, 750 mg για ασθενείς βάρους 60 έως 100 kg, και 1 γραμμάριο για ασθενείς βάρους άνω των 100 kg. Οι ασθενείς της Μελέτης V τυχαιοποιήθηκαν σε λήψη της ίδιας αυτής καθορισμένης δόσης abatacept ή 3 mg/kg infliximab ή εικονικού φαρμάκου επί 6 μήνες. Η Μελέτη V συνεχίστηκε για 6 επιπλέον μήνες μόνο με τις ομάδες του abatacept και του infliximab. Οι Μελέτες I, II, III, IV και V συμπεριελάσαν 339, 638, 389, 1.441 και 431 ασθενείς, αντίστοιχα.

Ποσοστό Ανταπόκρισης	Ποσοστό Ασθενών			
	Ανεπαρκής Ανταπόκριση στη Μεθοτρεξάτη (MTX)		Ανεπαρκής Ανταπόκριση στον Παράγοντα Αναστολής του TNF	
	Μελέτη II	Μελέτη III	Μελέτη III	Μελέτη III
Abatacept ^a +MTX n = 424	Εικονικό φάρμακο +MTX n = 214	Abatacept ^a +DMARDs ^b n = 256	Εικονικό φάρμακο +DMARDs ^b n = 133	
ACR 20				
Ημέρα 15	23%*	14%	18%*	5%
Μήνας 6	68%***	40%	50%***	20%
Μήνας 12	73%***	47%	NA ^c	NA ^c
ACR 50				
Μήνας 6	40%***	17%	20%***	4%
Μήνας 12	48%***	18%	NA ^c	NA ^c
ACR 70				
Μήνας 6	20%***	7%	10%***	2%
Μήνας 12	29%***	6%	NA ^c	NA ^c
Σημαντική Κλινική Ανταπόκριση^γ	14%***	2%	NA ^c	NA ^c

a Καθορισμένη δόση περίπου 10 mg/kg (βλ. παράγραφο 4.2).
 β Συγκριμένα χορηγούμενα DMARDs περιλαμβάνουν ένα ή περισσότερα από τα ακόλουθα: μεθοτρεξάτη, κλαριθρόνη / υδροξυκλωρίνη, σουλφασαζολίνη, λεφλουνομυρίνη, αζαθειοπρίνη, χρωσικά και απλικίνα.
 γ Σημαντική κλινική ανταπόκριση καθορίζεται ως επίτευξη ανταπόκρισης ACR 70 για συνεχόμενη περίοδο 6 μηνών.
 δ Μετά από 6 μήνες, δόθηκε στους ασθενείς η προσωπική έναρξη σε ανοικτή μελέτη.

Κλινική ανταπόκριση Ανταπόκριση κατά ACR Τα ποσοστά των ασθενών που έλαβαν abatacept και επέτυχαν ανταποκρίσεις κατά ACR 20, 50 και 70 στη Μελέτη II (ασθενείς με ανεπαρκή ανταπόκριση στη μεθοτρεξάτη) και στη Μελέτη III (ασθενείς με ανεπαρκή ανταπόκριση σε παράγοντα αναστολής του TNF), παρουσιάζονται στον Πίνακα 3. Στους ασθενείς που έλαβαν abatacept στις Μελέτες II και III, παρατηρήθηκε στατιστικά σημαντική βελτίωση στην ανταπόκριση ACR 20 έναντι του εικονικού φαρμάκου, μετά τη χορήγηση της πρώτης δόσης (ημέρα 15) και αυτή η βελτίωση παρέμεινε σημαντική καθόλη τη διάρκεια των μελετών. Στη Μελέτη II, το 43% των ασθενών που δεν επέτυχαν ανταπόκριση ACR 20 στους 6 μήνες, ανέπτυξαν ανταπόκριση ACR 20 στους 12 μήνες. Στην ανοικτή επέκταση των Μελετών II, III και IV, παρατηρήθηκαν ανθεκτικές και παραιταμένες ανταποκρίσεις ACR 20, 50 και 70, στους 48, 24 και 18 μήνες χορήγησης abatacept αντίστοιχα. Στη Μελέτη I, ανταποκρίσεις ACR 20 παρατηρήθηκαν σε 71% (42/59) των ασθενών, ACR 50 στο 41% (24/59) και ACR 70 στο 31% (18/58), στους 48 μήνες. Στη Μελέτη II, ανταποκρίσεις ACR 20 παρατηρήθηκαν στο 88% (291/332) των ασθενών, ACR 50 στο 62% (205/332) και ACR 70 στο 38% (127/334), στους 24 μήνες. Στη Μελέτη III, ανταποκρίσεις ACR 20 παρατηρήθηκαν στο 70% (118/167) των ασθενών, ACR 50 στο 43% (73/168) και ACR 70 στο 22% (37/169), στους 18 μήνες. Με το abatacept παρατηρήθηκαν μεγαλύτερες βελτιώσεις σε σχέση με το εικονικό φάρμακο για άλλες παραμέτρους ενεργότητας της νόσου της ρευματοειδούς αρθρίτιδας, που δεν περιλαμβάνονται στα κριτήρια ανταπόκρισης κατά ACR, όπως η πρωινή δυσκαμψία. **Ανταπόκριση κατά DAS28** Η ενεργότητα της νόσου αξιολογήθηκε επίσης με χρήση της κλίμακας Disease Activity Score 28 (DAS28 ESR). Στις Μελέτες II, III και V υπήρξε σημαντική βελτίωση της DAS σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο. Μελέτη V: abatacept ή infliximab έναντι εικονικού φαρμάκου Διεξήχθη μια τυχαιοποιημένη, διπλό-τυφλή μελέτη για την αξιολόγηση της ασφάλειας και της αποτελεσματικότητας του abatacept ή του infliximab έναντι εικονικού φαρμάκου σε ασθενείς με ανεπαρκή ανταπόκριση στη μεθοτρεξάτη (Μελέτη V). Το κύριο τελικό σημείο ήταν η μέση μεταβολή της ενεργότητας της νόσου σε ασθενείς που έλαβαν abatacept στους 6 μήνες, σε σχέση με ασθενείς που έλαβαν εικονικό φάρμακο, με επακόλουθη διπλό-τυφλή αξιολόγηση της ασφάλειας και της αποτελεσματικότητας του abatacept και του infliximab στους 12 μήνες. Με το abatacept και το infliximab παρατηρήθηκαν υψηλότερες βελτιώσεις (p < 0,001) της DAS28 σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο στους 6 μήνες. Κατά την ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο φάση της δοκιμής τα αποτελέσματα μεταξύ των ομάδων του abatacept και του infliximab ήταν παρόμοια. Οι ανταποκρίσεις ACR στη Μελέτη V συμφωνούν με τη βαθμολογία DAS28. Στους 12 μήνες παρατηρήθηκε περαιτέρω βελτίωση με το abatacept. Στους 6 μήνες, η συχνότητα εμφάνισης ΑΕ λόγω λοιμώξεων ήταν 48,1% (75), 52,1% (86) και 51,8% (57) και η συχνότητα εμφάνισης σοβαρών ΑΕ λόγω λοιμώξεων ήταν 1,3% (2), 4,2% (7) και 2,7% (3) για τις ομάδες του abatacept, του infliximab και του εικονικού φαρμάκου, αντίστοιχα. Στους 12 μήνες, η συχνότητα εμφάνισης ΑΕ λόγω λοιμώξεων ήταν 59,6% (93), 68,5% (113) και η συχνότητα εμφάνισης σοβαρών ΑΕ λόγω λοιμώξεων ήταν 1,9% (3) και 8,5% (14) για τις ομάδες του abatacept και του infliximab αντίστοιχα. **Ακτινολογική ανταπόκριση** Η δομική βλάβη της άρθρωσης εκτιμήθηκε ακτινολογικά εντός μιας περιόδου δύο ετών στην Μελέτη II. Τα αποτελέσματα μετρήθηκαν χρησιμοποιώντας την τροποποιημένη κατά Genantx συνολική βαθμολογία Sharp (TSS) και τα στοιχεία της, τη βαθμολογία διάβρωσης και τη βαθμολογία οίφρυνσης του μεσοδιαστημικού της άρθρωσης (JSN). Η μέση αρχική τιμή TSS ήταν 31,7 για ασθενείς που έλαβαν abatacept και 33,4 για ασθενείς που έλαβαν εικονικό φάρμακο. Μετά από 12 μήνες θεραπείας, ο ρυθμός εξέλιξης της δομικής βλάβης μειώθηκε με abatacept/μεθοτρεξάτη, σε σύγκριση με εικονικό φάρμακο/μεθοτρεξάτη, όπως παρουσιάζεται στον Πίνακα 4. Ο ρυθμός εξέλιξης της δομικής βλάβης τον 2ο χρόνο ήταν σημαντικά χαμηλότερος σε σχέση με εκείνον του 1ου χρόνου για τους ασθενείς που τυχαιοποιήθηκαν σε abatacept (p < 0,0001).

Ανταπόκριση σε άλλους λειτουργικούς δείκτες Η βελτίωση της λειτουργικότητας του σώματος μετρήθηκε μέσω του δείκτη Health Assessment Questionnaire Disability Index (HAQ-DI) στις Μελέτες II, III, IV και V, και του τροποποιημένου HAQ-DI στη Μελέτη I. Τα αποτελέσματα των Μελετών II και III παρουσιάζονται στον Πίνακα 5. Στη Μελέτη II, μεταξύ των ασθενών με κλινικά σημαντική βελτίωση το 12ο μήνα, το 88% διατήρησαν την ανταπόκριση το 18ο μήνα και το 85% διατήρησαν την ανταπόκριση τον 24ο μήνα. Κατά τη διάρκεια της ανοικτής φάσης των Μελετών I, II και III, η βελτίωση της σωματικής λειτουργίας διατηρήθηκε στη διάρκεια των 48, 24 και 18 μηνών αντίστοιχα. **Αποτελέσματα σχετικά με την υγεία και την ποιότητα ζωής** Η σχετική με την υγεία ποιότητα ζωής αξιολογήθηκε μέσω του ερωτηματολογίου SF-36 στους 6 μήνες στις Μελέτες I, II και III, και στους 12 μήνες στις Μελέτες I και II. Στις μελέτες αυτές, παρατηρήθηκε κλινική και στατιστικά σημαντική βελτίωση στην ομάδα του abatacept σε σύγκριση με την ομάδα του εικονικού φαρμάκου, και στους 8 τομείς του SF-36 (4 σωματικές τομείς: σωματική λειτουργικότητα, σωματική ικανότητα, σωματικός πόνος, γενική υγεία, και 4 νοητικές τομείς: ζωτικότητα, κοινωνική λειτουργία, συναισθηματική ικανότητα, νοητική υγεία), καθώς και στην Περιλήψη Σωματικών Στοιχείων και την Περιλήψη Νοητικών Στοιχείων. 5.2 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες Μετά από πολλαπλές ενδοφλέβιες εγχύσεις (ημέρες 1, 15, 30) στην συνέχεια κάθε 4 εβδομάδες, ο μέσος τελικός αιματικός επίπεδος του abatacept ήταν περίπου 0,22 mg/ml. Η σταθερή κατάσταση του abatacept ήταν περίπου 0,22 mg/ml. Ο μέσος κοίτης συγκεντρώσεως της σταθεροποιημένης κατάστασης ήταν περίπου 25 μg/ml, και οι μέσες συγκεντρώσεις Cmax ήταν περίπου 290 μg/ml. Δεν υπήρξε σημαντική συσχέτιση του abatacept μετά από συνεχή επαναλαμβανόμενη αγωγή με 10 mg/kg, σε μηνιαία διαστήματα, σε ασθενείς με ρευματοειδή αρθρίτιδα. Η ανάλυση φαρμακοκινητικής πληθυσμού, αποκάλυψε ότι υπήρχε τάση υψηλότερης κάθαρσης του abatacept με την αύξηση του σωματικού βάρους. Η ηλικία και το φύλο (διορθωμένες για το σωματικό βάρος) δεν επηρέασαν την κάθαρση. Η μεθοτρεξάτη, τα ΜΣΑΦ, τα κορτικοστεροειδή και οι παράγοντες αναστολής του TNF, δεν έδειξαν να επηρεάζουν την κάθαρση του abatacept. Η φαρμακοκινητική του abatacept δεν έχει μελετηθεί σε παιδιά και εφήβους. Δεν έχουν διεξαχθεί μελέτες για να εξετασθούν οι επιδράσεις είτε της νεφρικής είτε της ηπατικής δυσλειτουργίας στη φαρμακοκινητική του abatacept. 5.3 Προκλινικά δεδομένα για την ασφάλεια Δεν παρατηρήθηκε μεταλλαξιογόνος ή κλαστογόνος δράση με το abatacept σε σερπ ή *in vitro* μελετών. Σε μελέτη καρκινογένεσης ποντικών, υπήρξαν αυξήσεις στη συχνότητα εμφάνισης κακοήγων λεμφωμάτων και όγκων του μαστικού αδένος (στα θηλαία). Η αυξημένη συχνότητα λεμφωμάτων και όγκων του μαστού που παρατηρήθηκε σε ποντικούς που έλαβαν abatacept, μπορεί να έχει συσχετισθεί με μειωμένο έλεγχο του ιού της λευκαϊμίας των ποντικών και του ιού των μαστικών όγκων των ποντικών, αντίστοιχα, παρουσία παραιταμένης ανοσοτροποποίησης. Σε μια μελέτη τοξικότητας διάρκειας ενός έτους σε κουνιολόγους πηλίκους, το abatacept δε συσχετίστηκε με οποιαδήποτε σημαντική τοξικότητα. Οι αναστρέψιμες φαρμακολογικές επιδράσεις ουσιαστικά σε ελάχιστες παροδικές μειώσεις του IgG ορού και ελάχιστες έως σοβαρές λευκοκυτταρικές εξασθενημένες βλαστικών κέντρων στη σπλήνη ή/και στους λεμφαδένες. Δεν παρατηρήθηκε ένδειξη λεμφωμάτων ή προνεοπλασματικών μορφολογικών μεταβολών, παρά την παρουσία ιού, του λεμφοκρυσταλλίου, που είναι γνωστό ότι προκαλεί τέτοιες αλλοιώσεις σε αναστατευόμενους πηλίκους, εντός του χρονοδιαγράμματος αυτής της μελέτης. Η ημιασία αυτών των ευρημάτων στην κλινική χρήση του ORENCIA είναι άγνωστη. Σε αρουραίους, το abatacept δεν είχε ανεπιθύμητες ενέργειες στην αρσενική ή τη θηλυκή γονιμότητα. Οι μελέτες εμβryo-γονιμικής ανάπτυξης με το abatacept διεξήχθησαν σε ποντικούς, αρουραίους και κουνέλια σε δόσεις ύψους 20 έως 30 φορές επί την ανθρώπινη δόση των 10 mg/kg και δεν παρατηρήθηκαν ανεπιθύμητες ενέργειες στους απογόνους. Σε αρουραίους και κουνέλια, η έκθεση στο abatacept ήταν έως 29 φορές επί την ανθρώπινη έκθεση των 10 mg/kg με βάση την AUC. Το abatacept έδειξε ότι διαπερνά τον πλακούντα σε αρουραίους και κουνέλια. Σε μια μελέτη προ- και μεταγεννητικής ανάπτυξης με το abatacept σε αρουραίους, δεν παρατηρήθηκαν ανεπιθύμητες ενέργειες στα νεογνά των μητέρων, που έλαβαν abatacept σε 10 mg/kg με βάση την AUC. Σε δόση 200 mg/kg, που αντιστοιχεί σε δόση 11 φορές επί την ανθρώπινη έκθεση των 10 mg/kg με βάση την AUC, παρατηρήθηκαν περιορισμένες μεταβολές στην ανοσοική λειτουργία (αύξηση κατά 9 φορές από τη μέση ανοσοαπαιτική T-κυτταρική εξαρτώμενη απόκριση σε θηλαία νεογνά, και φλεγμονή του θωρακικού υγρού I θήλαος νεογνού από 10 αρρένα και 10 θηλαία νεογνά που αξιολογήθηκαν σ' αυτήν τη δόση). 6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ 6.1 Κατάλογος εκδόχων Μολτοδύ, Μονοκλωνικό διόδιομο φασφορικό νάτριο, Χλωριούχο νάτριο 6.2 Ασυμβατότητες Ειδικές μελέτες σχετικά με τη συμβατότητα, το παρόν φαρμακευτικό προϊόν δεν πρέπει να αναμειγνύεται με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα. Το ORENCIA δεν πρέπει να εγκυτάται ταυτόχρονα στην ίδια ενδοφλέβια γραμμή με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα. Το ORENCIA δεν πρέπει να χορηγείται με σύριγγες που περιέχουν ολικό (βλ. παράγραφο 6.6). 6.3 Διάρκεια ζωής **Συρραγμένο φιαλίδιο: 2 χρόνια. Μετά την ανασύσταση:** έχει δείξει χημική και φυσική σταθερότητα κατά τη χρήση επί 24 ώρες στους 2°C-8°C. Από μικροβιολογικής άποψης, το ανασυσταμένο διάλυμα πρέπει να αραιωθεί άμεσα. **Μετά την αραιώση:** όταν το ανασυσταμένο διάλυμα αραιώνεται αμέσως, έχει δείξει χημική και φυσική σταθερότητα κατά τη χρήση επί 24 ώρες στους 2°C-8°C. Από μικροβιολογικής άποψης, το προϊόν πρέπει να χρησιμοποιείται άμεσα. 6.4 Ιατρικές προφυλάξεις κατά την φύλαξη του προϊόντος Φυλάσσετε σε ψυγείο (2°C-8°C). Φυλάσσετε στην αρχική συσκευασία για να προστατευτεί από το φως. Για τις συνθήκες διατήρησης του ανασυσταμένου φαρμακευτικού προϊόντος, βλ. παράγραφο 6.3. 6.5 Φύση και στατιστικά που περιέχουν 250 mg κόνωση σε φιαλίδιο (γυαλί Τύπου Ι) και πακέτο τύπου flip-off (αλουμίνιο) με σύριγγα ελεύθερη σιλικόνης (πολυβιθάνιο). Συσκευασίες των 1, 2 ή 3 φιαλιδίων (καθένα των 15 ml) και 1, 2 ή 3 σύριγγες ελεύθερες σιλικόνης, αντίστοιχα. Μπορεί να μη κυκλοφορούν όλες οι συσκευασίες. 6.6 Ιατρικές προφυλάξεις απόρριψης και άλλος χειρισμός Η ανασύσταση και η αραιώση πρέπει να διεγερθούν σύμφωνα με τους κανόνες ορθής πρακτικής, ιδιαίτερα σε ό,τι αφορά στην ασφάλεια. **Ανασύσταση I.** Προεπιρίστε τη δόση και τον αριθμό των φιαλιδίων ORENCIA που απαιτούνται (βλ. παράγραφο 4.2). 2. Υπό άσηπτες συνθήκες, κάνετε ανασύσταση κάθε φιαλιδίου με 10 ml ύδατος για ενέσιμο, χρησιμοποιώντας την ελεύθερη ολικόνη σύριγγα μιας χρήσης, που περιλαμβάνεται με κάθε φιαλίδιο (βλ. παράγραφο 6.2) και μια βελόνα διαμετρήσεως 18-21. - Αφαιρέστε το flip-top από το φιαλίδιο και αποκοπίστε το επάνω μέρος, χρησιμοποιώντας μάρκτρο με αλκοόλη. - Βυθίστε τη βελόνα της σύριγγας μέσα στο φιαλίδιο μέσω του κέντρου του πάματος του φιαλιδίου και κατευθύνετε τη ροή του ύδατος για ενέσιμο στο υάλινο τοίχωμα του φιαλιδίου. - Μη χρησιμοποιείτε το φιαλίδιο εάν δεν υφίσταται κενό. - Αφαιρέστε τη σύριγγα και τη βελόνα αφού έχουν κενώσει 10 ml ύδατος για ενέσιμο μέσα στο φιαλίδιο. - Για την ελαστικοποίηση του αερίσμου στα διαλύματα ORENCIA, το φιαλίδιο πρέπει να περιστρέφεται με απαλή περιστροφή μέχρι να διαλυθεί πλήρως το περιεχόμενο. Μην ανακινείτε. Αποφύγετε παραιταμένη ή έντονη ανατάραξη. - Μετά την πλήρη διάλυση της κόνωσης, το φιαλίδιο πρέπει να εξεραστεί με μια βελόνα για να διασκορπιστούν τυχόν υπάρχοντες αερός. - Μετά την ανασύσταση το διάλυμα πρέπει να είναι διαυγές και άχρωμο έως κίτρινο. Μην το χρησιμοποιήσετε εάν υπάρχουν θολά σωματίδια, αποκαρματισμένα ή άλλα ξένα σωματίδια. **Αραιώση 3.** Αμέσως μετά την ανασύσταση, το προϊόν πρέπει να αραιωθεί περαιτέρω έως τα 100 ml με ενέσιμο διάλυμα χλωριούχου νατρίου 9 mg/ml (0,9%). - Από ένα σάκο ή φιάλη έγχυσης των 100 ml, αφαιρέστε όλο το ενέσιμο διάλυμα χλωριούχου νατρίου 9 mg/ml (0,9%), ίσο προς τον όγκο των ανασυσταμένων φιαλιδίων (για 2 φιαλιδία αφαιρέστε 20 ml, για 3 φιαλιδία αφαιρέστε 30 ml, για 4 φιαλιδία αφαιρέστε 40 ml). - Προσθέστε αργά το ανασυσταμένο διάλυμα ORENCIA από κάθε φιαλίδιο στο σάκο ή φιάλη έγχυσης χρησιμοποιώντας την ίδια ελεύθερη ολικόνη σύριγγα μιας χρήσης που περιλαμβάνεται με κάθε φιαλίδιο. - Αναμείξτε απαλά. Η συγκέντρωση του πλήρως αραιωμένου ORENCIA στο σάκο ή τη φιάλη έγχυσης είναι περίπου 5, 7,5 ή 10 mg abatacept ανά ml διαλύματος ανάλογα της χρήσης 2, 3 ή 4 φιαλιδίων abatacept. - Κάθε ποσότητα στα φιαλιδία που δεν έχει χορηγηθεί πρέπει να απορριφθεί άμεσα, σύμφωνα με τις κατά τόπους ισχύουσες σχετικές διατάξεις. 4. Όταν η ανασύσταση και η αραιώση διεγερθούν υπό άσηπτες συνθήκες, το διάλυμα ORENCIA προς έγχυση μπορεί να χορηγηθεί αμέσως ή εντός 24 ωρών εφόσον φυλαχθεί σε ψυγείο στους 2°C έως 8°C. Πριν τη χορήγηση, το διάλυμα ORENCIA πρέπει να εξετάζεται οπτικά για την παρουσία σωματιδίων και απορριματισμού. Απορρίψτε το διάλυμα αν παρατηρήσει οποιοδήποτε σωματίδιο ή απορριματισμό. Η συνολική ποσότητα του πλήρως αραιωμένου διαλύματος ORENCIA πρέπει να χορηγηθεί σε χρόνο 30 λεπτών και πρέπει να χορηγηθεί με αετή έγχυση και σε αδιάλυτο, μη πυρετογόνο φίλτρο χαμηλής σύνδεσης με πρωτεΐνες (διάμετρος πόρων 0,2 έως 1,2 μm). - Μη φυλάσσετε τυχόν ποσότητα του διαλύματος προς έγχυση που δεν χρησιμοποιήθηκε για άλλη χορήγηση. Κάθε προϊόν που δεν έχει χρησιμοποιηθεί ή υπόλειμμα πρέπει να απορριφθεί σύμφωνα με τις κατά τόπους ισχύουσες σχετικές διατάξεις. 7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ Bristol-Myers Squibb Pharma EEG UKribide Business Park Sanderson Road Uxbridge UB8 3PH UK Μεταποιητής: ΑΡΙΟΜΟΞ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ: EU/1107/389/001-003 9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ / ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ: 21 ΜΑΡΤΙΟΥ 2007 10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ Λεπτομέρεια πληροφοριακά στοιχεία για το προϊόν είναι διαθέσιμα στην ιστοσελίδα του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων (EMA) <http://www.ema.europa.eu/> ΕΠΙΧΟΡΗΓΗΣΗ ΑΠΟ ΤΑ ΤΑΜΕΙΑ: 100% ΤΙΜΗ: Νοσοκομειακή τιμή: 364,70€ Χονδρική τιμή: 419,19€ Λιανική τιμή: 616,84€

Δείκτης Αναπηρίας HAQ-DI (Μέση)	Πίνακας 5: Βελτίωση Σωματικής Λειτουργικότητας σε Δομικές Εγκρίσεις με Εικονικό Φάρμακο			
	Ανεπαρκής Ανταπόκριση στη Μεθοτρεξάτη		Ανεπαρκής Ανταπόκριση στον Παράγοντα Αναστολής του TNF	
	Μελέτη II	Μελέτη III	Μελέτη III	Μελέτη III
Abatacept ^a +MTX	Εικονικό φάρμακο +MTX	Abatacept ^a +DMARDs ^b	Εικονικό φάρμακο +DMARDs ^b	
Αρχική Τιμή (Μέση)	1,69 (n = 422)	1,69 (n = 212)	1,83 (n = 249)	1,82 (n = 130)
Μέση Βελτίωση από την Αρχική Τιμή				
Μήνας 6	0,59*** (n = 420)	0,40 (n = 211)	0,45*** (n = 249)	0,11 (n = 130)
Μήνας 12	0,66*** (n = 422)	0,37 (n = 212)	NA ^c	NA ^c
Ποσοστό ασθενών με κλινικά σημαντική βελτίωση ^δ				
Μήνας 6	61%***	45%	47%***	23%
Μήνας 12	64%***	39%	NA ^c	NA ^c

*** p < 0,001, abatacept έναντι του εικονικού φαρμάκου.
 α Καθορισμένη δόση περίπου 10 mg/kg (βλ. παράγραφο 4.2).
 β Συγκριμένα χορηγούμενα DMARDs περιλαμβάνουν ένα ή περισσότερα από τα ακόλουθα: μεθοτρεξάτη, κλαριθρόνη / υδροξυκλωρίνη, σουλφασαζολίνη, λεφλουνομυρίνη, αζαθειοπρίνη, χρωσικά και απλικίνα.
 γ Health Assessment Questionnaire 0 = βέλτιστο, 3 = χειρότο, 20 = κρισιμώς, 8 κατηγορίες ενδυνάμησης και περπατήσης, έγερση, λήψη τροφής, βόλτα, υγιεινή, έκταση, λήξη και δραστηριότητες.
 δ Μέση HAQ-DI < 0,3 υποδηλώνει από την αρχική τιμή.
 ε Μετά από 6 μήνες, δόθηκε στους ασθενείς η προσωπική έναρξη σε ανοικτή μελέτη.

Πίνακας 4: Μέσες Ακτινολογικές Μεταβολές σε 12 Μήνες στη Μελέτη II

Παράμετρος	Abatacept / MTX n = 391	Εικονικό φάρμακο / MTX n = 195	τιμή Po
Συνολική Βαθμολογία Sharp	1,21	2,32	0,012
Βαθμολογία Διάβρωσης	0,63	1,14	0,029
Βαθμολογία JSN	0,58	1,18	0,009

α Με βάση μια ποσοτική ανάλυση.

Assessment Questionnaire Disability Index (HAQ-DI) στις Μελέτες II, III, IV και V, και του τροποποιημένου HAQ-DI στη Μελέτη I. Τα αποτελέσματα των Μελετών II και III παρουσιάζονται στον Πίνακα 5. Στη Μελέτη II, μεταξύ των ασθενών με κλινικά σημαντική βελτίωση το 12ο μήνα, το 88% διατήρησαν την ανταπόκριση το 18ο μήνα και το 85% διατήρησαν την ανταπόκριση τον 24ο μήνα. Κατά τη διάρκεια της ανοικτής φάσης των Μελετών I, II και III, η βελτίωση της σωματικής λειτουργίας διατηρήθηκε στη διάρκεια των 48, 24 και 18 μηνών αντίστοιχα. **Αποτελέσματα σχετικά με την υγεία και την ποιότητα ζωής** Η σχετική με την υγεία ποιότητα ζωής αξιολογήθηκε μέσω του ερωτηματολογίου SF-36 στους 6 μήνες στις Μελέτες I, II και III, και στους 12 μήνες στις Μελέτες I και II. Στις μελέτες αυτές, παρατηρήθηκε κλινική και στατιστικά σημαντική βελτίωση στην ομάδα του abatacept σε σύγκριση με την ομάδα του εικονικού φαρμάκου, και στους 8 τομείς του SF-36 (4 σωματικές τομείς: σωματική λειτουργικότητα, σωματική ικανότητα, σωματικός πόνος, γενική υγεία, και 4 νοητικές τομείς: ζωτικότητα, κοινωνική λειτουργία, συναισθηματική ικανότητα, νοητική υγεία), καθώς και στην Περιλήψη Σωματικών Στοιχείων και την Περιλήψη Νοητικών Στοιχείων. 5.2 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες Μετά από πολλαπλές ενδοφλέβιες εγχύσεις (ημέρες 1, 15, 30) στην συνέχεια κάθε 4 εβδομάδες, ο μέσος τελικός αιματικός επίπεδος του abatacept ήταν περίπου 0,22 mg/ml. Η σταθερή κατάσταση του abatacept ήταν περίπου 0,22 mg/ml. Ο μέσος κοίτης συγκεντρώσεως της σταθεροποιημένης κατάστασης ήταν περίπου 25 μg/ml, και οι μέσες συγκεντρώσεις Cmax ήταν περίπου 290 μg/ml. Δεν υπήρξε σημαντική συσχέτιση του abatacept μετά από συνεχή επαναλαμβανόμενη αγωγή με 10 mg/kg, σε μηνιαία διαστήματα, σε ασθενείς με ρευματοειδή αρθρίτιδα. Η ανάλυση φαρμακοκινητικής πληθυσμού, αποκάλυψε ότι υπήρχε τάση υψηλότερης κάθαρσης του abatacept με την αύξηση του σωματικού βάρους. Η ηλικία και το φύλο (διορθωμένες για το σωματικό βάρος) δεν επηρέασαν την κάθαρση του abatacept. Η φαρμακοκινητική του abatacept δεν έχει μελετηθεί σε παιδιά και εφήβους. Δεν έχουν διεξαχθεί μελέτες για να εξετασθούν οι επιδράσεις είτε της νεφρικής είτε της ηπατικής δυσλειτουργίας στη φαρμακοκινητική του abatacept. 5.3 Προκλινικά δεδομένα για την ασφάλεια Δεν παρατηρήθηκε μεταλλαξιογόνος ή κλαστογόνος δράση με το abatacept σε σερπ ή *in vitro* μελετών. Σε μελέτη καρκινογένεσης ποντικών, υπήρξαν αυξήσεις στη συχνότητα εμφάνισης κακοήγων λεμφωμάτων και όγκων του μαστικού αδένος (στα θηλαία). Η αυξημένη συχνότητα λεμφωμάτων και όγκων του μαστού που παρατηρήθηκε σε ποντικούς που έλαβαν abatacept, μπορεί να έχει συσχετισθεί με μειωμένο έλεγχο του ιού της λευκαϊμίας των ποντικών και του ιού των μαστικών όγκων των ποντικών, αντίστοιχα, παρουσία παραιταμένης ανοσοτροποποίησης. Σε μια μελέτη τοξικότητας διάρκειας ενός έτους σε κουνιολόγους πηλίκους, το abatacept δε συσχετίστηκε με οποιαδήποτε σημαντική τοξικότητα. Οι αναστρέψιμες φαρμακολογικές επιδράσεις ουσιαστικά σε ελάχιστες παροδικές μειώσεις του IgG ορού και ελάχιστες έως σοβαρές λευκοκυτταρικές εξασθενημένες βλαστικών κέντρων στη σπλήνη ή/και στους λεμφαδένες. Δεν παρατηρήθηκε ένδειξη λεμφωμάτων ή προνεοπλασματικών μορφολογικών μεταβολών, παρά την παρουσία ιού, του λεμφοκρυσταλλίου, που είναι γνωστό ότι προκαλεί τέτοιες αλλοιώσεις σε αναστατευόμενους πηλίκους, εντός του χρονοδιαγράμματος αυτής της μελέτης. Η ημιασία αυτών των ευρημάτων στην κλινική χρήση του ORENCIA είναι άγνωστη. Σε αρουραίους, το abatacept δεν είχε ανεπιθύμητες ενέργειες στην αρσενική ή τη θηλυκή γονιμότητα. Οι μελέτες εμβryo-γονιμικής ανάπτυξης με το abatacept διεξήχθησαν σε ποντικούς, αρουραίους και κουνέλια σε δόσεις ύψους 20 έως 30 φορές επί την ανθρώπινη δόση των 10 mg/kg και δεν παρατηρήθηκαν ανεπιθύμητες ενέργειες στους απογόνους. Σε αρουραίους και κουνέλια, η έκθεση στο abatacept ήταν έως 29 φορές επί την ανθρώπινη έκθεση των 10 mg/kg με βάση την AUC. Το abatacept έδειξε ότι διαπερνά τον πλακούντα σε αρουραίους και κουνέλια. Σε μια μελέτη προ- και μεταγεννητικής ανάπτυξης με το abatacept σε αρουραίους, δεν παρατηρήθηκαν ανεπιθύμητες ενέργειες στα νεογνά των μητέρων, που έλαβαν abatacept σε 10 mg/kg με βάση την AUC. Σε δόση 200 mg/kg, που αντιστοιχεί σε δόση 11 φορές επί την ανθρώπινη έκθεση των 10 mg/kg με βάση την AUC, παρατηρήθηκαν περιορισμένες μεταβολές στην ανοσοική λειτουργία (αύξηση κατά 9 φορές από τη μέση ανοσοαπαιτική T-κυτταρική εξαρτώμενη απόκριση σε θηλαία νεογνά, και φλεγμονή του θωρακικού υγρού I θήλαος νεογνού από 10 αρρένα και 10 θηλαία νεογνά που αξιολογήθηκαν σ' αυτήν τη δόση). 6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ 6.1 Κατάλογος εκδόχων Μολτοδύ, Μονοκλωνικό διόδιομο φασφορικό νάτριο, Χλωριούχο νάτριο 6.2 Ασυμβατότητες Ειδικές μελέτες σχετικά με τη συμβατότητα, το παρόν φαρμακευτικό προϊόν δεν πρέπει να αναμειγνύεται με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα. Το ORENCIA δεν πρέπει να εγκυτάται ταυτόχρονα στην ίδια ενδοφλέβια γραμμή με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα. Το ORENCIA δεν πρέπει να χορηγείται με σύριγγες που περιέχουν ολικό (βλ. παράγραφο 6.6). 6.3 Διάρκεια ζωής **Συρραγμένο φιαλίδιο: 2 χρόνια. Μετά την ανασύσταση:** έχει δείξει χημική και φυσική σταθερότητα κατά τη χρήση επί 24 ώρες στους 2°C-8°C. Από μικροβιολογικής άποψης, το ανασυσταμένο διάλυμα πρέπει να αραιωθεί άμεσα. **Μετά την αραιώση:** όταν το ανασ