

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

ORENCIA 250 mg prášek pro koncentrát pro infuzní roztok

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jedna injekční lahvička obsahuje 250 mg abataceptu.
Jeden ml obsahuje po rekonstituci 25 mg abataceptu.

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

Pomocná látka se známým účinkem

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

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Prášek pro koncentrát pro infuzní roztok.

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

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Revmatoidní artritida

ORENCIA je v kombinaci s methotrexátem indikována k:

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

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

Psoriatická artritida

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

Polyartikulární juvenilní idiopatická artritida

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

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

4.2 Dávkování a způsob podání

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

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

Dávkování

Revmatoidní artritida

Dospělí

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

Tabulka č. 1: Dávkování přípravku ORENCIA^a

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

^a Přibližně 10 mg/kg.

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

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

Psoriatická artritida

Dospělí

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

Pediatrická populace

Polyartikulární juvenilní idiopatická artritida

Doporučená dávka přípravku ORENCIA u pacientů ve věku od 6 do 17 let s polyartikulární juvenilní idiopatickou artritidou, kteří váží méně než 75 kg, je 10 mg/kg počítáno pro každou dávku podle tělesné

hmotnosti pacienta. Pediatřiční pacienti vážící 75 kg a více mají dostávat přípravek ORENCIA podle dávkovacího režimu pro dospělé, avšak maximální dávka 1 000 mg nemá být překročena. Přípravek ORENCIA by se měl podávat jako 30minutová intravenózní infuze. Po první aplikaci se ORENCIA dále aplikuje po 2 a 4 týdnech od první infuze, a poté vždy po 4 týdnech.

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

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

Zvláštní skupiny pacientů

Starší pacienti

Úprava dávkování není potřebná (viz bod 4.4).

Porucha funkce ledvin a jater

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

Způsob podání

Intravenózní podání.

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

4.3 Kontraindikace

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

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

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Kombinace s TNF-inhibitory

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

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

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

Alergické reakce

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

mohou vyskytnout anafylaktické nebo anafylaktoidní reakce, které mohou být život ohrožující. Při postmarketingovém používání byl hlášen případ fatální anafylaxe po první infuzi přípravku ORENCIA. Jestliže se objeví závažná alergická nebo anafylaktická reakce, je třeba léčbu přípravkem ORENCIA (intravenózním nebo subkutánním) okamžitě přerušit, zahájit vhodnou terapii a užívání přípravku ORENCIA trvale ukončit.

Vliv na imunitní systém

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

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

Infekce

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

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

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

Progresivní multifokální leukoencefalopatie (PML)

Případy PML byly hlášeny u pacientů, kterým byl podáván abatacept většinou v kombinaci s jinými imunosupresivními léky. PML může být smrtelná a má být zohledněna při diferenciální diagnostice u pacientů s potlačenou imunitou, u kterých se nově objeví nebo zhorší neurologické, psychiatrické a kognitivní příznaky. Jestliže se během léčby přípravkem ORENCIA objeví příznaky budící dojem PML, je třeba přerušit léčbu přípravkem ORENCIA a zahájit vhodné diagnostické opatření.

Malignity

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

Vakcinace

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

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

Starší pacienti

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

Autoimunitní procesy

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

Měření glykémie

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

Pacienti na dietě s nízkým obsahem soli

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

Sledovatelnost

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

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Kombinace s inhibitory TNF

Zkušenosti s používáním abataceptu v kombinaci s inhibitory TNF jsou omezené (viz bod 5.1). Zatímco inhibitory TNF neovlivnily v placebem kontrolovaných klinických studiích clearance abataceptu,

u pacientů, jimž byl souběžně podáván abatacept a inhibitory TNF, byl vyšší výskyt infekcí a závažných infekcí než u pacientů, kteří byli léčeni pouze inhibitory TNF. Souběžná terapie abataceptem a inhibitorem TNF se proto nedoporučuje.

Kombinace s jinými léčivými přípravky

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

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

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

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

Vakcinace

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

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

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

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

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Těhotenství a ženy ve fertilním věku

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

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

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

Kojení

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

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

Riziko pro novorozence/kojence nelze vyloučit.

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

Fertilita

Nebyly prováděny formální studie možného vlivu abataceptu na lidskou fertilitu.

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

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

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

4.8 Nežádoucí účinky

Souhrn bezpečnostního profilu u revmatoidní artritidy

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

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

Souhrn bezpečnostního profilu u psoriatické artritidy

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

Tabulkový souhrn nežádoucích účinků

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

Tabulka č. 2: Nežádoucí účinky

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

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

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

Popis vybraných nežádoucích účinků

Infekce

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

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

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

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

Malignity

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

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

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

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

Studie registrů z Dánska a Švédska uvádějí vyšší riziko nemelanomového karcinomu kůže u pacientů s revmatoidní artritidou léčených abataceptem ve srovnání s jinými léky typu DMARD. V Dánsku byly standardizované incidence (IR) pro bazocelulární karcinom (BCC) a skvamocelulární karcinom (SCC) u pacientů léčených abataceptem ($n = 1\ 280$) 0,86/100 pacientoroků (95% CI 0,66–1,11) a 0,21/100 pacientoroků (95% CI 0,12–0,36), a poměry rizik (HR) přizpůsobené věku, pohlaví a anamnéze pro BCC a SCC u pacientů léčených abataceptem byly 1,49 (95% CI 1,07–2,09) a 2,49 (1,26–4,91) ve srovnání s cílenými DMARD ($n = 9\ 256$). V údajích ze Švédska byly IR u pacientů léčených abataceptem ($n = 5\ 052$) 1,13/100 pacientoroků (95% CI 1,01–1,26) a 0,38/100 pacientoroků (95% CI 0,32–0,46) pro BCC a SCC, a odpovídající přizpůsobené HR byly 1,11 (95% CI 0,98–1,25) a 1,61 (95% CI 1,29–1,99) u pacientů léčených abataceptem ve srovnání s pacienty léčenými biologickými/cílenými DMARD ($n = 43\ 096$). Pacienti léčení abataceptem měli tendenci k těžší formě revmatoidní artritidy a vyšší počet komorbidit na začátku léčby. V údajích z těchto registrů nebylo pozorováno zvýšené riziko jiných malignit.

Reakce v souvislosti s infuzí

Akutní příhody související s infuzí (nežádoucí reakce vzniklé do 1 hodiny od zahájení infuze) v sedmi sloučených intravenózních studiích (studie II, III, IV a V viz bod 5.1) byly častější u pacientů léčených abataceptem než u pacientů léčených placebem (5,2 % ve skupině abatacept, 3,7 % ve skupině placebo). Nejčastější příhodou hlášenou ve skupině s abataceptem (1–2 %) byla závrať.

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

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

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

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

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

Autoimunitní procesy

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

Výskyt autoimunitních onemocnění ve skupině pacientů léčených abataceptem během dvojité zaslepeného období byl 8,8 (7,6; 10,1) na 100 osobo-roků expozice a ve skupině pacientů léčených

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

Imunogenita

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

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

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

Bezpečnostní informace týkající se farmakologické třídy

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

Pediatrická populace

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

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

Popis vybraných nežádoucích účinků

Infekce

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

Reakce v souvislosti s infuzí

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

Imunogenita

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

Dlouhodobá prodloužená fáze

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

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

Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky prostřednictvím webového formuláře sukl.gov.cz/nezadouciucinky, případně na adresu: Státní ústav pro kontrolu léčiv, Šrobárova 49/48, 100 00 Praha 10, e-mail: farmakovigilance@sukl.gov.cz.

4.9 Předávkování

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

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

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

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

Mechanismus účinku

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

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

Farmakodynamické účinky

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

Klinická účinnost a bezpečnost u dospělých s revmatoidní artritidou

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

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

případech při subkutánním podání bez úvodní intravenózní dávky a v kombinaci s MTX, u pacientů se středně závažnou až závažnou aktivní RA a nedostatečnou odpověď na předchozí léčbu MTX. Ve studii SC-III byl subkutánní abatacept hodnocen v kombinaci s methotrexátem nebo v monoterapii ve srovnání s monoterapií methotrexátem v indukci remise po 12měsíční léčbě a případném udržení remise bez léčby po jejím úplném vysazení u dospělých MTX-naivních pacientů s vysoce aktivní časnou revmatoidní artritidou (průměr DAS28-CRP činí 5,4; průměrná doba trvání příznaků méně než 6,7 měsíců) s prognózou rychle progredující choroby (např. anticitrulinové protilátky [ACPA+] měřené anti-CCP2 testem a/nebo RF+, kloubní eroze na počátku studie).

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

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

Klinická odpověď

Odpověď ACR

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

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

Tabulka č. 3: Klinické odpovědi v kontrolovaných studiích

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Odpověď DAS28

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

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

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

Studie V: abatacept nebo infliximab oproti placebo

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

Studie SC-II: abatacept oproti adalimumabu

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

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

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

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

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

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

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

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

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

^b SDAI kritérium (SDAI ≤ 3,3)

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

Radiografická odpověď

Ve studiích II 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 štěrbin (JSN).

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

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

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

^a Na základě neparametrické analýzy.

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

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

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

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

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

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

Odpověď fyzické funkce

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Zdravotní výsledky a kvalita života

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

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

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

Klinická účinnost a bezpečnost u dospělých s psoriatickou artritidou

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

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

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

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

Klinická odpověď

Známky a příznaky

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

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

	PsA-I ^a			PsA-II ^{b,c}		
	Abatacept 10 mg/kg i.v. N = 40	Placebo N = 42	Odhad rozdílu (95% CI)	Abatacept 125 mg s.c. N = 213	Placebo N = 211	Odhad rozdílu (95% CI)
ACR 20	47,5 %*	19,0 %	28,7 (9,4; 48,0)	39,4 %*	22,3 %	17,2 (8,7; 25,6)
ACR 50	25,0 %	2,4 %	22,7 (8,6; 36,9)	19,2 %	12,3 %	6,9 (0,1; 13,7)
ACR 70	12,5 %	0 %	12,5 (2,3; 22,7)	10,3 %	6,6 %	3,7 (-1,5; 8,9)

* p < 0,05 vs placebo, p-hodnoty nebyly zkoumány pro ACR 50 a ACR 70.

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

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

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

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

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

Strukturální odpověď

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

Odpověď z hlediska fyzických funkcí

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

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

Pediatrická populace s polyartikulární juvenilní idiopatickou artritidou

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

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

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

Vzplanutí bylo definováno jako:

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

Pacienti zařazení do studie byly v průměru 12,4 roků staří se střední dobou trvání onemocnění 4,4 roky. Měli aktivní onemocnění s výchozí střední hodnotou počtu aktivních kloubů 16 a průměrným počtem

kloubů se ztrátou hybnosti 16; a zvýšenou hladinou C-reaktivního proteinu (CRP) (střední hodnota 3,2 mg/dl) a ESRs (střední hodnota 32 mm/h). Jejich subtypy pJIA na počátku onemocnění byly: oligoartikulární (16 %), polyartikulární (64 %; 20 % z celkového počtu mělo pozitivní revmatoidní faktor) a systémové (20 %).

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

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

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

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

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

	Konec Periody A (den 113)	Konec Periody B ^a (den 169)		Perioda C ^b (den 1765)		
	Abatacept	Abatacept	Placebo	Skupina s abataceptem v Periodě B	Skupina s placebem v Periodě B	Neodpovídající pacienti v Periodě A
	$n = 190$	$n = 58$	$n = 59$	$n = 33$	$n = 30$	$n = 13$
ACR30	65	85	68	97	87	69
ACR50	50	79	53	94	80	69
ACR70	28	55	31	79	63	54
ACR90	13	41	15	67	40	39
inaktivní onemocnění	nebylo hodnoceno	31	10	52	33	31

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

^b Jak bylo pozorováno

V Periodě C bylo ke dni 1765 zahrnuto 33 z 58 pacientů léčených abataceptem v Periodě B, 30 z 59 pacientů v Periodě B léčených placebem a 13 ze 36 pacientů v Periodě A, kteří neodpovídali na léčbu. Střední doba trvání léčby abataceptem v Periodě C byla 1815 dnů (v rozmezí 57–2 415 dnů; téměř

61 měsíců). V Periodě C bylo 102 pacientů (67 %) léčeno abataceptem nejméně 1080 dnů (~ 36 měsíců). Všichni pacienti měli alespoň 4 měsíce předchozí otevřenou léčbu abataceptem v Periodě A.

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

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Revmatoidní artritida u dospělých

Po mnohočetných intravenózních infuzích (den 1, 15, 30 a poté každé 4 týdny) 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 $\mu\text{g/ml}$ a střední koncentrace C_{max} byla přibližně 290 $\mu\text{g/ml}$. Při pokračující opakované léčbě pacientů s revmatoidní artritidou dávkou 10 mg/kg v měsíčních intervalech nedošlo k žádné systémové akumulaci abataceptu.

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

Psoriatická artritida u dospělých

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

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

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

Pediatričtí pacienti

Populační farmakokinetické analýzy údajů koncentrace abataceptu v séru u pacientů s pJIA ve věku 6 až 17 let po podání intravenózního abataceptu 10 mg/kg odhalily, že odhadovaná clearance abataceptu, pokud je normalizována na výchozí tělesnou hmotnost, byla vyšší u pJIA pacientů (0,4 ml/h/kg pro dítě vážící 40 kg) v porovnání s dospělým pacientem s revmatoidní artritidou. Typické odhady pro distribuční

objem a eliminační poločas byly 0,12 l/kg a 11,4 dny pro dítě vážící 40 kg. V důsledku vyšší clearance normalizované na tělesnou hmotnost a distribučního objemu u pacientů s pJIA, byly odhadované a pozorované systémové expozice abataceptu nižší než expozice pozorované u dospělých, takže pozorovaný průměrný (rozsah) vrchol a průběžné koncentrace byly 204 (66 až 595) 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 abataceptu není známa.

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

Neklinické studie týkající se užití u pediatrické populace

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

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Maltosa
Monohydrát dihydrogenfosforečnanu sodného
Chlorid sodný

6.2 Inkompatibility

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

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

6.3 Doba použitelnosti

Neotevřená lahvička

3 roky

Po rekonstituci

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

Po naředění:

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

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

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

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

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

6.5 Druh obalu a obsah balení

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

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

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a pro zacházení s ním

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

Rekonstituce

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

2. Za aseptických podmínek rekonstituujte každou injekční lahvičku 10 ml vody pro injekci za použití **přibalené jednorázové stříkačky bez obsahu silikonu** (viz bod 6.2) a jehly velikosti 18–21 gauge.
- 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 pro injekci.
 - Nepoužívejte injekční lahvičku, pokud není přítomno vakuum.
 - Po vstříknutí 10 ml vody pro injekci do injekční lahvičky vyjměte stříkačku a jehlu.
 - Aby se minimalizovala tvorba pěny v roztoku přípravku ORENCIA, lehce lahvičkou pohupujte, dokud se obsah zcela nerozpustí. **Netřepejte.** Vyhněte se dlouhému nebo agresivnímu míchání.
 - Po úplném rozpuštění prášku je třeba injekční lahvičku propíchnout jehlou a odstranit případnou pěnu, je-li přítomna.
 - Po rekonstituci musí být roztok čirý a bezbarvý až světle žlutý. Nepoužívejte roztok, pokud se v roztoku vyskytují neprůhledné částice, zbarvení nebo jiné cizí částice.

Ředění

3. Okamžitě po rekonstituci musí být koncentrát dále naředěn na 100 ml roztokem chloridu sodného na injekci 9 mg/ml (0,9%).
- Ze 100 ml infuzního vaku nebo lahve odeberte takové množství roztoku chloridu sodného na injekci 9 mg/ml (0,9%), které se rovná objemu rekonstituovaných injekčních lahviček.
 - Pomalu do infuzního vaku nebo lahve přidávejte rekonstituovaný roztok přípravku ORENCIA z injekčních lahviček pomocí stejné **stříkačky bez obsahu silikonu přibalené ke každé injekční lahvičce.**
 - Lehce promíchejte. Výsledná koncentrace roztoku abataceptu v infuzním vaku nebo lahvi bude záležet na množství přidané léčivé látky, ale nebude větší než 10 mg/ml.
 - Všechny nespotřebovaný obsah injekčních lahviček musí být okamžitě zlikvidován v souladu s místními požadavky.
4. Je-li rekonstituce a naředění provedeno za aseptických podmínek, může být ORENCIA infuzní roztok použit okamžitě nebo během 24 hodin při 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.
- Neuchovávejte nespotřebované množství infuzního roztoku pro opakované použití.

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

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

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

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLA

EU/1/07/389/001-003

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 21. května 2007

Datum posledního prodloužení: 15. března 2012

10. DATUM REVIZE TEXTU

03/2026

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