

**BILAGA I**  
**PRODUKTRESUMÉ**

## 1. LÄKEMEDLETS NAMN

ORENCIA 250 mg pulver till koncentrat till infusionsvätska, lösning.

## 2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Varje injektionsflaska innehåller 250 mg abatacept.

Varje ml innehåller 25 mg abatacept efter beredning.

Abatacept är ett fusionsprotein producerat genom rekombinant DNA-teknik i ovarialceller från kinesisk hamster.

Hjälpämne: natrium: 0,375 mmol per injektionsflaska

För fullständig förteckning över hjälpämnena, se avsnitt 6.1.

## 3. LÄKEMEDELFORM

Pulver till koncentrat till infusionsvätska, lösning.

Pulvret är en vit till benvit kaka, hel eller sönderdelad.

## 4. KLINISKA UPPGIFTER

### 4.1 Terapeutiska indikationer

#### Reumatoid artrit

ORENCIA i kombination med metotrexat är indicerad för behandling av måttlig till svår aktiv reumatoid artrit hos vuxna patienter som svarat otillräckligt på tidigare behandling med en eller flera sjukdomsmodifierande antireumatiska läkemedel (DMARDs), inklusive metotrexat (MTX) eller en TNF-alfa hämmare.

Vid kombinationsbehandling med abatacept och metotrexat har reduktion av progressiv leddestruktion och förbättring av fysisk funktion påvisats.

#### Polyartikulär juvenil idiopatisk artrit

ORENCIA i kombination med metotrexat är indicerad för behandling av måttlig till svår aktiv polyartikulär juvenil idiopatisk artrit (JIA) hos pediatrika patienter från 6 års ålder och uppåt som svarat otillräckligt på andra DMARDs inklusive åtminstone en TNF-hämmare. ORENCIA har inte studerats hos barn under 6 år.

### 4.2 Dosering och administreringsätt

Behandlingen ska initieras och övervakas av specialistläkare med erfarenhet av att diagnostisera och behandla reumatoid artrit.

Om terapeutiskt svar på abataceptbehandlingen uteblivit efter 6 månader, ska fortsatt behandling övervägas på nytt (se avsnitt 5.1).

#### Vuxna

ORENCIA ska ges som intravenös infusion under 30 minuter med den dos som anges i tabell 1. Efter den inledande infusionen ska ORENCIA ges efter 2 veckor och efter 4 veckor, och därefter var fjärde vecka.

**Tabell 1: Dosering av ORENCIA<sup>a</sup>**

Patientens kroppsvikt	Dos	Antal injektionsflaskor <sup>b</sup>
< 60 kg	500 mg	2
≥ 60 kg till ≤ 100 kg	750 mg	3
> 100 kg	1 000 mg	4

<sup>a</sup> Cirka 10 mg/kg.

<sup>b</sup> Varje injektionsflaska innehåller 250 mg abatacept för administrering.

Ingen dosjustering är nödvändig vid kombinationsbehandling med andra sjukdomsmodifierande antireumatiska medel (DMARDs), kortikosteroider, salicylater, icke-steroida antiinflammatoriska läkemedel (NSAID-preparat) eller analgetika.

#### Äldre patienter

Ingen dosjustering nödvändig.

#### Pediatriska patienter

*Juvenil idiopatisk artrit.* Den rekommenderade dosen av ORENCIA till patienter i åldrarna 6 till 17 år med juvenil idiopatisk artrit och som väger mindre än 75 kg, är 10 mg/kg baserat på patientens kroppsvikt vid varje administreringstillfälle. Pediatriska patienter som väger 75 kg eller mer ska följa doseringen för vuxna, men en maximal dos på 1 000 mg får inte överskridas. ORENCIA ska ges som en intravenös infusion under 30 minuter. Efter den inledande infusionen ska ORENCIA ges efter 2 veckor och efter 4 veckor, och därefter var fjärde vecka.

Säkerhet och effekt med ORENCIA har inte studerats hos barn under 6 år och därför kan användning med ORENCIA inte rekommenderas till barn under 6 år.

#### Nedsatt njur- och leverfunktion

Studier med ORENCIA på dessa patientpopulationer har ej genomförts. Dosrekommendation kan inte ges.

#### Administrering

Varje injektionsflaska med ORENCIA 250 mg måste beredas med 10 ml vatten för injektionsvätskor, med hjälp av den silikonfria spruta som tillhandahålls. Den beredda lösningen måste sedan spädas till 100 ml med natriumklorid injektionsvätska 9 mg/ml (0,9%), innan den ges som intravenös infusion (se avsnitt 6.6).

### **4.3 Kontraindikationer**

Överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne.

Allvarliga okontrollerade infektioner, som sepsis och opportunistiska infektioner (se avsnitt 4.4).

### **4.4 Varningar och försiktighet**

#### Kombination med tumörnekrosfaktor (TNF)-hämmare

Det finns begränsad erfarenhet av användning av abatacept i kombination med TNF-hämmare (se avsnitt 5.1). I placebokontrollerade kliniska prövningar upplevde patienter som behandlades med TNF-hämmare kombinerat med abatacept en ökning av antalet totala infektioner och allvarliga infektioner jämfört med patienter som behandlades med TNF-hämmare och placebo (se avsnitt 4.5). Abatacept rekommenderas inte för användning i kombination med TNF-hämmare.

Vid övergång från behandling med TNF-hämmare till behandling med ORENCIA bör patienter övervakas med avseende på tecken på infektion (se avsnitt 5.1, studie VII).

#### Allergiska reaktioner

Allergiska reaktioner rapporterades som en ovanligt förekommande biverkan vid administrering av abatacept vid kliniska prövningar där ingen premedicinering krävdes för att förhindra allergiska

reaktioner (se avsnitt 4.8). Anafylaktiska reaktioner har rapporterats i sällsynta fall. Särskild försiktighet bör iaktas hos patienter som tidigare uppvisat allergiska reaktioner mot abatacept eller något av hjälpämnen. Vid en allvarlig allergisk eller anafylaktisk reaktion bör behandlingen med ORENCIA genast avbrytas och adekvat behandling sättas in.

#### Effekter på immunsystemet

Läkemedel som påverkar immunsystemet, inklusive ORENCIA, kan påverka kroppens försvar mot infektion och malignitet samt påverka vaccinationsrespons.

Samtidig administrering av ORENCIA med biologiska immunsuppressiva eller immunmodulerande medel kan förstärka ORENCIAs effekt på immunsystemet. Tillräcklig data saknas för att bedöma säkerhet och effekt av ORENCIA i kombination med anakinra eller rituximab.

#### *Infektioner*

Allvarliga infektioner, inkluderande sepsis och lunginflammation, har rapporterats vid användning av abatacept (se avsnitt 4.8). Vissa av dessa infektioner har haft dödlig utgång. Många av de allvarliga infektionerna har inträffat hos patienter som fick samtidig immunsuppressiv behandling, vilket i tillägg till deras underliggande sjukdom kan göra dem mer infektionsbenägna. Behandling med ORENCIA bör inte påbörjas hos patienter med aktiv infektion innan infektionen är under kontroll. Läkare ska iaktta försiktighet när ORENCIA övervägs att användas till patienter med anamnes på recidiverande infektioner eller bakomliggande tillstånd som kan göra patienterna mer infektionsbenägna. Patienter som utvecklar en ny infektion under pågående behandling med ORENCIA bör övervakas noggrant. Administrering av ORENCIA bör avbrytas om en patient utvecklar en allvarlig infektion.

Ingen ökning av tuberkulos observerades i de pivotala placebokontrollerade studierna. Patienter bör emellertid undersökas för latent tuberkulos innan behandling med ORENCIA påbörjas. Tillgängliga medicinska riktlinjer bör också följas.

Antireumatiska behandlingar har förknippats med reaktivering av hepatit B. Därför bör patienter undersökas för viral hepatit i enlighet med gällande riktlinjer innan behandling med ORENCIA påbörjas.

Behandling med immunsuppressiva medel, såsom ORENCIA, kan förknippas med progressiv multifokal leukoencefalopati (PML). Om neurologiska symtom som tyder på PML ses vid behandling med ORENCIA, ska behandlingen med ORENCIA avbrytas och lämpliga diagnostiska metoder tillämpas.

#### *Malignitet*

I de placebokontrollerade kliniska prövningarna var malignitetsfrekvensen hos patienter som behandlats med abatacept och placebo 1,4% respektive 1,1% (se avsnitt 4.8). Patienter med kända maligniteter inkluderades inte i dessa kliniska prövningar. Vid studier av karcinogenicitet hos möss noterades en ökning av lymfom och brösttumörer. Den kliniska betydelsen av denna observation är inte känd (se avsnitt 5.3). Den eventuella roll ORENCIA spelar för uppkomsten av maligniteter, inklusive lymfom, hos människor är okänd.

#### *Vaccinationer*

Levande vaccin bör inte ges samtidigt med ORENCIA och inte heller inom 3 månader från det att behandling med ORENCIA upphört. Inga data finns om sekundär smittoöverföring från personer som får levande vaccin till patienter som behandlas med ORENCIA. Otillräcklig data finns för att bedöma effekten av vaccinationer hos patienter som behandlas med ORENCIA. Läkemedel som påverkar immunsystemet, inklusive ORENCIA, kan dämpa effekten av vissa immuniseringar.

Det rekommenderas att patienter med juvenil idiopatisk artrit vaccineras enligt rådande riktlinjer för allmän vaccination innan behandling med ORENCIA påbörjas.

### Äldre patienter

Totalt 323 patienter, 65 år eller äldre, varav 53 patienter var 75 år eller äldre, behandlades med abatacept i placebokontrollerade kliniska prövningar. Liknande effekt observerades hos dessa patienter som hos yngre patienter. Frekvenserna av allvarliga infektioner och maligniteter hos abataceptbehandlade patienter som var äldre än 65 år var högre än hos dem som var under 65 år jämfört med placebo. Med anledning av den generellt sett högre incidensen av infektioner och maligniteter hos äldre bör försiktighet iaktas vid behandling av äldre patienter (se avsnitt 4.8).

### Autoimmuna processer

Teoretiskt skulle behandling med ORENCIA kunna öka risken för autoimmuna processer hos vuxna och barn, till exempel försämring av multipel skleros. I de placebokontrollerade kliniska prövningarna orsakade abataceptbehandling inte någon ökad produktion av autoantikroppar, som till exempel anti-nukleära- och anti-dsDNA-antikroppar jämfört med placebobehandling (se avsnitten 4.8 och 5.3).

### Blodglukosmätning

Parenterala läkemedel som innehåller maltos kan störa mätningarna hos de blodglukosmätare som använder testremsa med glukosdehydrogenaspyrrolkinolinon (GDH-PQQ). De GDH-PQQ-baserade mätsystemen för blodglukos kan reagera med den maltos som finns i ORENCIA och resultera i falskt förhöjda blodglukosvärden på infusionsdagen. Vid behandling med ORENCIA bör patienter som behöver mäta blodglukos rekommenderas att överväga metoder som inte reagerar med maltos, som till exempel metoder som baseras på glukosdehydrogenas-nikotinadeninindinukleotid (GDH-NAD), glukosoxidas eller glukos hexokinas.

### Patienter på kontrollerad salt diet

Läkemedlet innehåller 1,5 mmol (eller 34,5 mg) natrium per maximal dos på fyra injektionsflaskor (0,375 mmol eller 8,625 mg natrium per injektionsflaska). Detta bör beaktas vid behandling av patienter som står på kontrollerad salt diet.

## **4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner**

### Kombination med TNF-hämmare

Det finns begränsade erfarenheter av användning av abatacept i kombination med TNF-hämmare (se avsnitt 5.1). Även om TNF-hämmare inte påverkade clearance av abatacept i placebokontrollerade kliniska prövningar så uppvisade patienter som fick kombinationsbehandling med abatacept och TNF-hämmare fler och allvarligare infektioner än hos de patienter som endast behandlades med TNF-hämmare. Följaktligen rekommenderas inte samtidig behandling med ORENCIA och TNF-hämmare.

### Kombination med andra läkemedel

Populationsfarmakokinetiska analyser visade ingen effekt på abatacept-clearance vid samtidig administrering av metotrexat, NSAID-preparat och kortikosteroider (se avsnitt 5.2). Inga väsentliga säkerhetsproblem uppvisades vid samtidig användning av abatacept och sulfasalazin, hydroxyklorokin eller leflunomid.

För information om kombinationer med andra läkemedel som påverkar immunsystemet och med vaccinationer, se avsnitt 4.4.

## **4.6 Gravitet och amning**

Adekvata data från behandling av gravida kvinnor med abatacept saknas. Inga oönskade effekter påvisades i prekliniska embryofetala studier med doser på upp till 29 gånger den humana dosen på 10 mg/kg baserat på AUC. I en pre- och postnatal studie observerades begränsade förändringar i immunfunktion hos råttor vid en 11-faldig human dos på 10 mg/kg baserat på AUC (se avsnitt 5.3). ORENCIA ska användas under graviditet endast då det är absolut nödvändigt. Kvinnor i fertil ålder skall använda effektiv preventivmetod under behandling med ORENCIA och upp till 14 veckor efter administrering av behandlingens sista abataceptdos.

### Amning

Abatacept har påvisats i råttmjölk. Det är inte känt om abatacept utsöndras i human modersmjölk. Kvinnor ska inte amma under behandling med ORENCIA och upp till 14 veckor efter administrering av behandlingens sista abataceptdos.

### Fertilitet

Den eventuella effekten av ORENCIA på mänsklig fertilitet har inte studerats i formella studier. Hos rätta hade abatacept inga oönskade effekter på manlig eller kvinnlig fertilitet (se avsnitt 5.3).

## **4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner**

Inga studier har utförts avseende effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner.

## **4.8 Biverkningar**

### Biverkningar hos vuxna

Abatacept har studerats hos patienter med aktiv reumatoid artrit i placebokontrollerade kliniska prövningar (1 955 patienter med abatacept, 989 med placebo). Prövningarna hade antingen en dubbelblind, placebokontrollerad period på 6 månader (258 patienter med abatacept, 133 med placebo) eller 1 år (1 697 med abatacept, 856 med placebo). De flesta patienter i prövningarna behandlades med metotrexat (81,9% med abatacept, 83,3% med placebo). Andra samtidigt administrerade läkemedel inkluderade: NSAID-preparat (83,9% med abatacept, 85,1% med placebo); systemiska kortikosteroider (74,7% med abatacept, 75,8% med placebo); icke-biologisk DMARD-behandling, vanligast klorokin/hydroxyklorokin, leflunomid och/eller sulfasalazin (26,9% med abatacept, 32,1% med placebo); TNF-hämmare, huvudsakligen etanercept (9,4% med abatacept, 12,3% med placebo); och anakinra (1,1% med abatacept, 1,6% med placebo).

I placebokontrollerade kliniska prövningar med abatacept rapporterades biverkningar hos 52,2% av de abataceptbehandlade patienterna och hos 46,1% av de placebobehandlade patienterna. De mest frekventa biverkningarna ( $\geq 5\%$ ) bland abataceptbehandlade patienter var huvudvärk och illamående. Andelen patienter som avbröt behandlingen på grund av biverkningar var 3,4% för abataceptbehandlade patienter och 2,2% för placebobehandlade patienter.

I tabell 2 anges de biverkningar som var mer frekventa (differens  $> 0,2\%$ ) hos abataceptbehandlade patienter jämfört med placebobehandlade patienter baserat på erfarenheten i kontrollerade kliniska prövningar hos vuxna. Listan anger system/organ-klass och frekvens i följande kategorier: mycket vanlig ( $\geq 1/10$ ); vanlig ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ); mindre vanlig ( $\geq 1/1\ 000$ ,  $< 1/100$ ); sällsynt ( $\geq 1/10\ 000$ ,  $< 1/1\ 000$ ); mycket sällsynt ( $< 1/10\ 000$ ). Biverkningarna presenteras inom varje frekvensområde efter fallande allvarlighetsgrad.

**Tabell 2: Biverkningar i placebokontrollerade prövningar**

Undersökningar	Vanliga	Blodtrycksökning, avvikande leverfunktionstest (inklusive transaminasstegring)
	Mindre vanliga	Blodtryckssänkning, viktökning
Hjärtat	Mindre vanliga	Takykardi, bradykardi, hjärtklappning
Blodet och lymfsystemet	Mindre vanliga	Trombocytopeni, leukopeni

Centrala och perifera nervsystemet	Mycket vanliga Vanliga Mindre vanliga	Huvudvärk Ostadighetskänsla Parestesi
Ögon	Mindre vanliga	Konjunktivit, minskad synskärpa
Öron och balansorgan	Mindre vanliga	Yrsel
Andningsvägar, bröstorg och mediastinum	Vanliga	Hosta
Magtarmkanalen	Vanliga Mindre vanliga	Buksmärtor, diarré, illamående, dyspepsi Gastrit, munsår, aftös stomatit
Hud och subkutan vävnad	Vanliga Mindre vanliga	Utslag (inklusive dermatit) Ökad benägenhet för blåmärken, alopeci, torr hud
Muskeloskeletala systemet och bindväv	Mindre vanliga	Artralgi, smärta i extremitet
Infektioner och infestationer	Vanliga  Mindre vanliga	Nedre luftvägsinfektion (inklusive bronkit), urinvägsinfektion, herpes simplex, övre luftvägsinfektion (inklusive trakeit, nasofaryngit), rinit Tandinfektion, infekterade hudsår, onykomykos
Benigna och maligna neoplasier och ospecificerad	Mindre vanliga	Basaliom
Blodkärl	Vanliga Mindre vanliga	Hypertoni, flush (ansiktsrodnad) Hypotoni, blodvallningar
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället	Vanliga  Mindre vanliga	Trötthet, asteni  Influensaliknande sjukdom
Reproduktionsorgan och bröstkörtel	Mindre vanliga	Amenorré
Psykiska störningar	Mindre vanliga	Depression, ångest

Biverkningar som inte förekom med högre incidens (d.v.s. skillnaden var inte > 0,2%) än hos placebo, men som ansågs vara medicinskt relevanta och som rapporterades hos abataceptbehandlade patienter inkluderar följande:

Vanliga: herpes zoster;

Mindre vanliga: lunginflammation, överkänslighet, pyelonefrit, bronkospasm, urtikaria, psoriasis, cystit, migrän, strammingskänsla över halsen, torra ögon;  
Sällsynta: sepsis, bakteriemi.

### Ytterligare information

#### *Infektioner*

I de placebokontrollerade kliniska prövningarna rapporterades infektioner som möjligen hade samband med behandlingen hos 23,2% av de abataceptbehandlade patienterna och hos 19,5% av de placebobehandlade patienterna.

Allvarliga infektioner som möjligen hade samband med behandlingen rapporterades hos 1,8% av de patienter som behandlades med abatacept och hos 1,0% av de placebobehandlade patienterna. Allvarliga infektioner som rapporterats hos minst en av de abataceptbehandlade patienterna (0,05% av patienterna) inkluderade följande: lunginflammation; bronkit; cellulit; akut pyelonefrit; urinvägsinfektion; divertikulit; tarmabscess; lokal infektion; hudabscess; muskoskeletala infektioner; sepsis; empyem; hepatit E och tuberkulos (se avsnitt 4.4).

I dubbelblinda och öppna kliniska prövningar hos 4 149 abataceptbehandlade patienter med 11 658 patientårs exponering, var incidensen av allvarliga infektioner 2,87 per 100 patientår. Den årliga incidensen förblev stabil.

#### *Maligniteter*

I placebokontrollerade kliniska prövningar rapporterades maligniteter hos 27 av 1 955 abataceptbehandlade patienter som observerades med 1 687 patientårs exponering samt hos 11 av 989 placebobehandlade patienter som observerades med 794 patientårs exponering.

I dubbelblinda och öppna kliniska prövningar hos 4 149 abataceptbehandlade patienter med 11 658 patientårs exponering (av vilka fler än 1 000 behandlades med abatacept i över 5 år), var incidensen av malignitet 1,43 per 100 patientår. Den årliga incidensen förblev stabil. Incidensen per 100 patientår var 0,72 för icke-melanom hudcancer, 0,59 för solida maligniteter och 0,13 för hematologiska maligniteter. Lungcancer var den mest frekventa formen av organcancer (0,17 per 100 patientår) och lymfom var den vanligaste hematologiska maligniteten (0,06 per 100 patientår). Generellt sett ökade inte incidensen av maligniteter, med avseende på huvudgrupp (icke-melanom hudcancer, solida tumörer och hematologiska maligniteter) eller individuella tumörtyper, under den dubbelblinda och öppna fasen jämfört med enbart den dubbelblinda fasen. Arten och förloppet hos de maligniteter som rapporterades under prövningarnas öppna respektive dubbelblinda del var likartade.

Incidensen av antalet observerade maligniteter överensstämde med det förväntade antalet i en ålders- och könsmatchad reumatoid artrit-population (se avsnitt 4.4).

#### *Infusionsrelaterade reaktioner*

Akuta infusionsrelaterade händelser (oönskade reaktioner som uppträder inom en timme efter påbörjad infusion) i studierna II, III och IV (se avsnitt 5.1) var vanligare hos abataceptbehandlade patienter än hos placebobehandlade (9,8% för abatacept, 6,7% för placebo). De vanligaste rapporterade händelserna med abatacept (1-2%) var yrsel, huvudvärk och hypertoni.

Akuta infusionsrelaterade händelser som rapporterades hos > 0,1% och ≤ 1% av patienterna som behandlades med abatacept inkluderade kardiopulmonära symtom såsom hypotoni, förhöjt blodtryck, sänkt blodtryck och dyspné; andra symtom inkluderade illamående, flush, urtikaria, hosta, överkänslighet, klåda, utslag och väsande andning. De flesta av dessa reaktioner var av mild till måttlig grad.

Förekomsten av anafylaxi förblev sällsynt mellan den dubbelblinda fasen och den öppna förlängningsfasen. Överkänslighet rapporterades som mindre vanligt. Andra reaktioner som eventuellt kan förknippas med överkänslighet mot läkemedlet, som hypotoni, urtikaria och dyspné, som inträffade inom 24 timmar efter en ORENCIA-infusion var mindre vanliga.

Avbruten behandling på grund av akut infusionsrelaterad reaktion inträffade hos 0,4% av patienterna som gavs abatacept och hos 0,2% av de placebobehandlade patienterna.

#### *Biverkningar hos patienter med kronisk obstruktiv lungsjukdom (KOL)*

Studie IV omfattade 37 patienter med KOL som behandlades med abatacept och 17 som behandlades med placebo. De KOL-patienter som behandlades med abatacept upplevde oftare biverkningar än de som behandlades med placebo (51,4% respektive 47,1%). Respiratoriska åkommor förekom oftare hos abataceptbehandlade patienter än hos placebobehandlade patienter (10,8% respektive 5,9%). Dessa inkluderade exacerbation av KOL och dyspné. En större procentandel av abatacept- jämfört med placebobehandlade patienter med KOL utvecklade allvarliga biverkningar (5,4% respektive 0%), inklusive exacerbation av KOL (1 av 37 patienter [2,7%]) och bronkit (1 av 37 patienter [2,7%]).

#### *Autoimmuna processer*

Abataceptbehandling ledde inte till ökad produktion av autoantikroppar, d.v.s. antinukleära antikroppar och anti-dsDNA-antikroppar, jämfört med placebo.

Incidensen av autoimmuna sjukdomar förblev stabil under den öppna fasen (1,63 per 100 patientår) jämfört med den dubbelblinda fasen (2,07 per 100 patientår). De mest frekvent rapporterade autoimmunrelaterade sjukdomarna under den öppna fasen var psoriasis, vaskulit och Sjögrens syndrom.

#### *Immunogenicitet*

Antikroppar riktade mot abataceptmolekylen fastställdes med ELISA-tester hos 3 985 reumatoid artrit-patienter som behandlats med abatacept i upp till 8 år. Etthundraåttiosju av 3 877 (4,8%) patienter utvecklade anti-abatacept antikroppar under behandling. Bland de patienter där förekomsten av anti-abatacept antikroppar undersöktes och där behandling med abatacept avbrutits (> 42 dagar efter sista dos), var 103 av 1 888 (5,5%) seropositiva.

Prover med bekräftad bindningsaktivitet till CTLA-4 undersöktes för närvaro av neutraliserande antikroppar. Tjugotvå av 48 utvärderbara patienter uppvisade signifikant neutraliserande effekt. Den eventuella kliniska relevansen av produktionen av neutraliserande antikroppar är inte känd.

Generellt sett fanns ingen uppenbar korrelation mellan antikroppsproduktion och kliniskt svar eller oönskade händelser. Antalet patienter som utvecklade antikroppar var emellertid för begränsat för att en definitiv bedömning skulle kunna göras. Eftersom immunogenicitetsanalyser är produktspecifika kan jämförelser med antikropps nivåer hos andra produkter inte göras.

#### *Säkerhetsinformation med avseende på farmakologisk klass*

Abatacept är den första selektiva co-stimulations modulatore. Information om den relativa säkerheten i jämförelse med infliximab som framkommit vid en klinisk prövning sammanfattas i avsnitt 5.1.

#### Biverkningar hos pediatrika patienter med polyartikulär juvenil idiopatisk artrit

Mycket vanliga: huvudvärk, illamående.

Vanliga: diarré, hosta, övre luftvägsinfektion, feber, nasofaryngit, övre buksmärtor.

ORENCIA har studerats hos 190 pediatrika patienter i åldrarna 6 till 17 år med polyartikulär JIA (se avsnitt 5.1). Biverkningar som rapporterades hos pediatrika patienter (biverkningar med en prevalens på minst 5% under den 4 månader långa öppna inledande fasen av studien) var liknande dem som setts hos vuxna (tabell 2), med undantaget att feber rapporterades hos pediatrika patienter.

#### *Infektioner*

Typerna av infektioner var överensstämmande med dem som vanligtvis sågs hos polikliniska pediatrika populationer. Infektionerna läkte ut utan följsymtom. En allvarlig infektion (varicella) rapporterades under den inledande 4-månaders behandlingen med ORENCIA.

### *Infusionrelaterade reaktioner*

Av de 190 JIA-patienterna som behandlades med ORENCIA i studien, avbröt en patient (0,5%) på grund av icke-konsekutiva infusionsreaktioner i form av bronkospasm och urtickaria. Under perioderna A, B och C, inträffade akuta infusionsrelaterade reaktioner med en frekvens på 4%, 2% respektive 3%, vilka stämde överens med de typer av reaktioner som rapporterats hos vuxna.

### *Immunogenicitet*

Antikroppar riktade mot hela abataceptmolekylen eller mot CTLA-4-delen av abatacept utvärderades med ELISA-tester hos polyartikulära JIA-patienter efter upprepad behandling med ORENCIA. Frekvensen av seropositivitet under tiden patienter fick abataceptbehandling var 0,5% (1/189) under period A, 13% (7/54) under period B och 11,4% (17/149) under period C. För patienter i period B som randomiserades till placebo (därför utsatta från behandling i upp till 6 månader), var frekvensen av seropositivitet 40,7% (22/54). Anti-abatacept antikroppar var generellt övergående och i låg titer. Frånvaro av samtidig behandling med metotrexat (MTX) visade sig inte vara förknippat med en högre frekvens av seropositivitet hos placebomottagare i period B. Närvaro av antikroppar förknippades inte med biverkningar eller infusionsreaktioner, eller av förändringar av effekt eller serumkoncentrationen av abatacept. Av de 54 patienterna som fick ORENCIA utsatt i upp till 6 månader under den dubbelblinda perioden, var det ingen som fick infusionsreaktioner vid återinsättning av ORENCIA.

### *Öppen förlängning*

Vid fortsatt behandling i den öppna förlängningen, var biverkningarna av samma typ som setts hos vuxna patienter. En patient diagnostiserades med multipel skleros under period C (den öppna förlängningen).

## **4.9 Överdoser**

Doser på upp till 50 mg/kg har administrerats utan synbara toxiska effekter. Vid fall av överdosering rekommenderas att patienten övervakas för tecken på oönskade reaktioner samt att lämplig symtomatisk behandling sätts in.

## **5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER**

### **5.1 Farmakodynamiska egenskaper**

Farmakoterapeutisk grupp: selektiva immunosuppressiva medel, ATC-kod: L04AA24

Abatacept är ett fusionsprotein som består av den extracellulära domänen av humant cytotoxiskt T-lymfocytassocierat antigen 4 (CTLA-4) kopplat till en modifierad Fc-domän av humant immunoglobulin G1 (IgG1). Abatacept produceras genom rekombinant DNA-teknik i ovarialceller från kinesisk hamster.

#### Verkningsmekanism

Abatacept modifierar selektivt en viktig co-stimulerande signal som krävs för fullständig aktivering av T-lymfocyter med CD28-uttryck. Fullständig aktivering av T-lymfocyter kräver två signaler via antigenpresenterande celler: igenkännande av ett specifikt antigen genom en T-cell-receptor (signal 1) samt en andra co-stimulerande signal. En betydande co-stimulerande bana omfattar bindningen av CD80- och CD86-molekyler på de antigenpresenterande cellernas yta till CD28-receptorn på T-lymfocyterna (signal 2). Abatacept hämmar selektivt denna co-stimulerande väg genom att binda specifikt till CD80 och CD86. Studier antyder att naiva T-lymfocytsvar påverkas mer av abatacept än minnes-T-lymfocytsvar.

*In vitro*-studier och djurmodeller visar att abatacept modifierar T-lymfocytberoende antikroppssvar och inflammation. *In vitro* försvagar abatacept aktiveringen av humana T-lymfocyter vilket mäts genom minskad proliferation och cytokinproduktion. Abatacept minskar antigenspecifikt TNF $\alpha$ , interferon- $\gamma$ , samt interleukin-2-produktion av T-lymfocyter.

### Farmakodynamiska effekter

Med abatacept observerades dosberoende minskningar i serumnivåer av löslig interleukin-2-receptor, en markör för T-lymfocytaktivering, serum-interleukin-6, en produkt av aktiverade synoviala makrofager och fibroblastliknande synoviocyter vid reumatoid artrit; reumatoid faktor, en autoantikropp som produceras av plasmaceller; samt C-reaktivt protein, en akutfasreaktant vid inflammation. Vidare minskade serumnivåerna av matrix-metalloprotein-3, ett ämne som inducerar broskförstörelse och vävnadsombildning. Även minskade nivåer av serum-TNF $\alpha$  iaktogs.

### Klinisk effekt och säkerhet hos vuxna med reumatoid artrit

Effekten och säkerheten hos abatacept utvärderades i randomiserade, dubbelblinda, placebokontrollerade kliniska prövningar hos vuxna patienter med aktiv reumatoid artrit. Diagnosen ställdes enligt American College of Rheumatology (ACR)-kriterierna. För att randomiseras till studierna I, II, III, V och VI krävdes det att patienterna skulle ha minst 12 ömmande och 10 svullna leder. I Studie IV krävdes inte något specifikt antal ömmande eller svullna leder.

I studierna I, II, och V jämfördes effekten och säkerheten hos abatacept med placebo hos patienter med otillräckligt svar på metotrexat, och hos de som fortsatte med sina stabila metotrexatdoser. Vidare undersöktes i studie V effekten och säkerheten hos abatacept respektive infliximab jämfört med placebo. I Studie III utvärderades effekten och säkerheten hos abatacept hos patienter med otillräckligt svar på en TNF-hämmare. TNF-hämmaren seponerades före randomisering. Behandling med andra DMARDs var tillåtet. I studie IV utvärderades i första hand säkerheten hos abatacept hos patienter med aktiv reumatoid artrit som behövde ytterligare behandling trots pågående terapi med icke-biologiska och/eller biologiska DMARDs. Samtliga DMARD-behandlingar som användes vid inklusion fortsatte under studiens gång. I studie VI utvärderades effekten och säkerheten hos abatacept hos metotrexatnaiva, reumatoid faktor (RH) och/eller anti-Cyclic Citrullinated Peptide 2 (anti-CCP2) positiva patienter med tidig, erosiv reumatoid artrit ( $\leq 2$  års sjukdomsduration) och som randomiserades till abatacept plus metotrexat eller metotrexat plus placebo.

I studie I randomiserades patienterna till behandling med antingen abatacept 2 mg/kg respektive 10 mg/kg eller placebo under 12 månader. I studier II, III, IV och VI randomiserades patienterna till antingen en fast dos abatacept på cirka 10 mg/kg eller placebo under 12 (studier II, IV och VI) eller 6 månader (studie III). Dosen abatacept som gavs var 500 mg för patienter som vägde mindre än 60 kg, 750 mg för patienter som vägde mellan 60 och 100 kg samt 1 000 mg för patienter som vägde mer än 100 kg. I studie V randomiserades patienterna till antingen denna fasta dos abatacept eller infliximab 3 mg/kg eller placebo under 6 månader. Studie V fortsatte i ytterligare 6 månader men här enbart med abatacept- och infliximabgrupperna.

I studierna I, II, III, IV, V och VI utvärderades 339, 638, 389, 1 441, 431 respektive 509 vuxna patienter.

### Klinisk respons

#### *ACR-respons*

Andelen abataceptbehandlade patienter i procent som uppnådde ACR 20-, 50-, och 70-svar i studie II (patienter som svarade otillräckligt på metotrexat), studie III (patienter som svarade otillräckligt på TNF-hämmare) och studie VI (metotrexatnaiva patienter) anges i tabell 3.

Efter administrering av den första dosen (dag 15), uppvisade hos abataceptbehandlade patienter i studie II och III en statistiskt signifikant förbättring i ACR 20-svaret jämfört med placebo. Denna förbättring kvarstod under båda dessa studier och var statistiskt signifikant. I studie VI observerades en statistisk signifikant förbättring av ACR 20-svaret efter 29 dagar hos abatacept plus metotrexatbehandlade patienter jämfört med metotrexat plus placebobehandlade patienter. Denna förbättring kvarstod under hela studieperioden. I studie II utvecklade 43% av de patienter som inte hade uppnått ett ACR 20-svar vid 6 månader ett ACR 20-svar vid 12 månader.

**Tabell 3: Klinisk respons i kontrollerade prövningar**

	Andel patienter i procent					
	MTX-naiva		Otillräckligt svar på MTX		Otillräckligt svar på TNF-hämmare	
	Studie VI		Studie II		Studie III	
Svarsfrekvens	Abatacept <sup>a</sup> +MTX n = 256	Placebo +MTX n = 253	Abatacept <sup>a</sup> +MTX n = 424	Placebo +MTX n = 214	Abatacept <sup>a</sup> +DMARD <sup>b</sup> n = 256	Placebo +DMARD <sup>b</sup> n = 133
<b>ACR 20</b>						
Dag 15	24%	18%	23%*	14%	18%**	5%
Månad 6	75% <sup>†</sup>	62%	68%***	40%	50%***	20%
Månad 12	76% <sup>‡</sup>	62%	73%***	40%	NA <sup>d</sup>	NA <sup>d</sup>
<b>ACR 50</b>						
Månad 6	53% <sup>‡</sup>	38%	40%***	17%	20%***	4%
Månad 12	57% <sup>‡</sup>	42%	48%***	18%	NA <sup>d</sup>	NA <sup>d</sup>
<b>ACR 70</b>						
Månad 6	32% <sup>†</sup>	20%	20%***	7%	10%**	2%
Månad 12	43% <sup>‡</sup>	27%	29%***	6%	NA <sup>d</sup>	NA <sup>d</sup>
<b>Major Clinical Response<sup>c</sup></b>	27% <sup>‡</sup>	12%	14%***	2%	NA <sup>d</sup>	NA <sup>d</sup>
<b>DAS28-CRP remission<sup>e</sup></b>						
Månad 6	28% <sup>‡</sup>	15%	NA	NA	NA	NA
Månad 12	41% <sup>‡</sup>	23%	NA	NA	NA	NA

\* p &lt; 0,05, abatacept vs. placebo.

\*\* p &lt; 0,01, abatacept vs. placebo.

\*\*\* p &lt; 0,001, abatacept vs. placebo.

† p &lt; 0,01, abatacept plus MTX vs. MTX plus placebo.

‡ p &lt; 0,001, abatacept plus MTX vs. MTX plus placebo.

<sup>a</sup> Fast dos ca. 10 mg/kg (se avsnitt 4.2).<sup>b</sup> Samtidiga DMARD innefattade en eller fler av följande: metotrexat, klorokin/hydroxyklorokin, sulfasalazin, leflunomid, azatioprin, guld och anakinra.<sup>c</sup> Major clinical response definieras som att patienten uppnår ett ACR 70-svar som bibehålls under 6 månader.<sup>d</sup> Efter 6 månader erbjöds patienterna möjligheten att ingå i en öppen studie.<sup>e</sup> DAS28-CRP remission definieras som ett DAS28-CRP värde < 2,6.

I den öppna förlängningen av studierna I, II, III och VI sågs varaktiga och oförminskade ACR 20-, 50- och 70-svar under 7 år, 5 år, 5 år respektive 2 år hos abataceptbehandlade patienter. I studie I utvärderades ACR -svaren efter 7 år hos 43 patienter med 72% ACR 20-svar, 58% ACR 50-svar och 44% ACR 70-svar. I studie II utvärderades ACR-svaren efter 5 år hos 270 patienter med 84% ACR 20-svar, 61% ACR 50-svar och 40% ACR 70-svar. I studie III utvärderades ACR-svaren efter 5 år hos 91 patienter med 74% ACR 20-svar, 51% ACR 50-svar och 23% ACR 70-svar. I studie VI utvärderades ACR-svaren efter 2 år hos 232 patienter med 85% ACR 20-svar, 74% ACR 50-svar och 54% ACR 70-svar.

Större förbättringar sågs hos abataceptbehandlade patienter jämfört med placebo för andra mått på sjukdomsaktivitet, såsom morgonstelhet, än de som ingick i kriterierna för ACR-respons vid reumatoid artrit.

#### DAS28-respons

Sjukdomsaktivitet skattades även med *Disease Activity Score 28*. Det var en signifikant förbättring av DAS i studierna II, III, V och VI jämfört med placebo eller jämförelsepreparat.

I studie VI, som enbart inkluderade vuxna, uppnådde en signifikant högre andel patienter i abatacept plus metotrexatgruppen (41%) en DAS28 (CRP)-definierad remission (< 2,6) jämfört med metotrexat plus placebogruppen (23%) vid år 1. Svaret vid år 1 hos abataceptgruppen bibehölls under år 2.

I en substudie till studie VI, uppfyllde patienter som hade uppnått remission vid 2 år (DAS 28 ESR < 2,6) och hade behandlats med abatacept i minst 1 år kriterierna för att kunna ingå i substudien. I den dubbelblinda substudien randomiserades 108 personer 1:1 till att få doser på runt 10 mg/kg (ABA 10) eller 5 mg/kg (ABA 5) abatacept. Efter 1 års behandling, utvärderades bibehållen remission baserat på återfall i sjukdom. Tiden till och andelen patienter med återfall i sin sjukdom som sågs i substudien var lika mellan de två grupperna.

#### *Studie V: abatacept respektive infliximab jämfört med placebo*

I en randomiserad, dubbelblind studie utvärderades säkerheten och effekten av abatacept respektive infliximab jämfört med placebo hos patienter som hade svarat otillräckligt på metotrexat (studie V). Det primära effektmåttet var medelförändringen i sjukdomsaktivitet hos abataceptbehandlade patienter jämfört med placebobehandlade patienter vid 6 månader med en efterföljande dubbelblind utvärdering av säkerheten och effekten av abatacept och infliximab vid 12 månader. En större förbättring ( $p < 0,001$ ) i DAS28 observerades med abatacept och med infliximab jämfört med placebo vid sex månader under den placebokontrollerade delen av studien. Resultaten för abataceptgruppen och infliximabgruppen var likartade. ACR-svaren i studie V överensstämde med DAS28-värdet. Abataceptgruppen uppvisade ytterligare förbättring vid 12 månader. Vid 6 månader var incidensen av infektioner 48,1% (75), 52,1% (86) och 51,8% (57) och incidensen av allvarliga infektioner 1,3% (2), 4,2% (7) och 2,7% (3) hos abatacept, infliximab respektive placebogruppen. Vid 12 månader var incidensen av infektioner 59,6% (93), 68,5% (113) och incidensen av allvarliga infektioner 1,9% (3) och 8,5% (14) hos abatacept respektive infliximabgruppen. I den öppna fasen av studien utvärderades abatacepts förmåga att bibehålla effekten hos patienter som ursprungligen randomiserades att få abatacept och effektsvaret hos de patienter som bytte till abatacept efter behandling med infliximab. Reduktionen av DAS28-medelvärde från utgångsvärdet vid dag 365 (-3,06) kvarstod till dag 729 (-3,34) hos de patienter som fortsatte med abatacept. Hos de patienter som initialt fick infliximab men som sedan fick abatacept var reduktionen av DAS28-medelvärde från utgångsvärdet 3,29 vid dag 729 och 2,48 vid dag 365.

#### Röntgen fynd

Strukturell ledskada utvärderades med hjälp av röntgenundersökningar under två år i studie II och VI. Resultaten utvärderades enligt Genant-modifierad *Total Sharp Score* (TSS) och dess komponenter: antal erosioner (*Erosion Score*) och minskning av ledspalten (*Joint Space Narrowing Score JSN*).

I studie II var utgångsvärdet för median TSS 31,7 hos abataceptbehandlade patienter och 33,4 hos placebobehandlade patienter. Abatacept/metotrexat minskade progressionshastigheten av strukturell skada jämfört med placebo/metotrexat efter behandling under 12 månader såsom anges i tabell 4. Hos patienter som randomiserats till behandling med abatacept var progressionshastigheten för strukturell skada signifikant lägre under år 2 än under år 1 ( $p < 0,0001$ ). Alla patienter som inkluderades i långtidsförlängningen efter 1 års dubbelblind behandling, erhöll abataceptbehandling och progressionen utvärderades med hjälp av röntgenundersökningar under 5 år. Data analyserades i en *as-observed* analys genom att använda medelförändringen av totalvärdet från det föregående årliga besöket. Medelförändringen var 0,41 och 0,74 från år 1 till år 2 ( $n=290, 130$ ), 0,37 och 0,68 från år 2 till år 3 ( $n=293, 130$ ), 0,34 och 0,43 från år 3 till år 4 ( $n=290, 128$ ) samt 0,26 och 0,29 ( $n=233, 114$ ) från år 4 till år 5 för patienter som ursprungligen randomiserades att få abatacept + MTX respektive placebo + MTX.

**Tabell 4: Röntgenologiska medelförändringar under 12 månader i studie II**

<b>Parameter</b>	<b>Abatacept/MTX n = 391</b>	<b>Placebo/MTX n = 195</b>	<b>P-värde<sup>a</sup></b>
Total Sharp Score (TSS)	1,21	2,32	0,012
Erosion Score	0,63	1,14	0,029
JSN Score	0,58	1,18	0,009

<sup>a</sup> Baserad på icke-parametrisk analys.

I studie VI var medelförändringen av TSS efter 12 månader signifikant lägre hos de patienter som behandlades med abatacept plus metotrexat jämfört med de som behandlades med metotrexat plus placebo. Efter 12 månader hade 61% (148/242) av patienterna som behandlades med abatacept plus metotrexat och 53% (128/242) av patienterna som behandlades med metotrexat plus placebo ingen progression (TSS ≤ 0). Progressionen av strukturella skador var lägre hos patienter som fått kontinuerlig behandling med abatacept plus metotrexat (under 24 månader) jämfört med patienter som initialt erhöill metotrexat plus placebo (under 12 månader) och som sedan fick abatacept plus metotrexat under resterande 12 månader. Bland de patienter som inkluderades i den öppna 12-månaders perioden sågs ingen progression hos 59% (125/213) av patienterna som kontinuerligt fick abatacept plus metotrexatbehandling och 48% (92/192) av patienterna som initialt fick metotrexat och som sedan bytte till kombination med abatacept.

#### Fysisk funktion - respons

Förbättring i fysisk funktion utvärderades enligt *Health Assessment Questionnaire Disability Index* (HAQ-DI) i studie II, III, IV, V och VI och enligt den modifierade HAQ-DI i studie I. Resultaten från studie II, III och VI visas i tabell 5.

**Table 5: Förbättring i fysisk funktion i kontrollerade prövningar**

	Metotrexatnaiva		Otillräckligt svar på metotrexat		Otillräckligt svar på TNF-hämmare	
	Studie VI		Studie II		Studie III	
HAQ <sup>c</sup> Disability Index	Abatacept <sup>a</sup> +MTX	Placebo +MTX	Abatacept <sup>a</sup> +MTX	Placebo +MTX	Abatacept <sup>a</sup> +DMARDs <sup>b</sup>	Placebo +DMARDs <sup>b</sup>
Utgångsvärde (medel)	1,7 (n=254)	1,7 (n=251)	1,69 (n=422)	1,69 (n=212)	1,83 (n=249)	1,82 (n=130)
Medelförbättring jämfört med utgångsvärdet						
Månad 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)
Månad 12	0,96 (n=254)	0,76 (n=251)	0,66*** (n=422)	0,37 (n=212)	NA <sup>e</sup>	NA <sup>e</sup>
Andel patienter med en kliniskt betydelsefull förbättring <sup>d</sup>						
Månad 6	72% <sup>†</sup>	63%	61%***	45%	47%***	23%
Månad 12	72% <sup>†</sup>	62%	64%***	39%	NA <sup>e</sup>	NA <sup>e</sup>

\*\*\* p < 0,001, abatacept vs. placebo.

† p < 0,05, abatacept plus MTX vs MTX plus placebo.

<sup>a</sup> Fast dos ca. 10 mg/kg (se avsnitt 4.2).

<sup>b</sup> Samtidig DMARD innefattade en eller flera av följande: metotrexat, klorokin/hydroxyklorokin, sulfasalazin, leflunomid, azatioprin, guld och anakinra.

<sup>c</sup> *Health Assessment Questionnaire* (enkät för hälsoutvärdering); 0 = bästa, 3 = sämsta; 20 frågor; 8 kategorier: klä på sig och kamma/borsta håret, stiga upp, äta, gå, hygien, räckvidd, greppförmåga och aktiviteter.

<sup>d</sup> Minskning i HAQ-DI med  $\geq 0,3$  enheter jämfört med utgångsvärdet.

<sup>e</sup> Efter 6 månader erbjöds patienterna möjligheten att ingå i en öppen studie.

I studie II, bland patienter med en kliniskt betydelsefull förbättring vid månad 12, bibehöll 88% svaret vid månad 18, och 85% bibehöll svaret vid månad 24. Under de öppna faserna i studierna I, II, III och VI bibehölls förbättringen i fysisk funktion under 7 år, 5 år, 5 år respektive 2 år.

#### Hälsorelaterade utfall och livskvalitet

Hälsorelaterad livskvalitet utvärderades med SF-36-enkäten vid 6 månader i studie I, II, och III samt vid 12 månader i studie I och II. I dessa studier iaktogs en klinisk och statistisk signifikant förbättring i abataceptgruppen jämfört med placebogruppen i alla 8 kategorier av SF-36 (4 fysiska kategorier: fysisk funktion, fysisk roll, kroppslig smärta, allmänt hälsotillstånd, samt 4 psykiska kategorier: vitalitet, social funktion, känslomässig roll, mental hälsa), liksom *Physical Component Summary* (PCS) och *Mental Component Summary* (MCS). I studie VI observerades förbättring vid 12 månader hos abatacept plus metotrexatgruppen jämfört med metotrexat plus placebogruppen för både PCS och MCS, vilken bibehölls under 2 år.

#### Studie VII: Säkerhet hos abatacept hos patienter med eller utan utsättningsfas av tidigare behandling med TNF-hämmare.

En öppen studie med abatacept i tillägg till eventuella icke-biologiska DMARDs genomfördes på patienter med aktiv RA samt ett otillräckligt svar på tidigare (utsättningsfas på minst 2 månader; n=449) eller pågående (ingen washout-period; n=597) behandling med TNF-hämmare (studie VII). Det primära resultatet, incidensen av biverkningar, allvarliga biverkningar och avhopp på grund av biverkningar under 6 månaders behandling, var liknande mellan de som tidigare använt och de som

använde TNF-hämmare vid inklusion i studien. Detta gällde också frekvensen av allvarliga infektioner.

#### Pediatrik population med polyartikulär juvenil idiopatisk artrit

Barn och ungdomar i åldrarna 6 till 17 år med måttlig till svår aktiv JIA som svarat otillräckligt på, eller som uppvisat intolerans mot, minst ett DMARDs (inklusive biologiska läkemedel), inkluderades. Säkerhet och effekt av ORENCIA utvärderades i en tredelad studie. Period A var en 4 månader lång öppen inledande fas designad att framkalla ett ACR Pedi 30-svar. Patienter som vid slutet av period A uppnått minst ett ACR Pedi 30-svar, randomiserades till den dubbelblinda utsättningsfasen (period B) och fick antingen ORENCIA eller placebo i 6 månader eller till ett JIA-skov som definierats i studien. Om de inte hade gått ur studien på grund av säkerhetsskäl, erbjöds alla patienter som fullföljde eller som hade ett skov under period B eller som hade svarat otillräckligt i period A, att gå in i period C, den öppna förlängningen som utvärderade säkerhet och effekt.

I period A fick alla patienter 10 mg/kg abatacept på dag 1, 15, 29, 57 och 85 och utvärderades på dag 113. Under period A fick 74% metotrexat (medeldosen vid studiestart var 13,2 mg/m<sup>2</sup>/vecka) och alltså fick 26% av patienterna ORENCIA som monoterapi i period A. Av de 190 patienterna som gick in i studien hade 57 (30%) tidigare behandlats med TNF-hämmare.

De som hade ACR Pedi 30-svar vid slutet av period A randomiserades till period B, den dubbelblinda utsättningsfasen, till att få antingen ORENCIA eller placebo i 6 månader eller till ett JIA skov.

Skov definierades som:

- $\geq 30\%$  försämring i minst 3 av 6 polyartikulära JIA kärnvariabler
- $\geq 30\%$  förbättring i högst 1 av 6 polyartikulära JIA kärnvariabler
- $\geq 2$  cm (möjligt upp till 10 cm) försämring måste ha funnits om läkarens eller förälderns totala utvärdering användes för att definiera ett skov
- en försämring i  $\geq 2$  leder måste ha funnits om antalet aktiva leder eller leder med begränsad rörelseförmåga användes för att definiera ett skov.

Medelåldern på patienterna vid studiestart var 12,4 år och behandlingstiden var i genomsnitt 4,4 år. De hade aktiv sjukdom med ett utgångsvärde på 16 aktiva leder och ett genomsnittligt antal leder med nedsatt rörelseförmåga på 16; och förhöjda nivåer C-reaktivt protein (CRP) (medelvärde 3,2 mg/dl) och SR (medelvärde 32 mm/timme). Deras JIA-subtyper vid sjukdomsdebuten var: oligoartikulär (16%), polyartikulär (64%; 20% av totalantalet hade positiv reumatoid faktor) och systemisk (20%).

Av de 190 inkluderade patienterna, fullföljde 170 period A, 65% (123/190) uppnådde ett ACR Pedi 30-svar och 122 randomiserades till period B. Svaren var liknande hos alla studerade subtyper av JIA och för patienter med eller utan metotrexatbehandling. Av de 133 (70%) patienterna som inte tidigare behandlats med TNF-hämmare, uppnådde 101 (76%) minst ett ACR Pedi 30-svar; av de 57 patienterna som tidigare hade fått behandling med TNF-hämmare uppnådde 22 (39%) minst ett ACR Pedi 30-svar.

Under period B var tiden till skov signifikant kortare för patienter som randomiserats till placebo än för de som randomiserats till abatacept (primär end-point,  $p=0,0002$ : log-rank test). Signifikant fler placebopatients fick skov under period B (33/62; 53%) jämfört med de som fick abatacept (12/60; 20%; chi-square  $p<0,001$ ). Risken för skov hos patienter som fortsatt fick abatacept var mindre än en tredjedel jämfört med den för placebobehandlade patienter (hazard risk=0,31; 95% CI 0,16, 0,59).

De flesta randomiserade patienter i period B gick in i period C (58/60 abataceptpatienter respektive 59/62 placebopatients från period B) vilket även 36 av de 47 patienterna med otillräckligt svar i period A gjorde ( $n=153$  totala antalet patienter).

Svarsfrekvensen vid slutet av period A, vid slutet av period B och efter 21 månaders exponering i period C, summeras i tabell 6:

**Tabell 6: Andel (%) polyartikulär JIA-patienter med ACR-svar eller inaktiv sjukdom**

	Slut på period A (Dag 113)	Slut på period B <sup>a</sup> (Dag 169)		Period C (Dag 589)		
	Abatacept	Abatacept	Placebo	Abatacept-grupp i period B	Placebo-grupp i period B	Otillräckligt svar i period A
	n= 190	n= 58	n= 59	n= 51	n= 47	n= 22
ACR30	65	85	68	90	87	73
ACR50	50	79	53	88	83	64
ACR70	28	55	31	75	75	46
ACR90	13	41	15	57	40	18
Inaktiv sjukdom	Ej utvärderad	31	10	43	23	5

<sup>a</sup> Dag 169 Last Observation Carried Forward (LOCF) för patienter behandlade i period C

Deltagare i period C vid dag 589 inkluderade 51 av de 58 abataceptpatienterna i period B, 47 av de 59 placebopatienterna i period B respektive 22 av de 36 patienterna med otillräckligt svar i period A. Vid tidpunkten då databasen stängde, hade alla patienter som var kvar i period C fått minst 21 månaders (589 dagars) behandling. Medianlängden på abataceptbehandlingen i period C var 898 dagar (intervallet 56-1 322 dagar; nästan 32 månader). Femtiotre (35%) av patienterna hade fått minst 1 020 dagars (~ 36 månaders) abataceptbehandling i period C. Alla patienter hade minst 4 månaders tidigare öppen abataceptbehandling i period A.

Europeiska läkemedelsmyndigheten har tagit bort kravet att skicka in studieresultat för ORENCIA för alla grupper av den pediatrika populationen från födsel till 18 års ålder med reumatoid artrit.

## 5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Efter multipla intravenösa infusioner (dag 1, 15, 30 och sedan var 4:e vecka) uppvisade abatacept en farmakokinetik med dosproportionerliga ökningar i  $C_{max}$  och AUC över doseringsintervallet 2 mg/kg till 10 mg/kg hos patienter med reumatoid artrit. Vid 10 mg/kg var det genomsnittliga medelvärdet för den terminala halveringstiden 13,1 dagar med ett intervall från 8 till 25 dagar.

Medeldistributionsvolymen ( $V_{ss}$ ) var 0,07 l/kg med ett intervall från 0,02 till 0,13 l/kg. Systemisk clearance var cirka 0,22 ml/timme/kg. Medelvärdet för dalkoncentrationerna var vid steady-state cirka 25 µg/ml, och medel- $C_{max}$  koncentrationen var cirka 290 µg/ml. Ingen systemisk ackumulering av abatacept uppstod i samband med kontinuerliga upprepade månatliga behandlingar med 10 mg/kg hos patienter med reumatoid artrit.

Populationsfarmakokinetiska analyser påvisade en trend mot högre clearance av abatacept med ökande kroppsvikt. Varken ålder eller kön (efter justering för kroppsvikt) påverkade clearance. Metotrexat, NSAID, kortikosteroider och TNF-hämmare påverkade inte clearance av abatacept. Inga studier har genomförts för att undersöka effekterna av nedsatt njur- eller leverfunktion på abatacepts farmakokinetik.

### Pediatrik population

Populationsfarmakokinetiska analyser av serumkoncentrationsdata av abatacept från JIA-patienter i åldrarna 6 till 17 år efter att ha fått abatacept 10 mg/kg, visade att uppskattad clearance av abatacept var högre hos JIA-patienter (0,4 ml/timme/kg för ett barn som väger 40 kg) jämfört med vuxna patienter med reumatoid artrit. Typisk uppskattning av distributionsvolym och elimineringshalveringstid var 0,12 l/kg respektive 11,4 dagar för ett barn som väger 40 kg. Som ett resultat av ett högre clearance och distributionsvolym korrigerat för kroppsvikt hos JIA-patienter med en högre kroppsvikt, var den förväntade och observerade systemiska exponeringen av abatacept lägre än den som observerades hos vuxna, så att de högsta och lägsta observerade medelkoncentrationerna var 204 (66 till 595) µg/ml respektive 10,6 (0,15 till 44,2) µg/ml hos patienter som vägde mindre än

40 kg och 229 (58 till 700) µg/ml respektive 13,1 (0,34 till 44,6) µg/ml hos patienter som vägde 40 kg eller mer.

### 5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

En rad *in vitro*-studier har inte kunnat påvisa några mutagena eller klastogena effekter hos abatacept. I en karcinogenicitetsstudie på möss sågs en ökad incidens av maligna lymfom och (hos honmöss) tumörer i bröstkörteln. Den ökade incidensen av lymfom och bröstkörteltumörer som har iakttagits hos abataceptbehandlade möss kan ha varit relaterad till minskad kontroll av murin leukemivirus respektive murin mammatumörvirus i närvaro av immunmodifierande behandling under lång tid. I en ettårig toxicitetsstudie på cynomolgusapor kunde ingen signifikant toxicitet kopplad till abatacept påvisas. Reversibla farmakologiska effekter innefattade minimala övergående minskningar i serum-IgG och minimal till svår depletion i mjälten och/eller lymfkörtlarnas germinalcenter. Under studiens gång sågs inga lymfom eller preneoplastiska morfologiska förändringar, trots förekomsten av lymfokryptovirus som är känt att orsaka sådana lesioner hos immunsupprimerade cynomolgusapor. Relevansen hos dessa resultat för den kliniska användningen av ORENCIA är inte känd.

Hos råttor kunde inga oönskade effekter på manlig eller kvinnlig fertilitet påvisas. I embryofetala utvecklingsstudier på mus, råttor och kanin behandlade med abatacept i doser på mellan 20 och 30 gånger den humana dosen på 10 mg/kg sågs inga oönskade effekter hos avkomman. Hos råttor och kaniner var exponeringen för abatacept upp till 29 gånger den humana dosen på 10 mg/kg enligt AUC. Abatacept har påvisats passera placentan hos råttor och kaniner. I en pre- och postnatal utvecklingsstudie på råttor sågs inga oönskade effekter hos avkomman till de hondjur som fick abatacept i doser upp till 45 mg/kg vilket motsvarar 3 gånger den humana dosen på 10 mg/kg enligt AUC. Vid en dos på 200 mg/kg vilket motsvarar 11 gånger den humana exponeringen på 10 mg/kg enligt AUC, observerades begränsade förändringar i immunfunktion (en 9-faldig ökning i det genomsnittliga T-cellsberoende antikroppssvaret hos honungarna och tyreoiditinfektion hos 1 honunge av 10 han- och 10 honungar som utvärderades vid denna dos).

#### Icke-kliniska studier med relevans vid användning hos den pediatrika populationen

Studier på råttor som exponerats för abatacept har visat avvikelser i immunsystemet inklusive en låg frekvens av infektioner som ledde till döden (juvenila råttor). Vidare sågs inflammation av sköldkörteln och pankreas frekvent hos både juvenila och vuxna råttor exponerade för abatacept. Juvenila råttor verkade vara mer känsliga för lymfocytär sköldkörtelinflammation. Studier på vuxna möss och apor har inte visat liknande fynd. Det är troligt att den ökade känsligheten för opportunistiska infektioner som observerades hos juvenila råttor, kan förknippas med exponering för abatacept innan minnessvaren utvecklats. Vilken relevans dessa fynd har för människor äldre än 6 år är inte känd.

## 6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

### 6.1 Förteckning över hjälpämnen

Maltos  
Natriumdivätefosfatmonohydrat  
Natriumklorid

### 6.2 Inkompatibiliteter

Då blandbarhetsstudier saknas får detta läkemedel inte blandas med andra läkemedel. ORENCIA ska inte infunderas samtidigt i samma intravenösa infart som andra medicinska produkter. ORENCIA ska INTE användas med sprutor som består av silikon (se avsnitt 6.6).

### 6.3 Hållbarhet

Oppnad flaska: 3 år

Efter beredning: vid användning har produkten visat sig vara kemiskt och fysiskt stabil under 24 timmar vid 2°C - 8°C. Den beredda lösningen ska emellertid, ur mikrobiologisk synpunkt, spädas omedelbart.

Efter spädning: när den beredda lösningen spädas omedelbart har den utspädda lösningen vid användning visat sig vara kemiskt och fysiskt stabil under 24 timmar vid (2 C - 8°C). Produkten ska emellertid, ur mikrobiologisk synpunkt, användas omedelbart.

#### 6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras i kylskåp (2°C - 8°C).

Förvaras i originalförpackningen. Ljuskänsligt.

För förvaringsanvisningar för färdigberedd produkt, se avsnitt 6.3.

#### 6.5 Förpackningstyp och innehåll

250 mg pulver i en injektionsflaska (typ I glas) med gummiprop (av halobutylgummi) tillsluten med förseglingslock (av aluminium) och en silikonfri spruta (av polyetylen).

Förpackningar om 1, 2 eller 3 injektionsflaskor (15 ml per flaska) och 1, 2 respektive 3 silikonfria sprutor.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

#### 6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering

Beredning och spädning ska utföras i enlighet med gällande regler för god praxis, i synnerhet avseende asepsis.

##### Beredning

1. Beräkna dosen och antalet ORENCIA-injektionsflaskor som behövs (se avsnitt 4.2).

2. Bered varje flaska med 10 ml vatten till injektionsvätskor under aseptiska förhållanden med hjälp av den **silikonfria engångssprutan som bifogas varje injektionsflaska** och en 18-21 gauge nål (se avsnitt 6.2).

- Avlägsna locket från flaskan och torka öppningen med en alkoholservett.

- För in injektionsnålen i flaskan genom gummiproppens mitt och rikta strålen av vatten till injektionsvätskor mot flaskans glasvägg.

- Använd inte flaskan om vakuum uteblir.

- Avlägsna sprutan och nålen när 10 ml vatten för injektionsvätskor har injicerats i flaskan.

- För att minimera skumbildning i ORENCIA-lösningen ska flaskan roteras genom att man försiktigt snurrar flaskan tills dess innehållet är fullständigt upplöst. **Skaka inte.** Undvik att rotera flaskan för länge eller för kraftigt.

- När pulvret är fullständigt upplöst ska flaskan ventileras med hjälp av en nål för att få bort eventuell skumbildning.

- Efter beredning ska lösningen vara klar och färglös till svagt gulaktig. Använd inte lösningen om ogenomskinliga partiklar, missfärgning eller andra främmande partiklar påträffas.

##### Utspädning

3. Omedelbart efter beredning ska produkten spädas ytterligare till 100 ml med natriumklorid injektionsvätska 9 mg/ml (0,9%).

- Avlägsna från en 100 ml infusionspåse eller infusionsflaska natriumklorid injektionsvätska 9 mg/ml (0,9%) motsvarande volymen för de beredda ORENCIA-injektionsflaskorna.

- Tillför långsamt den beredda ORENCIA-lösningen från varje injektionsflaska till infusionspåsen eller infusionsflaskan med hjälp av samma **silikonfria spruta för engångsbruk som bifogas varje injektionsflaska**.

- Blanda försiktigt. Den finala koncentrationen av abatacept i påsen eller flaskan beror på mängden läkemedel som tillsatts men är inte högre än 10 mg/ml.
- Oanvänt läkemedel i injektionsflaskorna ska kasseras omedelbart i enlighet med lokala föreskrifter.

4. När beredning och spädning sker under aseptiska förhållanden kan ORENCIA-lösningen för infusion användas omedelbart eller inom 24 timmar om den förvaras i kylskåp vid (2°C - 8°C). Innan den administreras ska ORENCIA-lösningen inspekteras visuellt med avseende på partiklar och missfärgning. Kassera lösningen om partiklar eller missfärgning upptäcks. All, fullständigt upplöst, ORENCIA-lösning ska administreras under en 30-minutersperiod. Den administreras med hjälp av ett infusionsset med ett sterilt, icke-pyrogen filter med låg proteinbindningsgrad (porstorlek 0,2 till 1,2 µm).

- Spara inte någon del av oanvänd lösning för återanvändning.

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

## **7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

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

## **8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

EU/1/07/389/001-003

## **9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE**

21/05/2007

## **10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN**

Information om detta läkemedel finns tillgänglig på Europeiska läkemedelsmyndighetens hemsida <http://www.ema.europa.eu/>

## **BILAGA II**

- A. TILLVERKARE AV DEN AKTIVA SUBSTANSEN OCH INNEHAVARE AV TILLVERKNINGSTILLSTÅND SOM ANSVARAR FÖR FRISLÄPPANDE AV TILLVERKNINGSSATS**
- B. VILLKOR FÖR GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

**A. TILLVERKARE AV DEN AKTIVA SUBSTANSEN AV BIOLOGISKT URSPRUNG OCH INNEHAVARE AV TILLVERKNINGSTILLSTÅND SOM ANSVARAR FÖR FRISLÄPPANDE AV TILLVERKNINGSSATS**

Namn och adress till tillverkare av aktiv substans av biologiskt ursprung

Bristol-Myers Squibb Company  
6000 Thompson Road, East Syracuse  
New York 13057  
USA

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

Namn och adress till tillverkare som ansvarar för frisläppande av tillverkningsatts

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

**B. VILLKOR FÖR GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

- **VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR AVSEENDE FÖRORDNANDE OCH ANVÄNDNING SOM ÅLAGTS INNEHAVAREN AV GODKÄNNANDET FÖR FÖRSÄLJNING**

Läkemedel som med begränsningar lämnas ut mot recept (Se bilaga I: Produktresumén avsnitt 4.2).

- **VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR AVSEENDE EN SÄKER OCH EFFEKTIV ANVÄNDNING AV LÄKEMEDLET**

Innehavaren av godkännandet för försäljning skall i varje förpackning tillhandahålla ett patientkort med texten som finns i bilaga III.

- **ÖVRIGA VILLKOR**

*Farmakovigilanssystem*

Innehavaren av godkännandet för försäljning måste säkerställa att det farmakovigilanssystem som presenteras i Modul 1.8.1 i marknadsföringstillståndet, finns på plats och fungerar innan och under den tid produkten är på marknaden.

*Risk Management Plan*

MAH förbinder sig att utföra de studier och ytterligare farmakovigilansaktiviteter som är beskrivna i farmakovigilansplanen som överenskommit i Risk Management Plan (RMP) version 8.0 som finns i modul 1.8.2. i ansökan om marknadsföringstillståndet och eventuella efterföljande uppdateringar av RMP överenskommet med CHMP.

Enligt CHMPs guideline för Risk Management Systems för läkemedel för humant bruk ska uppdaterade RMP skickas in samtidigt som följande periodiska säkerhetsrapport (PSUR).

Därtill ska en uppdaterad RMP skickas in

- När ny information erhålls som kan påverka den befintliga säkerhetsvärderingen, farmakovigilansplanen eller riskförebyggande aktiviteter.
- Inom 60 dagar efter att en viktig (farmakovigilans eller riskförebyggande) milstolpe har uppnåtts.
- På begäran av Europeiska läkemedelsmyndigheten.

**BILAGA III**  
**MÄRKNING OCH BIPACKSEDEL**

## **A. MÄRKNING**

**UPPGIFTER SOM SKALL FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN****YTTERKARTONG****1. LÄKEMEDLETS NAMN**

ORENCIA 250 mg pulver till koncentrat till infusionsvätska, lösning  
Abatacept

**2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)**

Varje injektionsflaska innehåller 250 mg abatacept.

**3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN**

Hjälpämnen: maltos, natriumdivätefosfatmonohydrat och natriumklorid

**4. LÄKEMEDELFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK**

Pulver till koncentrat till infusionsvätska, lösning

1 injektionsflaska  
1 steril silikonfri spruta

2 injektionsflaskor  
2 sterila silikonfria sprutor

3 injektionsflaskor  
3 sterila silikonfria sprutor

**5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG**

För intravenös användning efter beredning och spädning  
Läs bipacksedeln före beredning och användning.  
Endast för engångsbruk.  
Vid beredning, använd den silikonfria sprutan för engångsbruk som finns i förpackningen.

**6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDLET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN-  
OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN**

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

**7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT****8. UTGÅNGSDATUM**

Utg.dat

Läs bipacksedeln för hållbarhet av beredd produkt.

#### **9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR**

Förvaras i kylskåp.  
Förvaras i originalförpackning. Ljuskänsligt.

#### **10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL**

Kassera överbliven lösning.

#### **11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)**

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

#### **12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

EU/1/07/389/001  
EU/1/07/389/002  
EU/1/07/389/003

#### **13. BATCHNUMMER**

Lot

#### **14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING**

Receptbelagt läkemedel.

#### **15. BRUKSANVISNING**

#### **16. INFORMATION I BLINDSKRIFT**

Braille krävs ej

**UPPGIFTER SOM SKALL FINNAS PÅ SMÅ INRE LÄKEMEDELSFÖRPACKNINGAR**

**BRICKETIKETT**

**1. LÄKEMEDLETS NAMN**

ORENCIA 250 mg pulver till koncentrat till infusionsvätska, lösning  
Abatacept

**2. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG

**3. UTGÅNGSDATUM**

EXP

**4. BATCHNUMMER**

Lot

**5. ÖVRIGT**

Vid beredning, använd den silikonfria sprutan för engångsbruk som finns i förpackningen.  
Förvaras i kylskåp.  
Förvaras i originalförpackning. Ljuskänsligt.

**UPPGIFTER SOM SKALL FINNAS PÅ SMÅ INRE LÄKEMEDELSFÖRPACKNINGAR**  
**ETIKETT TILL INJEKTIONSFLASKA**

**1. LÄKEMEDELETS NAMN OCH ADMINISTRERINGSVÄG**

ORENCIA 250 mg pulver till koncentrat till infusionsvätska, lösning  
Abatacept  
Intravenös användning

**2. ADMINISTRERINGSSÄTT**

Läs bipacksedeln före användning.

**3. UTGÅNGSDATUM**

EXP

**4. BATCHNUMMER**

Lot

**5. MÄNGD UTTRYCKT I VIKT, VOLYM ELLER PER ENHET**

250 mg abatacept

**6. ÖVRIGT**

Vid beredning, använd den silikonfria sprutan för engångsbruk som finns i förpackningen.

Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG

## TEXT TILL PATIENTKORT

<p style="text-align: center;"><b><u>Orencia Patientkort</u></b></p> <p>Detta patientkort innehåller viktig säkerhetsinformation som du behöver vara medveten om innan du använder ORENCIA och under behandling med ORENCIA.</p> <ul style="list-style-type: none"><li>• Visa detta kort till den läkare som är involverad i din behandling.</li></ul> <p><b>Infektioner</b></p> <p>ORENCIA ökar risken att få infektioner.</p> <ul style="list-style-type: none"><li>- Du ska inte behandlas med ORENCIA om du har en allvarlig infektion.</li><li>- Du ska undersökas för att utesluta vissa infektioner i enlighet med gällande riktlinjer innan behandling med ORENCIA påbörjas.</li></ul> <p><b>Tuberkulos (tbc):</b> Säkerheten vid behandling med ORENCIA hos individer med latent tbc är okänd. Innan du använder ORENCIA kommer du att undersökas för tbc. Det är mycket viktigt att du talar om för din läkare om du haft tbc eller om du varit i nära kontakt med någon som har haft tbc.</p> <p><b>Virushepatit:</b> Antireumatiska behandlingar har förknippats med reaktivering av hepatit B. Du kommer att bli undersökt för viral hepatit i enlighet med gällande riktlinjer.</p>	<p><b>Infektioner</b></p> <ul style="list-style-type: none"><li>- Om du utvecklar infektionssymtom såsom feber, ihållande hosta, viktninskning eller håglöshet, kontakta sjukvården omedelbart.</li></ul> <p><b>Datum för behandling med ORENCIA:</b></p> <p>Start: _____</p> <p>Senaste: _____</p> <ul style="list-style-type: none"><li>• Läs ORENCIAs bipacksedel för mer information.</li><li>• Se också till att ha en lista över alla andra mediciner du använder med dig när du besöker sjukvården.</li></ul> <p>Patientens namn: _____</p> <p>Läkarens namn: _____</p> <p>Läkarens telefonnummer: _____</p> <p>Ha alltid med dig detta kort fram till 3 månader efter din sista dos av ORENCIA, eftersom biverkningar kan inträffa en lång tid efter det att du tagit din sista dos av ORENCIA.</p>
---	---

## **B. BIPACKSEDEL**

**BIPACKSEDEL: INFORMATION TILL ANVÄNDAREN**  
**ORENCIA 250 mg pulver till koncentrat till infusionsvätska, lösning**  
Abatacept

**Läs noga igenom denna bipacksedel innan du börjar använda detta läkemedel.**

- Spara denna bipacksedel, du kan behöva läsa den igen.
- Om du har ytterligare frågor vänd dig till läkare eller apotekspersonal.
- Detta läkemedel har ordinerats åt dig. Ge det inte till andra. Det kan skada dem, även om de uppvisar symtom som liknar dina.
- Om några biverkningar blir värre eller om du märker några biverkningar som inte nämns i denna information, kontakta läkare eller apotekspersonal.

**I denna bipacksedel finner du information om:**

1. Vad ORENCIA är och vad det används för
2. Innan du använder ORENCIA
3. Hur du använder ORENCIA
4. Eventuella biverkningar
5. Hur ORENCIA ska förvaras
6. Övriga upplysningar

## **1. VAD ORENCIA ÄR OCH VAD DET ANVÄNDS FÖR**

ORENCIA är en infusionsbehandling för vuxna med måttlig till svår reumatoid artrit (ledgångsreumatism) och för barn och ungdomar i åldrarna 6 till 17 år med polyartikulär juvenil idiopatisk artrit. Det används tillsammans med läkemedlet metotrexat. Den aktiva substansen i ORENCIA, abatacept, är ett protein som produceras i cellodlingar.

Reumatoid artrit är en progressiv kronisk systemisk sjukdom som, lämnad obehandlad, kan få allvarliga konsekvenser, som till exempel ledförstörelse, ökad invaliditet och försämrade möjligheter att utföra vardagliga sysslor. Hos individer med reumatoid artrit angrips normal kroppsvävnad av kroppens eget immunsystem, vilket leder till smärta och svullna leder. Detta kan ge skador på lederna. ORENCIA minskar immunsystemets angrepp på normal vävnad genom att störa de immunceller (T-lymfocyter) som bidrar till utvecklingen av reumatoid artrit.

ORENCIA används för att behandla måttlig till svår aktiv reumatoid artrit då du inte svarat tillräckligt bra på behandling med andra sjukdomsmodifierande läkemedel eller med en annan läkemedelsgrupp som kallas TNF-hämmare.

### Polyartikulär idiopatisk artrit

Polyartikulär juvenil idiopatisk artrit är en långvarig inflammationssjukdom som påverkar en eller flera leder hos barn och ungdomar.

ORENCIA används efter en annan läkemedelsgrupp som kallas TNF-hämmare. Om du inte svarar tillräckligt bra på dessa läkemedel, kommer du att få ORENCIA tillsammans med metotrexat för att behandla din polyartikulära juvenila idiopatiska artrit.

ORENCIA används för att:

- bromsa ledskadan
- förbättra din fysiska förmåga
- förbättra tecken och symtom på polyartikulär juvenil idiopatisk artrit

## **2. INNAN DU ANVÄNDER ORENCIA**

### **Använd inte ORENCIA**

- **Om du är allergisk** (överkänslig) mot abatacept eller något annat innehållsämne.

- **Om du har en allvarlig eller okontrollerad infektion** ska behandling med ORENCIA inte påbörjas. En infektion gör att du riskerar att få allvarliga biverkningar av ORENCIA.

#### Var särskilt försiktig med ORENCIA

- **Om du upplever allergiska reaktioner** som tryck över bröstet, väsande andning, allvarlig yrsel eller ostadighet, svullnader eller hudutslag, meddela **genast din läkare**.
- **Om du har en infektion av något slag**, inklusive långvarig eller lokal infektion, eller om du ofta får infektioner. **Det är viktigt att du talar om för din läkare om du har infektionssymtom (t.ex. feber, sjukdomskänsla, tandbesvär)**. ORENCIA kan försämra kroppens förmåga att bekämpa infektioner och behandlingen kan göra att du blir mer infektionsbenägen eller förvärra befintliga infektioner.
- **Om du har haft tuberkulos (tbc)** eller har symtom på tuberkulos (ihållande hosta, viktminskning, slöhet, lätt feber), **tala om det för din läkare**. Innan du använder ORENCIA kommer du att undersökas för tuberkulos eller genomgå ett hudtest.
- **Om du har virushepatit**, tala om det för din läkare. Innan du använder ORENCIA kan din läkare komma att undersöka dig för att se om du har hepatit.
- **Om du har cancer**. Din läkare måste då besluta om du ändå kan få ORENCIA.
- **Om du nyligen vaccinerat dig** eller planerar att vaccinera dig. Vissa vaccin ska inte ges samtidigt som behandling med ORENCIA pågår. **Kontrollera med din läkare innan du låter dig vaccineras**. Det rekommenderas att patienter med polyartikulär juvenil idiopatisk artrit om möjligt vaccineras enligt rådande riktlinjer för allmän vaccination innan behandling med ORENCIA påbörjas.
- **Om du använder en blodglukosmätare** för att kontrollera dina blodglukosnivåer. ORENCIA innehåller maltos som är ett slags socker som kan orsaka falskt förhöjda blodglukosvärden med vissa typer av blodglukosmätare. Din läkare kan rekommendera att du använder en annan metod för att mäta dina blodglukosnivåer.

#### ORENCIA och äldre människor

ORENCIA kan användas av personer över 65 års ålder utan dosjustering. Eftersom äldre lättare drabbas av infektioner och cancer ska ORENCIA användas med försiktighet i denna patientgrupp.

#### ORENCIA och barn

ORENCIA har inte studerats hos patienter under 6 års ålder, varför ORENCIA inte rekommenderas för denna patientgrupp.

#### Användning av andra läkemedel

Tala om för läkare eller apotekspersonal om du tar eller nyligen har tagit andra läkemedel, även receptfria sådana.

**ORENCIA ska inte användas** tillsammans med biologiska läkemedel för reumatoid artrit, inklusive adalimumab, etanercept, och infliximab. Det finns inte tillräckligt med data för att rekommendera samtidig användning med anakinra och rituximab.

**ORENCIA kan ges** tillsammans med andra läkemedel som vanligen används vid behandling av reumatoid artrit, såsom steroider eller smärtstillande medel, inklusive icke-steroida antiinflammatoriska medel såsom ibuprofen eller diklofenak.

Rådfråga läkare eller apotekspersonal innan du tar något annat läkemedel medan du använder ORENCIA.

#### Graviditet och amning

Effekterna av ORENCIA vid graviditet är inte kända. Använd därför inte ORENCIA om du är gravid om inte din läkare särskilt rekommenderar det. Graviditet ska undvikas under behandling med ORENCIA. Din läkare kommer att ge dig råd om tillförlitliga preventivmedel under användning av ORENCIA och fram till 14 veckor efter sista dosen. Tala om för din läkare om du blir gravid medan du använder ORENCIA.

Det är inte känt om abatacept, den aktiva substansen, utsöndras i modersmjölk. **Du måste avbryta amningen** om du behandlas med ORENCIA och inte amma fram till 14 veckor efter sista dosen.

### **Körförmåga och användning av maskiner**

Om du blir trött eller känner dig dålig efter att ha fått ORENCIA ska du inte köra bil eller använda maskiner. Det är inte känt om ORENCIA påverkar körförmågan eller förmågan att använda maskiner.

### **Viktig information om något innehållsämne i ORENCIA**

Läkemedlet innehåller 1,5 mmol (eller 34,5 mg) natrium per maxdos på 4 injektionsflaskor (0,375 mmol eller 8,625 mg natrium per injektionsflaska). Detta ska beaktas av patienter med kontrollerat saltintag.

## **3. HUR DU ANVÄNDER ORENCIA**

ORENCIA tillhandahålls som ett pulver till koncentrat till infusionsvätska. Detta innebär att innan ORENCIA ges till dig löses det först upp i vatten för injektionsvätskor. Den beredda lösningen spädes därefter vidare med natriumklorid injektionsvätska 9 mg/ml (0,9%).

Den rekommenderade dosen abatacept för vuxna med reumatoid artrit baseras på kroppsvikt:

<b>Din vikt</b>	<b>Dos</b>	<b>Injektionsflaskor</b>
Mindre än 60 kg	500 mg	2
60 kg - 100 kg	750 mg	3
Mer än 100 kg	1 000 mg	4

För barn och ungdomar i åldrarna 6 till 17 år med polyartikulär idiopatisk juvenil artrit som väger mindre än 75 kg, är den rekommenderade dosen abatacept 10 mg/kg. Barn som väger 75 kg eller mer ska följa samma ORENCIA-dosering som vuxna.

### **Hur du får ORENCIA**

ORENCIA ges i en ven, vanligtvis i armen, under en 30-minutersperiod. Förfaringssättet kallas infusion. Du kommer att övervakas av sjukvårdspersonal medan ORENCIA infunderas.

### **Hur ofta får du ORENCIA**

ORENCIA ska, efter den första infusionen, ges igen vid 2 och sedan 4 veckor. Därefter ges en dos var 4:e vecka. Din läkare kommer att rådgöra med dig om behandlingens längd och om vilka andra läkemedel du kan fortsätta ta medan du behandlas med ORENCIA.

### **Om du använt för stor mängd av ORENCIA**

Skulle detta inträffa kommer du att övervakas av läkare för eventuella symtom på biverkningar och om nödvändigt kommer symtomen att behandlas.

### **Om du har glömt att använda ORENCIA**

Om du glömmet att ta ORENCIA när det var meningen att du skulle göra det ska du rådfråga din läkare om när du ska ta nästa dos.

### **Om du slutar att använda ORENCIA**

Du ska diskutera ett eventuellt beslut att sluta använda ORENCIA med din läkare.

Om du har ytterligare frågor om detta läkemedel **kontakta läkare eller apotekspersonal.**

## **4. EVENTUELLA BIVERKNINGAR**

Liksom alla läkemedel kan ORENCIA orsaka biverkningar men alla användare behöver inte få dem. De vanligaste biverkningarna med ORENCIA är huvudvärk och illamående. Liksom alla läkemedel som påverkar immunsystemet kan ORENCIA ge allvarliga biverkningar som kan kräva behandling.

**Eventuella allvarliga biverkningar** inkluderar allvarliga infektioner, maligniteter och allergiska reaktioner.

**Tala genast om för din läkare** om du märker något av följande:

- Svåra utslag, näselfeber eller andra tecken på allergisk reaktion
- Svullnad i ansiktet eller svullna händer och fötter
- Svårigheter att andas eller att svälja

**Tala snarast om för din läkare** om du märker något av följande:

- Tecken på infektion, såsom feber, sjukdomskänsla, tandbesvär, sveda vid vattenkastning, smärtsamma hudutslag, smärtsamma hudblåsor, hosta

De symtom som beskrivs ovan kan vara tecken på de biverkningar som listas nedan och som alla har iakttagits med ORENCIA vid kliniska prövningar på vuxna:

Frekvensen av möjliga biverkningar definieras enligt följande:

Mycket vanliga:	påverkar fler än 1 av 10 patienter
Vanliga:	påverkar 1 till 10 av 100 patienter
Mindre vanliga:	påverkar 1 till 10 av 1 000 patienter
Sällsynta.	påverkar 1 till 10 av 10 000 patienter
Mycket sällsynta:	påverkar färre än 1 av 10 000 patienter
Ingen känd frekvens:	kan inte beräknas från tillgängliga data

**Mycket vanliga biverkningar:** huvudvärk.

**Vanliga biverkningar:** infektioner i näsa, hals och lungor, urinvägsinfektion, smärtsamma hudblåsor (herpes), rinit, yrsel, högt blodtryck, ansiktsrodnad, hosta, illamående, diarré, magbesvär, buksmärta, utslag, trötthet, svaghetskänsla och avvikande leverfunktionstester.

**Mindre vanliga biverkningar:** tandinfektion, infekterat hudsår, nagelsvampsinfektion, hudcancer, lågt antal blodplättar, lågt antal blodkroppar, allergiska reaktioner, ångest, domningar, näselfeber, ögoninflammation, torra ögon, synnedsättning, hjärtklappning, hög hjärtfrekvens, låg hjärtfrekvens, lågt blodtryck, blodvallningar, munsår, ökad benägenhet för blåmärken, håravfall, torr hud, ledvärk, smärta i armar och ben, influensaliknande sjukdom, viktökning, infusionsrelaterade reaktioner, depression, utebliven menstruation, migrän, njurinfektion, psoriasis, andningssvårigheter och strammingskänsla över halsen.

**Sällsynta biverkningar:** blodinfektion.

Din läkare kan också ta prover för att undersöka dina blodvärden.

Barn och ungdomar med polyartikulär juvenil idiopatisk artrit

De mest frekvent rapporterade biverkningarna listas nedan:

**Mycket vanliga biverkningar:** huvudvärk, illamående.

**Vanliga biverkningar:** diarré, hosta, näs- och halsinfektioner, feber och smärta i övre delen av buken.

**Om några biverkningar blir värre eller om du märker några biverkningar som inte nämns i denna information, kontakta läkare eller apotekspersonal.**

## 5. HUR ORENCIA SKA FÖRVARAS

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

Används före utgångsdatum som anges på etiketten (EXP), injektionsflaskan (EXP) och på kartongen (Utg.dat). Utgångsdatumet är den sista dagen i angiven månad.

Förvaras i kylskåp (2°C - 8°C).

Förvaras i originalförpackning. Ljuskänsligt.

Efter beredning och spädning är infusionsvätskan stabil i 24 timmar vid förvaring i kylskåp, men av bakteriologiska skäl ska den användas omedelbart.

Använd inte ORENCIA om du upptäcker ogenomskinliga partiklar, missfärgningar eller andra främmande partiklar i infusionsvätskan.

## 6. ÖVRIGA UPPLYSNINGAR

### Vad ORENCIA innehåller

- Den aktiva substansen är abatacept.
- Varje injektionsflaska innehåller 250 mg abatacept.
- Efter beredning innehåller varje ml 25 mg abatacept.
- Övriga innehållsämnen är maltos, natriumdivätefosfatmonohydrat och natriumklorid.

### ORENCIAS utseende och förpackningsstorlekar

ORENCIA pulver till koncentrat till infusionsvätska tillhandahålls som ett vitt till benvitt pulver som uppträder i fast form eller sönderdelat i bitar.

ORENCIA kommer i förpackningar om 1, 2 eller 3 injektionsflaskor, vartill 1, 2 respektive 3 silikonfria sprutor bifogas.

Det är möjligt att vissa förpackningsstorlekar inte marknadsförs.

### Innehavare av godkännande för försäljning och tillverkare

Innehavare av godkännande för försäljning:

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

Tillverkare:

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

Ytterligare upplysningar om detta läkemedel kan erhållas hos ombudet för innehavaren av godkännandet för försäljning:

### Belgique/België/Belgien

BRISTOL-MYERS SQUIBB BELGIUM S.A./N.V.  
Tél/Tel: + 32 2 352 76 11

### Luxembourg/Luxemburg

BRISTOL-MYERS SQUIBB BELGIUM S.A./N.V.  
Tél/Tel: + 32 2 352 76 11

**България**

BRISTOL-MYERS SQUIBB  
GYÓGYSZERKERESKEDELMI KFT.  
Тел.: + 359 800 12 400

**Česká republika**

BRISTOL-MYERS SQUIBB SPOL. S R.O.  
Tel: + 420 221 016 111

**Danmark**

BRISTOL-MYERS SQUIBB  
Tlf: + 45 45 93 05 06

**Deutschland**

BRISTOL-MYERS SQUIBB GMBH & CO. KGAA  
Tel: + 49 89 121 42-0

**Eesti**

BRISTOL-MYERS SQUIBB  
GYÓGYSZERKERESKEDELMI KFT.  
Tel: + 372 6827 400

**Ελλάδα**

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

**España**

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

**France**

BRISTOL-MYERS SQUIBB SARL  
Tél: + 33 (0)810 410 500

**Ireland**

BRISTOL-MYERS SQUIBB PHARMACEUTICALS LTD  
Tel: + 353 (1 800) 749 749

**Ísland**

VISTOR HF  
Sími: + 354 535 7000

**Italia**

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

**Κύπρος**

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

**Latvija**

BRISTOL-MYERS SQUIBB  
GYÓGYSZERKERESKEDELMI KFT.  
Tel: + 371 67 50 21 85

**Magyarország**

BRISTOL-MYERS SQUIBB  
GYÓGYSZERKERESKEDELMI KFT.  
Tel.: + 36 1 301 9700

**Malta**

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

**Nederland**

BRISTOL-MYERS SQUIBB BV  
Tel: + 31 34 857 42 22

**Norge**

BRISTOL-MYERS SQUIBB NORWAY LTD  
Tlf: + 47 67 55 53 50

**Österreich**

BRISTOL-MYERS SQUIBB GESMBH  
Tel: + 43 1 60 14 30

**Polska**

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

**Portugal**

BRISTOL-MYERS SQUIBB FARMACÊUTICA  
PORTUGUESA, S.A.  
Tel: + 351 21 440 70 00

**România**

BRISTOL-MYERS SQUIBB  
GYÓGYSZERKERESKEDELMI KFT.  
Tel: + 40 (0)21 272 16 00

**Slovenija**

BRISTOL-MYERS SQUIBB SPOL. S R.O.  
Tel: + 386 1 236 47 00

**Slovenská republika**

BRISTOL-MYERS SQUIBB SPOL. S R.O.  
Tel: + 421 2 59298411

**Suomi/Finland**

OY BRISTOL-MYERS SQUIBB (FINLAND) AB  
Puh/Tel: + 358 9 251 21 230

**Sverige**

BRISTOL-MYERS SQUIBB AB  
Tel: + 46 8 704 71 00

**United Kingdom**

BRISTOL-MYERS SQUIBB PHARMACEUTICALS LTD  
Tel: + 44 (0800) 731 1736

## Lietuva

BRISTOL-MYERS SQUIBB

GYÓGYSZERKERESKEDELMI KFT.

Tel: + 370 5 2790 762

### Denna bipacksedel godkändes senast den

Information om detta läkemedel finns tillgänglig på Europeiska läkemedelsmyndighetens hemsida <http://www.ema.europa.eu/>

### Följande uppgifter är endast avsedda för hälso- och sjukvårdspersonal:

Beredning och spädning bör utföras i enlighet med gällande regler för god praxis, i synnerhet med avseende på asepsis.

**Dosering:** se avsnitt 3 i bipacksedeln 'Hur du använder ORENCIA'

**Beredning av injektionsflaskor:** bered varje injektionsflaska med 10 ml vatten till injektionsvätskor under aseptiska förhållanden med hjälp av den **silikonfria sprutan som bifogas varje injektionsflaska** och en 18-21 gauge nål. Avlägsna locket från flaskan och torka av flasktoppen med en alkoholservett. För in injektionsnålen i injektionsflaskan genom gummiproppens mitt och rikta strålen med vatten till injektionsvätskor mot injektionsflaskans glasvägg. Använd inte injektionsflaskan om vakuum saknas. Avlägsna sprutan och nålen när 10 ml vatten för injektionsvätskor har injicerats i injektionsflaskan. För att minimera skumbildning i ORENCIA-lösningen ska injektionsflaskan roteras genom att man försiktigt snurrar flaskan tills dess att innehållet är fullständigt upplöst. **Skaka inte. Undvik att rotera injektionsflaskan för länge eller för kraftigt.** När pulvret är fullständigt upplöst ska injektionsflaskan ventileras med hjälp av en nål för att få bort eventuell skumbildning. Efter beredning ska lösningen vara klar och färglös till svagt gulaktig. Använd inte lösningen om ogenomskinliga partiklar, missfärgning eller andra främmande partiklar observeras.

**Beredning av infusionsvätska:** omedelbart efter beredning, spädes produkten till 100 ml med natriumklorid injektionsvätska 9 mg/ml (0,9%). Avlägsna från en 100 ml infusionspåse eller infusionsflaska natriumklorid injektionsvätska (0,9%) motsvarande volymen för de beredda ORENCIA-injektionsflaskorna. Tillför långsamt den beredda ORENCIA-lösningen från varje injektionsflaska till infusionspåsen eller infusionsflaskan med hjälp av samma **silikonfria spruta för engångsbruk som bifogas varje injektionsflaska**. Blanda försiktigt. Slutkoncentrationen av abatacept i infusionspåsen eller infusionsflaskan beror på mängden läkemedel som tillsätts men kommer inte att vara högre än 10 mg/ml.

**Administration:** när beredning och spädning sker under aseptiska förhållanden kan ORENCIA-lösningen för infusionsvätska användas omedelbart eller inom 24 timmar om den förvaras i kylskåp vid 2°C-8°C. Den ska emellertid, av mikrobiologiska skäl, användas omedelbart. Innan den administreras ska ORENCIA-lösningen inspekteras visuellt med avseende på partiklar och missfärgning. Använd inte lösningen om partiklar eller missfärgning upptäcks. Hela mängden fullständigt upplöst ORENCIA-lösning ska administreras under en 30-minutersperiod. Den administreras med hjälp av ett infusionsset med ett sterilt, icke-pyrogent filter med låg proteinbindningsgrad (porstorlek 0,2 till 1,2 µm). Spara inte någon del av oanvänd lösning för återanvändning.

**Andra läkemedel:** ORENCIA ska inte blandas med andra läkemedel eller infunderas i samma intravenösa infart som andra läkemedel. Inga fysikaliska eller biokemiska kompatibilitetsstudier har utförts för att utvärdera samtidig administrering av ORENCIA och andra läkemedel.

Medicinen ska inte kastas i avloppet eller bland hushållsavfall. Fråga apotekspersonalen hur man gör med mediciner som inte längre används. Dessa åtgärder är till för att skydda miljön.