

BILAG I
PRODUKTRESUMÉ

1. LÆGEMIDLETS NAVN

ORENCIA 250 mg pulver til koncentrat til infusionsvæske, opløsning

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING

Hvert hætteglas indeholder 250 mg abatacept.
Hver ml indeholder 25 mg abatacept efter rekonstituering.

Abatacept er et fusionsprotein fremstillet ved rekombinant DNA-teknologi i ovarieceller fra kinesiske hamstre.

Hjælpestof, som behandleren skal være opmærksom på

natrium: 0,375 mmol (8,625 mg) per hætteglas.

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

3. LÆGEMIDDELFORM

Pulver til koncentrat til infusionsvæske, opløsning.

Pulveret er hvidt til gråhvidt, i en hel eller fragmenteret blok.

4. KLINISKE OPLYSNINGER

4.1 Terapeutiske indikationer

Reumatoid arthritis

ORENCIA er i kombination med methotrexat indiceret til:

- behandling af moderat til svær, aktiv reumatoid arthritis (RA) hos voksne patienter, som har haft utilstrækkeligt respons på tidligere behandling med et eller flere sygdomsmodificerende antireumatiske lægemidler (DMARDs) inklusive methotrexat (MTX) eller en tumornekrosefaktor (TNF)-alfa-hæmmer.
- behandling af højaktiv og progressiv sygdom hos voksne patienter med reumatoid arthritis, som ikke tidligere har været behandlet med methotrexat.

Der er vist reduktion i progression af ledske og forbedring i fysisk funktion med kombinationsbehandling med abatacept og methotrexat.

Psoriasisarthritis

ORENCIA, alene eller i kombination med methotrexat (MTX), er indiceret til behandling af aktiv psoriasisarthritis (PsA) hos voksne patienter, som tidligere har responderet utilstrækkeligt på behandling med DMARD inklusive MTX behandling, og hvor yderligere systemisk behandling for hudlæsioner forårsaget af psoriasis ikke er påkrævet.

Polyartikulær juvenil idiopatisk arthritis

ORENCIA er i kombination med methotrexat indiceret til behandling af moderat til svær, aktiv polyartikulær juvenil idiopatisk arthritis (pJIA) hos pædiatriske patienter fra 6 år, som har haft utilstrækkeligt respons på tidligere DMARD behandling.

ORENCIA kan gives som monoterapi i tilfælde af intolerance overfor methotrexat eller når behandling med methotrexat er uhensigtsmæssig.

4.2 Dosering og administration

Behandling skal initieres og superviseres af speciallæger med erfaring i diagnosticering og behandling af reumatoid arthritis eller pJIA.

Hvis der ikke ses respons på abatacept-behandling inden for 6 måneder, skal det overvejes, om behandlingen skal fortsætte (se pkt. 5.1).

Dosering

Reumatoid arthritis

Voksne

Skal administreres som en 30-minutters intravenøs infusion i den dosis, som er specificeret i Tabel 1. Efter 1. infusion, gives ORENCIA efter 2 og 4 uger og herefter hver 4. uge.

Tabel 1: ORENCIA-dosis^a

Patientens vægt	Dosis	Antal hætteglas ^b
< 60 kg	500 mg	2
≥ 60 kg til ≤ 100 kg	750 mg	3
> 100 kg	1.000 mg	4

^a Ca. 10 mg/kg.

^b Hvert hætteglas giver 250 mg abatacept til administration.

Dosisjustering er ikke nødvendig ved samtidig behandling med andre DMARDs, kortikosteroider, salicylater, non-steroide anti-inflammatoriske lægemidler (NSAID) eller analgetika.

Psoriasisarthritis

Voksne

Skal administreres som en 30-minutters intravenøs infusion i den dosis, som er specificeret i Tabel 1. Efter den initiale administration gives ORENCIA 2 og 4 uger efter den første infusion og herefter hver 4. uge.

Pædiatrisk population

Polyartikulær juvenil idiopatisk arthritis

Den anbefalede dosis ORENCIA til patienter på 6-17 år med polyartikulær juvenil idiopatisk arthritis, som vejer under 75 kg, er 10 mg/kg, hvilket udregnes på baggrund af patientens kropsvægt ved hver administration. Til pædiatriske patienter, der vejer 75 kg eller mere, bør ORENCIA administreres som til voksne. Maksimaldosis på 1.000 mg må ikke overstiges. ORENCIA bør gives som intravenøs infusion over 30 minutter. Efter initial administration bør ORENCIA gives 2 uger og 4 uger efter den første infusion og derefter hver 4. uge.

Sikkerhed og virkning af intravenøs ORENCIA er ikke undersøgt hos børn under 6 år, og derfor anbefales intravenøs ORENCIA ikke til børn under 6 år.

ORENCIA injektionsvæske, opløsning, i fyldt injektionssprøjte til subkutan administration er tilgængelig for pædiatriske patienter som er 2 år og derover til behandling af pJIA (se Produktresumé for ORENCIA injektionsvæske, opløsning, i fyldt injektionssprøjte).

Særlige populationer

Ældre patienter

Dosisjustering ikke nødvendig (se pkt. 4.4).

Nyre- og leverinsufficiens

ORENCIA er ikke undersøgt i disse patientpopulationer. Der kan ikke angives dosisbefalinger.

Administration

Til intravenøs anvendelse.

Hele den fortyndede ORENCIA-infusionsvæske indgives over en periode på 30 minutter og skal administreres med et infusionssæt og et sterilt, ikke-pyrogen filter med lav proteinbindingsgrad (porestørrelse 0,2 - 1,2 µm). For instruktioner om rekonstitution og fortynding af lægemidlet inden administration, se pkt. 6.6.

4.3 Kontraindikationer

Overfølsomhed over for det aktive stof eller over for et eller flere af hjælpestofferne anført i pkt. 6.1.

Svære og ubehandlede infektioner, som for eksempel sepsis og opportunistiske infektioner (se pkt. 4.4).

4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen

Kombination med TNF-hæmmere

Der er begrænset erfaring med brug af abatacept i kombination med TNF-hæmmere (se pkt. 5.1). I placebo-kontrollerede kliniske studier oplevede de patienter, der fik TNF-hæmmere i kombination med abatacept, en samlet øgning i antal af infektioner og alvorlige infektioner sammenlignet med gruppen af patienter, som fik behandling med TNF-hæmmere og placebo (se pkt. 4.5). Abatacept bør ikke bruges i kombination med TNF-hæmmere.

Patienter, der skifter fra behandling med en TNF-hæmmer til ORENCIA, skal overvåges for tegn på infektion (se pkt. 5.1, studie VII).

Allergiske reaktioner

Der er i sjældne tilfælde rapporteret allergiske reaktioner med abatacept i kliniske studier, der ikke var omfattet af krav om, at patienterne skulle modtage forbehandling til forebyggelse af allergiske reaktioner (se pkt. 4.8). Anafylaksi eller anafylaktoide reaktioner kan forekomme efter den første infusion og kan være livstruende. Efter markedsføring er der rapporteret om et tilfælde af dødelig anafylaksi efter første infusion af ORENCIA. Hvis der opstår alvorlige allergiske eller anafylaktiske reaktioner, skal intravenøs eller subkutan behandling med ORENCIA straks afbrydes og relevant behandling påbegyndes, og ORENCIA skal seponeres permanent.

Påvirkning af immunsystemet

Lægemidler som påvirker immunsystemet, inklusive ORENCIA, kan påvirke forsvaret mod infektioner og maligniteter samt påvirke vaccinationsrespons.

Samtidig administration af ORENCIA og biologiske immunsuppressive eller immunmodulerende stoffer kan forstærke abatacepts effekt på immunsystemet (se pkt. 4.5).

Infektioner

Der er rapporteret alvorlige infektioner, herunder sepsis og pneumoni med abatacept (se pkt. 4.8). Nogle af disse infektioner har været dødelige. Mange af de alvorlige infektioner er forekommet hos

patienter i samtidig behandling med immunsuppressiva, der ud over den underliggende sygdom kan prædisponere patienterne for infektioner. Behandling med ORENCIA bør ikke påbegyndes hos patienter med aktive infektioner, før infektionerne er under kontrol. Lægen bør udvise forsigtighed, når ORENCIA anvendes til patienter med recidiverende infektioner eller underliggende tilstande, som kan disponere til infektioner i anamnesen. Patienter, som udvikler ny infektion under behandling med ORENCIA, skal overvåges omhyggeligt. Administration af ORENCIA skal seponeres, hvis patienten udvikler alvorlig infektion.

Der er ikke observeret øget forekomst af tuberkulose i de større, placebo-kontrollerede studier; alle ORENCIA-patienter blev imidlertid screenet for tuberkulose. ORENCIAS sikkerhed hos personer med latent tuberkulose er ikke kendt. Der er rapporteret om tuberkulose hos patienter, der får ORENCIA (se pkt. 4.8). Patienter bør screenes for latent tuberkulose i henhold til de aktuelle kliniske retningslinjer inden påbegyndelse af behandling med ORENCIA.

Antireumatisk behandling er blevet associeret med reaktivering af hepatitis B. Der bør derfor udføres screening for viral hepatitis i overensstemmelse med publicerede retningslinjer forud for behandling med ORENCIA.

Immunsuppressiv behandling kan være forbundet med progressiv multifokal leukoencefalopati (PML). Hvis der opstår neurologiske symptomer, der tyder på PML, under behandling med ORENCIA, bør behandlingen stoppes og nødvendige diagnostiske foranstaltninger igangsættes.

Maligniteter

I de placebo-kontrollerede, kliniske studier var hyppighed af maligniteter blandt de abatacept- og placebo-behandlede patienter henholdsvis 1,2 % og 0,9 % (se pkt. 4.8). Patienter med kendte maligniteter kunne ikke deltage i disse kliniske studier. I carcinogenicitetsstudier med mus viste en stigning i lymfomer og mammatumorer. Den kliniske betydning af denne observation kendes ikke (se pkt. 5.3). Abatacepts potentielle rolle i udviklingen af maligniteter inklusive lymfomer hos mennesker er ukendt. Der er rapporteret om non-melanom hudcancer hos patienter, der får ORENCIA (se pkt. 4.8). Regelmæssig undersøgelse af huden anbefales for alle patienter, men især patienter med risikofaktorer for hudcancer.

Vaccinationer

Patienter, der behandles med ORENCIA, kan vaccineres under behandlingen, dog ikke med levende vacciner. Levende vacciner bør ikke gives samtidig med abatacept eller inden for 3 måneder efter seponering. Lægemidler, der påvirker immunsystemet, inklusive abatacept, kan svække effekten af visse immuniseringer.

Før behandling med ORENCIA påbegyndes, anbefales det at bringe patienter med polyartikulær juvenil idiopatisk arthritis ajour med alle immuniseringer i overensstemmelse med gældende immuniseringsvejledninger (se pkt. 4.5).

Ældre patienter

I alt 404 patienter i aldersgruppen 65 år eller derover, inklusive 67 patienter i aldersgruppen 75 år eller derover, blev behandlet med abatacept i placebo-kontrollerede kliniske studier. Der sås samme effekt i denne patientgruppe som hos yngre patienter. Hyppigheden af alvorlig infektion og malignitet i forhold til placebo blandt abatacept-behandlede patienter over 65 år var højere end den, der sås hos patienter under 65 år. Da der generelt er højere forekomst af infektioner og maligniteter i denne population, bør der udvises forsigtighed ved behandling af ældre patienter (se pkt. 4.8).

Autoimmune processer

Der er teoretiske overvejelser om, hvorvidt behandling med abatacept kan øge risikoen for autoimmune processer hos voksne og børn fx forværring af dissemineret sklerose. I de placebo-kontrollerede studier medførte behandling med abatacept ikke øget antistofdannelse såsom antinukleare og anti-dsDNA-antistoffer sammenlignet med placebo (se pkt. 4.8 og 5.3).

Test af blod-glucose

Parenterale lægemidler, der indeholder maltose kan påvirke aflæsningen i blod-glucoseapparater, der anvender strips med glucosedehydrogenasepyrroloquinolinequinon (GDH-PQQ). GDH-PQQ-baserede glucosemonitoreringssystemer kan reagere på maltosen i ORENCIA, og dette kan medføre en falsk forhøjet blodglucosemåling på infusionsdagen. Patienter med behov for kontrol af blod-glucoseniveauet bør under behandling med ORENCIA tilrådes anden metode, der ikke reagerer på maltose, fx en metode baseret på glucosedehydrogenase-nicotinadenindinucleotid (GDH-NAD), glucoseoxidase eller glucosehexokinase.

Patienter på saltfattig diæt

Dette lægemiddel indeholder 34,5 mg natrium per maksimal dosis af 4 hætteglas (8,625 mg natrium per hætteglas), svarende til 1,7 % af den WHO anbefalede maximale daglige indtagelse af 2 g natrium for en voksen.

Sporbarhed

For at forbedre sporbarheden af biologiske lægemidler skal det administrerede produkts navn og batchnummer tydeligt registreres.

4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion

Kombination med TNF-hæmmere

Der er begrænset erfaring med brug af abatacept i kombination med TNF-hæmmere (se pkt. 5.1). Selvom TNF-hæmmere ikke påvirkede abatacepts clearance i placebo-kontrollerede studier, oplevede den patientgruppe, der fik samtidig behandling med abatacept og TNF-hæmmere, flere infektioner og alvorlige infektioner end de patienter, der fik behandling med TNF-hæmmere alene. Samtidig behandling med abatacept og en TNF-hæmmer frarådes derfor.

Kombination med andre lægemidler

Farmakokinetiske populationsanalyser har ikke påvist, at methotrexat, NSAID eller kortikosteroider har effekt på abatacepts clearance (se pkt. 5.2).

Der er ikke identificeret øget risiko for bivirkninger i forbindelse med brug af abatacept i kombination med sulfasalazin, hydroxychloroquin eller leflunomid.

Kombination med andre lægemidler, der kan påvirke immunsystemet og med vaccinationer

Samtidig administration af abatacept og biologiske immunsuppressive eller immunmodulerende stoffer kan forstærke abatacepts effekt på immunsystemet. Der foreligger ikke tilstrækkelig dokumentation til vurdering af sikkerhed og effekt af abatacept i kombination med anakinra eller rituximab (se pkt. 4.4).

Vaccinationer

Levende vacciner bør ikke gives samtidig med abatacept eller inden for 3 måneder efter seponering. Der foreligger ingen data vedrørende sekundær infektionstransmission fra personer, der får levende vacciner, til patienter, der behandles med abatacept. Lægemidler, der påvirker immunsystemet inklusive abatacept, kan svække effekten af visse immuniseringer (se pkt. 4.4 og 4.6).

Eksplorative studier med henblik på at vurdere abatacepts effekt på antistofresponset efter vaccination af raske forsøgspersoner såvel som på antistofresponset på influenzavaccine og pneumokokvaccine hos patienter med reumatoid arthritis tyder på, at abatacept kan svække effekten af immunresponset,

men ikke i signifikant grad hæmme evnen til at udvikle klinisk signifikant eller positivt immunrespons.

Abatacept blev undersøgt i et åbent studie hos patienter med reumatoid arthritis, der fik den 23-valente pneumokokvaccine. Efter pneumokokvaccination var 62 af de 112 patienter, der blev behandlet med abatacept, i stand til at opbygge et tilstrækkeligt immunrespons på pneumokok-polysaccharid-vaccine med mindst en fordobling i antistoftitre.

Abatacept blev også undersøgt i en åben undersøgelse med patienter med reumatoid arthritis, der blev vaccineret med sæsonbestemt trivalent influenzavaccine. Efter influenzavaccinationen var 73 af de 119 patienter, der blev behandlet med abatacept og ikke havde beskyttende antistofniveauer ved baseline, i stand til at opbygge et tilstrækkeligt immunrespons på trivalent influenzavaccine med mindst en 4-dobbelt stigning i antistoftitre.

4.6 Fertilitet, graviditet og amning

Graviditet og kvinder i den fertile alder

Der foreligger ikke tilstrækkelige data om brug af abatacept hos gravide kvinder. Der er i prækliniske embryo-føtale udviklingsstudier ikke observeret uønskede hændelser ved doser på op til 29 gange den humane dosis på 10 mg/kg, baseret på AUC. Der er i et præ- og postnatale udviklingsstudie hos rotter observeret begrænsede forandringer i immunfunktionen ved en dosis 11 gange højere end den humane dosis på 10 mg/kg, baseret på AUC (se pkt. 5.3).

ORENCIA bør ikke anvendes under graviditet medmindre kvindens kliniske tilstand kræver behandling med abatacept. Kvinder i den fertile alder skal anvende effektiv kontraception under behandling samt op til 14 uger efter sidste dosis af abatacept.

Abatacept kan passere placenta og kan findes i serum hos spædbørn født af kvinder, der er blevet behandlet med abatacept under graviditeten. Derfor kan disse spædbørn have en øget risiko for infektioner. Sikkerheden ved at administrere levende vacciner til spædbørn, der har været eksponeret for abatacept *in utero*, er ikke kendt. Det anbefales ikke at administrere levende vacciner til spædbørn, som har været eksponeret for abatacept *in utero*, i 14 uger efter moderens sidste abatacept-eksponering under graviditeten.

Amning

Abatacept er vist at blive udskilt i rottemælk.

Det vides ikke, om abatacept udskilles i human mælk.

En risiko for nyfødte/spædbørn kan ikke udelukkes.

Amning skal ophøre under behandling med ORENCIA samt i 14 uger efter sidste abatacept-dosis.

Fertilitet

Der er ikke udført formelle studier af abatacepts potentielle effekt på human fertilitet.

Abatacept havde ingen uønskede virkninger på han- og hunrotters fertilitet (se pkt. 5.3).

4.7 Virkning på evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner

Baseret på virkningsmekanismen påvirker abatacept ikke eller kun i ubetydelig grad evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner. Svimmelhed og nedsat synsskarphe d er dog rapporteret som henholdsvis almindeligt og ikke almindeligt forekommende bivirkninger hos patienter, der blev

behandlet med ORENCIA. Patienter, der oplever disse bivirkninger, bør derfor undgå at føre motorkøretøj og betjene maskiner.

4.8 Bivirkninger

Oversigt over sikkerhedsprofilen ved reumatoid arthritis

Abatacept er undersøgt hos patienter med aktiv reumatoid arthritis i placebo-kontrollerede, kliniske studier (2.653 patienter behandlet med abatacept, 1.485 behandlet med placebo).

I placebo-kontrollerede kliniske studier med abatacept indberettes bivirkninger hos 49,4 % af de abatacept-behandlede patienter og hos 45,8 % af de placebobehandlede. De hyppigst indberettede bivirkninger (≥ 5 %) blandt abatacept-behandlede patienter var hovedpine, kvalme og infektioner i de øvre luftveje (herunder sinusitis). Andelen af patienter som seponerede behandling på grund af bivirkninger, var 3,0 % for abatacept-behandlede patienter og 2,0 % for placebobehandlede.

Oversigt over sikkerhedsprofilen ved psoriasisarthritis

Abatacept er blevet undersøgt hos patienter med aktiv psoriasisarthritis i to placebokontrollerede kliniske studier (341 patienter modtog abatacept, 253 patienter modtog placebo) (se pkt. 5.1). Under den 24-ugers placebo-kontrollerede periode i det større PsA-II studie var andelen af patienter med bivirkninger sammenlignelig mellem den abatacept-behandlede og den placebobehandlede gruppe (henholdsvis 15,5 % og 11,4 %). Der var ingen bivirkninger, som forekom hos ≥ 2 % i nogen af behandlingsgrupperne under den 24-ugers placebokontrollerede periode. Den samlede sikkerhedsprofil var sammenlignelig mellem PsA-I og PsA-II studierne og i overensstemmelse med sikkerhedsprofilen ved reumatoid arthritis (Tabel 2).

Bivirkningstabel

Tabel 2 angiver bivirkninger observeret i kliniske undersøgelser og efter markedsføring opdelt i organklasse og hyppighed i følgende kategorier: Meget almindelig ($\geq 1/10$); Almindelig ($\geq 1/100$ til $< 1/10$); Ikke almindelige ($\geq 1/1.000$ til $< 1/100$); Sjælden ($\geq 1/10.000$ til $< 1/1.000$); Meget sjælden ($< 1/10.000$). Inden for hver enkelt frekvensgruppe er bivirkningerne opstillet efter, hvor alvorlige de er. De alvorligste bivirkninger er anført først.

Tabel 2: Bivirkninger

Infektioner og parasitære sygdomme	Meget almindelig	Øvre luftvejsinfektion (inklusive tracheitis, nasopharyngitis og sinusitis)
	Almindelig	Nedre luftvejsinfektion (inklusive bronkitis), urinvejsinfektion, herpesinfektioner (herunder herpes simplex, oral herpes og herpes zoster), pneumoni, influenza
	Ikke almindelig	Tandinfektion, onychomycosis, sepsis, muskuloskeletale infektioner, inficerede bylder på huden, pyelonefritis, rhinitis, ørebetændelse
	Sjælden	Tuberkulose, bakteræmi, mave-tarminfektion, bækkenbetændelse

Benigne, maligne og uspecificerede tumorer (inkl. cyster og polypper)	Ikke almindelig Sjælden	Basalcellekarcinom, hudpapillom Lymfom, maligne lungetumorer, spinocellulært karcinom
Blod og lymfesystem	Ikke almindelig	Trombocytopeni, leukopeni
Immunsystemet	Ikke almindelig	Overfølsomhed
Psykkiske forstyrrelser	Ikke almindelig	Depression, angst, søvnforstyrrelser (herunder insomni)
Nervesystemet	Almindelig Ikke almindelig	Hovedpine, svimmelhed Migræne, paræstesier
Øjne	Ikke almindelig	Konjunktivitis, tørre øjne, nedsat synsskarphed
Øre og labyrint	Ikke almindelig	Vertigo
Hjerte	Ikke almindelig	Palpitationer, takykardi, bradykardi
Vaskulære sygdomme	Almindelig Ikke almindelig	Hypertension, forhøjet blodtryk Hypotension, hedeture, rødmen, vaskulitis, nedsat blodtryk
Luftveje, thorax og mediastinum	Almindelig Ikke almindelig	Hoste Forværret kronisk obstruktiv lungesygdom, bronkospasmer, hiven efter vejret, dyspnø, sammensnøring af struben
Mave-tarmkanalen	Almindelig Ikke almindelig	Abdominalsmerter, diarré, kvalme, dyspepsi, mundsår, aftøs stomatitis, opkastning Gastritis

Lever og galdeveje	Almindelig	Unormal leverfunktionstest (herunder øget transaminase)
Hud og subkutane væv	Almindelig Ikke almindelig	Udslæt (inklusive dermatitis) Øget tendens til blå mærker, tør hud, alopeci, pruritus, urticaria, psoriasis, acne, erythema, hyperhidrose
Knogler, led, muskler og bindevæv	Ikke almindelig	Artralgi, ekstremitetssmerter
Det reproduktive system og mammae	Ikke almindelig	Amenoré, menoragi
Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet	Almindelig Ikke almindelig	Træthed, asteni Influenzalignende sygdom, vægtstigning

Beskrivelse af udvalgte bivirkninger

Infektioner

I de placebo-kontrollerede kliniske studier med abatacept rapporteredes infektioner, der som minimum var muligt relateret til behandling hos 22,7 % af de abatacept-behandlede patienter og hos 20,5 % af de placebobehandlede.

Alvorlige infektioner, der som minimum muligvis var relateret til behandling, rapporteredes hos 1,5 % af de abatacept-behandlede patienter og hos 1,1 % af de placebobehandlede. Typen på alvorlige infektioner var tilsvarende mellem de abatacept- og placebobehandlede grupper (se pkt. 4.4).

Incidensraterne (95 % CI) for alvorlige infektioner var 3,0 (2,3, 3,8) pr. 100 patientår hos abatacept-behandlede patienter og 2,3 (1,5, 3,3) pr. 100 patientår hos placebobehandlede patienter i de dobbeltblinde studier.

I den samlede periode i de kliniske studier blev 7.044 patienter behandlet med abatacept i 20.510 patientår. Incidensraten for alvorlige infektioner var 2,4 pr. 100 patientår, og den årlige incidensrate forblev stabil.

Maligniteter

Der er i placebokontrollerede kliniske studier rapporteret om maligniteter hos 1,2 % (31/2.653) ud af de abatacept-behandlede patienter. For gruppen af placebobehandlede patienter er der tilsvarende rapporter for 0,9 % (14/1.485). Incidensraterne for maligniteter var 1,3 (0,9, 1,9) pr. 100 patientår hos abatacept-behandlede patienter og 1,1 (0,6, 1,9) pr. 100 patientår hos placebobehandlede patienter.

I den samlede periode med 7.044 abatacept-behandlede patienter gennem 21.011 patientår (hvoraf flere end 1.000 blev behandlet med abatacept i mere end 5 år) var incidensraten for malignitet 1,2 (1,1, 1,4) pr. 100 patientår, og de årlige incidensrater forblev stabile.

Den hyppigst rapporterede malignitet i de placebokontrollerede kliniske studier var non-melanom hudkræft: 0,6 (0,3, 1,0) pr. 100 patientår hos abatacept-behandlede patienter og 0,4 (0,1, 0,9) pr.

100 patientår hos placebobehandlede patienter og 0,5 (0,4, 0,6) pr. 100 patientår i den samlede periode.

Den hyppigst rapporterede organcancer i de placebokontrollerede kliniske studier var lungecancer 0,17 (0,05, 0,43) pr. 100 patientår hos abatacept-behandlede patienter, 0 hos placebobehandlede patienter og 0,12 (0,08, 0,17) pr. 100 patientår i den samlede periode. Den hyppigste hæmatologiske malignitet var lymfomer 0,04 (0, 0,24) pr. 100 patientår hos abatacept-behandlede patienter, 0 hos placebobehandlede patienter og 0,06 (0,03, 0,1) pr. 100 patientår i den samlede periode.

Infusionsrelaterede reaktioner

Akutte infusionsrelaterede hændelser (bivirkninger der opstod inden for 1 time efter påbegyndelse af infusionen) i syv samlede intravenøse undersøgelser (hos studie II, III, IV og V se pkt. 5.1) var hyppigere hos de abatacept-behandlede patienter end hos de placebobehandlede (5,2 % for abatacept, 3,7 % for placebo). Den hyppigst rapporterede hændelse med abatacept (1-2 %) var svimmelhed.

Akutte infusionsrelaterede hændelser rapporteret hos > 0,1 % og ≤ 1 % af de patienter, der fik behandling med abatacept, inkluderede kardiopulmonære symptomer, som fx hypotension, blodtryksfald, takykardi, bronchospasme og dyspnø. Andre symptomer inkluderede myalgi, kvalme, erythema, rødmen, urticaria, hypersensitivitet, pruritus, sammensnøring af struben, oppressionsfølelse, kulderystelser, extravasation på infusionsstedet, infusionsstedssmerte, infusionsstedshævelse, infusionsrelateret reaktion og udslæt. De fleste af reaktionerne var milde til moderate.

Forekomsten af anafylaksi forblev sjælden under de dobbeltblinde og den samlede periode. Hypersensitivitet blev rapporteret med hyppigheden ”ikke almindelig”. Andre reaktioner, der kan være forbundet med overfølsomhed over for lægemidlet som hypotension, urticaria og dyspnø, som forekom inden for 24 timer efter infusion med ORENCIA, var ikke almindelige.

Seponering på grund af akut infusionsrelateret reaktion forekom hos 0,3 % af de abatacept-behandlede patienter og hos 0,1 % af de placebobehandlede.

Bivirkninger hos patienter med kronisk obstruktiv lungesygdom (KOL)

I studie IV blev 37 patienter med KOL behandlet med intravenøs abatacept, og 17 med placebo. KOL-patienter behandlet med abatacept udviklede hyppigere bivirkninger end dem, der blev behandlet med placebo (henholdsvis 51,4 % og 47,1 %). Respiratoriske forstyrrelser forekom oftere hos abatacept-behandlede patienter end placebobehandlede (henholdsvis 10,8 % og 5,9 %). Disse omfattede KOL-exacerbation og dyspnø. En større procentdel af de abatacept-behandlede end de placebobehandlede patienter med KOL udviklede alvorlig bivirkning (5,4 % vs 0 %), inklusive KOL-exacerbation (1 ud af 37 patienter [2,7 %]) og bronkitis (1 ud af 37 patienter [2,7 %]).

Autoimmune processer

Abataceptbehandling medførte ikke øget dannelse af autoantistoffer dvs. antinukleære og anti-dsDNA-antistoffer, sammenlignet med placebo.

Incidensraten for autoimmune sygdomme hos abatacept-behandlede patienter under den dobbeltblinde periode var 8,8 (7,6, 10,1) pr. 100 personår og var hos placebobehandlede patienter 9,6 (7,9, 11,5) pr. personår. Incidensraten hos abatacept-behandlede patienter var 3,8 pr. 100 personår i den samlede periode. De hyppigst rapporterede autoimmune lidelser udover den indikation, der blev undersøgt i den samlede periode var psoriasis, gigtknuder og Sjögrens syndrom.

Immunogenicitet

Antistoffer rettet mod abataceptmolekylet blev vurderet ved ELISA-analyse hos 3.985 patienter med reumatoid arthritis, der blev behandlet med abatacept i op til 8 år. 187 ud af 3.877 patienter (4,8 %) udviklede antistoffer mod abatacept under behandlingen. Blandt patienter, der blev vurderet for antistoffer efter seponering af abatacept (> 42 dage efter sidste dosis), var 103 ud af 1.888 (5,5 %) seropositive.

Prøver med bekræftet bindingsaktivitet til CTLA-4 blev vurderet for tilstedeværelse af neutraliserende antistoffer. 22 ud af 48 evaluérbare patienter havde signifikant neutraliserende aktivitet. Den potentielle kliniske relevans af dannelsen af neutraliserende antistoffer er ukendt.

Generelt sås ingen umiddelbar korrelation mellem udvikling af antistoffer og klinisk respons eller bivirkninger. Antallet af patienter der udviklede antistoffer var imidlertid for begrænset til, at vurderingen er definitiv. Analyser af immunogenicitet er produkt-specifikke, og derfor er sammenligning med antistof-tal for andre produkter ikke hensigtsmæssig.

Sikkerhedsoplysninger relateret til den farmakologiske klasse

Abatacept er den første, selektive co-stimulerende modulator. Oplysninger vedrørende relativ sikkerhed i et klinisk studie *versus* infliximab opsummeres i pkt. 5.1.

Pædiatrisk population

Abatacept er blevet undersøgt hos patienter med pJIA i to kliniske studier (pJIA s.c.-studiet og pJIA IV-studiet). pJIA s.c.-studiet inkluderede 46 patienter i aldersgruppen 2-5 år og 173 patienter i aldersgruppen 6-17 år. pJIA IV-studiet inkluderede 190 patienter i aldersgruppen 6-17 år. Under den første 4 måneders åbne periode svarede den overordnede sikkerhedsprofil for de 409 pJIA patienter til den, der var observeret hos RA-populationen, med de følgende undtagelser hos pJIA-patienterne:

- Almindelige bivirkninger: pyreksi
- Ikke almindelige bivirkninger: hæmaturi, otitis (media og externa).

Beskrivelse af udvalgte bivirkninger

Infektioner

Infektioner var de hyppigst indrapporterede bivirkninger hos patienter med pJIA. Infektionstyperne var i overensstemmelse med de infektionstyper, der almindeligvis ses hos ambulante pædiatriske patienter. Under den første 4 måneders behandlingsperiode med intravenøs og subkutan abatacept hos 409 patienter med pJIA, var de mest almindelige bivirkninger nasofaryngit (3,7 % af patienterne) og øvre luftvejsinfektion (2,9 % af patienterne). To alvorlige infektioner (varicella og sepsis) blev rapporteret under den initiale 4 måneders behandling med abatacept.

Infusionsrelaterede reaktioner

Af de 190 patienter med pJIA, der blev behandlet med intravenøs ORENCIA, afbrød én (0,5 %) patient behandlingen på grund af ikke-konsekutive infusionsrelaterede reaktioner i form af bronkospasme og urticaria. I perioderne A, B og C forekom akutte infusionsrelaterede reaktioner med en hyppighed på henholdsvis 4 %, 2 % og 4 % og det var den samme type reaktioner, som blev rapporteret hos voksne.

Immunogenicitet

Antistoffer rettet mod hele abatacept-molekylet eller mod CTLA-4 delen af abatacept blev vurderet ved ELISA-metoden hos patienter med pJIA efter gentagen behandling med intravenøs ORENCIA. Det seropositive niveau, mens patienterne fik behandling med abatacept, var 0,5 % (1/189) i periode A; 13,0 % (7/14) i periode B; og 12,8 % (19/148) i periode C. Hos patienter i periode B, som blev randomiseret til placebo (og derfor taget ud af behandling i op til 6 måneder), var det seropositive niveau 40,7 % (22/54). Anti-abatacept-antistoffer var generelt forbigående og af lav titer. Fravær af samtidig methotrexat (MTX) syntes ikke at være forbundet med et højere seropositivt niveau hos placebomodtagerne i periode B. Tilstedeværelsen af antistoffer var ikke forbundet med bivirkninger eller infusionsreaktioner, eller med ændring i virkning eller serum-abataceptkoncentrationer. Af de 54 patienter, hvor behandlingen med ORENCIA blev seponeret i op til 6 måneder i den dobbeltblinde periode fik ingen en infusionsreaktion ved genoptagelse af behandlingen med ORENCIA.

Langvarig forlængelsesperiode

Under forlængelsesperioden af pJIA-studierne (20 måneder i pJIA s.c.-studiet og 5 år i pJIA IV-studiet), var sikkerhedsprofilen hos pJIA patienterne i alderen 6-17 år sammenlignelig med den set hos voksne patienter. Én patient blev diagnosticeret med multipel sklerose under forlængelsesperioden af pJIA IV-studiet. Én alvorlig bivirkning, infektion (bylder på ekstremitet), blev indberettet i aldersgruppen 2-5 år i løbet af forlængelsesperioden på 20 måneder i pJIA s.c.-studiet.

Langtidssikkerhedsdata i aldersgruppen 2-5 år med pJIA var begrænset, men den eksisterende dokumentation afslørede ikke nogle nye sikkerhedsmæssige bekymringer hos denne yngre pædiatriske population. Under den 24 måneder lange kumulative periode i pJIA s.c.-studiet (den kortvarige periode på 4 måneder plus forlængelsesperioden på 20 måneder) blev der indberettet en højere hyppighed af infektioner i aldersgruppen 2-5 år (87,0 %) sammenlignet med den der blev indberettet i aldersgruppen 6-17 år (68,2 %). Dette skyldtes først og fremmest ikke-alvorlige infektioner i de øvre luftveje i aldersgruppen 2-5 år.

Indberetning af formodede bivirkninger

Når lægemidlet er godkendt, er indberetning af formodede bivirkninger vigtig. Det muliggør løbende overvågning af benefit/risk-forholdet for lægemidlet. Læger og sundhedspersonale anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger via [det nationale rapporteringssystem anført i Appendiks V](#).

4.9 Overdosering

Der er administreret doser på op til 50 mg/kg uden åbenlys toksisk effekt. I tilfælde af overdosis anbefales det at overvåge patienten for eventuelle tegn og symptomer på bivirkninger og at klargøre relevant symptomatisk behandling.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER

5.1 Farmakodynamiske egenskaber

Farmakoterapeutisk klassifikation: Immunsuppressiva, selektive immunsuppressiva, ATC-kode: L04AA24

Abatacept er et fusionsprotein bestående af det ekstracellulære domæne af humant cytotoxisk T-lymfocyt-associeret antigen 4 (CTLA-4) forbundet med en modificeret Fc-del af humant immunglobulin G1 (IgG1). Abatacept fremstilles ved rekombinant DNA-teknologi i OHC-celler (Chinese hamster ovarian cells).

Virkningsmekanisme

Abatacept modulerer selektivt et primært co-stimulerende signal, der er nødvendigt for fuld aktivering af de T-lymfocytter, hvor CD28-receptoren er til stede. Fuld aktivering af T-lymfocytter kræver 2 signaler fra celler med antigener: genkendelse af et specifikt antigen af en T-celle receptor (signal 1) og et andet co-stimulatorisk signal. Et væsentligt co-stimulatorisk led involverer binding af CD80- og CD86-molekyler på overfladen af celler med antigener for CD28-receptoren på T-lymfocytter (signal 2). Abatacept hæmmer selektivt denne co-stimulation ved specifikt at bindes til CD80 og CD86. Studier indikerer, at det naive T-lymfocytrespons påvirkes mere af abatacept end memory T-lymfocytrespons.

In vitro-studier og dyremodeller har vist, at abatacept modulerer det T-lymfocytafhængige antistofrespons og inflammation. *In vitro* svækker abatacept human T-lymfocytaktivering målt ved nedsat proliferation og cytokinproduktion. Abatacept hæmmer antigenspecifik dannelse af TNF α , interferon- γ og interleukin-2 fra T-lymfocytter.

Farmakodynamisk virkning

Med abatacept sås der dosisafhængige fald i serumniveauer af opløselig interleukin-2-receptor, en markør for T-lymfocytaktivering; serum interleukin-6 (et produkt af aktiverede synovia-makrofager og fibroblast-lignende synoviocytter i reumatoid arthritis); reumatoid faktor (et autoantistof dannet af plasmaceller) samt C-reaktivt protein (en akutfase-reaktant for inflammation). Derudover faldt serumniveauer af matrix metalloproteinase-3, som inducerer nedbrydning af brusk og remodellering af væv. Der sås ligeledes fald i serum-TNF α .

Klinisk virkning og sikkerhed hos voksne med reumatoid arthritis

Effekt og sikkerhed af intravenøs abatacept er undersøgt i randomiserede, dobbeltblinde, placebo-kontrollerede kliniske studier med voksne patienter med aktiv reumatoid arthritis diagnosticeret i overensstemmelse med ACR-kriterier (*American College of Rheumatology*). I studie I, II, III, V og VI skulle patienterne have mindst 12 ømme og 10 hævede led ved randomisering. I studie IV krævedes ikke et specifikt antal ømme eller hævede led.

I studie I, II og V sammenlignedes effekt og sikkerhed af abatacept med placebo hos patienter, der havde utilstrækkeligt respons på methotrexat, og som fortsatte med stabil methotrexatdosis. Derudover undersøgte studie V sikkerhed og effekt af abatacept eller infliximab i forhold til placebo. Studie III vurderede effekt og sikkerhed af abatacept hos patienter med utilstrækkeligt respons på en TNF-hæmmer, hvor TNF-hæmmeren seponeredes inden randomisering; andre DMARDs var tilladt. Studie IV vurderede primært sikkerhed hos patienter med aktiv reumatoid arthritis med behov for yderligere intervention på trods af aktuell behandling med non-biologisk og/eller biologisk DMARD; alle DMARDs anvendt ved inklusion blev fortsat. I studie VI blev virkningen og sikkerheden af abatacept vurderet hos methotrexat-naive, reumatoidfaktor (RF)- og / eller cyklisk citrullineret peptid-antistof 2 (Anti-CCP2)-positive patienter med tidlig, erosiv reumatoid arthritis (≤ 2 år sygdomsvarighed), som blev randomiseret til at få abatacept plus methotrexat eller methotrexat plus placebo. Studie SC-II undersøgte effekt og sikkerhedsprofil for abatacept og adalimumab. Begge præparater blev administreret subkutant uden en intravenøs initialdosis og sammen med methotrexat til patienter med moderat til svær, aktiv reumatoid arthritis som havde utilstrækkeligt respons på tidligere behandling med methotrexat. I studie SC-III blev abatacept subkutant i kombination med methotrexat (MTX) og abatacept-monoterapi sammenlignet med MTX-monoterapi med hensyn til induktion af remission efter 12 måneders behandling, samt mulig opretholdelse af lægemiddelfri remission efter komplet seponering af alle lægemidler, hos voksne MTX-naive patienter med højaktiv, tidlig reumatoid arthritis (gennemsnitlig DAS28-CRP på 5,4; gennemsnitlig symptomvarighed mindre end 6,7 måneder) med faktorer, der indikerer en dårlig prognose, og hurtigt progredierende sygdom (f.eks. Anti-citrullinerede protein-antistoffer [ACPA+] målt ved anti-CCP2-analyse og/eller RF-positivitet og/eller lederosioner ved baseline).

Patienterne i studie I randomiseredes til abatacept 2 eller 10 mg/kg eller placebo i 12 måneder. Patienterne i studie II, III IV og VI randomiseredes til fast dosis abatacept, ca. 10 mg/kg, eller placebo i 12 (studie II, IV og VI) eller 6 måneder (studie III). Abataceptdosis var 500 mg for patienter, der vejede mindre end 60 kg, 750 mg for patienter, der vejede 60-100 kg, og 1.000 mg for patienter, der vejede mere end 100 kg. Patienterne i studie V randomiseredes til samme faste abataceptdosis eller 3 mg/kg infliximab eller placebo i 6 måneder. Studie V fortsatte i yderligere 6 måneder med kun abatacept- og infliximabgruppen.

Studie I, II, III, IV, V, VI, SC-II og SC-III evaluerede henholdsvis 339, 638, 389, 1.441, 431, 509, 646 og 351 voksne patienter.

Klinisk respons

ACR-respons

Tabel 3 angiver procentdelene af de abatacept-behandlede patienter, der opnåede ACR 20-, 50- og 70-respons i studie II (patienter med utilstrækkeligt respons på methotrexat), studie III (patienter med utilstrækkeligt respons på TNF-hæmmere) og studie VI (methotrexat-naive patienter).

Hos abatacept-behandlede patienter i studie II og III sås en statistisk signifikant forbedring i ACR 20-respons versus placebo efter administration af første dosis (dag 15), og denne forbedring forblev signifikant igennem hele studiet. I studie VI observeredes en statistisk signifikant forbedring i ACR 20-respons hos abatacept plus methotrexat-behandlede patienter versus methotrexat plus placebo-behandlede patienter på dag 29, og forbedringen blev opretholdt gennem hele studiet. I studie II udviklede 43 % af de patienter, som ikke opnåede et ACR 20-respons efter 6 måneder, ACR 20-respons efter 12 måneder.

Tabel 3: Klinisk respons i kontrollerede studier

	Procentdel af patienter					
	MTX-naive		Utilstrækkeligt respons på MTX		Utilstrækkeligt respons på TNF-hæmmer	
	Studie VI		Studie II		Studie III	
Respons- incidens	Abatacept ^a +MTX n = 256	Placebo +MTX n = 253	Abatacept ^a +MTX n = 424	Placebo +MTX n = 214	Abatacept ^a +DMARDs ^b n = 256	Placebo +DMARDs ^b n = 133
ACR 20						
Dag 15	24 %	18 %	23 %*	14 %	18 %**	5 %
Måned 3	64 % ^{††}	53 %	62 %***	37 %	46 %***	18 %
Måned 6	75 % [†]	62 %	68 %***	40 %	50 %***	20 %
Måned 12	76 % [‡]	62 %	73 %***	40 %	NA ^d	NA ^d
ACR 50						
Måned 3	40 % [‡]	23 %	32 %***	8 %	18 %**	6 %
Måned 6	53 % [‡]	38 %	40 %***	17 %	20 %***	4 %
Måned 12	57 % [‡]	42 %	48 %***	18 %	NA ^d	NA ^d
ACR 70						
Måned 3	19 % [†]	10 %	13 %***	3 %	6 % ^{††}	1 %
Måned 6	32 % [†]	20 %	20 %***	7 %	10 %**	2 %
Måned 12	43 % [‡]	27 %	29 %***	6 %	NA ^d	NA ^d
Primær klinisk respons^c	27 % [‡]	12 %	14 %***	2 %	NA ^d	NA ^d
DAS28-CRP remission^e						
Måned 6	28 % [‡]	15 %	NA	NA	NA	NA
Måned 12	41 % [‡]	23 %	NA	NA	NA	NA

* p < 0,05, abatacept vs placebo.

** p < 0,01, abatacept vs placebo.

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

† p < 0,01, abatacept plus MTX vs MTX plus placebo

‡ p < 0,001, abatacept plus MTX vs MTX plus placebo

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

^a Fast dosis, ca. 10 mg/kg (se pkt 4.2).

^b Samtidig DMARD dækker en eller flere af følgende: methotrexat, chloroquin/hydroxychloroquin, sulfasalazin, leflunomid, azathioprin, guld og anakinra.

^c Større klinisk respons defineres som opnåelse af ACR 70-respons over en 6-måneders periode.

^d Efter 6 måneder fik patienterne mulighed for at indgå i et åbent studie.

^e DAS28-CRP-remission defineres som en DAS28-CRP score < 2,6

I den åbne forlængelse af studie I, II, III og VI sås varige og blivende ACR 20-, 50- og 70-respons gennem henholdsvis 7 år, 5 år, 5 år og 2 år ved abataceptbehandling. I studie I blev ACR-responset vurderet efter 7 år hos 43 patienter; heraf opnåede 72 % ACR 20-respons, 58 % opnåede ACR 50-respons og 44 % opnåede ACR 70-respons. I studie II blev ACR-responset vurderet efter 5 år hos 270 patienter; heraf opnåede 84 % ACR 20-respons, 61 % opnåede ACR 50-respons, og 40 % opnåede ACR 70-respons. I studie III blev ACR-responset vurderet efter 5 år hos 91 patienter; heraf opnåede 74 % ACR 20-respons, 51 % opnåede ACR 50-respons, og 23 % opnåede ACR 70-respons. I studie VI blev ACR-responset vurderet efter 2 år hos 232 patienter; heraf opnåede 85 % ACR 20-respons, 74 % opnåede ACR 50-respons, og 54 % opnåede ACR 70-respons.

Der er set større forbedringer med abatacept end med placebo i andre målinger af sygdomsaktivitet af reumatoid arthritis, som ikke er inkluderet i ACR-responskriterierne fx morgenstivhed.

DAS28-respons

Sygdomsaktivitet blev også vurderet ved DAS28 (*Disease Activity Score 28*). Der var signifikant forbedring af DAS i studie II, III, V og VI sammenlignet med placebo eller komparator.

I studie VI, som kun omfattede voksne, opnåede en væsentligt større andel af patienterne i abatacept plus methotrexat-gruppen (41 %) DAS28 (CRP)-defineret remission (score < 2,6) *versus* methotrexat plus placebo-gruppen (23 %) ved år 1. Responset ved år 1 i abatacept-gruppen blev opretholdt gennem år 2.

I et substudie til studie VI blev patienter, som havde opnået remission ved år 2 (DAS 28 ESR < 2,6) og efter mindst 1 års behandling med abatacept i studie VI, fundet egnet til at indgå i et substudie. I substudiet blev 108 personer randomiseret 1:1 på dobbeltblind vis til at få abatacept i doser på ca. 10 mg/kg (ABA 10) eller 5 mg/kg (ABA 5). Efter 1 års behandling blev fastholdelse af remission vurderet ud fra sygdomsrelaps. Den observerede tid til og antallet af patienter med sygdomsrelaps var ens i de to grupper.

Studie V: abatacept eller infliximab versus placebo

Der er gennemført et randomiseret dobbeltblindt studie med henblik på at vurdere sikkerhed og effekt af abatacept eller infliximab versus placebo hos patienter med utilstrækkeligt respons på methotrexat (studie V). Det primære endepunkt var gennemsnitlig ændring i sygdomsaktivitet hos abatacept-behandlede patienter sammenlignet med placebo-behandlede ved 6 måneder med en efterfølgende dobbeltblind vurdering af sikkerhed og effekt af abatacept og infliximab ved 12 måneder. Der sås større forbedring i DAS28 ($p < 0,001$) med abatacept og med infliximab sammenlignet med placebo ved 6 måneder i den placebokontrollerede del af studiet. Resultaterne for abatacept og infliximab var ensartede. ACR-respons i studie V var konsistent med hensyn til DAS28-scoren. Der blev observeret yderligere forbedring efter 12 måneders behandling med abatacept. Ved 6 måneder var hyppigheden af bivirkninger i form af infektioner henholdsvis 48,1 % (75), 52,1 % (86) og 51,8 % (57) og hyppigheden af alvorlige bivirkninger var henholdsvis 1,3 % (2), 4,2 % (7) og 2,7 % (3) for abataceptgruppen, infliximabgruppen og placebogruppen. Ved 12 måneder var hyppigheden af bivirkninger, i form af infektioner, henholdsvis 59,6 % (93) og 68,5 % (113) og hyppigheden af alvorlige bivirkninger var henholdsvis 1,9 % (3) og 8,5 % (14) for abataceptgruppen og infliximabgruppen. Den åbne periode af studiet gav en vurdering af abatacepts muligheder for at opretholde effekt hos forsøgspersoner, som oprindeligt var randomiseret til abatacept, samt effektrespons hos de forsøgspersoner, der blev skiftet til abatacept efter behandling med infliximab. Reduktionen i den gennemsnitlige DAS28-score fra *baseline* på dag 365 (-3,06) blev opretholdt til dag 729 (-3,34) hos de patienter, der fortsatte med abatacept. Hos de patienter, der oprindeligt fik infliximab og derefter skiftede til abatacept, var reduktionen i den gennemsnitlige DAS28-score fra *baseline* 3,29 på dag 729 og 2,48 på dag 365.

Studie SC-II: abatacept versus adalimumab

Et randomiseret, enkelt (investigator)-blindet, non-inferioritetsstudie blev udført med henblik på at vurdere sikkerhedsprofil og effekt ved ugentlig subkutan (s.c.) administration af abatacept administreret uden en intravenøs (i.v.) initialdosis versus adalimumab administreret subkutan

hveranden uge. Begge behandlinger blev administreret sammen med methotrexat (MTX) til patienter, der havde utilstrækkeligt respons på tidligere behandling med methotrexat (studie SC-II). Det primære endepunkt viste non-inferioritet (prædefineret margen på 12 %) for ACR-20-respons efter 12 måneders behandling, 64,8 % (206/318) for abatacept-s.c.-gruppen og 63,4 % (208/328) for adalimumab-s.c.-gruppen; behandlingsforskel 1,8 % [95 % konfidensinterval (CI): 5,6; 9,2], med sammenlignelige responser i løbet af 24-måneders-perioden. De respektive værdier for ACR-20 ved 24 måneder var 59,7 % (190/318) for abatacept s.c.-gruppen og 60,1 % (197/328) for adalimumab s.c.-gruppen. De respektive værdier for ACR-50 og ACR-70 ved 12 måneder og 24 måneder var konsistente og sammenlignelige for abatacept og adalimumab. Ved 24 måneder var de gennemsnitlige, korrigerede ændringer (standardfejl, SE) fra *baseline* i DAS28-CRP henholdsvis -2,35 (SE 0,08) [95 % CI: 2,51; -2,19] og -2,33 (SE 0,08) [95 % CI: 2,50, -2,17] i s.c.-abatacept-gruppen og s.c.-adalimumab-gruppen, med sammenlignelige ændringer over tid. Ved 24 måneder nåede 50,6 % (127/251) [95 % CI: 44,4, 56,8] af patienterne i abatacept-gruppen og 53,3 % (130/244) [95 % CI: 47,0, 59,5] af patienterne i adalimumab-gruppen DAS 28 < 2,6. Forbedring i forhold til *baseline* målt ved HAQ-DI ved 24 måneder og over tid var også sammenlignelige mellem abatacept s.c. og adalimumab s.c.

Vurdering af sikkerhed og strukturel skade blev udført ved år et og to. Den overordnede sikkerhedsprofil for så vidt angår bivirkninger var sammenlignelig i de to grupper i løbet af 24-måneders-perioden. Efter 24 måneder blev der rapporteret om bivirkninger hos 41,5 % (132/318) og 50 % (164/328) af patienterne, der blev behandlet med abatacept og adalimumab. Der blev rapporteret om alvorlige bivirkninger hos 3,5 % (11/318) og 6,1 % (20/328) i de respektive grupper. Ved 24 måneder havde 20,8 % (66/318) af patienterne i abatacept-gruppen og 25,3 % (83/328) af patienterne i adalimumab-gruppen seponeret behandlingen.

I SC-II blev der rapporteret om alvorlige infektioner hos 3,8 % (12/318) af de patienter, som blev behandlet ugentligt med abatacept s.c., hvoraf ingen medførte seponering, og hos 5,8 % (19/328) af de patienter, der blev behandlet med adalimumab s.c. hver anden uge, hvilket medførte seponering hos 9 i løbet af 24-måneders-perioden.

Hypigheden af lokale reaktioner ved injektionsstedet var 3,8 % (12/318) og 9,1 % (30/328) ved 12 måneder ($p=0,006$) og 4,1 % (13/318) og 10,4 % (34/328) ved 24 måneder for henholdsvis abatacept s.c. og adalimumab s.c. I løbet af den 2-årige studieperiode rapporterede 3,8 % (12/318) og 1,5 % (5/328) af patienterne, som blev behandlet med henholdsvis abatacept s.c. og adalimumab s.c., om autoimmune lidelser af let til moderat sværhedsgrad (f.eks. psoriasis, Raynauds syndrom, erythema nodosum).

Studie SC-III: Induktion af remission hos methotrexat-naive RA-patienter

Et randomiseret og dobbeltblindt studie undersøgte abatacept s.c. i kombination med methotrexat (abatacept + MTX), abatacept s.c.-monoterapi eller methotrexat-monoterapi (MTX-gruppe) med hensyn til induktion af remission efter 12 måneders behandling, samt opretholdelse af lægemiddelfri remission efter seponering af alle lægemidler hos MTX-naive voksne patienter med højaktiv, tidlig reumatoid arthritis med faktorer, der indikerer en dårlig prognose. Komplet seponering af lægemidler medførte tab af remission (tilbagevenden til sygdomsaktivitet) i alle tre behandlingsarme (abatacept med methotrexat, abatacept og methotrexat alene) hos størstedelen af patienterne (Tabel 4).

Tabel 4: Remissionsrater ved afslutning af behandling og seponeringsfasen i studie SC-III

Antal patienter	Abatacept s.c.+ MTX n = 119	MTX n = 116	Abatacept s.c. n = 116
Andel af randomiserede patienter, hvor remission er induceret efter 12 måneders behandling			
DAS28-Remission ^a	60,9 %	45,2 %	42,5 %
Odds ratio (95 % CI) versus MTX	2,01 (1,18; 3,43)	N/A	0,92 (0,55; 1,57)
P-værdi	0,010	N/A	N/A
SDAI klinisk remission ^b	42,0 %	25,0 %	29,3 %
Estimat for forskel (95 % CI) versus MTX	17,02 (4,30; 29,73)	N/A	4,31 (-7,98; 16,61)
Boolean klinisk remission	37,0 %	22,4 %	26,7 %
Estimat for forskel (95 % CI) versus MTX	14,56 (2,19; 26,94)	N/A	4,31 (-7,62; 16,24)
Forholdet mellem randomiserede patienter i remission ved 12 måneder og ved 18 måneder (6 måneders komplet lægemiddelseponering)			
DAS28-remission ^a	14,8 %	7,8 %	12,4 %
Odds Ratio (95 % CI) versus MTX	2,51 (1,02; 6,18)	N/A	2,04 (0,81; 5,14)
P-værdi	0,045	N/A	N/A

^a DAS28-defineret remission (DAS28-CRP <2,6)

^b SDAI-kriterium (SDAI ≤ 3,3)

I SC-III var sikkerhedsprofilen i de tre behandlingsgrupper (abatacept + MTX, abatacept-monoterapi, MTX-gruppen) generelt sammenlignelig. I løbet af den 12 måneder lange behandlingsperiode blev der rapporteret bivirkninger hos henholdsvis 44,5 % (53/119), 41,4 % (48/116) og 44,0 % (51/116) og alvorlige bivirkninger hos 2,5 % (3/119), 2,6 % (3/116) og 0,9 % (1/116) af patienterne i de tre behandlingsgrupper. Alvorlige infektioner blev rapporteret hos 0,8 % (1/119), 3,4 % (4/116) og 0 % (0/116) af patienterne.

Radiografisk respons

Studie II og VI vurderede strukturel ledskaede radiografisk over en periode på 2 år. Resultaterne blev målt ved Genant-modificeret TSS (Total Sharp Score) og dets komponenter, erosionscore og JSN-score (joint space narrowing).

I studie II var middel-TSS ved *baseline* 31,7 hos de abatacept-behandlede patienter og 33,4 hos de placebobehandlede patienter. Abatacept/methotrexat reducerede efter 12 måneders behandling progressionshastigheden af strukturel skade sammenlignet med placebo/methotrexat, vist i Tabel 5. Progressionshastigheden af strukturel skade var signifikant mindre det andet år sammenlignet med det første år hos patienter, som var randomiseret til abatacept ($p < 0,0001$). Forsøgspersoner, som deltog i den lange forlængelse efter 1 års dobbeltblind behandling, fik alle abatacept og radiografisk progression blev undersøgt gennem 5 år. Data blev analyseret i en "som observeret" analyse ved brug af gennemsnitlig ændring i samlet score fra det foregående årlige besøg. Den gennemsnitlige ændring var 0,41 og 0,74 fra år 1 til år 2 ($n = 290, 130$), 0,37 og 0,68 fra år 2 til år 3 ($n = 293, 130$), 0,34 og 0,43 fra år 3 til år 4 ($n = 290, 128$), og ændringen var 0,26 og 0,29 ($n = 233, 114$) fra år 4 til år 5 for patienter, som oprindeligt var randomiseret til henholdsvis abatacept plus MTX og placebo plus MTX.

Tabel 5: Gennemsnitlige radiografiske forandringer over 12 måneder i studie II

Parameter	Abatacept/MTX n = 391	Placebo/MTX N = 195	P-værdi ^a
TS-score	1,21	2,32	0,012
Erosionsscore	0,63	1,14	0,029
JSN-score	0,58	1,18	0,009

^a Baseret på non-parametrisk analyse.

I studie VI var den gennemsnitlige ændring i TSS efter 12 måneder signifikant lavere hos patienter behandlet med abatacept plus methotrexat sammenlignet med patienter behandlet med methotrexat plus placebo. Efter 12 måneder udviste 61 % (148/242) af patienterne behandlet med abatacept plus methotrexat og 53 % (128/242) af patienterne behandlet med methotrexat plus placebo ingen progression (TSS ≤ 0). Progression af strukturel skade var lavere hos patienter, der kontinuerligt fik abatacept plus methotrexat-behandling (i 24 måneder), sammenlignet med patienter, der oprindeligt fik methotrexat plus placebo (i 12 måneder), og som blev skiftet til abatacept plus methotrexat i de næste 12 måneder. Blandt de patienter, der blev inkluderet i den 12-måneders åbne periode, havde 59 % (125/213) af de patienter, som kontinuerligt fik abatacept plus methotrexat-behandling og 48 % (92/192) af de patienter, som oprindeligt fik methotrexat og skiftede til kombination med abatacept, ingen progression.

I studie SC-III vurderedes strukturel ledskaede ved MR-scanning. I abatacept + MTX-gruppen sås mindre progression i strukturel ledskaede sammenlignet med MTX-gruppen, udtrykt som gennemsnitlig behandlingsforskel i abatacept + MTX-gruppen *versus* MTX-gruppen (Tabel 6).

Tabel 6: Strukturel og inflammatorisk skade vurderet ved MR-scanning i studie SC-III

Gennemsnitlig behandlingsforskel mellem abatacept s.c.+MTX *versus* MTX ved 12 måneder (95 % CI)*

Erosionsscore ved MR-scanning	-1,22 (-2,20; -0,25)
Osteitis/knogleødem-score ved MR-scanning	-1,43 (-2,68; -0,18)
Synovitisscore ved MR-scanning	-1,60 (-2,42; -0,78)

* n = 119 for abatacept s.c. + MTX; n = 116 for MTX

Ændring i fysisk funktion

Forbedring i fysisk funktion blev målt ved HAQ-DI (Health Assessment Questionnaire Disability Index) i studie II, III, IV, V og VI samt et modificeret HAQ-DI i studie I. Resultater fra studie II, III og VI angives i Tabel 7.

Tabel 7. Forbedring i fysisk funktion i kontrollerede studier

HAQ ^c Handicapindex	Methotrexat-naive		Utilstrækkeligt respons på methotrexat		Utilstrækkeligt respons på TNF-hæmmer	
	Studie VI		Studie II		Studie III	
	Abatacept ^a +MTX	Placebo +MTX	Abatacept ^a +MTX	Placebo +MTX	Abatacept ^a +DMARDs ^b	Placebo +DMARDs ^b
<i>Baseline</i> (gennemsnit)	1,7 (n=254)	1,7 (n=251)	1,69 (n=422)	1,69 (n=212)	1,83 (n=249)	1,82 (n=130)
Gennemsnitlig forbedring fra <i>baseline</i>						
Måned 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)
Måned 12	0,96 (n=254)	0,76 (n=251)	0,66*** (n=422)	0,37 (n=212)	NA ^e	NA ^e
Andel af patienter med en klinisk signifikant forbedring ^d						
Måned 6	72 % [†]	63 %	61 %***	45 %	47 %***	23 %
Måned 12	72 % [†]	62 %	64 %***	39 %	NA ^e	NA ^e

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

† p < 0,5, abatacept plus MTX vs MTX plus placebo.

^a Fast dosis, ca. 10 mg/kg (se pkt 4.2).

^b Samtidig DMARD dækker en eller flere af følgende: methotrexat, chloroquin/hydroxychloroquin, sulfasalazin, leflunomid, azathioprin, guld og anakinra.

^c HAQ; 0 = bedst, 3 = værst; 20 spørgsmål; 8 kategorier: påklædning og soignering, stå op, spise, gå, hygiejne, nå, gribe og aktiviteter.

^d Reduktion i HAQ-DI på ≥ 0,3 enheder fra *baseline*.

^e Efter 6 måneder fik patienterne mulighed for at indgå i et åbent studie.

I studie II opretholdt 88 % af de patienter, der havde klinisk betydningsfuld forbedring ved måned 12, respons ved måned 18, og 85 % opretholdt respons ved måned 24. I de åbneperioder i studie I, II, III og VI var forbedring i fysisk funktion opretholdt gennem henholdsvis 7 år, 5 år, 5 år og 2 år.

I studie SC-III var andelen af forsøgspersoner med HAQ-respons – et udtryk for klinisk signifikant forbedring af fysisk funktion (reduktion i HAQ-DI-score på ≥ 0,3 i forhold til *baseline*) – større i abatacept+ MTX-gruppen *versus* MTX-gruppen ved måned 12 (henholdsvis 65,5 % *versus* 44,0 %; behandlingsforskel *versus* MTX-gruppen på 21,6 % [95 % CI: 8,3; 34,9]).

Helbredsrelaterede endepunkter og livskvalitet

Helbredsrelateret livskvalitet blev vurderet ved SF-36-spørgeskemaet ved 6 måneder i studie I, II og III og ved 12 måneder i studie I og II. I disse studier sås klinisk og statistisk signifikant forbedring i abataceptgruppen sammenlignet med placebogruppen inden for alle 8 domæner i SF-36 (4 fysiske domæner: fysisk funktion, fysisk betingede begrænsninger, fysiske smerter, alment helbred; og 4 psykiske domæner: energi, sociale aktiviteter, psykisk betingede begrænsninger, psykisk velbefindende), såvel som i den fysiske totalscore (PCS) og den psykiske totalscore (MCS). I studie VI observeredes en forbedring efter 12 måneder i abatacept plus methotrexat-gruppen

sammenlignet med methotrexat plus placebo-gruppen i både PCS og MCS, og forbedringen blev opretholdt gennem 2 år.

Studie VII: Sikkerhed ved abatacept hos patienter med eller uden udvaskning af tidligere TNF-hæmmer

En undersøgelse af åben abatacept på en baggrund af ikke-biologiske DMARDs blev gennemført hos patienter med aktiv reumatoid arthritis, som havde utilstrækkeligt respons på tidligere (udvaskning i mindst 2 måneder; n = 449) eller aktuel (ingen udvaskningsperiode; n = 597) behandling med TNF-hæmmer (studie VII). Det primære resultat, forekomst af bivirkninger og alvorlige bivirkninger og seponering på grund af bivirkninger i løbet af de 6 behandlingsmåneder, var det samme for tidligere og aktuelle brugere af TNF-hæmmere på tilmeldingspunktet. Det samme gjaldt hyppigheden af alvorlige infektioner.

Klinisk virkning og sikkerhed hos voksne med psoriasisarthritis

Effekt og sikkerhed af abatacept er undersøgt i to randomiserede, dobbelt-blindede, placebo-kontrollerede kliniske studier (studierne PsA-I og PsA-II) med voksne patienter i alderen 18 år og ældre. Patienterne havde aktiv PsA (≥ 3 hævede led og ≥ 3 ømme led) på trods af tidligere behandling med DMARD og havde én kvalificeret hudlæsion forårsaget af psoriasis som var mindst 2 cm i diameter.

I studie PsA-I, modtog 170 patienter placebo eller abatacept intravenøst på dag 1, 15, 29 og derefter hver 28. dag i et dobbeltblindet setup i 24 uger, som herefter blev efterfulgt af åben abatacept 10 mg/kg intravenøst hver 28. dag. Patienterne var randomiseret til at modtage placebo eller abatacept 3 mg/kg, 10 mg/kg eller to doser af 30 mg/kg efterfulgt af 10 mg/kg, kontinuerligt i 24 uger, efterfulgt af åben abatacept 10 mg/kg intravenøst hver måned. Patienterne havde tilladelse til samtidigt at modtage methotrexat i konstante doser, lave doser kortikosteroider (ækvivalent til ≤ 10 mg prednison) og/eller NSAID'er under studiet.

I studie PsA-II var 424 patienter randomiseret 1:1, i et dobbelt-blindet setup, til ugentligt at modtage doser af subkutan placebo eller abatacept 125 mg uden en initialdosis i 24 uger, efterfulgt af åben abatacept 125 mg subkutan ugentligt. Patienterne havde tilladelse til samtidigt at modtage methotrexat, sulfasalazin, lefunomid, hydroxychloroquin, lave doser kortikosteroider (ækvivalent til ≤ 10 mg prednison) og/eller NSAID'er under studiet. Patienterne som ikke havde opnået mindst 20 % forbedring fra baseline i deres hævede og ømme led ved uge 16 overgik til åben abatacept 125 mg subkutan ugentligt.

Det primære endepunkt for både PsA-I og PsA-II var andelen af patienter som fik ACR 20-respons ved uge 24 (dag 169).

Klinisk respons

Tegn og symptomer

Procentdelen af patienter som opnåede ACR 20, 50 eller 70-respons ved den anbefalede dosis af abatacept i studierne PsA-I (10 mg/kg intravenøst) og PsA-II (125 mg subkutan) er præsenteret i Tabel 8 nedenfor.

Tabel 8. Procentdel af patienter med ACR-respons ved uge 24 i studierne PsA-I og PsA-II

	PsA-I ^a			PsA-II ^{b,c}		
	Abatacept 10 mg/kg i.v. N=40	Placebo N=42	Estimeret forskøl (95 % CI)	Abatacept 125 mg s.c. N=213	Placebo N=211	Estimeret forskøl (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 værdier ikke evalueret for ACR 50 og ACR 70.

^a 37 % af patienterne havde tidligere været behandlet med en TNF-hæmmer.

^b 61 % af patienterne havde tidligere været behandlet med en TNF-hæmmer.

^c Patienter som havde mindre end 20 % forbedring i ømme eller hævede led ved uge 16 mødte kriterierne for at udgå og blev betragtet som ikke-responderende.

En signifikant højere andel af patienterne opnåede et ACR 20-respons efter behandling med abatacept 10 mg/kg intravenøst i PsA-I eller 125 mg subkutan i PsA-II sammenlignet med placebo ved uge 24 i den samlede forsøgspopulation. Der blev observeret højere ACR-respons med abatacept vs. placebo uafhængig af tidligere behandling med TNF-hæmmer i begge studier. I det mindre PsA-I-studie, blev ACR 20-responset med abatacept 10 mg/kg intravenøst vs. placebo hos patienter som var TNF-hæmmer naive henholdsvis 55,6 % vs. 20,0 %. Hos patienter som havde erfaring med TNF-hæmmere var dette henholdsvis 30,8 % vs. 16,7 % I studiet PsA-II blev ACR-responset med abatacept 125 mg subkutan vs. placebo hos patienter der var TNF-hæmmer naive henholdsvis 44,0 % vs. 22,2 % (21,9 [8,3; 35,6], estimeret forskøl [95 % CI]), og hos TNF-hæmmer erfarne patienter var dette henholdsvis 36,4 vs. 22,3 (14,0 [3,3; 24,8], estimeret forskøl [95 % CI]).

Højere ACR 20-respons blev observeret i studiet PsA-II med abatacept 125 mg subkutan vs. placebo uafhængig af samtidig ikke-biologisk behandling med DMARDs. ACR 20-responset for abatacept 125 mg subkutan vs. placebo hos patienter som ikke fik behandling med ikke-biologiske DMARDs var henholdsvis 27,3 % vs. 12,1 % (15,15[1,83; 28,47] estimeret forskøl [95 % CI]), og hos patienter som fik behandling med ikke-biologisk DMARD var henholdsvis 44,9 % vs. 26,9 %, (18,00 [7,20; 28,81], estimeret forskøl [95 % CI]). Klinisk respons blev opretholdt eller forbedret i op til et år i studierne PsA-I og PsA-II.

Strukturel respons

I studie PsA-II blev andelen af radiografiske non-progressorer (≤ 0 ændring fra *baseline*) baseret på total PsA-modificeret SHS på røntgenbilleder ved uge 24, forbedret med abatacept 125 mg subkutan (42,7 %) vs. placebo (32,7 %) (10,0 [1,0; 19,1] estimeret forskøl [95 % CI]).

Respons i fysisk funktion

I studie PsA-I var andelen af patienter med $\geq 0,30$ ændring fra *baseline* ved HAQ-DI score 45,0 % for intravenøs abatacept vs. 19,0 % for placebo (26,1 [6,8; 45,5], estimeret forskøl [95 % CI]). ved uge 24. I studie PsA-II var andelen af patienter med $\geq 0,35$ ændring fra *baseline* ved HAQ-DI 31,0 % med abatacept vs. 23,7 % for placebo (7,2 [-1,1; 15,6], estimeret forskøl [95 % CI]). Forbedring af HAQ-DI score blev opretholdt eller forbedret i op til et år med fortsat behandling med abatacept i både PsA-I og PsA-II studierne.

Der blev ikke observeret signifikant ændring i PASI-scores med abatacept-behandling under den 24-ugers dobbelt-blindede periode. Patienterne som indgik i to PsA studier havde mild til moderat psoriasis med median PASI-scores på 8,6 i PsA-I og 4,5 i PsA-II. I studie PsA-I var andelen af patienter som opnåede PASI 50-respons 28,6 % med abatacept vs. 14,3 % med placebo (14,3 [-15,3; 43,9], estimeret forskøl [95 % CI]), og andelen af patienter som opnåede PASI 75-respons var 14,3 %

for abatacept vs. 4,8 % for placebo (9,5 [-13,0; 32,0] estimeret forskel [95 % CI]). I studie PsA-II var andelen af patienter der opnåede PASI 50-respons 26,7 % for abatacept vs. 19,6 % for placebo (7,3 [-2,2; 16,7], estimeret forskel [95 % CI]), og andelen af patienter som opnåede PASI 75-respons var 16,4 % for abatacept vs. 10,1 % for placebo (6,4 [-1,3; 14,1], estimeret forskel [95 % CI]).

Pædiatrisk population med polyartikulær juvenil idiopatisk arthritis

I studiet indgik børn og unge med moderat til svær aktiv pJIAi alderen 6-17 år med utilstrækkeligt respons på eller intolerans over for mindst en DMARD, som kan have omfattet biologiske lægemidler. Sikkerhed og virkning for intravenøs abatacept blev vurderet i et tredelt studie. Periode A var en 4 måneders åben indkøringsfase designet til at forårsage en ACR Pedi 30-respons. De patienter, der fik minimum en ACR Pedi 30-respons i slutningen af periode A, blev randomiseret til en dobbeltblind seponeringsfase (periode B) og fik enten abatacept eller placebo i 6 måneder eller indtil opblussen af pJIA-sygdommen, som defineret i studiet. Medmindre de afbrød behandlingen af sikkerhedsmæssig årsager, blev alle de patienter, som fuldførte behandlingen, fik opblussen af sygdommen i periode B eller ikke responderede på behandlingen i periode A, tilbudt at deltage i periode C, åben forlængelse, som vurderede sikkerhed og virkning ved langtidsbehandling.

I periode A fik alle patienter 10 mg abatacept/kg på dag 1, 15, 29, 57 og 85 og blev vurderet på dag 113. I periode A tog 74 % methotrexat (gennemsnitlig dosis ved indtræden i studiet, 13,2 mg/m²/uge), og 26 % af patienterne fik således abatacept som monoterapi i periode A. Af de 190 patienter, der deltog i studiet, havde 57 (30 %) tidligere været i TNF-hæmmerbehandling.

Patienter, der fik ACR Pedi 30-respons i slutningen af periode A, blev randomiseret til periode B, den dobbeltblinde seponeringsfase, og fik enten abatacept eller placebo i 6 måneder eller indtil opblussen af JIA-sygdommen.

Opblussen blev defineret som;

- ≥ 30 % forværring af mindst 3 af de 6 kernevariabler ved pJIA
- ≥ 30 % bedring af højst 1 ud af de 6 kernevariabler ved pJIA
- ≥ 2 cm (muligvis op til 10 cm) forværring skal have været til stede, hvis læge eller forældre Global Assessment blev anvendt til at definere opblussen
- forværring af ≥ 2 led skal have været til stede, hvis antallet af aktive led eller led med nedsat bevægelighed blev anvendt til at definere opblussen

Deres sygdom var aktiv, ved baseline var det gennemsnitlige antal aktive led 16 og det gennemsnitlige antal led med manglende bevægelighed var 16; de havde forhøjet C-reaktivt proteinniveau (CRP) (gennemsnitlig 3,2 mg/dl) og ESR (gennemsnitlig 32 mm/t). Deres pJIA-undertyper ved sygdomsdebut var: oligoartikulær (16 %), polyartikulær (64 %; 20 % af det samlede antal var reumafaktor-positive) og systemisk (20 %).

Af de 190 patienter, der deltog, fuldførte de 170 periode A, 65 % (123/190) fik en ACR Pedi 30-respons og 122 blev randomiseret til periode B. Respons var den samme for alle pJIA-undertyper og for patienter med eller uden brug af methotrexat. Af de 133 (70 %) patienter, som ikke tidligere havde været i behandling med en TNF-hæmmer, opnåede 101 (76 %) som minimum en ACR Pedi 30-respons. Af de 57 patienter, som tidligere havde fået TNF-hæmmerbehandling opnåede 22 (39 %) som minimum en ACR Pedi 30-respons.

I periode B var tiden til opblussen af sygdom for de patienter, der var randomiseret til placebo, signifikant kortere end for de patienter, der var randomiseret til abatacept (primært endepunkt $p=0,0002$; log-rank test). Signifikant flere af placebo-patienterne fik opblussen af sygdom i periode B (33/62; 53 %) i forhold til de patienter, der fortsat fik abatacept (12/60; 20 %; chi-square $P<0,001$). Risikoen for opblussen af sygdom hos patienter i fortsat behandling med abatacept var mindre end en tredjedel af risikoen for placebo-behandlede patienter (estimeret hazard ratio=0,31; 95 % CI 0,16; 0,59).

Størstedelen af de patienter, der blev randomiseret til periode B, deltog i periode C (58/60 periode B abatacept-modtagere; 59/62 periode B placebo-modtagere), ligesom 36 af de 47 patienter, der ikke responderede i periode A (n=153 samlet antal patienter), deltog.

Responsraterne i slutningen af periode A, i slutningen af periode B og efter 5 års eksponering i periode C er opsummeret i Tabel 9.

Tabel 9: Andel (%) af polyartikulære JIA-patienter med ACR-respons eller inaktiv sygdom

	Slutning af periode A (dag 113)	Slutning af periode B ^a (dag 169)		Periode C ^b (dag 1.765)		
		Abatacept	Placebo	Abatacept-gruppe i periode B	Placebo-gruppe i periode B	Patienter uden respons i periode A
	n= 190	n= 58	n= 59	n= 33	n= 30	n= 13
ACR 30	65	85	68	97	87	69
ACR 50	50	79	53	94	80	69
ACR 70	28	55	31	79	63	54
ACR 90	13	41	15	67	40	39
Inaktiv sygdom	Ikke vurderet	31	10	52	33	31

^a dag 169 LOCF (last Observation Carried Forward) for patienter, der blev behandlet i periode C

^b Som observeret

Deltagerne ved dag 1.765 i periode C omfattede 33 af de 58 abatacept-modtagere fra periode B, 30 af de 59 placebo-modtagere fra periode B og 13 af de 36 patienter fra periode A, der ikke responderede på behandlingen. Den gennemsnitlige varighed for abatacept-behandlingen i periode C var 1.815 dage (med et spænd på 57-2.415 dage; næsten 61 måneder). Ethundrede og to (67 %) af forsøgspersonerne fik abatacept-behandling i mindst 1.080 dage (~ 36 måneder) i periode C. Alle patienter havde tidligere fået mindst 4 måneders åben behandling med abatacept i periode A.

Abatacept hos pJIA-patienter har også været undersøgt som subkutan formulering hos børn og unge i alderen 2 til 17 år med moderat til svær, aktiv pJIA, med et utilstrækkeligt respons eller intolerance overfor mindst en DMARD, som kan have indholdt et biologisk stof. Sikkerheden og virkningen af abatacept i det igangværende s.c.-studie, var i overensstemmelse med resultaterne set i IV-studiet (se pkt. 5.1 i ORENCIA, injektionsvæske, opløsning, i fyldt injektionssprøjte SmPCet for komplet studiebeskrivelse og resultater).

5.2 Farmakokinetiske egenskaber

Reumatoid arthritis hos voksne

Efter gentagne intravenøse infusioner (dag 1, 15, 30 og herefter hver 4. uge) har farmakokinetik for abatacept hos patienter med reumatoid arthritis vist dosisproportionelle stigninger i C_{max} og AUC over dosisområdet 2 mg/kg til 10 mg/kg. Ved 10 mg/kg var den gennemsnitlige halveringstid 13,1 dage, spændende fra 8 til 25 dage. Det gennemsnitlige fordelingsvolumen (V_{ss}) var 0,07 l/kg og spændte fra 0,02 til 0,13 l/kg. Systemisk clearance var ca. 0,22 ml/h/kg. De gennemsnitlige dalkoncentrationer ved steady-state var ca. 25 µg/ml, og de gennemsnitlige C_{max} -koncentrationer var ca. 290 µg/ml. Der var ingen systemisk akkumulering af abatacept ved gentagen behandling med 10 mg/kg med månedlige intervaller hos patienter med reumatoid arthritis.

Farmakokinetiske populationsanalyser viste en tendens til højere clearance af abatacept med stigende kropsvægt. Alder og køn (korrigeret for kropsvægt) påvirkede ikke clearance. Der sås ingen påvirkning af methotrexat, NSAID, kortikosteroider og TNF-hæmmere på abatacepts clearance. Der er ikke udført studier af betydningen af nyre- og leverinsufficiens på abatacepts farmakokinetik.

Psoriasisarthritis hos voksne

I PsA-I blev patienterne randomiseret til at modtage intravenøs placebo eller abatacept 3 mg/kg (3/3 mg/kg), 10 mg/kg (10/10 mg/kg) eller 2 doser af 30 mg/kg efterfulgt af 10 mg/kg (30/10 mg/kg) på dag 1, 15, 29 og derefter hver 28. dag. I dette studie var steady-state koncentrationerne for abatacept dosis-relaterede. Den geometriske middelværdi (CV%) C_{\min} ved dag 169 var 7,8 mikrog/ml (56,3 %) for 3/3 mg/kg, 24,3 mikrog/ml (40,8 %) for 10/10 mg/kg og 26,6 mikrog/ml (39,0 %) for 30/10 mg/kg behandlingsregimet.

I studie PsA-II efter ugentlig subkutan administration af abatacept 125 mg blev steady state for abatacept opnået på dag 57 med en geometrisk middelværdi (CV%) C_{\min} som rangerede fra 22,3 (54,2 %) til 25,6 (47,7 %) mikrog/ml på henholdsvis dag 57 til 169.

I overensstemmelse med tidligere resultater observeret hos patienter med RA, viste analyser af populations-farmakokinetik for abatacept en tendens til højere clearance (L/h) for abatacept ved højere kropsvægt.

Pædiatrisk population

En populationsfarmakokinetisk analyse af abatacepts serumkoncentration fra data fra patienter med pJIA i alderen 6-17 år viste, at efter administration af 10 mg/kg intravenøs abatacept var den estimerede clearance af abatacept, normaliseret til baseline kropsvægt, højere hos pJIA-patienter (0,4 ml/t/kg for et barn med en vægt på 40 kg) i forhold til voksne patienter med reumatoid arthritis. Typiske estimer for fordelingsvolumen og halveringstid var henholdsvis 0,12 l/kg og 11,4 dage for et barn, der vejer 40 kg. Som resultat af den højere kropsvægt-normaliserede clearance og fordelingsvolumen hos patienter med pJIA var de estimerede og observerede systemiske eksponeringer for abatacept lavere end hos voksne. Således var de observerede gennemsnitlige (spænd) maksimale og minimale koncentrationer henholdsvis 204 (66 til 595) mikrog/ml og 10,6 (0,15 til 44,2) mikrog/ml hos patienter, der vejede under 40 kg, og henholdsvis 229 (58 til 700) mikrog/ml og 13,1 (0,34 til 44,6) mikrog/ml hos patienter, der vejede 40 kg eller derover.

5.3 Prækliniske sikkerhedsdata

En række af *in vitro*-studier har ikke vist mutagenicitet eller clastogenicitet med abatacept. Der er i et carcinogenicitetsstudie med mus set stigninger i forekomsten af maligne lymfomer og mammatumorer (hos hunmus). Den øgede forekomst af lymfomer og mammatumorer hos mus behandlet med abatacept kan være forbundet med nedsat kontrol af henholdsvis det murine leukæmivirus og musemammatumorvirus ved længerevarende immunmodulering. I et 1-årigt toksicitetsstudie med cynomolgus-aber var abatacept ikke forbundet med signifikant toksicitet. Reversible farmakologiske virkninger bestod af minimale, forbigående fald i serum-IgG og minimalt til svært lymfoidt tab i germinale centre i milten og/eller lymfekirtler. Inden for studiets tidsramme sås ingen tegn på lymfomer eller præ-neoplastiske morfologiske forandringer på trods af tilstedeværelse af et virus, lymfocryptovirus, som vides at forårsage sådanne læsioner hos immunsupprimerede aber. Relevansen af disse fund for den kliniske anvendelse af abatacept kendes ikke.

Hos rotter havde abatacept ingen uønsket effekt på fertiliteten – hverken hos hanner eller hunner. Der er udført embryo-føtale udviklingsstudier med abatacept på mus, rotter og kaniner i doser på op til 20-30 gange den humane dosis på 10 mg/kg, og der sås ingen bivirkninger hos afkommet. Hos rotter og kaniner var optagelsen af abatacept på op til 29 gange den humane dosis på 10 mg/kg, baseret på AUC. Det er vist, at abatacept passerer placenta hos rotter og kaniner. I et præ- og postnalt udviklingsstudie med abatacept til rotter sås ingen bivirkninger hos unger fra hunner, der havde fået abatacept i doser på op til 45 mg/kg. Dette udgør en dosis på 3 gange den humane dosis på 10 mg/kg, baseret på AUC. Ved en dosis på 200 mg/kg sås der begrænsede forandringer af immunfunktionen (en 9 gange stigning i gennemsnitligt T-celleafhængigt antistofrespons hos hun-unger, og inflammation af thyroidea hos 1 hun-unge ud af 10 han- og 10 hun-unger evalueret ved denne dosis). Denne dosis svarede til en dosis på 11 gange den humane dosis på 10 mg/kg, baseret på AUC.

Ikke-kliniske studier, der er relevante for brug i den pædiatriske population

Studier med rotter, der blev eksponeret for abatacept, har vist immunsystemabnormiteter herunder en lav forekomst af infektioner medførende død (unge rotter). Derudover blev der hyppigt observeret inflammation i skjoldbruskkirtlen og bugspytkirtlen hos både unge og voksne rotter, der blev eksponeret for abatacept. Unge rotter virkede mere følsomme over for lymfocyt-inflammation i skjoldbruskkirtlen. Studier med voksne mus og aber har ikke vist lignende fund. Det er sandsynligt, at den øgede følsomhed over for opportunistiske infektioner, der er observeret hos unge rotter, er associeret med eksponering for abatacept inden udvikling af *memory*-respons. Relevansen af disse resultater hos mennesker er ukendt.

6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER

6.1 Hjælpemidler

Maltose
Natriumdihydrogenphosphatmonohydrat
Natriumchlorid

6.2 Uforlideligheder

Da der ikke foreligger studier af eventuelle uforlideligheder, må dette lægemiddel ikke blandes med andre lægemidler. ORENCIA må ikke infunderes samtidig eller i samme intravenøse slange som andre lægemidler.

ORENCIA må ikke anvendes med silikonebehandlede sprøjter (se pkt. 6.6).

6.3 Opbevaringstid

Ubrudt hætteglas

3 år

Opbevaringstid efter rekonstitution

Der er vist kemisk og fysisk holdbarhed i 24 timer ved 2°C - 8°C. Af mikrobiologiske årsager bør den rekonstituerede infusionsvæske fortyndes straks.

Efter fortynding

Når den rekonstituerede infusionsvæske fortyndes straks, er der vist kemisk og fysisk holdbarhed af den fortyndede infusionsvæske i 24 timer ved 2°C - 8°C. Af mikrobiologiske årsager, bør den rekonstituerede infusionsvæske anvendes straks.

6.4 Særlige opbevaringsforhold

Opbevares i køleskab (2 °C – 8 °C).

Opbevares i den originale yderpakning for at beskytte mod lys.

Opbevaringsforhold efter rekonstitution og fortynding af lægemidlet, se pkt. 6.3.

6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser

Hætteglas (15 ml Type 1 glas) med gummiprop (halobutylgummi) og flip-off forsegling (aluminium).

Pakninger med 1 hætteglas og 1 silikonefri sprøjte (polyethylen) og multipakninger med 2 eller 3 hætteglas og 2 eller 3 silikonefrie sprøjter (2 eller 3 pakninger med hver én).

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

6.6 Regler for bortskaffelse og anden håndtering

Rekonstitution og fortynding skal udføres i overensstemmelse med regler for god fremstillingspraksis særligt med hensyn til aseptisk fremstilling.

Rekonstitution

1. Beregn dosis og det antal ORENCIA-hætteglas, der er behov for (se pkt. 4.2).
2. Rekonstituér hvert hætteglas aseptisk med 10 ml vand til injektionsvæsker ved hjælp af den **silikonefrie engangssprøjte, der leveres med hvert hætteglas** (se pkt. 6.2) og en 18-21 gauge nål.
 - Fjern forseglingen fra hætteglasset, og tør toppen af med en alkohol-serviet.
 - Før nålen gennem midten af gummiproppen og ret strålen af vand til injektionsvæsker mod siden af hætteglasset.
 - Brug ikke hætteglasset, hvis der ikke er vakuum.
 - Fjern sprøjten og nålen, når de 10 ml vand til injektionsvæsker er injiceret i hætteglasset.
 - For at minimere skumdannelse i ORENCIA-infusionsvæsken, vendes hætteglasset med forsigtige, roterende bevægelser, indtil indholdet er fuldstændig opløst. **Må ikke rystes.** Må ikke blandes langvarigt eller voldsomt.
 - Når pulveret er fuldstændig opløst, udluftes hætteglasset med nålen, for at fjerne eventuelt skum.
 - Efter rekonstituering skal infusionsvæsken være klar og farveløs til svagt gul. Infusionsvæsken må ikke bruges, hvis der ses uigennemsigtige partikler, misfarvning eller andre fremmedlegemer.

Fortynding

3. Umiddelbart efter rekonstituering fortyndes koncentratet yderligere til 100 ml med natriumchlorid 9 mg/ml (0,9 %) opløsning til injektion.
 - Fra en 100 ml infusionspose eller -flaske med natriumchloridinjektionsvæske 9 mg/ml (0,9 %) udtrækkes et volumen svarende til de rekonstituerede ORENCIA-hætteglas.
 - Tilsæt langsomt den rekonstituerede ORENCIA-infusionsvæske fra hvert hætteglas til infusionsposen eller -flasken med samme **silikonefrie engangssprøjte, der leveres med hvert hætteglas.**
 - Bland forsigtigt. Den endelige abatacept-koncentration i posen eller flasken afhænger af den mængde aktivt stof, der tilsættes, men vil ikke være mere end 10 mg/ml.
 - Eventuelt ubrugt infusionsvæske i hætteglasset skal straks bortskaffes i overensstemmelse med lokale krav.

4. Når rekonstituering og fortynding er udført under aseptiske forhold, kan ORENCIA-infusionsvæsken anvendes straks eller inden for 24 timer, såfremt den opbevares i køleskab ved 2°C - 8°C. Inden administration skal ORENCIA-infusionsvæsken efterses for partikler og misfarvning. Hvis der observeres partikler eller misfarvning, skal infusionsvæsken kasseres.
- Gem ikke ubrugt infusionsvæske til senere brug.

Ikke anvendt lægemiddel samt affald heraf skal bortskaffes i henhold til lokale retningslinjer.

7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

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

8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMRE

EU/1/07/389/001-003

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE/FORNYELSE AF TILLADELSEN

Dato for første markedsføringstilladelse: 21. maj 2007
Dato for seneste fornyelse: 21. maj 2012

10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN

Yderligere oplysninger om ORENCIA findes på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <http://www.ema.europa.eu>.

1. LÆGEMIDLETS NAVN

ORENCIA 50 mg injektionsvæske, opløsning, i fyldt injektionssprøjte.
ORENCIA 87,5 mg injektionsvæske, opløsning, i fyldt injektionssprøjte.
ORENCIA 125 mg injektionsvæske, opløsning, i fyldt injektionssprøjte.

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING

ORENCIA 50 mg injektionsvæske, opløsning, i fyldt injektionssprøjte.

Hver fyldt injektionssprøjte indeholder 50 mg abatacept i 0,4 ml

ORENCIA 87,5 mg injektionsvæske, opløsning, i fyldt injektionssprøjte.

Hver fyldt injektionssprøjte indeholder 87,5 mg abatacept i 0,7 ml

ORENCIA 125 mg injektionsvæske, opløsning, i fyldt injektionssprøjte.

Hver fyldt injektionssprøjte indeholder 125 mg abatacept i en ml.

Abatacept er et fusionsprotein fremstillet ved rekombinant DNA-teknologi i ovarieceller fra kinesiske hamstre.

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

3. LÆGEMIDDELFORM

Injektionsvæske, opløsning

Væsken er klar, farveløs til lys gullig med en pH på 6,8 til 7,4.

4. KLINISKE OPLYSNINGER

4.1 Terapeutiske indikationer

Reumatoid arthritis

ORENCIA er i kombination med methotrexat indiceret til:

- behandling af moderat til svær, aktiv reumatoid arthritis (RA) hos voksne patienter, som har haft utilstrækkeligt respons på tidligere behandling med et eller flere sygdomsmodificerende antireumatiske lægemidler (DMARDs) inklusive methotrexat (MTX) eller en tumornekrosefaktor (TNF)-alfa-hæmmer.
- behandling af højaktiv og progressiv sygdom hos voksne patienter med reumatoid arthritis, som ikke tidligere har været behandlet med methotrexat.

Der er vist reduktion i progression af ledskaede og forbedring i fysisk funktion med kombinationsbehandling med abatacept og methotrexat.

Psoriasisarthritis

ORENCIA, alene eller i kombination med methotrexat (MTX), er indiceret til behandling af aktiv psoriasisarthritis (PsA) hos voksne patienter, som tidligere har responderet utilstrækkeligt på behandling med DMARD inklusive MTX behandling, og hvor yderligere systemisk behandling for hudlæsioner forårsaget af psoriasis ikke er påkrævet.

Polyartikulær juvenil idiopatisk arthritis

ORENCIA, i kombination med methotrexat, er indiceret til behandlingen af moderat til svær, aktiv polyartikulær juvenil idiopatisk arthritis (pJIA) hos patienter på 2 år og derover, som har haft utilstrækkelig respons på tidligere DMARD behandling.

ORENCIA kan gives som monoterapi i tilfælde af intolerance overfor methotrexat eller når behandling med methotrexat er uhensigtsmæssig.

4.2 Dosering og administration

Behandling skal initieres og superviseres af speciallæger med erfaring i diagnosticering og behandling af reumatoid arthritis.

Hvis der ikke ses respons på abataceptbehandling inden for 6 måneder, skal det overvejes, om behandlingen skal fortsætte (se pkt. 5.1).

Dosering

Reumatoid arthritis

Voksne

Subkutan (s.c.) behandling med ORENCIA kan indledes med eller uden en intravenøs (i.v.) initialdosis. ORENCIA s.c. skal administreres med en ugentlig subkutan dosis på 125 mg abatacept uanset patientens vægt (se pkt. 5.1). Hvis der gives en enkelt i.v.-infusion for at påbegynde behandlingen (i.v. initialdosis før s.c. administration), skal den første s.c.-dosis på 125 mg abatacept administreres samme dag som i.v.-infusionen efterfulgt af ugentlige s.c.-injektioner på 125 mg abatacept (for dosering af intravenøs initialdosis henvises til pkt. 4.2 i produktresuméet for ORENCIA 250 mg pulver til koncentrat til infusionsvæske, opløsning).

Patienter som skifter fra intravenøs abatacept-behandling til subkutan administration skal have den første subkutane dosis i stedet for den næste planlagte intravenøse dosis.

Dosisjustering er ikke nødvendig ved samtidig behandling med andre DMARDs, kortikosteroider, salicylater, non-steroide anti-inflammatoriske lægemidler (NSAID) eller analgetika.

Psoriasisarthritis

Voksne

ORENCIA skal administreres ugentligt i en dosis på 125 mg ved subkutan injektion, uden behov for en intravenøs (i.v.) initialdosis.

Patienter som skifter fra intravenøs ORENCIA-behandling til subkutan administration skal have den første subkutane dosis i stedet for den næste planlagte intravenøse dosis.

Pædiatrisk population

Polyartikulær juvenil idiopatisk arthritis

Den anbefalede ugentlige dosis af ORENCIA, injektionsvæske, opløsning, i fyldt injektionssprøjte til patienter i alderen 2 til 17 år med polyartikulær juvenil idiopatisk arthritis bør initieres uden en intravenøs støddosis og administreres ved at benytte tabellen med dosering baseret på vægt-intervaller vist nedenfor:

Tabel 1: Ugentlig dosis af ORENCIA

Patientens kropsvægt	Dosis
10 kg til mindre end 25 kg	50 mg
25 kg til mindre end 50 kg	87,5 mg
50 kg eller derover	125 mg

Patienter som skifter fra abatacept intravenøs behandling til subkutan administration, bør administrere den første subkutane dosis i stedet for den næste planlagte intravenøse dosis.

ORENCIA pulver til koncentrat til infusionsvæske, opløsning til intravenøs administration er tilgængelig for pædiatriske patienter i alderen 6 år og derover til behandlingen af pJIA (see produktresumé for ORENCIA pulver til koncentrat til infusionsvæske, opløsning).

Glemt dosis

Hvis en patient har glemt en injektion med abatacept, og der ikke er gået mere end tre dage siden den planlagte dato, bør han/hun informeres om straks at tage den glemte dosis og holde sig til det oprindelige ugentlige skema. Hvis der er gået mere end tre dage siden den planlagte dato, bør patienten informeres om, hvornår den næste dosis bør tages baseret på en klinisk vurdering (patientens tilstand, status for sygdomsaktivitet etc.).

Særlige populationer

Ældre patienter

Dosisjustering ikke nødvendig (se pkt. 4.4).

Nyre- og leverinsufficiens

ORENCIA er ikke undersøgt i disse patientpopulationer. Der kan ikke angives dosisbefalinger.

Pædiatrisk population

Sikkerhed og virkning af ORENCIA hos børn under 2 år er ikke klarlagt. Der foreligger ingen data.

Det er ikke relevant at bruge ORENCIA hos børn under 2 år

Administration

Til subkutan anvendelse.

ORENCIA bør anvendes under vejledning fra uddannet sundhedspersonale. Efter at have fået behørig undervisning i subkutan injektionsteknik kan patienten eller omsorgspersonen injicere ORENCIA, hvis lægen beslutter, at det er hensigtsmæssigt.

Det totale indhold i den fyldte injektionssprøjte bør udelukkende administreres som subkutan injektion. Der bør skiftes mellem injektionsstederne, og injektioner bør aldrig gives i områder, hvor huden er øm, blodunderløben, rød eller hård.

Detaljeret vejledning om klargøring og indgivelse af ORENCIA i en fyldt injektionssprøjte findes i indlægssedlen og ”Vigtig brugervejledning”.

4.3 Kontraindikationer

Overfølsomhed over for det aktive stof eller over for et eller flere af hjælpestofferne anført i pkt. 6.1.

Svære og ubehandlede infektioner, som for eksempel sepsis og opportunistiske infektioner (se pkt. 4.4).

4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen

Kombination med TNF-hæmmere

Der er begrænset erfaring med brug af abatacept i kombination med TNF-hæmmere (se pkt. 5.1). I placebo-kontrollerede kliniske studier oplevede de patienter, der fik TNF-hæmmere i kombination med abatacept, en samlet øgning i antal af infektioner og alvorlige infektioner sammenlignet med gruppen af patienter, som fik behandling med TNF-hæmmere og placebo (se pkt. 4.5). Abatacept bør ikke bruges i kombination med TNF-hæmmere.

Patienter, der skifter fra behandling med en TNF-hæmmer til ORENCIA, skal overvåges for tegn på infektion (se pkt. 5.1, studie VII).

Allergiske reaktioner

Der er i sjældne tilfælde rapporteret allergiske reaktioner med abatacept i kliniske studier, der ikke var omfattet af krav om, at patienterne skulle modtage forbehandling til forebyggelse af allergiske reaktioner (se pkt. 4.8). Anafylaksi eller anafylaktoide reaktioner kan forekomme efter den første infusion og kan være livstruende. Efter markedsføring er der rapporteret om et tilfælde af dødelig anafylaksi efter første infusion af ORENCIA. Hvis der opstår alvorlige allergiske eller anafylaktiske reaktioner, skal intravenøs eller subkutan behandling med ORENCIA straks afbrydes og relevant behandling påbegyndes, og ORENCIA skal seponeres permanent (se pkt. 4.8).

Påvirkning af immunsystemet

Lægemidler som påvirker immunsystemet, inklusive ORENCIA, kan påvirke forsvaret mod infektioner og maligniteter samt påvirke vaccinationsrespons.

Samtidig administration af ORENCIA og biologiske immunsuppressive eller immunmodulerende stoffer kan forstærke abatacepts effekt på immunsystemet (se pkt. 4.5).

Infektioner

Der er rapporteret alvorlige infektioner, herunder sepsis og pneumoni med abatacept (se pkt. 4.8). Nogle af disse infektioner har været dødelige. Mange af de alvorlige infektioner er forekommet hos patienter i samtidig behandling med immunsuppressiva, der ud over den underliggende sygdom kan prædisponere patienterne for infektioner. Behandling med ORENCIA bør ikke påbegyndes hos patienter med aktive infektioner, før infektionerne er under kontrol. Lægen bør udvise forsigtighed, når ORENCIA anvendes til patienter med recidiverende infektioner eller underliggende tilstande, som kan disponere til infektioner i anamnesen. Patienter, som udvikler ny infektion under behandling med ORENCIA, skal overvåges omhyggeligt. Administration af ORENCIA skal seponeres, hvis patienten udvikler alvorlig infektion.

Der er ikke observeret øget forekomst af tuberkulose i de større, placebo-kontrollerede studier; alle ORENCIA-patienter blev imidlertid screenet for tuberkulose. ORENCIAS sikkerhed hos personer med latent tuberkulose er ikke kendt. Der er rapporteret om tuberkulose hos patienter, der får ORENCIA (se pkt. 4.8). Patienter bør screenes for latent tuberkulose i henhold til de aktuelle kliniske retningslinjer inden påbegyndelse af behandling med ORENCIA.

Antireumatisk behandling er blevet associeret med reaktivering af hepatitis B. Der bør derfor udføres screening for viral hepatitis i overensstemmelse med publicerede retningslinjer forud for behandling med ORENCIA.

Immunsuppressiv behandling kan være forbundet med progressiv multifokal leukoencefalopati (PML). Hvis der opstår neurologiske symptomer, der tyder på PML, under behandling med ORENCIA, bør behandlingen stoppes og nødvendige diagnostiske foranstaltninger igangsættes.

Maligniteter

I de placebo-kontrollerede, kliniske studier var hyppighed af maligniteter blandt de abatacept- og placebo-behandlede patienter henholdsvis 1,2 % og 0,9 % (se pkt. 4.8). Patienter med kendte maligniteter kunne ikke deltage i disse kliniske studier. I carcinogenicitetsstudier med mus viste en stigning i lymfomer og mammatumorer. Den kliniske betydning af denne observation kendes ikke (se pkt. 5.3). Abatacepts potentielle rolle i udviklingen af maligniteter inklusive lymfomer hos mennesker er ukendt. Der er rapporteret om non-melanom hudcancer hos patienter, der får ORENCIA (se pkt. 4.8). Regelmæssig undersøgelse af huden anbefales for alle patienter, men især for patienter med risikofaktorer for hudcancer.

Vaccinationer

Patienter, der behandles med ORENCIA, kan vaccineres under behandlingen, dog ikke med levende vacciner. Levende vacciner bør ikke gives samtidig med abatacept eller inden for 3 måneder efter seponering. Lægemidler, der påvirker immunsystemet, inklusive abatacept, kan svække effekten af visse immuniseringer (se pkt. 4.5).

Ældre patienter

I alt 404 patienter i aldersgruppen 65 år eller derover, inklusive 67 patienter i aldersgruppen 75 år eller derover, blev behandlet intravenøst med abatacept i placebo-kontrollerede kliniske studier. I alt 270 patienter i aldersgruppen 65 år eller derover, inklusive 46 patienter i aldersgruppen 75 år eller derover, blev behandlet subkutant med abatacept i kontrollerede kliniske studier. Hyppigheden af alvorlig infektion og malignitet i forhold til placebo blandt intravenøst abataceptbehandlede patienter over 65 år var højere end den, der sås hos patienter under 65 år. Ligeledes var hyppigheden af alvorlig infektion og malignitet blandt intravenøst abataceptbehandlede patienter over 65 år højere end den, der sås hos patienter under 65 år. Da der generelt er højere forekomst af infektioner og maligniteter i denne population, bør der udvises forsigtighed ved behandling af ældre patienter (se pkt. 4.8).

Autoimmune processer

Der er teoretiske overvejelser om, hvorvidt behandling med abatacept kan øge risikoen for autoimmune processer hos voksne fx forværring af dissemineret sklerose. I de placebo-kontrollerede studier medførte behandling med abatacept ikke øget antistofdannelse såsom antinukleare og anti-dsDNA-antistoffer sammenlignet med placebo (se pkt. 4.8 og 5.3).

Patienter på saltfattig diæt

Dette lægemiddel indeholder mindre end 1 mmol (23 mg) natrium per fyldt injektionssprøjte, dvs. det er i det væsentlige natriumfrit.

Sporbarhed

For at forbedre sporbarheden af biologiske lægemidler skal det administrerede produkts navn og batchnummer tydeligt registreres.

4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion

Kombination med TNF-hæmmere

Der er begrænset erfaring med brug af abatacept i kombination med TNF-hæmmere (se pkt. 5.1). Selvom TNF-hæmmere ikke påvirkede abatacepts clearance i placebo-kontrollerede studier, oplevede den patientgruppe, der fik samtidig behandling med abatacept og TNF-hæmmere, flere infektioner og

alvorlige infektioner end de patienter, der fik behandling med TNF-hæmmere alene. Samtidig behandling med abatacept og en TNF-hæmmer frarådes derfor.

Kombination med andre lægemidler

Farmakokinetiske populationsanalyser har ikke påvist, at methotrexat, NSAID eller kortikosteroider har effekt på abatacepts clearance (se pkt. 5.2).

Der er ikke identificeret øget risiko for bivirkninger i forbindelse med brug af abatacept i kombination med sulfasalazin, hydroxychloroquin eller leflunomid.

Kombination med andre lægemidler, der kan påvirke immunsystemet og med vaccinationer

Samtidig administration af abatacept og biologiske immunsuppressive eller immunmodulerende stoffer kan forstærke abatacepts effekt på immunsystemet. Der foreligger ikke tilstrækkelig dokumentation til vurdering af sikkerhed og effekt af abatacept i kombination med anakinra eller rituximab (se pkt. 4.4).

Vaccinationer

Levende vacciner bør ikke gives samtidig med abatacept eller inden for 3 måneder efter seponering. Der foreligger ingen data vedrørende sekundær infektionstransmission fra personer, der får levende vacciner, til patienter, der behandles med abatacept. Lægemidler, der påvirker immunsystemet inklusive abatacept, kan svække effekten af visse immuniseringer (se pkt. 4.4 og 4.6).

Eksplorative studier med henblik på at vurdere abatacepts effekt på antistofresponset efter vaccination af raske forsøgspersoner såvel som på antistofresponset på influenzavaccine og pneumokokvaccine hos patienter med reumatoid arthritis tyder på, at abatacept kan svække effekten af immunresponset, men ikke i signifikant grad hæmme evnen til at udvikle klinisk signifikant eller positivt immunrespons.

Abatacept blev undersøgt i et åbent studie hos patienter med reumatoid arthritis, der fik den 23-valente pneumokokvaccine. Efter pneumokokvaccination var 62 af de 112 patienter, der blev behandlet med abatacept, i stand til at opbygge et tilstrækkeligt immunrespons på pneumokok-polysaccharid-vaccine med mindst en fordobling i antistoftitre.

Abatacept blev også undersøgt i en åben undersøgelse med patienter med reumatoid arthritis, der blev vaccineret med sæsonbestemt trivalent influenzavaccine. Efter influenzavaccinationen var 73 af de 119 patienter, der blev behandlet med abatacept og ikke havde beskyttende antistofniveauer ved baseline, i stand til at opbygge et tilstrækkeligt immunrespons på trivalent influenzavaccine med mindst en 4-dobbelt stigning i antistoftitre.

4.6 Fertilitet, graviditet og amning

Graviditet og kvinder i den fertile alder

Der foreligger ikke tilstrækkelige data om brug af abatacept hos gravide kvinder. Der er i prækliniske embryo-føtale udviklingsstudier ikke observeret uønskede hændelser ved doser på op til 29 gange den humane dosis på 10 mg/kg, baseret på AUC. Der er i et præ- og postnatale udviklingsstudie hos rotter observeret begrænsede forandringer i immunfunktionen ved en dosis 11 gange højere end den humane dosis på 10 mg/kg, baseret på AUC (se pkt. 5.3).

ORENCIA bør ikke anvendes under graviditet medmindre kvindens kliniske tilstand kræver behandling med abatacept. Kvinder i den fertile alder skal anvende effektiv kontraktion under behandling samt 14 uger efter sidste dosis af abatacept.

Abatacept kan passere placenta og kan findes i serum hos spædbørn født af kvinder, der er blevet behandlet med abatacept under graviditeten. Derfor kan disse spædbørn have en øget risiko for

infektioner. Sikkerheden ved at administrere levende vacciner til spædbørn, der har været eksponeret for abatacept *in utero*, er ikke kendt. Det anbefales ikke at administrere levende vacciner til spædbørn, som har været eksponeret for abatacept *in utero*, i 14 uger efter moderens sidste abatacept-eksponering under graviditeten.

Amning

Abatacept er vist at blive udskilt i rottemælk.

Det vides ikke, om abatacept udskilles i human mælk.

En risiko for nyfødte/spædbørn kan ikke udelukkes.

Amning skal ophøre under behandling med ORENCIA samt i 14 uger efter sidste abatacept-dosis.

Fertilitet

Der er ikke udført formelle studier af abatacepts potentielle effekt på human fertilitet. Abatacept havde ingen uønskede virkninger på han- og hunrotters fertilitet (se pkt. 5.3).

4.7 Virkning på evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner

Baseret på virkningsmekanismen påvirker abatacept ikke eller kun i ubetydelig grad evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner. Svimmelhed og nedsat synsskarphed er dog rapporteret som henholdsvis almindeligt og ikke almindeligt forekommende bivirkninger hos patienter, der blev behandlet med ORENCIA. Patienter, der oplever disse bivirkninger, bør derfor undgå at føre motorkøretøj og betjene maskiner.

4.8 Bivirkninger

Oversigt over sikkerhedsprofilen ved reumatoid arthritis

Abatacept er undersøgt hos patienter med aktiv reumatoid arthritis i placebo-kontrollerede, kliniske studier (2.653 patienter behandlet med abatacept, 1.485 behandlet med placebo).

I placebo-kontrollerede kliniske studier med abatacept indberettes bivirkninger hos 49,4 % af de abatacept-behandlede patienter og hos 45,8 % af de placebobehandlede. De hyppigst indberettede bivirkninger (≥ 5 %) blandt abatacept-behandlede patienter var hovedpine, kvalme og infektioner i de øvre luftveje (herunder sinusitis). Andelen af patienter som seponerede behandling på grund af bivirkninger, var 3,0 % for abatacept-behandlede patienter og 2,0 % for placebobehandlede.

Bivirkningstabel

Tabel 2 angiver bivirkninger observeret i kliniske undersøgelser og efter markedsføring opdelt i organklasse og hyppighed i følgende kategorier: Meget almindelig ($\geq 1/10$); Almindelig ($\geq 1/100$ til $< 1/10$); Ikke almindelige ($\geq 1/1.000$ til $< 1/100$); Sjældent ($\geq 1/10.000$ til $< 1/1.000$); Meget sjældent ($< 1/10.000$). Inden for hver enkelt frekvensgruppe er bivirkningerne opstillet efter, hvor alvorlige de er. De alvorligste bivirkninger er anført først.

Tabel 2: Bivirkninger

Infektioner og parasitære sygdomme	Meget almindelig	Øvre luftvejsinfektion (inklusive tracheitis, nasopharyngitis og sinusitis)
	Almindelig	Nedre luftvejsinfektion (inklusive bronkitis), urinvejsinfektion, herpesinfektioner (herunder herpes simplex, oral herpes og herpes zoster), pneumoni, influenza
	Ikke almindelig	Tandinfektion, onychomycosis, sepsis, muskuloskeletale infektioner, inficerede bylder på huden, pyelonefritis, rhinitis, ørebetændelse
	Sjælden	Tuberkulose, bakteræmi, mave-tarminfektion, bækkenbetændelse
Benigne, maligne og uspecificerede tumorer (inkl. cyster og polypper)	Ikke almindelig	Basalcellekarcinom, hudpapillom
	Sjælden	Lymfom, maligne lungetumorer, spinocellulært karcinom
Blod og lymfesystem	Ikke almindelig	Trombocytopeni, leukopeni
Immunsystemet	Ikke almindelig	Overfølsomhed
Psykkiske forstyrrelser	Ikke almindelig	Depression, angst, søvnforstyrrelser (herunder insomni)
Nervesystemet	Almindelig	Hovedpine, svimmelhed
	Ikke almindelig	Migræne, paræstesier
Øjne	Ikke almindelig	Konjunktivitis, tørre øjne, nedsat synsskarphed
Øre og labyrint	Ikke almindelig	Vertigo
Hjerte	Ikke almindelig	Palpitationer, takykardi, bradykardi

Vaskulære sygdomme	Almindelig Ikke almindelig	Hypertension, forhøjet blodtryk Hypotension, hedeure, rødmen, vaskulitis, nedsat blodtryk
Luftveje, thorax og mediastinum	Almindelig Ikke almindelig	Hoste Forværret kronisk obstruktiv lungesygdom, bronkospasmer, hiven efter vejret, dyspnø, sammensnøring af struben
Mave-tarmkanalen	Almindelig Ikke almindelig	Abdominalsmerter, diarré, kvalme, dyspepsi, mundsår, aftøs stomatitis, opkastning Gastritis
Lever og galdeveje	Almindelig	Unormal leverfunktionstest (herunder øget transaminase)
Hud og subkutane væv	Almindelig Ikke almindelig	Udslæt (inklusive dermatitis) Øget tendens til blå mærker, tør hud, alopeci, pruritus, urticaria, psoriasis, acne, erythema, hyperhidrose
Knogler, led, muskler og bindevæv	Ikke almindelig	Artralgi, ekstremitetssmerter
Det reproduktive system og mammae	Ikke almindelig	Amenoré, menoragi
Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet	Almindelig Ikke almindelig	Træthed, asteni, lokale reaktioner på injektionsstedet, systemiske injektionsreaktioner* Influenzalignende sygdom, vægtstigning

* (f.eks. pruritus, sammensnøring i halsen, dyspepsi)

Beskrivelse af udvalgte bivirkninger

Infektioner

I de placebo-kontrollerede kliniske studier med abatacept rapporteredes infektioner, der som minimum var muligt relateret til behandling hos 22,7 % af de abatacept-behandlede patienter og hos 20,5 % af de placebobehandlede.

Alvorlige infektioner, der som minimum muligvis var relateret til behandling, rapporteredes hos 1,5 % af de abatacept-behandlede patienter og hos 1,1 % af de placebobehandlede. Typen på alvorlige infektioner var tilsvarende mellem de abatacept- og placebobehandlede grupper (se pkt. 4.4).

Incidensraterne (95 % CI) for alvorlige infektioner var 3,0 (2,3, 3,8) pr. 100 patientår hos abatacept-behandlede patienter og 2,3 (1,5, 3,3) pr. 100 patientår hos placebo-behandlede patienter i de dobbeltblinde studier.

I den samlede periode i de kliniske studier blev 7.044 patienter behandlet med abatacept i 20.510 patientår. Incidensraten for alvorlige infektioner var 2,4 pr. 100 patientår, og den årlige incidensrate forblev stabil.

Maligniteter

Der er i placebokontrollerede kliniske studier rapporteret om maligniteter hos 1,2 % (31/2.653) af abatacept-behandlede patienter. For gruppen af placebo-behandlede patienter er der tilsvarende rapporter for 0,9 % (14/1.485) patienter. Incidensraterne for maligniteter var 1,3 (0,9, 1,9) pr. 100 patientår hos abatacept-behandlede patienter og 1,1 (0,6, 1,9) pr. 100 patientår hos placebo-behandlede patienter.

I den samlede periode med 7.044 abatacept-behandlede patienter gennem 21.011 patientår (hvoraf flere end 1.000 blev behandlet med abatacept i mere end 5 år) var incidensraten for malignitet 1,2 (1,1, 1,4) pr. 100 patientår, og de årlige incidensrater forblev stabile.

Den hyppigst rapporterede malignitet i de placebokontrollerede kliniske studier var non-melanom hudkræft: 0,6 (0,3, 1,0) pr. 100 patientår hos abatacept-behandlede patienter og 0,4 (0,1, 0,9) pr. 100 patientår hos placebo-behandlede patienter og 0,5 (0,4, 0,6) pr. 100 patientår i den samlede periode.

Den hyppigst rapporterede organcancer i de placebokontrollerede kliniske studier var lungecancer 0,17 (0,05, 0,43) pr. 100 patientår hos abatacept-behandlede patienter, 0 hos placebo-behandlede patienter og 0,12 (0,08, 0,17) pr. 100 patientår i den samlede periode. Den hyppigste hæmatologiske malignitet var lymfomer 0,04 (0, 0,24) pr. 100 patientår hos abatacept-behandlede patienter, 0 hos placebo-behandlede patienter og 0,06 (0,03, 0,1) pr. 100 patientår i den samlede periode.

Bivirkninger hos patienter med kronisk obstruktiv lungesygdom (KOL)

I studie IV blev 37 patienter med KOL behandlet med intravenøst abatacept, og 17 med placebo. KOL-patienter behandlet med abatacept udviklede hyppigere bivirkninger end dem, der blev behandlet med placebo (henholdsvis 51,4 % og 47,1 %). Respiratoriske forstyrrelser forekom oftere hos abatacept-behandlede patienter end placebo-behandlede (henholdsvis 10,8 % og 5,9 %). Disse omfattede KOL-exacerbation og dyspnø. En større procentdel af de abatacept-behandlede end de placebo-behandlede patienter med KOL udviklede alvorlig bivirkning (5,4 % vs 0 %), inklusive KOL-exacerbation (1 ud af 37 patienter [2,7 %]) og bronkitis (1 ud af 37 patienter [2,7 %]).

Autoimmune processer

Abatacept-behandling medførte ikke øget dannelse af autoantistoffer dvs. antinukleære og anti-dsDNA-antistoffer, sammenlignet med placebo.

Incidensraten for autoimmune sygdomme hos abatacept-behandlede patienter under den dobbeltblinde periode var 8,8 (7,6, 10,1) pr. 100 personår og var hos placebo-behandlede patienter 9,6 (7,9, 11,5) pr. 100 personår. Incidensraten hos abatacept-behandlede patienter var 3,8 pr. 100 personår i den samlede periode. De hyppigst rapporterede autoimmune lidelser udover den indikation, der blev undersøgt i den samlede periode var psoriasis, gigtknuder og Sjögrens syndrom.

Immunogenicitet hos voksne, der behandles med intravenøst abatacept

Antistoffer rettet mod abataceptmolekylet blev vurderet ved ELISA-analyse hos 3.985 patienter med reumatoid arthritis, der blev behandlet med abatacept i op til 8 år. 187 ud af 3.877 patienter (4,8 %) udviklede antistoffer mod abatacept under behandlingen. Blandt patienter, der blev vurderet for antistoffer efter seponering af abatacept (> 42 dage efter sidste dosis), var 103 ud af 1.888 (5,5 %) seropositive.

Prøver med bekræftet bindingsaktivitet til CTLA-4 blev vurderet for tilstedeværelse af neutraliserende antistoffer. 22 ud af 48 evaluérbare patienter havde signifikant neutraliserende aktivitet. Den potentielle kliniske relevans af dannelsen af neutraliserende antistoffer er ukendt.

Generelt sås ingen umiddelbar korrelation mellem udvikling af antistoffer og klinisk respons eller bivirkninger. Antallet af patienter der udviklede antistoffer var imidlertid for begrænset til, at vurderingen er definitiv. Analyser af immunogenicitet er produkt-specifikke, og derfor er sammenligning med antistof-tal for andre produkter ikke hensigtsmæssig.

Immunogenicitet hos voksne, der behandles med subkutan abatacept

Studie SC-I sammenlignede abatacepts immunogenicitet efter henholdsvis subkutan og intravenøs administration ved ELISA-analyse. I den initiale 6 måneder lange dobbeltblinde periode (korttidsperioden) var den samlede forekomst af immunogenicitet ved abatacept henholdsvis 1,1 % (8/725) og 2,3 % (16/710) i den subkutane og intravenøse gruppe. Forekomsten svarer til tidligere erfaringer, og immunogeniciteten havde ikke nogen effekt på farmakokinetik, sikkerhed eller virkning.

Abatacepts immunogenicitet efter langvarig subkutan anvendelse blev undersøgt ved en ny elektrokemiluminescens (ECL)-analyse. En sammenligning af incidensraten analyserne imellem er ikke hensigtsmæssig, da ECL-analysen er udviklet til at være mere følsom og lægemiddeltolerant end den tidligere ELISA-analyse. Den kumulative forekomst af immunogenicitet ved abatacept med mindst en positiv prøve i den kombinerede korttids- og langtidsperiode var ifølge ECL-analysen 15,7 % (215/1.369) under behandling med abatacept med en gennemsnitlig eksponeringsvarighed på 48,8 måneder og 17,3 % (194/1121) efter seponering (> 21 dage og op til 168 dage efter sidste dosis). Den eksponeringsjusterede forekomst (angivet som 100 personår) forblev stabil i behandlingsperioden.

I overensstemmelse med tidligere erfaringer var titre og persistens af antistofrespons generelt lave og forøgedes ikke ved forsat behandling (6,8 % af forsøgspersonerne var seropositive ved 2 på hinanden følgende kontrolbesøg), og der var ingen åbenlys sammenhæng mellem udvikling af antistoffer og klinisk respons, bivirkninger eller farmakokinetik.

I studie SC-III blev sammenlignelig immunogenicitet observeret hos patienter i behandling med abatacept+MTX og abatacept-monoterapi (henholdsvis 2,9 % (3/103) og 5,0 % (5/101)) i løbet af den dobbeltblinde 12 måneders periode. Lige som i studie SC-I havde immunogeniciteten ikke nogen effekt på sikkerhed eller virkning.

Abatacepts immunogenicitet og sikkerhed efter seponering og genoptagelse af behandling

I det subkutane program blev der udført et studie af effekten af seponering (tre måneder) og genoptagelse af subkutan abatacept-behandling på immunogenicitet. Efter seponering af subkutan abatacept-behandling var den øgede forekomst af immunogenicitet den samme som efter seponering af intravenøs abatacept-behandling. Efter genoptagelse af behandlingen var der ingen reaktioner på injektionsstedet og ingen andre sikkerhedsproblemer hos patienter, som havde seponeret den subkutane behandling i op til 3 måneder sammenlignet med de patienter, som fortsatte den subkutane behandling, uanset om behandlingen blev genoptaget med eller uden en intravenøs initialdosis. Sikkerheden i behandlingsarmen, som indledte behandling uden en intravenøs initialdosis, svarede også til sikkerheden i de andre studier.

I SC-III blev der observeret en øget forekomst af immunogenicitet hos forsøgspersoner, som blev testet i løbet af en 6 måneders periode med komplet lægemiddelseponering i abatacept+MTX- og abatacept-monoterapigrupperne (henholdsvis 37,7 % [29/77] og 44,1 % [27/59]) med antistofrespons i generelt lav titer. Der blev ikke påvist nogen klinisk effekt af dette antistofrespons, og ingen sikkerhedsproblemer blev observeret ved genoptagelse af abatacept-behandling.

Reaktioner på injektionsstedet hos voksne patienter, der behandles med subkutan abatacept

Studie SC-I sammenlignede abatacepts sikkerhed inklusive reaktioner på injektionsstedet efter subkutan og intravenøs administration. Den samlede hyppighed af reaktioner på injektionsstedet var henholdsvis 2,6 % (19/736) og 2,5 % (18/721) for den subkutane abatacept-gruppe og den

subkutane placebogruppe (intravenøst abatacept). Alle reaktioner på injektionsstedet blev beskrevet som lette til moderate (hæmatom, pruritus eller erythem) og krævede generelt ikke seponering af lægemidlet. Under den samlede forsøgsperiode hvor alle forsøgspersoner, der blev behandlet med abatacept i 7 SC-studier, blev medtaget, var hyppigheden for reaktioner på injektionsstedet 4,6 % (116/2.538) med en incidensrate på 1,32 pr. 100 personår.

Efter markedsføring er der rapporteret om systemiske injektionsreaktioner (f.eks. pruritus, sammensnøring i halsen, dyspepsi) efter subkutan anvendelse af ORENCIA.

Sikkerhedsoplysninger relateret til den farmakologiske klasse

Abatacept er den første, selektive co-stimulerende modulator. Oplysninger vedrørende relativ sikkerhed i et klinisk studier *versus* infliximab opsummeres i pkt. 5.1.

Oversigt over sikkerhedsprofilen ved psoriasisarthritis

Abatacept er blevet undersøgt hos patienter med aktiv psoriasisarthritis i to placebokontrollerede kliniske studier (341 patienter modtog abatacept, 253 patienter modtog placebo) (se pkt. 5.1). Under den 24-ugers placebokontrollerede periode i det større PsA-II studie var andelen af patienter med bivirkninger sammenlignelig mellem den abatacept-behandlede og den placebo-behandlede gruppe (henholdsvis 15,5 % og 11,4 %). Der var ingen bivirkninger, som forekom ≥ 2 % i nogen af behandlingsgrupperne under den 24-ugers placebokontrollerede periode. Den samlede sikkerhedsprofil var sammenlignelig mellem PsA-I og PsA-II studierne og i overensstemmelse med sikkerhedsprofilen ved reumatoid arthritis (Tabel 2).

Pædiatrisk population

Abatacept er blevet undersøgt hos patienter med pJIA i to kliniske studier (pJIA s.c.-studiet og pJIA IV-studiet). pJIA s.c.-studiet inkluderede 46 patienter i aldersgruppen 2-5 år og 173 patienter i aldersgruppen 6-17 år. pJIA IV-studiet inkluderede 190 patienter i aldersgruppen 6-17 år. Under den første 4 måneders åbne periode svarede den overordnede sikkerhedsprofil for de 409 pJIA patienter til den, der var observeret hos RA-populationen, med de følgende undtagelser hos pJIA-patienterne:

- Almindelige bivirkninger: pyreksi
- Ikke almindelige bivirkninger: hæmaturi, otitis (media og externa).

Beskrivelse af udvalgte bivirkninger

Infektioner

Infektioner var de hyppigst indrapporterede bivirkninger hos patienter med pJIA. Infektionstyperne var i overensstemmelse med de infektionstyper, der almindeligvis ses hos ambulante pædiatriske patienter. Under den første 4 måneders behandlingsperiode med intravenøs og subkutan abatacept hos 409 patienter med pJIA, var de mest almindelige bivirkninger nasofaryngit (3,7 % af patienterne) og øvre luftvejsinfektion (2,9 % af patienterne). To alvorlige infektioner (varicella og sepsis) blev indrapporteret under den initiale 4 måneders behandling med abatacept

Injektionsreaktioner

Af de 219 patienter med pJIA, der blev behandlet med subkutan abatacept under de første 4 måneders behandling med abatacept, var frekvensen af lokale injektionsreaktioner 4,6 % (10/219); smerter og erytem på injektionsstedet var de hyppigst indrapporterede lokale injektionsreaktioner. Ingen systemiske overfølsomhedsreaktioner blev rapporteret.

Immunogenicitet hos patienter med pJIA behandlet med subkutan abatacept

Antistoffer rettet mod hele abatacept molekylet eller CTLA-4-delen af abatacept blev vurderet ved et ECL-assay hos patienter med pJIA efter gentagne behandlinger med subkutan abatacept. Generelt havde 6,9 % (15/218) af forsøgspersonerne (kombinerede kohorter) et positivt immunogenicitetsrespons i forhold til *baseline* under den kumulative periode, der omfatter den kortvarige behandlingsperiode på 4 måneder, forlængelsesperioden på 20 måneder og

opfølgingsperioden på 6 måneder efter abatacept. I aldersgruppen 6-17 år var den samlede forekomst af seropositivitet under den kumulative periode inklusive opfølgning efter abatacept 4,7 % (8/172): 2,3 % (4/172) under behandlingen og 13,6 % (6/44) efter seponering af abatacept (≥ 28 dage efter sidste dosis). I aldersgruppen 2-5 år var den samlede forekomst af seropositivitet under den kumulative periode inklusive opfølgning efter abatacept 15,2 % (7/46): 10,9 % (5/46) under behandlingen og 37,5 % (3/8) efter seponering af abatacept (≥ 28 dage efter sidste dosis).

Antistoffer mod abatacept var generelt forbigående og af lav titer. Fraværet af samtidig methotrexat ansås ikke for at være associeret med højere hyppighed af seropositivitet. Betydningen af den højere forekomst i aldersgruppen 2-5 år er ikke kendt, hvor forskellen i populationsstørrelse er taget i betragtning. Tilstedeværelsen af antistoffer var ikke forbundet med bivirkninger eller med ændring i virkning eller serum-abataceptkoncentrationer i nogen af aldersgrupperne.

Langvarig forlængelsesperiode

Under forlængelsesperioden af pJIA-studiet (20 måneder i det igangværende pJIA s.c.-studie og 5 år i pJIA IV-studiet), var sikkerhedsprofilen hos pJIA patienterne i alderen 6-17 år sammenlignelig med den set hos voksne patienter. Én patient blev diagnosticeret med multipel sklerose under forlængelsesperioden af pJIA IV-studiet. Én alvorlig bivirkning, infektion (bylder på ekstremitet), blev indberettet i aldersgruppen 2-5 år i løbet af 20-måneders forlængelsesperioden i pJIA s.c.-studiet.

Langtidssikkerhedsdata i aldersgruppen 2-5 år med pJIA var begrænset, men den eksisterende dokumentation afslørede ikke nogle nye sikkerhedsmæssige bekymringer hos denne yngre pædiatriske population. Under den 24 måneder lange kumulative periode i pJIA s.c.-studiet (den kortvarige periode på 4 måneder plus forlængelsesperioden på 20 måneder) blev der indberettet en højere hyppighed af infektioner i aldersgruppen 2-5 år (87,0 %) sammenlignet med den der blev indberettet i aldersgruppen 6-17 år (68,2 %). Dette skyldtes først og fremmest ikke-alvorlige infektioner i de øvre luftveje i aldersgruppen 2-5 år.

Indberetning af formodede bivirkninger

Når lægemidlet er godkendt, er indberetning af formodede bivirkninger vigtig. Det muliggør løbende overvågning af benefit/risk-forholdet for lægemidlet. Læger og sundhedspersonale anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger via [det nationale rapporteringssystem anført i Appendiks V](#).

4.9 Overdosering

Der er administreret intravenøse doser på op til 50 mg/kg uden åbenlys toksisk effekt. I tilfælde af overdosis anbefales det at overvåge patienten for eventuelle tegn og symptomer på bivirkninger og at klargøre relevant symptomatisk behandling.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER

5.1 Farmakodynamiske egenskaber

Farmakoterapeutisk klassifikation: Immunsuppressiva, selektive immunsuppressiva, ATC-kode: L04AA24

Abatacept er et fusionsprotein bestående af det ekstracellulære domæne af humant cytotoxisk T-lymfocyt-associeret antigen 4 (CTLA-4) forbundet med en modificeret Fc-del af humant immunglobulin G1 (IgG1). Abatacept fremstilles ved rekombinant DNA-teknologi i OHC-celler (Chinese hamster ovarian cells).

Virkningsmekanisme

Abatacept modulerer selektivt et primært co-stimulerende signal, der er nødvendigt for fuld aktivering af de T-lymfocytter, hvor CD28-receptoren er til stede. Fuld aktivering af T-lymfocytter kræver

2 signaler fra celler med antigener: genkendelse af et specifikt antigen af en T-celle receptor (signal 1) og et andet co-stimulatorisk signal. Et væsentligt co-stimulatorisk led involverer binding af CD80- og CD86-molekyler på overfladen af celler med antigener for CD28-receptoren på T-lymfocytter (signal 2). Abatacept hæmmer selektivt denne co-stimulation ved specifikt at binde til CD80 og CD86. Studier indikerer, at det naive T-lymfocytrespons påvirkes mere af abatacept end memory T-lymfocytresponsen.

In vitro-studier og dyremodeller har vist, at abatacept modulerer det T-lymfocytafhængige antistofrespons og inflammation. *In vitro* svækker abatacept human T-lymfocytaktivering målt ved nedsat proliferation og cytokinproduktion. Abatacept hæmmer antigenspecifik dannelse af TNF α , interferon- γ og interleukin-2 fra T-lymfocytter.

Farmakodynamisk virkning

Med abatacept sås der dosisafhængige fald i serumniveauer af opløselig interleukin-2-receptor, en markør for T-lymfocytaktivering; serum interleukin-6 (et produkt af aktiverede synovia-makrofager og fibroblast-lignende synoviocytter i reumatoid arthritis); reumatoid faktor (et autoantistof dannet af plasmaceller) samt C-reaktivt protein (en akutfase-reaktant for inflammation). Derudover faldt serumniveauer af matrix metalloproteinase-3, som inducerer nedbrydning af brusk og remodellering af væv. Der sås ligeledes fald i serum-TNF α .

Klinisk virkning og sikkerhed hos voksne med reumatoid arthritis

Effekt og sikkerhed af intravenøs abatacept er undersøgt i randomiserede, dobbeltblinde, placebo-kontrollerede kliniske studier med voksne patienter med aktiv reumatoid arthritis diagnosticeret i overensstemmelse med ACR-kriterier (*American College of Rheumatology*). I studie I, II, III, V og VI skulle patienterne have mindst 12 ømme og 10 hævede led ved randomisering. I studie IV krævedes ikke et specifikt antal ømme eller hævede led. Studie SC-I var et randomiseret, dobbeltblindt, dobbelt-dummy non-inferioritetsstudie, som blev gennemført med patienter, der blev stratificeret efter kropsvægt (< 60 kg, 60-100 kg, > 100 kg). Studiet sammenlignede abatacepts virkning og sikkerhed ved subkutan og intravenøs administration hos forsøgspersoner med reumatoid arthritis (RA), som fik grundbehandling med methotrexat (MTX), og som havde haft utilstrækkeligt respons på MTX (MTX-IR).

I studie I, II og V sammenlignedes effekt og sikkerhed af abatacept med placebo hos patienter, der havde utilstrækkeligt respons på methotrexat, og som fortsatte med stabil methotrexatdosis. Derudover undersøgte studie V sikkerhed og effekt af abatacept eller infliximab i forhold til placebo. Studie III vurderede effekt og sikkerhed af abatacept hos patienter med utilstrækkeligt respons på en TNF-hæmmer, hvor TNF-hæmmeren seponeredes inden randomisering; andre DMARDs var tilladt. Studie IV vurderede primært sikkerhed hos patienter med aktiv reumatoid arthritis med behov for yderligere intervention på trods af aktuell behandling med non-biologisk og/eller biologisk DMARD; alle DMARDs anvendt ved inklusion blev fortsat. I studie VI blev virkningen og sikkerheden af abatacept vurderet hos methotrexat-naive, reumatoidfaktor (RF)- og / eller cyklisk citrullineret peptid-antistof 2 (Anti-CCP2)-positive patienter med tidlig, erosiv reumatoid arthritis (≤ 2 år sygdomsvarighed), som blev randomiseret til at få abatacept plus methotrexat eller methotrexat plus placebo. I studie SC-I var formålet at påvise non-inferioritet i virkning og sammenlignelighed i abatacepts sikkerhed ved subkutan og intravenøs administration til forsøgspersoner med moderat til svær aktiv RA og med utilstrækkeligt respons på MTX. Studie SC-II undersøgte effekt og sikkerhedsprofil for abatacept og adalimumab. Begge præparater blev administreret subkutan uden en intravenøs initialdosis og sammen med methotrexat til patienter med moderat til svær, aktiv reumatoid arthritis som havde utilstrækkeligt respons på tidligere behandling med methotrexat. I studie SC-III blev abatacept subkutan i kombination med methotrexat (MTX) og abatacept-monoterapi sammenlignet med MTX-monoterapi med hensyn til induktion af remission efter 12 måneders behandling, samt mulig opretholdelse af lægemiddelfri remission efter komplet seponering af alle lægemidler, hos voksne MTX-naive patienter med højaktiv, tidlig reumatoid arthritis (gennemsnitlig DAS28-CRP på 5,4; gennemsnitlig symptomvarighed mindre end 6,7 måneder) med faktorer, der indikerer en dårlig

prognose, og hurtigt 38 progredierende sygdom (f.eks. anti-citrullinerede protein-antistoffer [ACPA+] målt ved anti-CCP2- analyse og/eller RF-positivitet og/eller lederosioner ved baseline).

Patienterne i studie I randomiseredes til abatacept 2 eller 10 mg/kg eller placebo i 12 måneder. Patienterne i studie II, III IV og VI randomiseredes til fast dosis abatacept, ca. 10 mg/kg, eller placebo i 12 (studie II, IV og VI) eller 6 måneder (studie III). Abataceptdosis var 500 mg for patienter, der vejede mindre end 60 kg, 750 mg for patienter, der vejede 60-100 kg, og 1.000 mg for patienter, der vejede mere end 100 kg. I studie SC-I blev abatacept administreret subkutant til patienter efter en enkelt initial intravenøs dosis abatacept og herefter en gang ugentligt. Forsøgspersonerne fortsatte med at tage deres planlagte dosis MTX fra randomiseringsdagen. Patienterne i studie V randomiseredes til samme faste abataceptdosis eller 3 mg/kg infliximab eller placebo i 6 måneder. Studie V fortsatte i yderligere 6 måneder med kun abatacept- og infliximabgruppen.

Studie I, II, III, IV, V, VI, SC-I, SC-II og SC-III evaluerede henholdsvis 339, 638, 389, 1.441, 431, 509, 1.371, 646 og 351 voksne patienter.

Klinisk respons

ACR-respons

Tabel 3 angiver procentdelene af de abatacept-behandlede patienter, der opnåede ACR 20-, 50- og 70-respons i studie II (patienter med utilstrækkeligt respons på methotrexat), studie III (patienter med utilstrækkeligt respons på TNF-hæmmere), studie VI (methotrexat-naive patienter) og studie SC-I (subkutan abatacept).

Hos abatacept-behandlede patienter i studie II og III sås en statistisk signifikant forbedring i ACR 20-respons versus placebo efter administration af første dosis (dag 15), og denne forbedring forblev signifikant igennem hele studiet. I studie VI observeredes en statistisk signifikant forbedring i ACR 20-respons hos abatacept plus methotrexat-behandlede patienter versus methotrexat plus placebo-behandlede patienter på dag 29, og forbedringen blev opretholdt gennem hele studiet. I studie II udviklede 43 % af de patienter, som ikke opnåede et ACR 20-respons efter 6 måneder, ACR 20-respons efter 12 måneder.

I studie SC-I var subkutan (s.c.) administreret abatacept non-inferiør sammenlignet med intravenøst (i.v.) infunderet abatacept hvad angår ACR 20-respons op til 6 måneders behandling. Patienter, der blev behandlet subkutan med abatacept, opnåede samme ACR 50- og 70-respons som de patienter, der modtog abatacept intravenøst i 6 måneder.

Der blev ikke observeret nogen forskel i klinisk respons mellem subkutan og intravenøst abatacept på tværs af de 3 vægtgrupper. I SC-I var ACR 20-responsraterne ved dag 169 for subkutan og intravenøst abatacept henholdsvis 78,3 % (472/603 s.c.) og 76,0 % (456/600 i.v.) hos patienter < 65 år versus 61.1% (55/90 s.c.) og 74.4 % (58/78 i.v.) hos patienter ≥ 65 år.

Tabel 3: Klinisk respons i kontrollerede studier

	Procentdel af patienter							
	Intravenøs administration						Subkutan administration	
	MTX-naive		Utilstrækkeligt respons på MTX		Utilstrækkeligt respons på TNF-hæmmer		Utilstrækkeligt respons på MTX	
	Studie VI		Studie II		Studie III		Studie SC-I	
Respons- incidens	Abatacept ^a +MTX n = 256	Placebo +MTX n = 253	Abatacept ^a +MTX n = 424	Placebo +MTX n = 214	Abatacept ^a +DMARDs ^b n = 256	Placebo +DMARDs ^b n = 133	Abatacept ^f s.c. +MTX n=693	Abatacept ^f i.v. +MTX n=678
ACR 20								
Dag 15	24 %	18 %	23 %*	14 %	18 %**	5 %	25 %	25 %
Måned 3	64 % ^{††}	53 %	62 %***	37 %	46 %***	18 %	68 %	69 %
Måned 6	75 % [†]	62 %	68 %***	40 %	50 %***	20 %	76 % [§]	76 %
Måned 12	76 % [‡]	62 %	73 %***	40 %	NA ^d	NA ^d	NA	NA
ACR 50								
Måned 3	40 % [‡]	23 %	32 %***	8 %	18 %**	6 %	33 %	39 %
Måned 6	53 % [‡]	38 %	40 %***	17 %	20 %***	4 %	52 %	50 %
Måned 12	57 % [‡]	42 %	48 %***	18 %	NA ^d	NA ^d	NA	NA
ACR 70								
Måned 3	19 % [†]	10 %	13 %***	3 %	6 % ^{††}	1 %	13 %	16 %
Måned 6	32 % [†]	20 %	20 %***	7 %	10 %**	2 %	26 %	25 %
Måned 12	43 % [‡]	27 %	29 %***	6 %	NA ^d	NA ^d	NA	NA
Primært klinisk Respons^c	27 % [‡]	12 %	14 %***	2 %	NA ^d	NA ^d	NA	NA
DAS28-CRP remission^e								
Måned 6	28 % [‡]	15 %	NA	NA	NA	NA	24% ^{§§}	25 %
Måned 12	41 % [‡]	23 %	NA	NA	NA	NA	NA	NA

* p < 0,05, abatacept vs placebo.

** p < 0,01, abatacept vs placebo.

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

† p < 0,01, abatacept plus MTX vs MTX plus placebo

‡ p < 0,001, abatacept plus MTX vs MTX plus placebo

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

§ 95 % CI: 4,2, 4,8 (baseret på præspecificeret margin for non-inferioritet på -7,5 %)

§§ITT-data er anført i tabel

^a Fast dosis, ca. 10 mg/kg (se pkt 4.2).

^b Samtidig DMARD dækker en eller flere af følgende: methotrexat, chloroquin/hydroxychloroquin, sulfasalazin, leflunomid, azathioprin, guld og anakinra.

^c Større klinisk respons defineres som opnåelse af ACR 70-respons over en 6-måneders periode.

^d Efter 6 måneder fik patienterne mulighed for at indgå i et åbent studie.

^e DAS28-CRP-remission defineres som en DAS28-CRP score < 2,6

^fPer protokol-data er anført i tabel. For ITT; henholdsvis n=736, 721 for subkutan (s.c.) og intravenøs (i.v.) abatacept

I den åbne forlængelse af studie I, II, III og VI sås varige og blivende ACR 20-, 50- og 70-respons gennem henholdsvis 7 år, 5 år, 5 år, 2 år og 5 år ved abatacept-behandling. I studie I blev

ACR-responset vurderet efter 7 år hos 43 patienter; heraf opnåede 72 % ACR 20-respons, 58 % opnåede ACR 50-respons og 44 % opnåede ACR 70-respons. I studie II blev ACR-responset vurderet efter 5 år hos 270 patienter; heraf opnåede 84 % ACR 20-respons, 61 % opnåede ACR 50-respons, og 40 % opnåede ACR 70-respons. I studie III blev ACR-responset vurderet efter 5 år hos 91 patienter; heraf opnåede 74 % ACR 20-respons, 51 % opnåede ACR 50-respons, og 23 % opnåede ACR 70-respons. I studie VI blev ACR-responset vurderet efter 2 år hos 232 patienter; heraf opnåede 85 % ACR 20-respons, 74 % opnåede ACR 50-respons, og 54 % opnåede ACR 70-respons. I studie SC-I blev ACR-responset vurderet efter 5 år, hvor 85 % (356/421) opnåede ACR 20 respons, 66 % (277/423) opnåede ACR 50 respons, og 45 % (191/425) opnåede ACR 70 respons.

Der er set større forbedringer med abatacept end med placebo i andre målinger af sygdomsaktivitet af reumatoid arthritis, som ikke er inkluderet i ACR-responskriterierne fx morgenstivhed.

DAS28-respons

Sygdomsaktivitet blev også vurderet ved DAS28 (*Disease Activity Score 28*). Der var signifikant forbedring af DAS i studie II, III, V og VI sammenlignet med placebo eller komparator.

I studie VI, som kun omfattede voksne, opnåede en væsentligt større andel af patienterne i abatacept plus methotrexat-gruppen (41 %) DAS28 (CRP)-defineret remission (score < 2,6) *versus* methotrexat plus placebo-gruppen (23 %) ved år 1. Responset ved år 1 i abatacept-gruppen blev opretholdt gennem år 2.

Studie V: abatacept eller infliximab versus placebo

Der er gennemført et randomiseret dobbeltblindt studie med henblik på at vurdere sikkerhed og effekt af intravenøst abatacept eller infliximab *versus* placebo hos patienter med utilstrækkeligt respons på methotrexat (studie V). Det primære endepunkt var gennemsnitlig ændring i sygdomsaktivitet hos abatacept-behandlede patienter sammenlignet med placebobehandlede ved 6 måneder med en efterfølgende dobbeltblind vurdering af sikkerhed og effekt af abatacept og infliximab ved 12 måneder. Der sås større forbedring i DAS28 ($p < 0,001$) med abatacept og med infliximab sammenlignet med placebo ved 6 måneder i den placebokontrollerede del af studiet. Resultaterne for abatacept og infliximab var ensartede. ACR-respons i studie V var konsistent med hensyn til DAS28-scoren. Der blev observeret yderligere forbedring efter 12 måneders behandling med abatacept. Ved 6 måneder var hyppigheden af bivirkninger i form af infektioner henholdsvis 48,1 % (75), 52,1 % (86) og 51,8 % (57) og hyppigheden af alvorlige bivirkninger var henholdsvis 1,3 % (2), 4,2 % (7) og 2,7 % (3) for abataceptgruppen, infliximabgruppen og placebogruppen. Ved 12 måneder var hyppigheden af bivirkninger, i form af infektioner, henholdsvis 59,6 % (93) og 68,5 % (113) og hyppigheden af alvorlige bivirkninger var henholdsvis 1,9 % (3) og 8,5 % (14) for abataceptgruppen og infliximabgruppen. Den åbne periode af studiet gav en vurdering af abatacepts muligheder for at opretholde effekt hos forsøgspersoner, som oprindeligt var randomiseret til abatacept, samt effektrespons hos de forsøgspersoner, der blev skiftet til abatacept efter behandling med infliximab. Reduktionen i den gennemsnitlige DAS28-score fra *baseline* på dag 365 (-3,06) blev opretholdt til dag 729 (-3,34) hos de patienter, der fortsatte med abatacept. Hos de patienter, der oprindeligt fik infliximab og derefter skiftede til abatacept, var reduktionen i den gennemsnitlige DAS28-score fra *baseline* 3,29 på dag 729 og 2,48 på dag 365.

Studie SC-II: abatacept versus adalimumab

Et randomiseret, enkelt (investigator)-blindet, non-inferioritetsstudie blev udført med henblik på at vurdere sikkerhedsprofil og effekt ved ugentlig subkutan (s.c.) administration af abatacept administreret uden en intravenøs (i.v.) initialdosis *versus* adalimumab administreret subkutan hver anden uge. Begge behandlinger blev administreret sammen med methotrexat (MTX) til patienter, der havde utilstrækkeligt respons på tidligere behandling med methotrexat (studie SC-II). Det primære endepunkt viste non-inferioritet (prædefineret margen på 12 %) for ACR-20-respons efter 12 måneders behandling, 64,8 % (206/318) for abatacept-s.c.-gruppen og 63,4 % (208/328) for adalimumab-s.c.-gruppen; behandlingsforskel 1,8 % [95 % konfidensinterval (CI): 5,6, 9,2], med sammenlignelige responser i løbet af 24-måneders-perioden. De respektive værdier for ACR-20 ved 24 måneder var 59,7 % (190/318) for abatacept-s.c.-gruppen og 60,1 % (197/328) for adalimumab-s.c.-gruppen. De respektive værdier for ACR-50 og ACR-70 ved 12 måneder og

24 måneder var konsistente og sammenlignelige for abatacept og adalimumab. Ved 24 måneder var de gennemsnitlige, korrigerede ændringer (standardfejl, SE) fra *baseline* i DAS28-CRP henholdsvis -2,35 (SE 0,08) [95 % CI: 2,51; -2,19] og -2,33 (SE 0,08) [95 % CI: 2,50, -2,17] i s.c.-abatacept-gruppen og s.c.-adalimumab-gruppen, med sammenlignelige ændringer over tid. Ved 24 måneder nåede 50,6 % (127/251) [95 % CI: 44,4, 56,8] af patienterne i abatacept-gruppen og 53,3 % (130/244) [95 % CI: 47,0, 59,5] af patienterne i adalimumab-gruppen DAS 28 < 2,6. Forbedring i forhold til *baseline* målt ved HAQ-DI ved 24 måneder og over tid var også sammenlignelige mellem abatacept s.c. og adalimumab s.c..

Vurdering af sikkerhed og strukturel skade blev udført ved år et og to. Den overordnede sikkerhedsprofil for så vidt angår bivirkninger var sammenlignelig i de to grupper i løbet af 24-måneders-perioden. Efter 24 måneder blev der rapporteret om bivirkninger hos 41,5 % (132/318) og 50 % (164/328) af patienterne, der blev behandlet med abatacept og adalimumab. Der blev rapporteret om alvorlige bivirkninger hos 3,5 % (11/318) og 6,1 % (20/328) i de respektive grupper. Ved 24 måneder havde 20,8 % (66/318) af patienterne i abatacept-gruppen og 25,3 % (83/328) af patienterne i adalimumab-gruppen seponeret behandlingen. I SC-II blev der rapporteret om alvorlige infektioner hos 3,8 % (12/318) af de patienter, som blev behandlet ugentligt med abatacept s.c., hvoraf ingen medførte seponering, og hos 5,8 % (19/328) af de patienter, der blev behandlet med adalimumab s.c. hver anden uge, hvilket medførte seponering hos 9 i løbet af 24-måneders-perioden.

Hyppigheden af lokale reaktioner ved injektionsstedet var 3,8 % (12/318) og 9,1 % (30/328) ved 12 måneder ($p=0,006$) og 4,1 % (13/318) og 10,4 % (34/328) ved 24 måneder for henholdsvis abatacept s.c. og adalimumab s.c. I løbet af den 2-årige studieperiode rapporterede 3,8 % (12/318) og 1,5 % (5/328) af patienterne, som blev behandlet med henholdsvis abatacept s.c. og adalimumab s.c., om autoimmune lidelser af let til moderat sværhedsgrad (f.eks. psoriasis, Raynauds syndrom, erythema nodosum).

Studie SC-III: Induktion af remission hos methotrexat-naive RA-patienter

Et randomiseret og dobbeltblindt studie undersøgte abatacept s.c. i kombination med methotrexat (abatacept + MTX), abatacept s.c.-monoterapi eller methotrexat-monoterapi (MTX-gruppe) med hensyn til induktion af remission efter 12 måneders behandling, samt opretholdelse af lægemiddelfri remission efter seponering af alle lægemidler hos MTX-naive voksne patienter med højaktiv, tidlig reumatoid arthritis med faktorer, der indikerer en dårlig prognose. Komplet seponering af lægemidler medførte tab af remission (tilbagevenden til sygdomsaktivitet) i alle tre behandlingsarme (abatacept med methotrexat, abatacept og methotrexat alene) hos størstedelen af patienterne (Tabel 4).

Tabel 4: Remissionsrater ved afslutning af behandling og seponeringsfasen i studie SC-III

Antal patienter	Abatacept s.c.+ MTX n = 119	MTX n = 116	Abatacept s.c. n = 116
Andel af randomiserede patienter, hvor remission er induceret efter 12 måneders behandling			
DAS28-Remission ^a	60,9 %	45,2 %	42,5 %
Odds ratio (95 % CI) <i>versus</i> MTX	2,01 (1,18; 3,43)	N/A	0,92 (0,55; 1,57)
P-værdi	0,010	N/A	N/A
SDAI klinisk remission ^b	42,0 %	25,0 %	29,3 %
Estimat for forskel (95% CI) <i>versus</i> MTX	17,02 (4,30; 29,73)	N/A	4,31 (-7,98; 16,61)
Boolean klinisk remission	37,0 %	22,4 %	26,7 %
Estimat for forskel (95% CI) <i>versus</i> MTX	14,56 (2,19; 26,94)	N/A	4,31 (-7,62; 16,24)
Forholdet mellem randomiserede patienter i remission ved 12 måneder og ved 18 måneder (6 måneders komplet lægemiddelseponering)			
DAS28-remission ^a	14,8 %	7,8 %	12,4 %
Odds Ratio (95 % CI) <i>versus</i> MTX	2,51 (1,02; 6,18)	N/A	2,04 (0,81; 5,14)
P-værdi	0,045	N/A	N/A

^a DAS28-defineret remission (DAS28-CRP <2,6)

^b SDAI-kriterium (SDAI ≤ 3,3)

I SC-III var sikkerhedsprofilen i de tre behandlingsgrupper (abatacept + MTX, abatacept-monoterapi, MTX-gruppen) generelt sammenlignelig. I løbet af den 12 måneder lange behandlingsperiode blev der rapporteret bivirkninger hos henholdsvis 44,5 % (53/119), 41,4 % (48/116) og 44,0 % (51/116) og alvorlige bivirkninger hos 2,5 % (3/119), 2,6 % (3/116) og 0,9 % (1/116) af patienterne i de tre behandlingsgrupper. Alvorlige infektioner blev rapporteret hos 0,8 % (1/119), 3,4 % (4/116) og 0 % (0/116) af patienterne.

Radiografisk respons

Studie II, VI og SC-II vurderede strukturel ledskaede radiografisk over en periode på 2 år. Resultaterne blev målt ved Genant-modificeret TSS (Total Sharp Score) og dets komponenter, erosionsscore og JSN-score (joint space narrowing).

I studie II var middel-TSS ved *baseline* 31,7 hos de abatacept-behandlede patienter og 33,4 hos de placebobehandlede patienter. Abatacept/methotrexat reducerede efter 12 måneders behandling progressionshastigheden af strukturel skade sammenlignet med placebo/methotrexat, vist i Tabel 5. Progressionshastigheden af strukturel skade var signifikant mindre det andet år sammenlignet med det første år hos patienter, som var randomiseret til abatacept ($p < 0,0001$). Forsøgspersoner, som deltog i den lange forlængelse efter 1 års dobbeltblind behandling, fik alle abatacept og radiografisk progression blev undersøgt gennem 5 år. Data blev analyseret i en "som observeret" analyse ved brug af gennemsnitlig ændring i samlet score fra det foregående årlige besøg. Den gennemsnitlige ændring var 0,41 og 0,74 fra år 1 til år 2 ($n = 290, 130$), 0,37 og 0,68 fra år 2 til år 3 ($n = 293, 130$), 0,34 og 0,43 fra år 3 til år 4 ($n = 290, 128$), og ændringen var 0,26 og 0,29 ($n = 233, 114$) fra år 4 til år 5 for patienter, som oprindeligt var randomiseret til henholdsvis abatacept plus MTX og placebo plus MTX.

Tabel 5: Gennemsnitlige radiografiske forandringer over 12 måneder i studie II

Parameter	Abatacept/MTX n = 391	Placebo/MTX N = 195	P-værdi ^a
TS-score	1,21	2,32	0,012
Erosionsscore	0,63	1,14	0,029
JSN-score	0,58	1,18	0,009

^a Baseret på non-parametrisk analyse.

I studie VI var den gennemsnitlige ændring i TSS efter 12 måneder signifikant lavere hos patienter behandlet med abatacept plus methotrexat sammenlignet med patienter behandlet med methotrexat plus placebo. Efter 12 måneder udviste 61 % (148/242) af patienterne behandlet med abatacept plus methotrexat og 53 % (128/242) af patienterne behandlet med methotrexat plus placebo ingen progression (TSS ≤ 0). Progression af strukturel skade var lavere hos patienter, der kontinuerligt fik abatacept plus methotrexat-behandling (i 24 måneder), sammenlignet med patienter, der oprindeligt fik methotrexat plus placebo (i 12 måneder), og som blev skiftet til abatacept plus methotrexat i de næste 12 måneder. Blandt de patienter, der blev inkluderet i den 12-måneders åbne periode, havde 59 % (125/213) af de patienter, som kontinuerligt fik abatacept plus methotrexat-behandling og 48 % (92/192) af de patienter, som oprindeligt fik methotrexat og skiftede til kombination med abatacept, ingen progression.

Studie SC-II vurderede strukturel ledske radiografisk udtrykt som ændringen i forhold til *baseline* i van der Heijde modificeret total Sharp score (mTSS) og dets komponenter. Sammenlignelig hæmning blev observeret i begge behandlingsgrupper efter 24 måneder (mTSS (gennemsnitlig ± standardafvigelse [SD]) = 0,89 ± 4,13 *versus* 1,13 ± 8,66), erosionsscore (0,41 ± 2,57 *versus* 0,41 ± 5,04) og JSN-score (0,48 ± 2,18 *versus* 0,72 ± 3,81)) for henholdsvis abatacept (n=257) og adalimumab (n=260) grupperne.

I studie SC-III vurderedes strukturel ledske ved MR-scanning. I abatacept + MTX-gruppen sås mindre progression i strukturel ledske sammenlignet med MTX-gruppen, udtrykt som gennemsnitlig behandlingsforskel i abatacept + MTX-gruppen *versus* MTX-gruppen (Tabel 6).

Tabel 6: Strukturel og inflammatorisk skade vurderet ved MR-scanning i studie SC-III

Gennemsnitlig behandlingsforskel mellem abatacept s.c.+MTX *versus* MTX ved 12 måneder (95 % CI)*

Erosionsscore ved MR-scanning	-1,22 (-2,20; -0,25)
Osteitis/knogleødem-score ved MR-scanning	-1,43 (-2,68; -0,18)
Synovitisscore ved MR-scanning	-1,60 (-2,42; -0,78)

* n = 119 for abatacept s.c. + MTX; n = 116 for MTX

Ændring i fysisk funktion

Forbedring i fysisk funktion blev målt ved HAQ-DI (*Health Assessment Questionnaire Disability Index*) i studie II, III, IV, V og VI samt et modificeret HAQ-DI i studie I. I studie SC-I var forbedring fra baseline målt ved HAQ-DI ved måned 6 og over tid den samme ved subkutan og intravenøs administration. Resultater fra studie II, III og VI angives i Tabel 7.

Tabel 7: Forbedring i fysisk funktion i kontrollerede studier

	Methotrexat-naive		Utilstrækkeligt respons på methotrexat		Utilstrækkeligt respons på TNF-hæmmer	
	Studie VI		Studie II		Studie III	
HAQ ^c Handicapindex	Abatacept ^a +MTX	Placebo +MTX	Abatacept ^a +MTX	Placebo +MTX	Abatacept ^a +DMARDs ^b	Placebo +DMARDs ^b
<i>Baseline</i> (gennemsnit)	1,7 (n=254)	1,7 (n=251)	1,69 (n=422)	1,69 (n=212)	1,83 (n=249)	1,82 (n=130)
Gennemsnitlig forbedring fra <i>baseline</i>						
Måned 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)
Måned 12	0,96 (n=254)	0,76 (n=251)	0,66*** (n=422)	0,37 (n=212)	NA ^e	NA ^e
Andel af patienter med en klinisk signifikant forbedring ^d						
Måned 6	72 % [†]	63 %	61 %***	45 %	47 %***	23 %
Måned 12	72 % [†]	62 %	64 %***	39 %	NA ^e	NA ^e

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

† p < 0,5, abatacept plus MTX vs MTX plus placebo.

^a Fast dosis, ca. 10 mg/kg (se pkt 4.2).

^b Samtidig DMARD dækker en eller flere af følgende: methotrexat, chloroquin/hydroxychloroquin, sulfasalazin, leflunomid, azathioprin, guld og anakinra.

^c HAQ; 0 = bedst, 3 = værst; 20 spørgsmål; 8 kategorier: påklædning og soignering, stå op, spise, gå, hygiejne, nå, gribe og aktiviteter.

^d Reduktion i HAQ-DI på ≥ 0,3 enheder fra baseline.

^e Efter 6 måneder fik patienterne mulighed for at indgå i et åbent studie.

I studie II opretholdt 88 % af de patienter, der havde klinisk betydningsfuld forbedring ved måned 12, respons ved måned 18, og 85 % opretholdt respons ved måned 24. I de åbne perioder i studie I, II, III og VI var forbedring i fysisk funktion opretholdt gennem henholdsvis 7 år, 5 år, 5 år og 2 år.

I studie SC-III var andelen af forsøgspersoner med HAQ-respons – et udtryk for klinisk signifikant forbedring af fysisk funktion (reduktion i HAQ-DI-score på ≥ 0,3 i forhold til *baseline*) – større i abatacept+ MTX-gruppen *versus* MTX-gruppen ved måned 12 (henholdsvis 65,5 % *versus* 44,0 %; behandlingsforskel *versus* MTX-gruppen på 21,6 % [95 % CI: 8,3; 34,9]).

Helbredsrelaterede endepunkter og livskvalitet

Helbredsrelateret livskvalitet blev vurderet ved SF-36-spørgeskemaet ved 6 måneder i studie I, II og III og ved 12 måneder i studie I og II. I disse studier sås klinisk og statistisk signifikant forbedring i abataceptgruppen sammenlignet med placebogruppen inden for alle 8 domæner i SF-36 (4 fysiske domæner: fysisk funktion, fysisk betingede begrænsninger, fysiske smerter, alment helbred; og 4 psykiske domæner: energi, sociale aktiviteter, psykisk betingede begrænsninger, psykisk velbefindende), såvel som i den fysiske totalscore (PCS) og den psykiske totalscore (MCS). I studie VI observeredes en forbedring efter 12 måneder i abatacept plus methotrexat-gruppen sammenlignet med methotrexat plus placebo-gruppen i både PCS og MCS, og forbedringen blev opretholdt gennem 2 år.

Studie VII: Sikkerhed ved abatacept hos patienter med eller uden udvaskning af tidligere TNF-hæmmer

En undersøgelse af åben intravenøst abatacept på en baggrund af ikke-biologiske DMARDs blev gennemført hos patienter med aktiv reumatoid arthritis, som havde utilstrækkeligt respons på tidligere (udvaskning i mindst 2 måneder; n = 449) eller aktuel (ingen udvaskningsperiode; n = 597) behandling med TNF-hæmmer (studie VII). Det primære resultat, forekomst af bivirkninger og alvorlige bivirkninger og seponering på grund af bivirkninger i løbet af de 6 behandlingsmåneder, var det samme for tidligere og aktuelle brugere af TNF-hæmmere på tilmeldingspunktet. Det samme gjaldt hyppigheden af alvorlige infektioner.

Klinisk virkning og sikkerhed hos voksne med psoriasisarthritis

Effekt og sikkerhed af abatacept er undersøgt i to randomiserede, dobbelt-blindede, placebo-kontrollerede kliniske studier (studierne PsA-I og PsA-II) med voksne patienter i alderen 18 år og ældre. Patienterne havde aktiv PsA (≥ 3 hævede led og ≥ 3 ømme led) på trods af tidligere behandling med DMARD og havde én kvalificeret hudlæsion forårsaget af psoriasis som var mindst 2 cm i diameter.

I studie PsA-I modtog 170 patienter placebo eller abatacept intravenøst på dag 1, 15, 29 og derefter hver 28. dag i et dobbeltblindet setup i 24 uger, som herefter blev efterfulgt af åben abatacept 10 mg/kg intravenøst hver 28. dag. Patienterne var randomiseret til at modtage placebo eller abatacept 3 mg/kg, 10 mg/kg eller to doser af 30 mg/kg efterfulgt af 10 mg/kg, kontinuerligt i 24 uger, efterfulgt af åben abatacept 10 mg/kg intravenøst hver måned. Patienterne havde tilladelse til samtidigt at modtage methotrexat i konstante doser, lave doser kortikosteroider (ækvivalent til ≤ 10 mg prednison) og/eller NSAID'er under studiet.

I studie PsA-II var 424 patienter randomiseret 1:1, i et dobbelt-blindet setup, til ugentligt at modtage doser af subkutan placebo eller abatacept 125 mg uden en initialdosis i 24 uger, efterfulgt af åbenabatacept 125 mg subkutan ugentligt. Patienterne havde tilladelse til samtidigt at modtage methotrexat, sulfasalazin, lefunomid, hydroxychloroquin, lave doser kortikosteroider (ækvivalent til ≤ 10 mg prednison) og/eller NSAID'er under studiet. Patienterne som ikke havde opnået mindst 20 % forbedring fra baseline i deres hævede og ømme led ved uge 16 overgik til åben abatacept 125 mg subkutan ugentligt.

Det primære endepunkt for både PsA-I og PsA-II var andelen af patienter som fik ACR 20-respons ved uge 24 (dag 169).

Klinisk respons

Tegn og symptomer

Procentdelen af patienter som opnåede ACR 20, 50 eller 70-respons ved den anbefalede dosis af abatacept i studierne PsA-I (10 mg/kg intravenøst) og PsA-II (125 mg subkutan) er præsenteret i Tabel 8 nedenfor.

Tabel 8. Procentdel af patienter med ACR-respons ved uge 24 i studierne PsA-I og PsA-II

	PsA-I ^a			PsA-II ^{b,c}		
	Abatacept 10 mg/kg i.v. N=40	Placebo N=42	Estimeret forskul (95 % CI)	Abatacept 125 mg s.c. N=213	Placebo N=211	Estimeret forskul (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 værdier ikke evalueret for ACR 50 og ACR 70.

^a 37 % af patienterne havde tidligere været behandlet med en TNF-hæmmer.

^b 61 % af patienterne havde tidligere været behandlet med en TNF-hæmmer.

^c Patienter som havde mindre end 20 % forbedring i ømme eller hævede led ved uge 16 mødte kriterierne for at udgå og blev betragtet som ikke-responderende.

En signifikant højere andel af patienterne opnåede et ACR 20-respons efter behandling med abatacept 10 mg/kg intravenøst i PsA-I eller 125 mg subkutan i PsA-II sammenlignet med placebo ved uge 24 i den samlede studiepopulation. Der blev observeret højere ACR-respons med abatacept vs. placebo uafhængig af tidligere behandling med TNF-hæmmer i begge studier. I det mindre PsA-I-studie, blev ACR 20-responset med abatacept 10 mg/kg intravenøst vs. placebo hos patienter som var TNF-hæmmer naive henholdsvis 55,6 % vs. 20,0 %. Hos patienter som havde erfaring med TNF-hæmmere var dette henholdsvis 30,8 % vs. 16,7 % I studiet PsA-II blev ACR-responset med abatacept 125 mg subkutan vs. placebo hos patienter der var TNF-hæmmer naive henholdsvis 44,0 % vs. 22,2 % (21,9 [8,3; 35,6], estimeret forskel [95 % CI]), og hos TNF-hæmmer erfarne patienter var dette henholdsvis 36,4 vs. 22,3 (14,0 [3,3; 24,8], estimeret forskel [95 % CI]).

Højere ACR 20-respons blev observeret i studiet PsA-II med abatacept 125 mg subkutan vs. placebo uafhængig af samtidig ikke-biologisk behandling med DMARDs. ACR 20-responset for abatacept 125 mg subkutan vs. placebo hos patienter som ikke fik behandling med ikke-biologiske DMARDs var henholdsvis 27,3 % vs. 12,1 % (15,15[1,83; 28,47] estimeret forskel [95 % CI]), og hos patienter som fik behandling med ikke-biologisk DMARD var henholdsvis 44,9 % vs. 26,9 %, (18,00 [7,20; 28,81], estimeret forskel [95 % CI]). Klinisk respons blev opretholdt eller forbedret i op til et år i studierne PsA-I og PsA-II.

Strukturel respons

I studie PsA-II blev andelen af radiografiske non-progressorer (≤ 0 ændring fra *baseline*) baseret på total PsA-modificeret SHS på røntgenbilleder ved uge 24, forbedret med abatacept 125 mg subkutan (42,7 %) vs. placebo (32,7 %) (10,0 [1,0; 19,1] estimeret forskel [95 % CI]).

Respons i fysisk funktion

I studie PsA-I var andelen af patienter med $\geq 0,30$ ændring fra *baseline* ved HAQ-DI score 45,0 % for intravenøst abatacept vs. 19,0 % for placebo (26,1 [6,8; 45,5], estimeret forskel [95 % CI]). ved uge 24. I studie PsA-II var andelen af patienter med $\geq 0,35$ ændring fra *baseline* ved HAQ-DI 31,0 % med abatacept vs. 23,7 % for placebo (7,2 [-1,1; 15,6], estimeret forskel [95 % CI]). Forbedring af HAQ-DI score blev opretholdt eller forbedret i op til et år med fortsat behandling med abatacept i både PsA-I og PsA-II studierne.

Der blev ikke observeret signifikant ændring i PASI-scores med abatacept-behandling under den 24-ugers dobbelt-blindede periode. Patienterne som indgik i to PsA studier havde mild til moderat psoriasis med median PASI-scores på 8,6 i PsA-I og 4,5 i PsA-II. I studie PsA-I var andelen af patienter som opnåede PASI 50-respons 28,6 % med abatacept vs. 14,3 % med placebo (14,3 [-15,3; 43,9], estimeret forskel [95 % CI]), og andelen af patienter som opnåede PASI 75-respons var 14,3 %

for abatacept vs. 4,8 % for placebo (9,5 [-13,0; 32,0] estimeret forskel [95 % CI]). I studie PsA-II var andelen af patienter der opnåede PASI 50-respons 26,7 % for abatacept vs. 19,6 % for placebo (7,3 [-2,2; 16,7], estimeret forskel [95 % CI]), og andelen af patienter som opnåede PASI 75-respons var 16,4 % for abatacept vs. 10,1 % for placebo (6,4 [-1,3; 14,1], estimeret forskel [95 % CI]).

Pædiatrisk population med polyartikulær juvenil idiopatisk arthritis

Subkutant

Effekten af subkutan abatacept hos børn i alderen 2 til 17 år er baseret på farmakokinetisk eksponering og ekstrapolation af fastslået effekt fra intravenøs abatacept hos pJIA patienter og subkutan abatacept hos voksne patienter med RA, og er understøttet af data fra igangværende kliniske studier. I dette studie blev børn og unge med moderat til svær aktiv pJIA i alderen 2 til 17 år (46 patienter i aldersgruppen 2-5 år og 173 patienter i aldersgruppen 6-17 år) med utilstrækkeligt respons eller intolerance overfør mindst en DMARD, som kan have inkluderet biologiske lægemidler, behandlet. Sikkerhed og virkning af subkutan abatacept blev undersøgt i et enkeltarmet, åbent studie designet med *steady state* dalkoncentration (C_{min}) som primært endepunkt ved 4 måneder (kortvarig periode) i aldersgruppen 6-17 år. Patienterne fortsatte med abataceptbehandling i en igangværende åben forlængelse, der vurderede langvarig sikkerhed og effekt i yderligere 20 måneder.

Ved *baseline* fik 79 % af 219 rekrutterede og behandlede patienter methotrexat (gennemsnitlig dosis ved studiets start, 12,3 mg/m²/uge) og 21 % af patienterne fik abatacept monoterapi. Af de 219 patienter der indgik i studiet, havde 56 (25,6 %) tidligere været behandlet med biologisk DMARD-behandling (inklusive TNF-hæmmere og tocilizumab).

Patienterne der indgik i studiet var i gennemsnit 10,6 år gamle med en gennemsnitlig sygdomsvarighed på 2,4 år. De havde aktiv sygdom, med et gennemsnitligt antal aktive led på 11,8, gennemsnitligt antal led med tab af bevægelse på 10,3, og et gennemsnitligt forhøjet C-reaktivt protein (CRP) niveau på 1,24 mg/dl ved *baseline*.

Af de 219 behandlede patienter gennemførte 205 den kortvarige periode og 200 indgik i den igangværende langvarige forlængelsesperiode. I aldersgruppen 2-5 år gennemførte 39 (84,8 %) patienter 2 år. I aldersgruppen 6-17 år gennemførte 132 (76,3 %) patienter 2 år.

Responsrater ved slutningen af den kortvarige eksponering er opsummeret i tabel 9:

Tabel 9: Andel (%) af polyartikulære JIA-patienter med ACRP-respons eller inaktiv sygdom ved slutningen af den kortvarige periode (4 måneder)

	Alder 2 til 17 år
	n=219
ACRP30	84,5 %
ACRP50	75,3 %
ACRP70	57,1 %
ACRP90	34,7 %
ACRP100	20,1 %
Inaktiv sygdom*	34,2 %

* Ingen aktive led, lægens globale vurdering af sygdomsalvorlighed ≤ 10 mm og CRP $\leq 0,6$ mg/dl.

ACRP responser og inaktive sygdomsresultater blev bibeholdt gennem 2 år.

Intravenøst

Børn og unge med moderat til svær, aktiv pJIA, i alderen 6-17 år med et utilstrækkeligt respons eller intolerance overfør mindst en DMARD, som kan have inkluderet biologiske stoffer, blev indskrevet. Sikkerhed og virkning af intravenøs abatacept blev vurderet i et tredelt studie. Periode A var en

4 måneders åben indkøringsfase designet til at forårsage en ACR Pedi 30-respons. De patienter, der fik minimum en ACR Pedi 30-respons i slutningen af periode A, blev randomiseret til en dobbeltblind seponeringsfase (periode B) og fik enten abatacept eller placebo i 6 måneder eller indtil opblussen af sygdommen, som defineret i studiet. Medmindre de afbrød behandlingen af sikkerhedsmæssig årsager, blev alle de patienter, som fuldførte behandlingen, fik opblussen af sygdommen i periode B eller ikke responderede på behandlingen i periode A, tilbudt at deltage i periode C, den åbne forlængelse, som vurderede sikkerhed og virkning ved langtidsbehandling.

I periode A fik alle patienter 10 mg abatacept/kg på dag 1, 15, 29, 57 og 85 og blev vurderet på dag 113. I periode A fik 74 % methotrexat (gennemsnitlig dosis ved indtræden i studiet, 13,2 mg/m²/uge), og 26 % af patienterne fik således abatacept som monoterapi i periode A. Af de 190 patienter, der deltog i studiet, havde 57 (30 %) tidligere været i TNF-hæmmerbehandling.

Patienter, der fik ACR Pedi 30-respons i slutningen af periode A, blev randomiseret til periode B, den dobbeltblinde seponeringsfase, og fik enten abatacept eller placebo i 6 måneder eller indtil opblussen af JIA-sygdommen.

Oplussen blev defineret som;

- ≥ 30 % forværring af mindst 3 af de 6 kernevariabler ved pJIA
- ≥ 30 % forbedring i ikke mere end 1 af de 6 kernevariabler ved pJIA
- ≥ 2 cm (muligvis op til 10 cm) forværring skal have været til stede, hvis læge eller forældre Global Assessment blev anvendt til at definere opblussen
- forværring af ≥ 2 led skal have været til stede, hvis antallet af aktive led eller led med nedsat bevægelighed blev anvendt til at definere opblussen

De patienter, der deltog i studiet, var i gennemsnit 12,4 år med en gennemsnitlig sygdomsvarighed på 4,4 år. Deres sygdom var aktiv, ved baseline var det gennemsnitlige antal aktive led 16 og det gennemsnitlige antal led med manglende bevægelighed var 16; de havde forhøjet C-reaktivt proteinniveau (CRP) (gennemsnitlig 3,2 mg/dl) og ESR (gennemsnitlig 32 mm/t). Deres pJIA-undertyper ved sygdomsdebut var: oligoartikulær (16 %), polyartikulær (64 %; 20% af det samlede antal var reumafaktor-positive) og systemisk (20 %).

Af de 190 deltagende patienter, gennemførte 170- periode A, 65 % (123/190) opnåede et ACR Pedi 30-respons, og 122 blev randomiseret til periode B. Respons var ens for alle undersøgte suptyper af pJIA og for patienter med eller uden brug af methotrexat. Af de 133 (70 %) patienter, som ikke tidligere havde været i behandling med en TNF-hæmmer, opnåede 101 (76 %) som minimum en ACR Pedi 30-respons. Af de 57 patienter, som tidligere havde fået TNF-hæmmerbehandling opnåede 22 (39 %) som minimum en ACR Pedi 30-respons.

I periode B var tiden til opblussen af sygdom for de patienter, der var randomiseret til placebo, signifikant kortere end for de patienter, der var randomiseret til abatacept (primært endepunkt, $p=0,0002$; log-rank test). Signifikant flere af placebo-patienterne fik opblussen af sygdom i periode B (33/62; 53 %) i forhold til de patienter, der fortsat fik abatacept (12/60; 20%; chi-square $P<0,001$). Risikoen for opblussen af sygdom hos patienter i fortsat behandling med abatacept var mindre end en tredjedel af risikoen for placebo-behandlede patienter (estimeret hazard ratio=0,31; 95 % CI 0,16; 0,59).

Størstedelen af de patienter, der blev randomiseret til periode B, deltog i periode C (58/60 periode B abatacept-modtagere; 59/62 periode B placebo-modtagere), ligesom 36 af de 47 patienter, der ikke responderede i periode A ($n=153$ samlet antal patienter), deltog.

Responsraterne i slutningen af periode A, i slutningen af periode B og efter 5 års eksponering i periode C er opsummeret i Tabel 10.

Tabel 10: Andel (%) af polyartikulære JIA-patienter med ACR-respons eller inaktiv sygdom

	Slutning af periode A (dag 113)	Slutning af periode B ^a (dag 169)		Periode C ^b (dag 1.765)		
		Abatacept	Placebo	Abatacept-gruppe i periode B	Placebo-gruppe i periode B	Patienter uden respons i periode 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
ACR 70	28	55	31	79	63	54
ACR 90	13	41	15	67	40	39
Inaktiv sygdom	Ikke vurderet	31	10	52	33	31

^adag 169 Last Observation Carried Forward (LOCF) for patienter behandlet i periode C

^b Som observeret

Patienterne ved dag 1.765 i periode C omfattede 33 af de 58 abatacept-modtagere fra periode B, 30 af de 59 placebo-modtagere fra periode B og 13 af de 36 patienter fra periode A, der ikke responderede. Den gennemsnitlige varighed for abatacept-behandlingen i periode C var 1.815 dage (med et spænd på 57-2.415 dage; næsten 61 måneder). Ethundrede og to (67 %) forsøgspersoner fik abatacept-behandling i mindst 1.080 dage (~ 36 måneder) i periode C. Alle patienter havde tidligere fået mindst 4 måneders åben behandling med abatacept i periode A.

5.2 Farmakokinetiske egenskaber

Reumatoid arthritis hos voksne

Det estimerede geometriske gennemsnit (90 % konfidensinterval) for abatacepts biotilgængelighed efter subkutan administration var 78,6 % (64,7 %, 95,6 %) sammenlignet med intravenøs administration. Gennemsnitlig (interval) C_{min} og C_{max} ved steady state observeret efter 85 dages behandling var henholdsvis 32,5 mikrog/ml (6,6-113,8 mikrog/ml) og 48,1 mikrog/ml (9,8-132,4 mikrog/ml). Middelestimer for systemisk clearance (0,28 ml/t/kg), fordelingsvolumen (0,11 l/kg) og terminal halveringstid (14,3 dage) var sammenlignelige mellem subkutan og intravenøs administration.

Der blev udført et enkelt studie med henblik på at bedømme effekten af abatacept på immunogeniciteten, når abatacept blev givet i monoterapi som subkutan administration uden intravenøs initialdosis. Når der ikke blev administreret en intravenøs initialdosis, blev en gennemsnitlig dalkoncentration på 12,6 mikrog/ml nået efter 2 ugers dosering. Virkningen over tid synes at være den samme i dette studie som i studierne, som inkluderede en initialdosis. Effekten af udeladelse af intravenøs initialdosis på tidspunktet for virkningens indtræden er dog ikke formelt undersøgt.

I overensstemmelse med de intravenøse data viste farmakokinetiske populationsanalyser for subkutan abatacept hos patienter med reumatoid arthritis en tendens til højere clearance af abatacept med stigende kropsvægt. Alder og køn (korrigeret for kropsvægt) påvirkede ikke den tilsyneladende clearance. Der sås ingen effekt af samtidig MTX, NSAID, kortikosteroider og TNF-hæmmere på abatacepts tilsyneladende clearance.

Psoriasisarthritis hos voksne

I PsA-I blev patienterne randomiseret til at modtage intravenøs placebo eller abatacept 3 mg/kg (3/3 mg/kg), 10 mg/kg (10/10 mg/kg) eller 2 doser af 30 mg/kg efterfulgt af 10 mg/kg (30/10 mg/kg) på dag 1, 15, 29 og derefter hver 28. dag. I dette studie var steady-state koncentrationerne for abatacept dosis-relaterede. Den geometriske middelværdi (CV%) C_{\min} ved dag 169 var 7,8 mikrog/ml (56,3 %) for 3/3 mg/kg, 24,3 mikrog/ml (40,8 %) for 10/10 mg/kg og 26,6 mikrog/ml (39,0 %) for 30/10 mg/kg behandlingsregimet.

I studie PsA-II efter ugentlig subkutan administration af abatacept 125 mg blev steady state for abatacept opnået på dag 57 med en geometrisk middelværdi (CV%) C_{\min} som rangerede fra 22,3 (54,2 %) til 25,6 (47,7 %) mikrog/ml på henholdsvis dag 57 til 169.

I overensstemmelse med tidligere resultater observeret hos patienter med RA, viste analyser af populations-farmakokinetik for abatacept en tendens til højere clearance (L/h) for abatacept ved højere kropsvægt.

Pædiatrisk pJIA population

Abatacepts farmakokinetik for subkutan injektion, har været undersøgt hos patienter i alderen 2-17 år.

Steady state af abatacept blev opnået ved dag 85 efter den ugentlige kropsvægtbaserede abatacept subkutane dosering. Sammenlignelige dalkoncentrationer på tværs af vægtgrupperinger og aldersgrupper blev opnået ved den kropsvægtbaserede subkutane dosering. Den gennemsnitlige dalkoncentration af abatacept ved dag 113 var 46,2 mikrog/ml (13,4 til 96,2 mikrog/ml), 48,9 mikrog/ml (22,4 til 122,1 mikrog/ml), og 38,5 mikrog/ml (9,3 til 73,2 mikrog/ml) hos pædiatriske pJIA patienter, som vejer henholdsvis 10 til <25 kg, 25 til <50 kg og ≥ 50 kg.

Farmakokinetikken af abatacept er ens for voksne RA og pædiatriske pJIA patienter med undtagelse af den højere s.c. absorption hos pJIA patienter. S.c. biotilgængelighed (F) blev øget med 28 % og absorptionskonstanten (KA) var højere hos pJIA patienter end hos RA patienter.

I overensstemmelse med de intravenøse data, afslørede farmakokinetiske populationsanalyser for subkutan abatacept hos pJIA patienter at der var en tendens til højere clearance af abatacept med øget kropsvægt. Alder og køn (korrigeret for kropsvægt) påvirkede ikke den tilsyneladende clearance. Samtidig brug af medicin, såsom methotrexat, kortikosteroider og NSAIDs havde ikke indflydelse på den tilsyneladende clearance af abatacept.

5.3 Prækliniske sikkerhedsdata

En række af *in vitro*-studier har ikke vist mutagenicitet eller clastogenicitet med abatacept. Der er i et carcinogenicitetsstudie med mus set stigninger i forekomsten af maligne lymfomer og mammatumorer (hos hunmus). Den øgede forekomst af lymfomer og mammatumorer hos mus behandlet med abatacept kan være forbundet med nedsat kontrol af henholdsvis det murine leukæmivirus og musemammatumorvirus ved længerevarende immunmodulering. I et 1-årigt toksicitetsstudie med cynomolgus-aber var abatacept ikke forbundet med signifikant toksicitet. Reversible farmakologiske virkninger bestod af minimale, forbigående fald i serum-IgG og minimalt til svært lymfoidt tab i germinale centre i milten og/eller lymfekirtler. Inden for studiets tidsramme sås ingen tegn på lymfomer eller præ-neoplastiske morfologiske forandringer på trods af tilstedeværelse af et virus, lymfocryptovirus, som vides at forårsage sådanne læsioner hos immunsupprimerede aber. Relevansen af disse fund for den kliniske anvendelse af abatacept kendes ikke.

Hos rotter havde abatacept ingen uønsket effekt på fertiliteten – hverken hos hanner eller hunner. Der er udført embryo-føtale udviklingsstudier med abatacept på mus, rotter og kaniner i doser på op til 20-30 gange den humane dosis på 10 mg/kg, og der sås ingen bivirkninger hos afkommet. Hos rotter og kaniner var optagelsen af abatacept på op til 29 gange den humane dosis på 10 mg/kg, baseret på AUC. Det er vist, at abatacept passerer placenta hos rotter og kaniner. I et præ- og postnatalt

udviklingsstudie med abatacept til rotter sås ingen bivirkninger hos unger fra hunner, der havde fået abatacept i doser på op til 45 mg/kg. Dette udgør en dosis på 3 gange den humane dosis på 10 mg/kg, baseret på AUC. Ved en dosis på 200 mg/kg sås der begrænsede forandringer af immunfunktionen (en 9 gange stigning i gennemsnitligt T-celleafhængigt antistofrespons hos hun-unger, og inflammation af thyroidea hos 1 hun-unge ud af 10 han- og 10 hun-unger evalueret ved denne dosis). Denne dosis svarede til en dosis på 11 gange den humane dosis på 10 mg/kg, baseret på AUC.

Ikke-kliniske studier, der er relevante for brug i den pædiatriske population

Studier med rotter, der blev eksponeret for abatacept, har vist immunsystemabnormiteter herunder en lav forekomst af infektioner medførende død (unge rotter). Derudover blev der hyppigt observeret inflammation i skjoldbruskkirtlen og bugspytkirtlen hos både unge og voksne rotter, der blev eksponeret for abatacept. Unge rotter virkede mere følsomme over for lymfocyt-inflammation i skjoldbruskkirtlen. Studier med voksne mus og aber har ikke vist lignende fund. Det er sandsynligt, at den øgede følsomhed over for opportunistiske infektioner, der er observeret hos unge rotter, er associeret med eksponering for abatacept inden udvikling af *memory*-respons. Relevansen af disse resultater hos mennesker er ukendt.

6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER

6.1 Hjælpemidler

Saccharose
Poloxamer 188
Natriumdihydrogenphosphatmonohydrat
Dinatriumphosphat, vandfri
Vand til injektionsvæsker

6.2 Uforlideligheder

Da der ikke foreligger studier af eventuelle uforlideligheder, må dette lægemiddel ikke blandes med andre lægemidler.

6.3 Opbevaringstid

2 år

6.4 Særlige opbevaringsforhold

Opbevares i køleskab (2 °C – 8 °C). Må ikke nedfryses.
Opbevares i den originale yderpakning for at beskytte mod lys.

6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser

ORENCIA 50 mg injektionsvæske, opløsning, i fyldt injektionssprøjte.

0,4 ml fyldt injektionssprøjte (type 1 glas) med en automatisk kanylebeskyttelse og udvidet flange (hvidt stempel).

Pakninger med 4 fyldte injektionssprøjter med kanylebeskyttelse.

ORENCIA 87,5 mg injektionsvæske, opløsning, i fyldt injektionssprøjte.

0,7 ml fyldt injektionssprøjte (type 1 glas) med en automatisk kanylebeskyttelse og udvidet flange (lyseblåt stempel)

Pakninger med 4 fyldte injektionssprøjter med kanylebeskyttelse.

ORENCIA 125 mg injektionsvæske, opløsning, i fyldt injektionssprøjte.

Én ml fyldt injektionssprøjte (type 1 glas) med udvidet flange eller én ml fyldt injektionssprøjte med en automatisk kanylebeskyttelse og udvidet flange (orange stempel).

Pakninger med 1 eller 4 fyldte injektionssprøjter og multipakning med 12 fyldte injektionssprøjter (3 pakninger med hver 4).

Pakninger med 1, 3 eller 4 fyldte injektionssprøjter med kanylebeskyttelse og multipakning med 12 fyldte injektionssprøjter med kanylebeskyttelse (3 pakninger med hver 4).

Type 1 glassprøjten har en beklædt bromobutylprop og fæstnet kanyle af rustfrit stål tildækket med en fast kanylehætte.

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

6.6 Regler for bortskaffelse og anden håndtering

Dette lægemiddel er udelukkende til engangsbrug. Når den fyldte injektionssprøjte er taget ud af køleskabet, bør man vente 30 minutter, så der opnås stuetemperatur, inden injektion.

Injektionssprøjten bør ikke rystes.

Ikke anvendt lægemiddel samt affald heraf skal bortskaffes i henhold til lokale retningslinjer.

7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

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

8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMRE

EU/1/07/389/004-010

EU/1/07/389/013-014

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE/FORNYELSE AF TILLADELSEN

Dato for første markedsføringstilladelse: 21. maj 2007

Dato for seneste fornyelse: 21. maj 2012

10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN

Yderligere oplysninger om dette lægemiddel findes på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <http://www.ema.europa.eu>.

1. LÆGEMIDLETS NAVN

ORENCIA 125 mg injektionsvæske, opløsning, i fyldt pen

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING

Hver fyldt pen indeholder 125 mg abatacept i en ml.

Abatacept er et fusionsprotein fremstillet ved rekombinant DNA-teknologi i ovarieceller fra kinesiske hamstre.

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

3. LÆGEMIDDELFORM

Injektionsvæske, opløsning, i fyldt pen (ClickJect).

Væsken er klar, farveløs til lys gullig med en pH på 6,8 til 7,4.

4. KLINISKE OPLYSNINGER

4.1 Terapeutiske indikationer

Reumatoid arthritis

ORENCIA er i kombination med methotrexat indiceret til:

- behandling af moderat til svær, aktiv reumatoid arthritis (RA) hos voksne patienter, som har haft utilstrækkeligt respons på tidligere behandling med et eller flere sygdomsmodificerende antireumatiske lægemidler (DMARDs) inklusive methotrexat (MTX) eller en tumornekrosefaktor (TNF)-alfa-hæmmer.
- behandling af højaktiv og progressiv sygdom hos voksne patienter med reumatoid arthritis, som ikke tidligere har været behandlet med methotrexat.

Der er vist reduktion i progression af ledske og forbedring i fysisk funktion med kombinationsbehandling med abatacept og methotrexat.

Psoriasisarthritis

ORENCIA, alene eller i kombination med methotrexat (MTX), er indiceret til behandling af aktiv psoriasisarthritis (PsA) hos voksne patienter, som tidligere har responderet utilstrækkeligt på behandling med DMARD inklusive MTX behandling, og hvor yderligere systemisk behandling for hudlæsioner forårsaget af psoriasis ikke er påkrævet.

4.2 Dosering og administration

Behandling skal initieres og superviseres af speciallæger med erfaring i diagnosticering og behandling af reumatoid arthritis.

Hvis der ikke ses respons på abataceptbehandling inden for 6 måneder, skal det overvejes, om behandlingen skal fortsætte (se pkt. 5.1).

Dosering

Reumatoid arthritis

Voksne

Subkutan (s.c.) behandling med ORENCIA kan indledes med eller uden en intravenøs (i.v.) initialdosis. ORENCIA s.c. skal administreres med en ugentligt subkutan dosis på 125 mg uanset patientens vægt (se pkt. 5.1). Hvis der gives en enkelt i.v.-infusion for at påbegynde behandlingen (i.v. initialdosis før s.c. administration), skal den første s.c.-dosis på 125 mg abatacept administreres samme dag som i.v.-infusionen efterfulgt af ugentlige s.c.-injektioner på 125 mg abatacept (for dosering af intravenøs initialdosis henvises til pkt. 4.2 i produktresuméet for ORENCIA 250 mg pulver til koncentrat til infusionsvæske, opløsning).

Hos patienter, der skifter fra intravenøs behandling med ORENCIA til subkutan behandling, bør den første subkutane dosis administreres i stedet for den næste planlagte intravenøse dosis.

Dosisjustering er ikke nødvendig ved samtidig behandling med andre DMARDs, kortikosteroider, salicylater, non-steroide anti-inflammatoriske lægemidler (NSAID) eller analgetika.

Psoriasisarthritis

Voksne

ORENCIA skal administreres ugentligt i en dosis på 125 mg ved subkutan injektion, uden behov for en intravenøs (i.v.) initialdosis.

Patienter som skifter fra intravenøs ORENCIA-behandling til subkutan administration skal have den første subkutane dosis i stedet for den næste planlagte intravenøse dosis.

Glemte dosis

Hvis en patient har glemt en injektion med ORENCIA, og der ikke er gået mere end tre dage siden den planlagte dato, bør han/hun informeres om straks at tage den glemte dosis og holde sig til det oprindelige ugentlige skema. Hvis der er gået mere end tre dage siden den planlagte dato, bør patienten informeres om, hvornår den næste dosis bør tages baseret på en klinisk vurdering (patientens tilstand, status for sygdomsaktivitet etc.).

Særlige populationer

Ældre patienter

Dosisjustering ikke nødvendig (se pkt. 4.4).

Nyre- og leverinsufficiens

ORENCIA er ikke undersøgt i disse patientpopulationer. Der kan ikke angives dosisanbefalinger.

Pædiatrisk population

Sikkerhed og virkning af subkutan administration af ORENCIA injektionsvæske, opløsning, i fyldt pen hos børn under 18 år er ikke klarlagt. Der foreligger ingen data.

ORENCIA pulver til koncentrat til infusionsvæske, opløsning er tilgængelig for pædiatriske patienter i alderen 6 år og opefter til behandling af pJIA (se produktresumé for ORENCIA pulver til koncentrat til infusionsvæske, opløsning).

ORENCIA injektionsvæske, opløsning, fyldt injektionssprøjte til subkutan administration er tilgængelig for pædiatriske patienter i alderen 2 år og derover til behandling af pJIA (se produktresumé for ORENCIA injektionsvæske, opløsning, fyldt injektionssprøjte).

Administration

Til subkutan anvendelse.

ORENCIA bør anvendes under vejledning fra uddannet sundhedspersonale. Efter at have fået behørig undervisning i subkutan injektionsteknik kan patienten selv injicere ORENCIA, hvis lægen beslutter, at det er hensigtsmæssigt.

Det totale indhold (1 ml) i den fyldte pen bør udelukkende administreres som subkutan injektion. Der bør skiftes mellem injektionsstederne, og injektioner bør aldrig gives i områder, hvor huden er øm, blodunderløben, rød eller hård.

Detaljeret vejledning om klargøring og indgivelse af ORENCIA i en fyldt pen findes i indlægssedlen og ”Vigtig brugervejledning”. For instruktioner om klargøring af lægemidlet inden administration, se pkt. 6.6.

4.3 Kontraindikationer

Overfølsomhed over for det aktive stof eller over for et eller flere af hjælpestofferne anført i pkt. 6.1.

Svære og ubehandlede infektioner, som for eksempel sepsis og opportunistiske infektioner (se pkt. 4.4).

4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen

Kombination med TNF-hæmmere

Der er begrænset erfaring med brug af abatacept i kombination med TNF-hæmmere (se pkt. 5.1). I placebo-kontrollerede kliniske studier oplevede de patienter, der fik TNF-hæmmere i kombination med abatacept, en samlet øgning i antal af infektioner og alvorlige infektioner sammenlignet med gruppen af patienter, som fik behandling med TNF-hæmmere og placebo (se pkt. 4.5). Abatacept bør ikke bruges i kombination med TNF-hæmmere.

Patienter, der skifter fra behandling med en TNF-hæmmer til ORENCIA, skal overvåges for tegn på infektion (se pkt. 5.1, studie VII).

Allergiske reaktioner

Der er i sjældne tilfælde rapporteret allergiske reaktioner med abatacept i kliniske studier, der ikke var omfattet af krav om, at patienterne skulle modtage forbehandling til forebyggelse af allergiske reaktioner (se pkt. 4.8). Anafylaksi eller anafylaktoide reaktioner kan forekomme efter den første infusion og kan være livstruende. Efter markedsføring er der rapporteret om et tilfælde af dødelig anafylaksi efter første infusion af ORENCIA. Hvis der opstår alvorlige allergiske eller anafylaktiske reaktioner, skal intravenøs eller subkutan behandling med ORENCIA straks afbrydes og relevant behandling påbegyndes, og ORENCIA skal seponeres permanent (se pkt. 4.8).

Påvirkning af immunsystemet

Lægemidler som påvirker immunsystemet, inklusive ORENCIA, kan påvirke forsvaret mod infektioner og maligniteter samt påvirke vaccinationsrespons.

Samtidig administration af ORENCIA og biologiske immunsuppressive eller immunmodulerende stoffer kan forstærke abatacepts effekt på immunsystemet (se pkt. 4.5).

Infektioner

Der er rapporteret alvorlige infektioner, herunder sepsis og pneumoni med abatacept (se pkt. 4.8). Nogle af disse infektioner har været dødelige. Mange af de alvorlige infektioner er forekommet hos patienter i samtidig behandling med immunsuppressiva, der ud over den underliggende sygdom kan

prædisponere patienterne for infektioner. Behandling med ORENCIA bør ikke påbegyndes hos patienter med aktive infektioner, før infektionerne er under kontrol. Lægen bør udvise forsigtighed, når ORENCIA anvendes til patienter med recidiverende infektioner eller underliggende tilstande, som kan disponere til infektioner i anamnesen. Patienter, som udvikler ny infektion under behandling med ORENCIA, skal overvåges omhyggeligt. Administration af ORENCIA skal seponeres, hvis patienten udvikler alvorlig infektion.

Der er ikke observeret øget forekomst af tuberkulose i de større, placebo-kontrollerede studier; alle ORENCIA-patienter blev imidlertid screenet for tuberkulose. ORENCIAS sikkerhed hos personer med latent tuberkulose er ikke kendt. Der er rapporteret om tuberkulose hos patienter, der får ORENCIA (se pkt. 4.8). Patienter bør screenes for latent tuberkulose i henhold til de aktuelle kliniske retningslinjer inden påbegyndelse af behandling med ORENCIA.

Antireumatisk behandling er blevet associeret med reaktivering af hepatitis B. Der bør derfor udføres screening for viral hepatitis i overensstemmelse med publicerede retningslinjer forud for behandling med ORENCIA.

Immunsuppressiv behandling kan være forbundet med progressiv multifokal leukoencefalopati (PML). Hvis der opstår neurologiske symptomer, der tyder på PML, under behandling med ORENCIA, bør behandlingen stoppes og nødvendige diagnostiske foranstaltninger igangsættes.

Maligniteter

I de placebo-kontrollerede, kliniske studier var hyppighed af maligniteter blandt de abatacept- og placebo-behandlede patienter henholdsvis 1,2 % og 0,9 % (se pkt. 4.8). Patienter med kendte maligniteter kunne ikke deltage i disse kliniske studier. I carcinogenicitetsstudier med mus viste en stigning i lymfomer og mammatumorer. Den kliniske betydning af denne observation kendes ikke (se pkt. 5.3). Abatacepts potentielle rolle i udviklingen af maligniteter inklusive lymfomer hos mennesker er ukendt. Der er rapporteret om non-melanom hudcancer hos patienter, der får ORENCIA (se pkt. 4.8). Regelmæssig undersøgelse af huden anbefales for alle patienter, men især for patienter med risikofaktorer for hudcancer.

Vaccinationer

Patienter, der behandles med ORENCIA, kan vaccineres under behandlingen, dog ikke med levende vacciner. Levende vacciner bør ikke gives samtidig med abatacept eller inden for 3 måneder efter seponering. Lægemidler, der påvirker immunsystemet, inklusive abatacept, kan svække effekten af visse immuniseringer (se pkt. 4.5).

Ældre patienter

I alt 404 patienter i aldersgruppen 65 år eller derover, inklusive 67 patienter i aldersgruppen 75 år eller derover, blev behandlet intravenøst med abatacept i placebo-kontrollerede kliniske studier. I alt 270 patienter i aldersgruppen 65 år eller derover, inklusive 46 patienter i aldersgruppen 75 år eller derover, blev behandlet subkutant med abatacept i kontrollerede kliniske studier. Hyppigheden af alvorlig infektion og malignitet i forhold til placebo blandt intravenøst abataceptbehandlede patienter over 65 år var højere end den, der sås hos patienter under 65 år. Ligeledes var hyppigheden af alvorlig infektion og malignitet blandt intravenøst abataceptbehandlede patienter over 65 år højere end den, der sås hos patienter under 65 år. Da der generelt er højere forekomst af infektioner og maligniteter i denne population, bør der udvises forsigtighed ved behandling af ældre patienter (se pkt. 4.8).

Autoimmune processer

Der er teoretiske overvejelser om, hvorvidt behandling med abatacept kan øge risikoen for autoimmune processer hos voksne fx forværring af dissemineret sklerose. I de placebo-kontrollerede studier medførte behandling med abatacept ikke øget antistofdannelse såsom antinukleare og anti-dsDNA-antistoffer sammenlignet med placebo (se pkt. 4.8 og 5.3).

Patienter på saltfattig diæt

Dette lægemiddel indeholder 0,014 mmol (0,322 mg) natrium per fyldt pen, dvs. det er i det væsentlige natriumfrit.

Sporbarhed

For at forbedre sporbarheden af biologiske lægemidler skal det administrerede produkts navn og batchnummer tydeligt registreres.

4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion

Kombination med TNF-hæmmere

Der er begrænset erfaring med brug af abatacept i kombination med TNF-hæmmere (se pkt. 5.1). Selvom TNF-hæmmere ikke påvirkede abatacepts clearance i placebo-kontrollerede studier, oplevede den patientgruppe, der fik samtidig behandling med abatacept og TNF-hæmmere, flere infektioner og alvorlige infektioner end de patienter, der fik behandling med TNF-hæmmere alene. Samtidig behandling med abatacept og en TNF-hæmmer frarådes derfor.

Kombination med andre lægemidler

Farmakokinetiske populationsanalyser har ikke påvist, at methotrexat, NSAID eller kortikosteroider har effekt på abatacepts clearance (se pkt. 5.2).

Der er ikke identificeret øget risiko for bivirkninger i forbindelse med brug af abatacept i kombination med sulfasalazin, hydroxychloroquin eller leflunomid.

Kombination med andre lægemidler, der kan påvirke immunsystemet og med vaccinationer

Samtidig administration af abatacept og biologiske immunsuppressive eller immunmodulerende stoffer kan forstærke abatacepts effekt på immunsystemet. Der foreligger ikke tilstrækkelig dokumentation til vurdering af sikkerhed og effekt af abatacept i kombination med anakinra eller rituximab (se pkt. 4.4).

Vaccinationer

Levende vacciner bør ikke gives samtidig med abatacept eller inden for 3 måneder efter seponering. Der foreligger ingen data vedrørende sekundær infektionstransmission fra personer, der får levende vacciner, til patienter, der behandles med abatacept. Lægemidler, der påvirker immunsystemet inklusive abatacept, kan svække effekten af visse immuniseringer (se pkt. 4.4 og 4.6).

Eksplorative studier med henblik på at vurdere abatacepts effekt på antistofresponset efter vaccination af raske forsøgspersoner såvel som på antistofresponset på influenzavaccine og pneumokokvaccine hos patienter med reumatoid arthritis tyder på, at abatacept kan svække effekten af immunresponset, men ikke i signifikant grad hæmme evnen til at udvikle klinisk signifikant eller positivt immunrespons.

Abatacept blev undersøgt i et åbent studie hos patienter med reumatoid arthritis, der fik den 23-valente pneumokokvaccine. Efter pneumokokvaccination var 62 af de 112 patienter, der blev behandlet med abatacept, i stand til at opbygge et tilstrækkeligt immunrespons på pneumokok-polysaccharid-vaccine med mindst en fordobling i antistoftitre.

Abatacept blev også undersøgt i en åben undersøgelse med patienter med reumatoid arthritis, der blev vaccineret med sæsonbestemt trivalent influenzavaccine. Efter influenzavaccinationen var 73 af de 119 patienter, der blev behandlet med abatacept og ikke havde beskyttende antistofniveauer ved baseline, i stand til at opbygge et tilstrækkeligt immunrespons på trivalent influenzavaccine med mindst en 4-dobbelt stigning i antistoftitre.

4.6 Fertilitet, graviditet og amning

Graviditet og kvinder i den fertile alder

Der foreligger ikke tilstrækkelige data om brug af abatacept hos gravide kvinder. Der er i prækliniske embryo-føtale udviklingsstudier ikke observeret uønskede hændelser ved doser på op til 29 gange den humane dosis på 10 mg/kg, baseret på AUC. Der er i et præ- og postnatale udviklingsstudie hos rotter observeret begrænsede forandringer i immunfunktionen ved en dosis 11 gange højere end den humane dosis på 10 mg/kg, baseret på AUC (se pkt. 5.3).

ORENCIA bør ikke anvendes under graviditet medmindre kvindens kliniske tilstand kræver behandling med abatacept.

Kvinder i den fertile alder skal anvende effektiv kontrception under behandling samt op til 14 uger efter sidste dosis af abatacept.

Abatacept kan passere placenta og kan findes i serum hos spædbørn født af kvinder, der er blevet behandlet med abatacept under graviditeten. Derfor kan disse spædbørn have en øget risiko for infektioner. Sikkerheden ved at administrere levende vacciner til spædbørn, der har været eksponeret for abatacept *in utero*, er ikke kendt. Det anbefales ikke at administrere levende vacciner til spædbørn, som har været eksponeret for abatacept *in utero*, i 14 uger efter moderens sidste abatacept-eksponering under graviditeten.

Amning

Abatacept er vist at blive udskilt i rottemælk.

Det vides ikke, om abatacept udskilles i human mælk.

En risiko for nyfødte/spædbørn kan ikke udelukkes.

Amning skal ophøre under behandling med ORENCIA samt i 14 uger efter sidste abatacept-dosis.

Fertilitet

Der er ikke udført formelle studier af abatacepts potentielle effekt på human fertilitet. Abatacept havde ingen uønskede virkninger på han- og hunrotters fertilitet (se pkt. 5.3).

4.7 Virkning på evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner

Baseret på virkningsmekanismen påvirker abatacept ikke eller kun i ubetydelig grad evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner. Svimmelhed og nedsat synsskarphed er dog rapporteret som henholdsvis almindeligt og ikke almindeligt forekommende bivirkninger hos patienter, der blev behandlet med ORENCIA. Patienter, der oplever disse bivirkninger, bør derfor undgå at føre motorkøretøj og betjene maskiner.

4.8 Bivirkninger

Oversigt over sikkerhedsprofilen ved reumatoid arthritis

Abatacept er undersøgt hos patienter med aktiv reumatoid arthritis i placebo-kontrollerede, kliniske studier (2.653 patienter behandlet med abatacept, 1.485 behandlet med placebo).

I placebo-kontrollerede kliniske studier med abatacept indberettedes bivirkninger hos 49,4 % af de abatacept-behandlede patienter og hos 45,8 % af de placebo-behandlede. De hyppigst indberettede bivirkninger (≥ 5 %) blandt abatacept-behandlede patienter var hovedpine, kvalme og infektioner i de

øvre luftveje (herunder sinusitis). Andelen af patienter som seponerede behandling på grund af bivirkninger, var 3,0 % for abatacept-behandlede patienter og 2,0 % for placebo-behandlede.

Bivirkningstabel

Tabel 1 angiver bivirkninger observeret i kliniske undersøgelser og efter markedsføring opdelt i organklasse og hyppighed i følgende kategorier: Meget almindelig ($\geq 1/10$); Almindelig ($\geq 1/100$ til $< 1/10$); Ikke almindelige ($\geq 1/1.000$ til $< 1/100$); Sjælden ($\geq 1/10.000$ til $< 1/1.000$); Meget sjælden ($< 1/10.000$). Inden for hver enkelt frekvensgruppe er bivirkningerne opstillet efter, hvor alvorlige de er. De alvorligste bivirkninger er anført først.

Tabel 1: Bivirkninger

Infektioner og parasitære sygdomme	Meget almindelig	Øvre luftvejsinfektion (inklusive tracheitis, nasopharyngitis og sinusitis)
	Almindelig	Nedre luftvejsinfektion (inklusive bronkitis), urinvejsinfektion, herpesinfektioner (herunder herpes simplex, oral herpes og herpes zoster), pneumoni, influenza
	Ikke almindelig	Tandinfektion, onychomycosis, sepsis, muskuloskeletale infektioner, inficerede bylder på huden, pyelonefritis, rhinitis, ørebetændelse
	Sjælden	Tuberkulose, bakteræmi, mave-tarminfektion, underlivsbetændelse
Benigne, maligne og uspecificerede tumorer (inkl. cyster og polypper)	Ikke almindelig	Basalcellekarcinom, hudpapillom
	Sjælden	Lymfom, maligne lungetumorer, spinocellulært karcinom
Blod og lymfesystem	Ikke almindelig	Trombocytopeni, leukopeni
Immunsystemet	Ikke almindelig	Overfølsomhed
Psykiske forstyrrelser	Ikke almindelig	Depression, angst, søvnforstyrrelser (herunder insomni)
Nervesystemet	Almindelig	Hovedpine, svimmelhed
	Ikke almindelig	Migræne, paræstesier
Øjne	Ikke almindelig	Konjunktivitis, tørre øjne, nedsat synsskarphed

Øre og labyrint	Ikke almindelig	Vertigo
Hjerte	Ikke almindelig	Palpitationer, takykardi, bradykardi
Vaskulære sygdomme	Almindelig Ikke almindelig	Hypertension, forhøjet blodtryk Hypotension, hedeure, rødmen, vaskulitis, nedsat blodtryk
Luftveje, thorax og mediastinum	Almindelig Ikke almindelig	Hoste Forværret kronisk obstruktiv lungesygdom, bronkospasmer, hiven efter vejret, dyspnø, sammensnøring af struben
Mave-tarmkanalen	Almindelig Ikke almindelig	Abdominalsmerter, diarré, kvalme, dyspepsi, mundsår, aftøs stomatitis, opkastning Gastritis
Lever og galdeveje	Almindelig	Unormal leverfunktionstest (herunder øget transaminase)
Hud og subkutane væv	Almindelig Ikke almindelig	Udslæt (inklusive dermatitis) Øget tendens til blå mærker, tør hud, alopeci, pruritus, urticaria, psoriasis, acne, erythema, hyperhidrose
Knogler, led, muskler og bindevæv	Ikke almindelig	Artralgi, ekstremitetssmerter
Det reproduktive system og mammae	Ikke almindelig	Amenoré, menoragi
Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet	Almindelig Ikke almindelig	Træthed, asteni, lokale reaktioner på injektionsstedet, systemiske injektionsreaktioner* Influenzalignende sygdom, vægtstigning

* (f.eks. pruritus, sammensnøring i halsen, dyspepsi)

Beskrivelse af udvalgte bivirkninger

Infektioner

I de placebo-kontrollerede kliniske studier med abatacept rapporteredes infektioner, der som minimum var muligt relateret til behandling hos 22,7 % af de abatacept-behandlede patienter og hos 20,5 % af de placebobehandlede.

Alvorlige infektioner, der som minimum muligvis var relateret til behandling, rapporteredes hos 1,5 % af de abatacept-behandlede patienter og hos 1,1 % af de placebobehandlede. Typen på alvorlige infektioner var tilsvarende mellem de abatacept- og placebobehandlede grupper (se pkt. 4.4).

Incidensraterne (95 % CI) for alvorlige infektioner var 3,0 (2,3, 3,8) pr. 100 patientår hos abataceptbehandlede patienter og 2,3 (1,5, 3,3) pr. 100 patientår hos placebobehandlede patienter i de dobbeltblinde studier.

I den samlede periode i de kliniske studier blev 7.044 patienter behandlet med abatacept i 20.510 patientår. Incidensraten for alvorlige infektioner var 2,4 pr. 100 patientår, og den årlige incidensrate forblev stabil.

Maligniteter

Der er i placebokontrollerede kliniske studier rapporteret om maligniteter hos 1,2 % (31/2.653) abataceptbehandlede patienter. For gruppen af placebobehandlede patienter er der tilsvarende rapporter for 0,9 % (14/1.485) patienter. Incidensraterne for maligniteter var 1,3 (0,9, 1,9) pr. 100 patientår hos abataceptbehandlede patienter og 1,1 (0,6, 1,9) pr. 100 patientår hos placebobehandlede patienter.

I den samlede periode med 7.044 abatacept-behandlede patienter gennem 21.011 patientår (hvoraf flere end 1.000 blev behandlet med abatacept i mere end 5 år) var incidensraten for malignitet 1,2 (1,1, 1,4) pr. 100 patientår, og de årlige incidensrater forblev stabile.

Den hyppigst rapporterede malignitet i de placebokontrollerede kliniske studier var non-melanom hudkræft: 0,6 (0,3, 1,0) pr. 100 patientår hos abataceptbehandlede patienter og 0,4 (0,1, 0,9) pr. 100 patientår hos placebobehandlede patienter og 0,5 (0,4, 0,6) pr. 100 patientår i den samlede periode.

Den hyppigst rapporterede organcancer i de placebokontrollerede kliniske studier var lungecancer (0,17 (0,05, 0,43) pr. 100 patientår hos abataceptbehandlede patienter, 0 hos placebobehandlede patienter og 0,12 (0,08, 0,17) pr. 100 patientår i den samlede periode. Den hyppigste hæmatologiske malignitet var lymfomer 0,04 (0, 0,24) pr. 100 patientår hos abataceptbehandlede patienter, 0 hos placebobehandlede patienter og 0,06 (0,03, 0,1) pr. 100 patientår.

Bivirkninger hos patienter med kronisk obstruktiv lungesygdom (KOL)

I studie IV blev 37 patienter med KOL behandlet med intravenøst abatacept, og 17 med placebo. KOL-patienter behandlet med abatacept udviklede hyppigere bivirkninger end dem, der blev behandlet med placebo (henholdsvis 51,4 % og 47,1 %). Respiratoriske forstyrrelser forekom oftere hos abataceptbehandlede patienter end placebobehandlede (henholdsvis 10,8 % og 5,9 %). Disse omfattede KOL-exacerbation og dyspnø. En større procentdel af de abataceptbehandlede end de placebobehandlede patienter med KOL udviklede alvorlig bivirkning (5,4 % vs 0 %), inklusive KOL-exacerbation (1 ud af 37 patienter [2,7 %]) og bronkitis (1 ud af 37 patienter [2,7 %]).

Autoimmune processer

Abataceptbehandling medførte ikke øget dannelse af autoantistoffer dvs. antinukleære og anti-dsDNA-antistoffer, sammenlignet med placebo.

Incidensraten for autoimmune sygdomme hos abataceptbehandlede patienter under den dobbeltblinde periode var 8,8 (7,6, 10,1) pr. 100 personår og var hos placebobehandlede patienter 9,6 (7,9, 11,5) pr. 100 personår. Incidensraten hos abataceptbehandlede patienter var 3,8 pr. 100 personår i den samlede periode. De hyppigst rapporterede autoimmune lidelser udover den indikation, der blev undersøgt i den samlede periode var psoriasis, gigtknuder og Sjögrens syndrom.

Immunogenicitet hos voksne, der behandles med intravenøst abatacept

Antistoffer rettet mod abataceptmolekylet blev vurderet ved ELISA-analyse hos 3.985 patienter med reumatoid arthritis, der blev behandlet med abatacept i op til 8 år. 187 ud af 3.877 patienter (4,8 %) udviklede antistoffer mod abatacept under behandlingen. Blandt patienter, der blev vurderet for

antistoffer efter seponering af abatacept (> 42 dage efter sidste dosis), var 103 ud af 1.888 (5,5 %) seropositive.

Prøver med bekræftet bindingsaktivitet til CTLA-4 blev vurderet for tilstedeværelse af neutraliserende antistoffer. 22 ud af 48 evaluérbare patienter havde signifikant neutraliserende aktivitet. Den potentielle kliniske relevans af dannelsen af neutraliserende antistoffer er ukendt.

Generelt sås ingen umiddelbar korrelation mellem udvikling af antistoffer og klinisk respons eller bivirkninger. Antallet af patienter der udviklede antistoffer var imidlertid for begrænset til, at vurderingen er definitiv. Analyser af immunogenicitet er produkt-specifikke, og derfor er sammenligning med antistof-tal for andre produkter ikke hensigtsmæssig.

Immunogenicitet hos voksne, der behandles med subkutan abatacept

Studie SC-I sammenlignede abatacepts immunogenicitet efter henholdsvis subkutan og intravenøs administration ved ELISA-analyse. I den initiale 6 måneder lange dobbeltblinde periode (korttidsperioden) var den samlede forekomst af immunogenicitet ved abatacept henholdsvis 1,1 % (8/725) og 2,3 % (16/710) i den subkutane og intravenøse gruppe. Forekomsten svarer til tidligere erfaringer, og immunogeniciteten havde ikke nogen effekt på farmakokinetik, sikkerhed eller virkning.

Abatacepts immunogenicitet efter langvarig subkutan anvendelse blev undersøgt ved en ny elektrokemiluminescens (ECL)-analyse. En sammenligning af incidensraten analyserne imellem er ikke hensigtsmæssig, da ECL-analysen er udviklet til at være mere følsom og lægemiddeltolerant end den tidligere ELISA-analyse. Den kumulative forekomst af immunogenicitet ved abatacept med mindst en positiv prøve i den kombinerede korttids- og langtidsperiode var ifølge ECL-analysen 15,7 % (215/1.369) under behandling med abatacept med en gennemsnitlig eksponeringsvarighed på 48,8 måneder og 17,3 % (194/1121) efter seponering (> 21 dage og op til 168 dage efter sidste dosis). Den eksponeringsjusterede forekomst (angivet som 100 personår) forblev stabil i behandlingsperioden.

I overensstemmelse med tidligere erfaringer var titre og persistens af antistofrespons generelt lave og forøgedes ikke ved forsat behandling (6,8 % af forsøgspersonerne var seropositive ved 2 på hinanden følgende kontrolbesøg), og der var ingen åbenlys sammenhæng mellem udvikling af antistoffer og klinisk respons, bivirkninger eller farmakokinetik.

I studie SC-III blev sammenlignelig immunogenicitet observeret hos patienter i behandling med abatacept+MTX og abatacept-monoterapi (henholdsvis 2,9 % (3/103) og 5,0 % (5/101)) i løbet af den dobbeltblinde 12 måneders periode. Lige som i studie SC-I havde immunogeniciteten ikke nogen effekt på sikkerhed eller virkning.

Abatacepts immunogenicitet og sikkerhed efter seponering og genoptagelse af behandling

I det subkutane program blev der udført et studie af effekten af seponering (tre måneder) og genoptagelse af subkutan abatacept-behandling på immunogenicitet. Efter seponering af subkutan abatacept-behandling var den øgede forekomst af immunogenicitet den samme som efter seponering af intravenøs abatacept-behandling. Efter genoptagelse af behandlingen var der ingen reaktioner på injektionsstedet og ingen andre sikkerhedsproblemer hos patienter, som havde seponeret den subkutane behandling i op til 3 måneder sammenlignet med de patienter, som fortsatte den subkutane behandling, uanset om behandlingen blev genoptaget med eller uden en intravenøs initialdosis. Sikkerheden i behandlingsarmen, som indledte behandling uden en intravenøs initialdosis, svarede også til sikkerheden i de andre studier.

I SC-III blev der observeret en øget forekomst af immunogenicitet hos forsøgspersoner, som blev testet i løbet af en 6 måneders periode med komplet lægemiddelseponering i abatacept+MTX- og abatacept-monoterapi-grupperne (henholdsvis 37,7 % [29/77] og 44,1 % [27/59]) med antistofrespons i generelt lav titer. Der blev ikke påvist nogen klinisk effekt af dette antistofrespons, og ingen sikkerhedsproblemer blev observeret ved genoptagelse af abatacept-behandling.

Reaktioner på injektionsstedet hos voksne patienter, der behandles med subkutan abatacept
Studie SC-I sammenlignede abatacepts sikkerhed inklusive reaktioner på injektionsstedet efter subkutan og intravenøs administration. Den samlede hyppighed af reaktioner på injektionsstedet var henholdsvis 2,6 % (19/736) og 2,5 % (18/721) for den subkutane abatacept-gruppe og den subkutane placebogruppe (intravenøst abatacept). Alle reaktioner på injektionsstedet blev beskrevet som lette til moderate (hæmatom, pruritus eller erythem) og krævede generelt ikke seponering af lægemidlet. Under den samlede forsøgsperiode hvor alle forsøgspersoner, der blev behandlet med abatacept i 7 SC-studier, blev medtaget, var hyppigheden for reaktioner på injektionsstedet 4,6 % (116/2.538) med en incidensrate på 1,32 pr. 100 personår. Efter markedsføring er der rapporteret om systemiske injektionsreaktioner (f.eks. pruritus, sammensnøring i halsen, dyspepsi) efter anvendelse af subkutan ORENCIA.

Sikkerhedsoplysninger relateret til den farmakologiske klasse

Abatacept er den første, selektive co-stimulerende modulator. Oplysninger vedrørende relativ sikkerhed i et klinisk studier versus infliximab opsummeres i pkt. 5.1.

Oversigt over sikkerhedsprofilen ved psoriasisarthritis

Abatacept er blevet undersøgt hos patienter med aktiv psoriasisarthritis i to placebokontrollerede kliniske studier (341 patienter modtog abatacept, 253 patienter modtog placebo) (se pkt. 5.1). Under den 24-ugers placebokontrollerede periode i det større PsA-II studie var andelen af patienter med bivirkninger sammenlignelig mellem den abatacept-behandlede og den placebobehandlede gruppe (henholdsvis 15,5 % og 11,4 %). Der var ingen bivirkninger, som forekom ≥ 2 % i nogen af behandlingsgrupperne under den 24-ugers placebokontrollerede periode. Den samlede sikkerhedsprofil var sammenlignelig mellem PsA-I og PsA-II studierne og i overensstemmelse med sikkerhedsprofilen ved reumatoid arthritis (Tabel 1).

Indberetning af formodede bivirkninger

Når lægemidlet er godkendt, er indberetning af formodede bivirkninger vigtig. Det muliggør løbende overvågning af benefit/risk-forholdet for lægemidlet. Læger og sundhedspersonale anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger via [det nationale rapporteringssystem anført i Appendiks V](#).

4.9 Overdosering

Der er administreret intravenøse doser på op til 50 mg/kg uden åbenlys toksisk effekt. I tilfælde af overdosis anbefales det at overvåge patienten for eventuelle tegn og symptomer på bivirkninger og at klargøre relevant symptomatisk behandling.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER

5.1 Farmakodynamiske egenskaber

Farmakoterapeutisk klassifikation: Immunsuppressiva, selektive immunsuppressiva, ATC-kode: L04AA24

Abatacept er et fusionsprotein bestående af det ekstracellulære domæne af humant cytotoxisk T-lymfocyt-associeret antigen 4 (CTLA-4) forbundet med en modificeret Fc-del af humant immunglobulin G1 (IgG1). Abatacept fremstilles ved rekombinant DNA-teknologi i OHC-celler (Chinese hamster ovarian cells).

Virkningsmekanisme

Abatacept modulerer selektivt et primært co-stimulerende signal, der er nødvendigt for fuld aktivering af de T-lymfocytter, hvor CD28-receptoren er til stede. Fuld aktivering af T-lymfocytter kræver 2 signaler fra celler med antigener: genkendelse af et specifikt antigen af en T-celle receptor (signal 1)

og et andet co-stimulatorisk signal. Et væsentligt co-stimulatorisk led involverer binding af CD80- og CD86-molekyler på overfladen af celler med antigener for CD28-receptoren på T-lymfocytter (signal 2). Abatacept hæmmer selektivt denne co-stimulation ved specifikt at bindes til CD80 og CD86. Studier indikerer, at det naive T-lymfocytrespons påvirkes mere af abatacept end memory T-lymfocytresponsen.

In vitro-studier og dyremodeller har vist, at abatacept modulerer det T-lymfocytafhængige antistofrespons og inflammation. *In vitro* svækker abatacept human T-lymfocytaktivering målt ved nedsat proliferation og cytokinproduktion. Abatacept hæmmer antigenspecifik dannelse af TNF α , interferon- γ og interleukin-2 fra T-lymfocytter.

Farmakodynamisk virkning

Med abatacept sås der dosisafhængige fald i serumniveauer af opløselig interleukin-2-receptor, en markør for T-lymfocytaktivering; serum interleukin-6 (et produkt af aktiverede synovia-makrofager og fibroblast-lignende synoviocytter i reumatoid arthritis); reumatoid faktor (et autoantistof dannet af plasmaceller) samt C-reaktivt protein (en akutfase-reaktant for inflammation). Derudover faldt serumniveauer af matrix metalloproteinase-3, som inducerer nedbrydning af brusk og remodellering af væv. Der sås ligeledes fald i serum-TNF α .

Klinisk virkning og sikkerhed hos voksne med reumatoid arthritis

Effekt og sikkerhed af intravenøs abatacept er undersøgt i randomiserede, dobbeltblinde, placebo-kontrollerede kliniske studier med voksne patienter med aktiv reumatoid arthritis diagnosticeret i overensstemmelse med ACR-kriterier (American College of Rheumatology). I studie I, II, III, V og VI skulle patienterne have mindst 12 ømme og 10 hævede led ved randomisering. I studie IV krævedes ikke et specifikt antal ømme eller hævede led. Studie SC-I var et randomiseret, dobbeltblindt, dobbelt-dummy non-inferioritetsstudie, som blev gennemført med patienter, der blev stratificeret efter kropsvægt (< 60 kg, 60-100 kg, > 100 kg). Studiet sammenlignede abatacepts virkning og sikkerhed ved subkutan og intravenøs administration hos forsøgspersoner med reumatoid arthritis (RA), som fik grundbehandling med methotrexat (MTX), og som havde haft utilstrækkeligt respons på MTX (MTX-IR).

I studie I, II og V sammenlignedes effekt og sikkerhed af abatacept med placebo hos patienter, der havde utilstrækkeligt respons på methotrexat, og som fortsatte med stabil methotrexatdosis. Derudover undersøgte studie V sikkerhed og effekt af abatacept eller infliximab i forhold til placebo. Studie III vurderede effekt og sikkerhed af abatacept hos patienter med utilstrækkeligt respons på en TNF-hæmmer, hvor TNF-hæmmeren seponeredes inden randomisering; andre DMARDs var tilladt. Studie IV vurderede primært sikkerhed hos patienter med aktiv reumatoid arthritis med behov for yderligere intervention på trods af aktuel behandling med non-biologisk og/eller biologisk DMARD; alle DMARDs anvendt ved inklusion blev fortsat. I studie VI blev virkningen og sikkerheden af abatacept vurderet hos methotrexat-naive, reumatoidfaktor (RF)- og / eller cyklisk citrullineret peptid-antistof 2 (Anti-CCP2)-positive patienter med tidlig, erosiv reumatoid arthritis (\leq 2 år sygdomsvarighed), som blev randomiseret til at få abatacept plus methotrexat eller methotrexat plus placebo. I studie SC-I var formålet at påvise non-inferioritet i virkning og sammenlignelighed i abatacepts sikkerhed ved subkutan og intravenøs administration til forsøgspersoner med moderat til svær aktiv RA og med utilstrækkeligt respons på MTX. Studie SC-II undersøgte effekt og sikkerhedsprofil for abatacept og adalimumab. Begge præparater blev administreret subkutan uden en intravenøs initialdosis og sammen med methotrexat til patienter med moderat til svær, aktiv reumatoid arthritis som havde utilstrækkeligt respons på tidligere behandling med methotrexat. I studie SC-III blev abatacept subkutan i kombination med methotrexat (MTX) og abatacept-monoterapi sammenlignet med MTX-monoterapi med hensyn til induktion af remission efter 12 måneders behandling, samt mulig opretholdelse af lægemiddelfri remission efter komplet seponering af alle lægemidler, hos voksne MTX-naive patienter med højaktiv, tidlig reumatoid arthritis (gennemsnitlig DAS28-CRP på 5,4; gennemsnitlig symptomvarighed mindre end 6,7 måneder) med faktorer, der indikerer en dårlig prognose, og hurtigt 38 progredierende sygdom (f.eks. anti-citrullinerede protein-antistoffer [ACPA+] målt ved anti-CCP2- analyse og/eller RF-positivitet og/eller lederosioner ved baseline).

Patienterne i studie I randomiseredes til abatacept 2 eller 10 mg/kg eller placebo i 12 måneder. Patienterne i studie II, III IV og VI randomiseredes til fast dosis abatacept, ca. 10 mg/kg, eller placebo i 12 (studie II, IV og VI) eller 6 måneder (studie III). Abataceptdosis var 500 mg for patienter, der vejede mindre end 60 kg, 750 mg for patienter, der vejede 60-100 kg, og 1.000 mg for patienter, der vejede mere end 100 kg. I studie SC-I blev abatacept administreret subkutant til patienter efter en enkelt initial intravenøs dosis abatacept og herefter en gang ugentligt. Forsøgspersonerne fortsatte med at tage deres planlagte dosis MTX fra randomiseringsdagen. Patienterne i studie V randomiseredes til samme faste abataceptdosis eller 3 mg/kg infliximab eller placebo i 6 måneder. Studie V fortsatte i yderligere 6 måneder med kun abatacept- og infliximabgruppen.

Studie I, II, III, IV, V, VI, SC-I, SC-II og SC-III evaluerede henholdsvis 339, 638, 389, 1.441, 431, 509, 1.371, 646 og 351 voksne patienter.

Klinisk respons

ACR-respons

Tabel 2 angiver procentdelene af de abatacept-behandlede patienter, der opnåede ACR 20-, 50- og 70-respons i studie II (patienter med utilstrækkeligt respons på methotrexat), studie III (patienter med utilstrækkeligt respons på TNF-hæmmere), studie VI (methotrexat-naive patienter) og studie SC-I (subkutan abatacept).

Hos abatacept-behandlede patienter i studie II og III sås en statistisk signifikant forbedring i ACR 20-respons versus placebo efter administration af første dosis (dag 15), og denne forbedring forblev signifikant igennem hele studiet. I studie VI observeredes en statistisk signifikant forbedring i ACR 20-respons hos abatacept plus methotrexat-behandlede patienter versus methotrexat plus placebo-behandlede patienter på dag 29, og forbedringen blev opretholdt gennem hele studiet. I studie II udviklede 43 % af de patienter, som ikke opnåede et ACR 20-respons efter 6 måneder, ACR 20-respons efter 12 måneder.

I studie SC-I var subkutan (s.c.) administreret abatacept non-inferiør sammenlignet med intravenøst (i.v.) infunderet abatacept hvad angår ACR 20-respons op til 6 måneders behandling. Patienter, der blev behandlet subkutan med abatacept, opnåede samme ACR 50- og 70-respons som de patienter, der modtog abatacept intravenøst i 6 måneder.

Der blev ikke observeret nogen forskel i klinisk respons mellem subkutan og intravenøst abatacept på tværs af de 3 vægtgrupper. I SC-I var ACR 20-responsraterne ved dag 169 for subkutan og intravenøst abatacept henholdsvis 78,3 % (472/603 s.c.) og 76,0 % (456/600 i.v.) hos patienter < 65 år versus 61,1% (55/90 s.c.) og 74,4 % (58/78 i.v.) hos patienter ≥ 65 år.

Tabel 2: Klinisk respons i kontrollerede studier

Respons- incidens	Procentdel af patienter							
	Intravenøs administration						Subkutan administration	
	MTX-naive		Utilstrækkeligt respons på MTX		Utilstrækkeligt respons på TNF-hæmmer		Utilstrækkeligt respons på MTX	
	Studie VI		Studie II		Studie III		Studie SC-I	
	Abatacept ^a +MTX n = 256	Placebo +MTX n = 253	Abatacept ^a +MTX n = 424	Placebo +MTX n = 214	Abatacept ^a +DMARDs ^b n = 256	Placebo +DMARDs ^b n = 133	Abatacept ^f s.c. +MTX n=693	Abatacept ^f i.v. +MTX n=678
ACR 20								
Dag 15	24 %	18 %	23 %*	14 %	18 %**	5 %	25 %	25 %
Måned 3	64 % ^{††}	53 %	62 %***	37 %	46 %***	18 %	68 %	69 %
Måned 6	75 % [†]	62 %	68 %***	40 %	50 %***	20 %	76 % [§]	76 %
Måned 12	76 % [‡]	62 %	73 %***	40 %	NA ^d	NA ^d	NA	NA
ACR 50								
Måned 3	40 % [‡]	23 %	32 %***	8 %	18 %**	6 %	33 %	39 %
Måned 6	53 % [‡]	38 %	40 %***	17 %	20 %***	4 %	52 %	50 %
Måned 12	57 % [‡]	42 %	48 %***	18 %	NA ^d	NA ^d	NA	NA
ACR 70								
Måned 3	19 % [†]	10 %	13 %***	3 %	6 % ^{††}	1 %	13 %	16 %
Måned 6	32 % [†]	20 %	20 %***	7 %	10 %**	2 %	26 %	25 %
Måned 12	43 % [‡]	27 %	29 %***	6 %	NA ^d	NA ^d	NA	NA
Primært klinisk Respons^c	27 % [‡]	12 %	14 %***	2 %	NA ^d	NA ^d	NA	NA
DAS28-CRP remission^e								
Måned 6	28 % [‡]	15 %	NA	NA	NA	NA	24% ^{§§}	25 %
Måned 12	41 % [‡]	23 %	NA	NA	NA	NA	NA	NA

* p < 0,05, abatacept vs placebo.

** p < 0,01, abatacept vs placebo.

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

† p < 0,01, abatacept plus MTX vs MTX plus placebo

‡ p < 0,001, abatacept plus MTX vs MTX plus placebo

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

§ 95 % CI: 4,2, 4,8 (baseret på præspecificeret margin for non-inferioritet på -7,5 %)

§§ITT-data er anført i tabel

^a Fast dosis, ca. 10 mg/kg (se pkt 4.2).

^b Samtidig DMARD dækker en eller flere af følgende: methotrexat, chloroquin/hydroxychloroquin, sulfasalazin, leflunomid, azathioprin, guld og anakinra.

^c Større klinisk respons defineres som opnåelse af ACR 70-respons over en 6-måneders periode.

^d Efter 6 måneder fik patienterne mulighed for at indgå i et åbent studie.

^e DAS28-CRP-remission defineres som en DAS28-CRP score < 2,6

^f Per protokol-data er anført i tabel. For ITT; henholdsvis n=736, 721 for subkutan (s.c.) og intravenøs (i.v.) abatacept

I den åbne forlængelse af studie I, II, III og VI sås varige og blivende ACR 20-, 50- og 70-respons gennem henholdsvis 7 år, 5 år, 5 år og 5 år ved abataceptbehandling. I studie I blev ACR-responset

vurderet efter 7 år hos 43 patienter; heraf opnåede 72 % ACR 20-respons, 58 % opnåede ACR 50-respons og 44 % opnåede ACR 70-respons. I studie II blev ACR-responset vurderet efter 5 år hos 270 patienter; heraf opnåede 84 % ACR 20-respons, 61 % opnåede ACR 50-respons, og 40 % opnåede ACR 70-respons. I studie III blev ACR-responset vurderet efter 5 år hos 91 patienter; heraf opnåede 74 % ACR 20-respons, 51 % opnåede ACR 50-respons, og 23 % opnåede ACR 70-respons. I studie VI blev ACR-responset vurderet efter 2 år hos 232 patienter; heraf opnåede 85 % ACR 20-respons, 74 % opnåede ACR 50-respons, og 54 % opnåede ACR 70-respons. I studie SC-I blev ACR-responset vurderet efter 5 år, hvor 85 % (356/421) opnåede ACR 20-respons, 66 % (277/423) opnåede ACR 50-respons, og 45 % (191/425) opnåede ACR 70-respons.

Der er set større forbedringer med abatacept end med placebo i andre målinger af sygdomsaktivitet af reumatoid arthritis, som ikke er inkluderet i ACR-responskriterierne fx morgenstivhed.

DAS28-respons

Sygdomsaktivitet blev også vurderet ved DAS28 (*Disease Activity Score 28*). Der var signifikant forbedring af DAS i studie II, III, V og VI sammenlignet med placebo eller komparator.

I studie VI, som kun omfattede voksne, opnåede en væsentligt større andel af patienterne i abatacept plus methotrexat-gruppen (41 %) DAS28 (CRP)-defineret remission (score < 2,6) *versus* methotrexat plus placebo-gruppen (23 %) ved år 1. Responset ved år 1 i abatacept-gruppen blev opretholdt gennem år 2.

Studie V: abatacept eller infliximab versus placebo

Der er gennemført et randomiseret dobbeltblindt studie med henblik på at vurdere sikkerhed og effekt af intravenøst abatacept eller infliximab versus placebo hos patienter med utilstrækkeligt respons på methotrexat (studie V). Det primære endepunkt var gennemsnitlig ændring i sygdomsaktivitet hos abatacept-behandlede patienter sammenlignet med placebobehandlede ved 6 måneder med en efterfølgende dobbeltblind vurdering af sikkerhed og effekt af abatacept og infliximab ved 12 måneder. Der sås større forbedring i DAS28 ($p < 0,001$) med abatacept og med infliximab sammenlignet med placebo ved 6 måneder i den placebokontrollerede del af studiet. Resultaterne for abatacept og infliximab var ensartede. ACR-respons i studie V var konsistent med hensyn til DAS28-scoren. Der blev observeret yderligere forbedring efter 12 måneders behandling med abatacept. Ved 6 måneder var hyppigheden af bivirkninger i form af infektioner henholdsvis 48,1 % (75), 52,1 % (86) og 51,8 % (57) og hyppigheden af alvorlige bivirkninger var henholdsvis 1,3 % (2), 4,2 % (7) og 2,7 % (3) for abataceptgruppen, infliximabgruppen og placebogruppen. Ved 12 måneder var hyppigheden af bivirkninger, i form af infektioner, henholdsvis 59,6 % (93) og 68,5 % (113) og hyppigheden af alvorlige bivirkninger var henholdsvis 1,9 % (3) og 8,5 % (14) for abataceptgruppen og infliximabgruppen. Den åbne periode af studiet gav en vurdering af abatacepts muligheder for at opretholde effekt hos forsøgspersoner, som oprindeligt var randomiseret til abatacept, samt effektrespons hos de forsøgspersoner, der blev skiftet til abatacept efter behandling med infliximab. Reduktionen i den gennemsnitlige DAS28-score fra *baseline* på dag 365 (-3,06) blev opretholdt til dag 729 (-3,34) hos de patienter, der fortsatte med abatacept. Hos de patienter, der oprindeligt fik infliximab og derefter skiftede til abatacept, var reduktionen i den gennemsnitlige DAS28-score fra *baseline* 3,29 på dag 729 og 2,48 på dag 365.

Studie SC-II: abatacept versus adalimumab

Et randomiseret, enkelt (investigator)-blindet, non-inferioritetsstudie blev udført med henblik på at vurdere sikkerhedsprofil og effekt ved ugentlig subkutan (s.c.) administration af abatacept administreret uden en intravenøs (i.v.) initialdosis *versus* adalimumab administreret subkutan hver anden uge. Begge behandlinger blev administreret sammen med methotrexat (MTX) til patienter, der havde utilstrækkeligt respons på tidligere behandling med methotrexat (studie SC-II). Det primære endepunkt viste non-inferioritet (prædefineret margen på 12 %) for ACR-20-respons efter 12 måneders behandling, 64,8 % (206/318) for abatacept-s.c.-gruppen og 63,4 % (208/328) for adalimumab-s.c.-gruppen; behandlingsforskel 1,8 % [95 % konfidensinterval (CI): 5,6, 9,2], med sammenlignelige responser i løbet af 24-måneders-perioden. De respektive værdier for ACR-20 ved 24 måneder var 59,7 % (190/318) for abatacept-s.c.-gruppen og 60,1 % (197/328) for adalimumab-s.c.-gruppen. De respektive værdier for ACR-50 og ACR-70 ved 12 måneder og

24 måneder var konsistente og sammenlignelige for abatacept og adalimumab. Ved 24 måneder var de gennemsnitlige, korrigerede ændringer (standardfejl, SE) fra *baseline* i DAS28-CRP henholdsvis -2,35 (SE 0,08) [95 % CI: 2,51; -2,19] og -2,33 (SE 0,08) [95 % CI: 2,50; -2,17] i s.c.-abatacept-gruppen og s.c.-adalimumab-gruppen, med sammenlignelige ændringer over tid. Ved 24 måneder nåede 50,6 % (127/251) [95 % CI: 44,4, 56,8] af patienterne i abatacept-gruppen og 53,3 % (130/244) [95 % CI: 47,0, 59,5] af patienterne i adalimumab-gruppen DAS 28 < 2,6. Forbedring i forhold til *baseline* målt ved HAQ-DI ved 24 måneder og over tid var også sammenlignelige mellem abatacept s.c. og adalimumab s.c..

Vurdering af sikkerhed og strukturel skade blev udført ved år et og to. Den overordnede sikkerhedsprofil for så vidt angår bivirkninger var sammenlignelig i de to grupper i løbet af 24-måneders-perioden. Efter 24 måneder blev der rapporteret om bivirkninger hos 41,5 % (132/318) og 50 % (164/328) af patienterne, der blev behandlet med abatacept og adalimumab. Der blev rapporteret om alvorlige bivirkninger hos 3,5 % (11/318) og 6,1 % (20/328) i de respektive grupper. Ved 24 måneder havde 20,8 % (66/318) af patienterne i abatacept-gruppen og 25,3 % (83/328) af patienterne i adalimumab-gruppen seponeret behandlingen.

I SC-II blev der rapporteret om alvorlige infektioner hos 3,8 % (12/318) af de patienter, som blev behandlet ugentligt med abatacept s.c., hvoraf ingen medførte seponering, og hos 5,8 % (19/328) af de patienter, der blev behandlet med adalimumab s.c. hver anden uge, hvilket medførte seponering hos 9 i løbet af 24-måneders-perioden.

Hyppigheden af lokale reaktioner ved injektionsstedet var 3,8 % (12/318) og 9,1 % (30/328) ved 12 måneder ($p=0,006$) og 4,1 % (13/318) og 10,4 % (34/328) ved 24 måneder for henholdsvis abatacept s.c. og adalimumab s.c. I løbet af den 2-årige studieperiode rapporterede 3,8 % (12/318) og 1,5 % (5/328) af patienterne, som blev behandlet med henholdsvis abatacept s.c. og adalimumab s.c., om autoimmune lidelser af let til moderat sværhedsgrad (f.eks. psoriasis, Raynauds syndrom, erythema nodosum).

Studie SC-III: Induktion af remission hos methotrexat-naive RA-patienter

Et randomiseret og dobbeltblindt studie undersøgte abatacept s.c. i kombination med methotrexat (abatacept + MTX), abatacept s.c.-monoterapi eller methotrexat-monoterapi (MTX-gruppe) med hensyn til induktion af remission efter 12 måneders behandling, samt opretholdelse af lægemiddelfri remission efter seponering af alle lægemidler hos MTX-naive voksne patienter med højaktiv, tidlig reumatoid arthritis med faktorer, der indikerer en dårlig prognose. Komplet seponering af lægemidler medførte tab af remission (tilbagevenden til sygdomsaktivitet) i alle tre behandlingsarme (abatacept med methotrexat, abatacept og methotrexat alene) hos størstedelen af patienterne (Tabel 3).

Tabel 3: Remissionsrater ved afslutning af behandling og seponeringsfasen i studie SC-III

Antal patienter	Abatacept s.c.+ MTX n = 119	MTX n = 116	Abatacept s.c. n = 116
Andel af randomiserede patienter, hvor remission er induceret efter 12 måneders behandling			
DAS28-Remission ^a	60,9 %	45,2 %	42,5 %
Odds ratio (95 % CI) versus MTX	2,01 (1,18; 3,43)	N/A	0,92 (0,55; 1,57)
P-værdi	0,010	N/A	N/A
SDAI klinisk remission ^b	42,0 %	25,0 %	29,3 %
Estimat for forskel (95% CI) versus MTX	17,02 (4,30; 29,73)	N/A	4,31 (-7,98; 16,61)
Boolean klinisk remission	37,0 %	22,4 %	26,7 %
Estimat for forskel (95% CI) versus MTX	14,56 (2,19; 26,94)	N/A	4,31 (-7,62; 16,24)

Forholdet mellem randomiserede patienter i remission ved 12 måneder og ved 18 måneder (6 måneders komplet lægemiddelseponering)			
DAS28-remission ^a	14,8 %	7,8 %	12,4 %
Odds Ratio (95 % CI) <i>versus</i> MTX	2,51 (1,02; 6,18)	N/A	2,04 (0,81; 5,14)
P-værdi	0,045	N/A	N/A

^a DAS28-defineret remission (DAS28-CRP <2,6)

^b SDAI-kriterium (SDAI ≤ 3,3)

I SC-III var sikkerhedsprofilen i de tre behandlingsgrupper (abatacept + MTX, abatacept-monoterapi, MTX-gruppen) generelt sammenlignelig. I løbet af den 12 måneder lange behandlingsperiode blev der rapporteret bivirkninger hos henholdsvis 44,5 % (53/119), 41,4 % (48/116) og 44,0 % (51/116) og alvorlige bivirkninger hos 2,5 % (3/119), 2,6 % (3/116) og 0,9 % (1/116) af patienterne i de tre behandlingsgrupper. Alvorlige infektioner blev rapporteret hos 0,8 % (1/119), 3,4 % (4/116) og 0 % (0/116) af patienterne.

Radiografisk respons

Studie II, VI og SC-II vurderede strukturel ledskede radiografisk over en periode på 2 år. Resultaterne blev målt ved Genant-modificeret TSS (Total Sharp Score) og dets komponenter, erosionscore og JSN-score (joint space narrowing).

I studie II var middel-TSS ved *baseline* 31,7 hos de abatacept-behandlede patienter og 33,4 hos de placebobehandlede patienter. Abatacept/methotrexat reducerede efter 12 måneders behandling progressionshastigheden af strukturel skade sammenlignet med placebo/methotrexat, vist i Tabel 4. Progressionshastigheden af strukturel skade var signifikant mindre det andet år sammenlignet med det første år hos patienter, som var randomiseret til abatacept ($p < 0,0001$). Forsøgspersoner, som deltog i den lange forlængelse efter 1 års dobbeltblind behandling, fik alle abatacept og radiografisk progression blev undersøgt gennem 5 år. Data blev analyseret i en "som observeret" analyse ved brug af gennemsnitlig ændring i samlet score fra det foregående årlige besøg. Den gennemsnitlige ændring var 0,41 og 0,74 fra år 1 til år 2 ($n = 290, 130$), 0,37 og 0,68 fra år 2 til år 3 ($n = 293, 130$), 0,34 og 0,43 fra år 3 til år 4 ($n = 290, 128$), og ændringen var 0,26 og 0,29 ($n = 233, 114$) fra år 4 til år 5 for patienter, som oprindeligt var randomiseret til henholdsvis abatacept plus MTX og placebo plus MTX.

Tabel 4: Gennemsnitlige radiografiske forandringer over 12 måneder i studie II

Parameter	Abatacept/MTX n = 391	Placebo/MTX N = 195	P-værdi^a
TS-score	1,21	2,32	0,012
Erosionscore	0,63	1,14	0,029
JSN-score	0,58	1,18	0,009

^a Baseret på non-parametrisk analyse.

I studie VI var den gennemsnitlige ændring i TSS efter 12 måneder signifikant lavere hos patienter behandlet med abatacept plus methotrexat sammenlignet med patienter behandlet med methotrexat plus placebo. Efter 12 måneder udviste 61 % (148/242) af patienterne behandlet med abatacept plus methotrexat og 53 % (128/242) af patienterne behandlet med methotrexat plus placebo ingen progression ($TSS \leq 0$). Progression af strukturel skade var lavere hos patienter, der kontinuerligt fik abatacept plus methotrexat-behandling (i 24 måneder), sammenlignet med patienter, der oprindeligt fik methotrexat plus placebo (i 12 måneder), og som blev skiftet til abatacept plus methotrexat i de næste 12 måneder. Blandt de patienter, der blev inkluderet i den 12-måneders åbne periode, havde 59 % (125/213) af de patienter, som kontinuerligt fik abatacept plus methotrexat-behandling og 48 % (92/192) af de patienter, som oprindeligt fik methotrexat og skiftede til kombination med abatacept, ingen progression.

Studie SC-II vurderede strukturel ledskaede radiografisk udtrykt som ændringen i forhold til *baseline* i van der Heijde modificeret total Sharp score (mTSS) og dets komponenter. Sammenlignelig hæmning blev observeret i begge behandlingsgrupper efter 24 måneder (mTSS (gennemsnitlig \pm standardafvigelse [SD]) = $0,89 \pm 4,13$ versus $1,13 \pm 8,66$), erosionsscore ($0,41 \pm 2,57$ versus $0,41 \pm 5,04$) og JSN-score ($0,48 \pm 2,18$ versus $0,72 \pm 3,81$)) for henholdsvis abatacept (n=257) og adalimumab (n=260) grupperne.

I studie SC-III vurderedes strukturel ledskaede ved MR-scanning. I abatacept + MTX-gruppen sås mindre progression i strukturel ledskaede sammenlignet med MTX-gruppen, udtrykt som gennemsnitlig behandlingsforskel i abatacept + MTX-gruppen versus MTX-gruppen (Tabel 5).

Tabel 5: Strukturel og inflammatorisk skade vurderet ved MR-scanning i studie SC-III

Gennemsnitlig behandlingsforskel mellem abatacept s.c.+MTX versus MTX ved 12 måneder (95 % CI)*	
Erosionsscore ved MR-scanning	-1,22 (-2,20; -0,25)
Osteitis/knogleødem-score ved MR-scanning	-1,43 (-2,68; -0,18)
Synovitisscore ved MR-scanning	-1,60 (-2,42; -0,78)

* n = 119 for abatacept s.c. + MTX; n = 116 for MTX

Ændring i fysisk funktion

Forbedring i fysisk funktion blev målt ved HAQ-DI (*Health Assessment Questionnaire Disability Index*) i studie II, III, IV, V og VI samt et modificeret HAQ-DI i studie I. I studie SC-I var forbedring fra baseline målt ved HAQ-DI ved måned 6 og over tid den samme ved subkutan og intravenøs administration. Resultater fra studie II, III og VI angives i Tabel 6.

Tabel 6: Forbedring i fysisk funktion i kontrollerede studier

	Methotrexat-naive		Utilstrækkeligt respons på methotrexat		Utilstrækkeligt respons på TNF-hæmmer	
	Studie VI		Studie II		Studie III	
HAQ ^c Handicapindex	Abatacept ^a +MTX	Placebo +MTX	Abatacept ^a +MTX	Placebo +MTX	Abatacept ^a +DMARDs ^b	Placebo +DMARDs ^b
<i>Baseline</i> (gennemsnit)	1,7 (n=254)	1,7 (n=251)	1,69 (n=422)	1,69 (n=212)	1,83 (n=249)	1,82 (n=130)
Gennemsnitlig forbedring fra <i>baseline</i>						
Måned 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)
Måned 12	0,96 (n=254)	0,76 (n=251)	0,66*** (n=422)	0,37 (n=212)	NA ^c	NA ^c

	Methotrexat-naive		Utilstrækkeligt respons på methotrexat		Utilstrækkeligt respons på TNF-hæmmer	
	Studie VI		Studie II		Studie III	
HAQ ^c Handicapindex	Abatacept ^a +MTX	Placebo +MTX	Abatacept ^a +MTX	Placebo +MTX	Abatacept ^a +DMARDs ^b	Placebo +DMARDs ^b
Andel af patienter med en klinisk signifikant forbedring ^d						
Måned 6	72 % [†]	63 %	61 %***	45 %	47 %***	23 %
Måned 12	72 % [†]	62 %	64 %***	39 %	NA ^e	NA ^e

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

[†] p < 0,5, abatacept plus MTX vs MTX plus placebo.

^a Fast dosis, ca. 10 mg/kg (se pkt 4.2).

^b Samtidig DMARD dækker en eller flere af følgende: methotrexat, chloroquin/hydroxychloroquin, sulfasalazin, leflunomid, azathioprin, guld og anakinra.

^c HAQ; 0 = bedst, 3 = værst; 20 spørgsmål; 8 kategorier: påklædning og soignering, stå op, spise, gå, hygiejne, nå, gribe og aktiviteter.

^d Reduktion i HAQ-DI på $\geq 0,3$ enheder fra baseline.

^e Efter 6 måneder fik patienterne mulighed for at indgå i et åbent studie.

I studie II opretholdt 88 % af de patienter, der havde klinisk betydningsfuld forbedring ved måned 12, respons ved måned 18, og 85 % opretholdt respons ved måned 24. I de åbne perioder i studie I, II, III og VI var forbedring i fysisk funktion opretholdt gennem henholdsvis 7 år, 5 år, 5 år og 2 år.

I studie SC-III var andelen af forsøgspersoner med HAQ-respons – et udtryk for klinisk signifikant forbedring af fysisk funktion (reduktion i HAQ-DI-score på $\geq 0,3$ i forhold til baseline) – større i abatacept+ MTX-gruppen versus MTX-gruppen ved måned 12 (henholdsvis 65,5 % versus 44,0 %; behandlingsforskel versus MTX-gruppen på 21,6 % [95 % CI: 8,3; 34,9]).

Helbredsrelaterede endepunkter og livskvalitet

Helbredsrelateret livskvalitet blev vurderet ved SF-36-spørgeskemaet ved 6 måneder i studie I, II og III og ved 12 måneder i studie I og II. I disse studier sås klinisk og statistisk signifikant forbedring i abataceptgruppen sammenlignet med placebogruppen inden for alle 8 domæner i SF-36 (4 fysiske domæner: fysisk funktion, fysisk betingede begrænsninger, fysiske smerter, alment helbred; og 4 psykiske domæner: energi, sociale aktiviteter, psykisk betingede begrænsninger, psykisk velbefindende), såvel som i den fysiske totalscore (PCS) og den psykiske totalscore (MCS). I studie VI observeredes en forbedring efter 12 måneder i abatacept plus methotrexat-gruppen sammenlignet med methotrexat plus placebo-gruppen i både PCS og MCS, og forbedringen blev opretholdt gennem 2 år.

Studie VII: Sikkerhed ved abatacept hos patienter med eller uden udvaskning af tidligere TNF-hæmmer

En undersøgelse af åben intravenøst abatacept på en baggrund af ikke-biologiske DMARDs blev gennemført hos patienter med aktiv reumatoid arthritis, som havde utilstrækkeligt respons på tidligere (udvaskning i mindst 2 måneder; n = 449) eller aktuel (ingen udvaskningsperiode; n = 597) behandling med TNF-hæmmer (studie VII). Det primære resultat, forekomst af bivirkninger og alvorlige bivirkninger og seponering på grund af bivirkninger i løbet af de 6 behandlingsmåneder, var det samme for tidligere og aktuelle brugere af TNF-hæmmere på tilmeldingspunktet. Det samme gjaldt hyppigheden af alvorlige infektioner.

Studie SC-I: Fyldt pen sub-studie

Patienterne i sub-studiet (n=117) i den åbne forlængelse af studie SC-I fik 125 mg subkutan (s.c.) abatacept administreret ugentligt med den fyldte injektionssprøjte i mindst 4 måneder og blev derefter skiftet til 125 mg abatacept s.c. ugentligt med den fyldte pen i 12 uger. Den justerede geometriske middelværdi af den laveste koncentration af abatacept ved *steady state* ($C_{\min ss}$) var 25,3 mikrog/ml for den fyldte pen subkutan og 27,8 mikrog/ml for den fyldte injektionssprøjte subkutan (ratio 0,91 [90 % CI: 0,83; 1,00]). I sub-studiets periode på 12 uger med den fyldte pen optrådte der ingen dødsfald eller relaterede alvorlige bivirkninger. Tre patienter fik alvorlige bivirkninger (postoperativ sårinfektion, H1N1-influenza og myokardieiskæmi hver især hos 1 patient), som ikke blev anset for at være relateret til studiemedicinen. Der var i alt seks personer, der seponerede medicinen i denne periode, hvoraf kun et tilfælde skyldtes en bivirkning (postoperativ sårinfektion). To patienter (2/117, 1,7 %), som brugte den fyldte pen s.c., oplevede lokale reaktioner på injektionsstedet.

Klinisk virkning og sikkerhed hos voksne med psoriasisarthritis

Effekt og sikkerhed af abatacept er undersøgt i to randomiserede, dobbelt-blindede, placebo-kontrollerede kliniske studier (studierne PsA-I og PsA-II) med voksne patienter i alderen 18 år og ældre. Patienterne havde aktiv PsA (≥ 3 hævede led og ≥ 3 ømme led) på trods af tidligere behandling med DMARD og havde én kvalificeret hudlæsion forårsaget af psoriasis som var mindst 2 cm i diameter.

I studie PsA-I, modtog 170 patienter placebo eller abatacept intravenøst (i.v.) på dag 1, 15, 29 og derefter hver 28. dag i et dobbeltblindet setup i 24 uger, som herefter blev efterfulgt af åben abatacept 10 mg/kg intravenøst hver 28. dag. Patienterne var randomiseret til at modtage placebo eller abatacept 3 mg/kg, 10 mg/kg eller to doser af 30 mg/kg efterfulgt af 10 mg/kg, kontinuerligt i 24 uger, efterfulgt af åben abatacept 10 mg/kg intravenøst hver måned. Patienterne havde tilladelse til samtidigt at modtage methotrexat i konstante doser, lave doser kortikosteroider (ækvivalent til ≤ 10 mg prednison) og/eller NSAID'er under studiet.

I studie PsA-II var 424 patienter randomiseret 1:1, i et dobbelt-blindet setup, til ugentligt at modtage doser af subkutan placebo eller abatacept 125 mg uden en initialdosis i 24 uger, efterfulgt af åben abatacept 125 mg subkutan ugentligt. Patienterne havde tilladelse til samtidigt at modtage methotrexat, sulfasalazin, lefunomid, hydroxychloroquin, lave doser kortikosteroider (ækvivalent til ≤ 10 mg prednison) og/eller NSAID'er under studiet. Patienterne som ikke havde opnået mindst 20 % forbedring fra baseline i deres hævede og ømme led ved uge 16 overgik til åben abatacept 125 mg subkutan ugentligt.

Det primære endepunkt for både PsA-I og PsA-II var andelen af patienter som fik ACR 20-respons ved uge 24 (dag 169).

Klinisk respons

Tegn og symptomer

Procentdelen af patienter som opnåede ACR 20, 50 eller 70-respons ved den anbefalede dosis af abatacept i studierne PsA-I (10 mg/kg intravenøst) og PsA-II (125 mg subkutan) er præsenteret i Tabel 7 nedenfor.

Tabel 7: Procentdel af patienter med ACR-respons ved uge 24 i studierne PsA-I og PsA-II

	PsA-I ^a			PsA-II ^{b,c}		
	Abatacept 10 mg/kg i.v. N=40	Placebo N=42	Estimeret forskøl (95 % CI)	Abatacept 125 mg s.c. N=213	Placebo N=211	Estimeret forskøl (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 værdier ikke evalueret for ACR 50 og ACR 70.

^a 37 % af patienterne havde tidligere været behandlet med en TNF-hæmmer.

^b 61 % af patienterne havde tidligere været behandlet med en TNF-hæmmer.

^c Patienter som havde mindre end 20 % forbedring i ømme eller hævede led ved uge 16 mødte kriterierne for at udgå og blev betragtet som ikke-responderende.

En signifikant højere andel af patienterne opnåede et ACR 20-respons efter behandling med abatacept 10 mg/kg intravenøst i PsA-I eller 125 mg subkutant i PsA-II sammenlignet med placebo ved uge 24 i den samlede forsøgspopulation. Der blev observeret højere ACR-respons med abatacept vs. placebo uafhængig af tidligere behandling med TNF-hæmmer i begge studier. I det mindre PsA-I-studie, blev ACR 20-responset med abatacept 10 mg/kg intravenøst vs. placebo hos patienter som var TNF-hæmmer naive henholdsvis 55,6 % vs. 20,0 %. Hos patienter som havde erfaring med TNF-hæmmere var dette henholdsvis 30,8 % vs. 16,7 % I studiet PsA-II blev ACR-responset med abatacept 125 mg subkutant vs. placebo hos patienter der var TNF-hæmmer naive henholdsvis 44,0 % vs. 22,2 % (21,9 [8,3; 35,6], estimeret forskøl [95 % CI]), og hos TNF-hæmmer erfarne patienter var dette henholdsvis 36,4 vs. 22,3 (14,0 [3,3; 24,8], estimeret forskøl [95 % CI]).

Højere ACR 20-respons blev observeret i studiet PsA-II med abatacept 125 mg subkutant vs. placebo uafhængig af samtidig ikke-biologisk behandling med DMARDs. ACR 20-responset for abatacept 125 mg subkutant vs. placebo hos patienter som ikke fik behandling med ikke-biologiske DMARDs var henholdsvis 27,3 % vs. 12,1 % (15,15[1,83; 28,47] estimeret forskøl [95 % CI]), og hos patienter som fik behandling med ikke-biologisk DMARD var henholdsvis 44,9 % vs. 26,9 %, (18,00 [7,20; 28,81], estimeret forskøl [95 % CI]). Klinisk respons blev opretholdt eller forbedret i op til et år i studierne PsA-I og PsA-II.

Strukturel respons

I studie PsA-II blev andelen af radiografiske non-progressorer (≤ 0 ændring fra *baseline*) baseret på total PsA-modificeret SHS på røntgenbilleder ved uge 24, forbedret med abatacept 125 mg subkutant (42,7 %) vs. placebo (32,7 %) (10,0 [1,0; 19,1] estimeret forskøl [95 % CI]).

Respons i fysisk funktion

I studie PsA-I var andelen af patienter med $\geq 0,30$ ændring fra *baseline* ved HAQ-DI score 45,0 % for intravenøst abatacept vs. 19,0 % for placebo (26,1 [6,8; 45,5], estimeret forskøl [95 % CI]). ved uge 24. I studie PsA-II var andelen af patienter med $\geq 0,35$ ændring fra *baseline* ved HAQ-DI 31,0 % med abatacept vs. 23,7 % for placebo (7,2 [-1,1; 15,6], estimeret forskøl [95 % CI]). Forbedring af HAQ-DI score blev opretholdt eller forbedret i op til et år med fortsat behandling med abatacept i både PsA-I og PsA-II studierne.

Der blev ikke observeret signifikant ændring i PASI-scores med abatacept-behandling under den 24-ugers dobbelt-blindede periode. Patienterne som indgik i to PsA studier havde mild til moderat psoriasis med median PASI-scores på 8,6 i PsA-I og 4,5 i PsA-II. I studie PsA-I var andelen af patienter som opnåede PASI 50-respons 28,6 % med abatacept vs. 14,3 % med placebo (14,3 [-15,3; 43,9], estimeret forskøl [95 % CI]), og andelen af patienter som opnåede PASI 75-respons var 14,3 %

for abatacept vs. 4,8 % for placebo (9,5 [-13,0; 32,0] estimeret forskel [95 % CI]). I studie PsA-II var andelen af patienter der opnåede PASI 50-respons 26,7 % for abatacept vs. 19,6 % for placebo (7,3 [-2,2; 16,7], estimeret forskel [95 % CI]), og andelen af patienter som opnåede PASI 75-respons var 16,4 % for abatacept vs. 10,1 % for placebo (6,4 [-1,3; 14,1], estimeret forskel [95 % CI]).

Pædiatrisk population

ORENCIA pulver til koncentrat til infusionsvæske, opløsning og ORENCIA injektionsvæske, opløsning, fyldt injektionssprøjte er godkendt til pædiatriske patienter med pJIA. Se venligst produktresuméerne for ORENCIA pulver til koncentrat til infusionsvæske, opløsning 250 mg og ORENCIA injektionsvæske, opløsning, fyldt injektionssprøjte 125 mg, 87,5 mg og 50 mg.

5.2 Farmakokinetiske egenskaber

Reumatoid arthritis hos voksne

Det estimerede geometriske gennemsnit (90 % konfidensinterval) for abatacepts biotilgængelighed efter subkutan administration var 78,6 % (64,7 %, 95,6 %) sammenlignet med intravenøs administration. Gennemsnitlig (interval) C_{\min} og C_{\max} ved steady state observeret efter 85 dages behandling var henholdsvis 32,5 mikrog/ml (6,6-113,8 mikrog/ml) og 48,1 mikrog/ml (9,8-132,4 mikrog/ml). Middelestimater for systemisk clearance (0,28 ml/t/kg), fordelingsvolumen (0,11 l/kg) og terminal halveringstid (14,3 dage) var sammenlignelige mellem subkutan og intravenøs administration.

Der blev udført et enkelt studie med henblik på at bedømme effekten af abatacept på immunogeniciteten, når abatacept blev givet i monoterapi som subkutan administration uden intravenøs initialdosis. Når der ikke blev administreret en intravenøs initialdosis, blev en gennemsnitlig dalkoncentration på 12,6 mikrog/ml nået efter 2 ugers dosering. Virkningen over tid synes at være den samme i dette studie som i studierne, som inkluderede en initialdosis. Effekten af udeladelse af intravenøs initialdosis på tidspunktet for virkningens indtræden er dog ikke formelt undersøgt.

I overensstemmelse med de intravenøse data viste farmakokinetiske populationsanalyser for subkutan abatacept hos patienter med reumatoid arthritis en tendens til højere clearance af abatacept med stigende kropsvægt. Alder og køn (korrigeret for kropsvægt) påvirkede ikke den tilsyneladende clearance. Der sås ingen effekt af samtidig MTX, NSAID, kortikosteroider og TNF-hæmmere på abatacepts tilsyneladende clearance.

Psoriasisarthritis hos voksne

I PsA-I blev patienterne randomiseret til at modtage intravenøs placebo eller abatacept 3 mg/kg (3/3 mg/kg), 10 mg/kg (10/10 mg/kg) eller 2 doser af 30 mg/kg efterfulgt af 10 mg/kg (30/10 mg/kg) på dag 1, 15, 29 og derefter hver 28. dag. I dette studie var steady-state koncentrationerne for abatacept dosis-relaterede. Den geometriske middelværdi (CV%) C_{\min} ved dag 169 var 7,8 mikrog/ml (56,3 %) for 3/3 mg/kg, 24,3 mikrog/ml (40,8 %) for 10/10 mg/kg og 26,6 mikrog/ml (39,0 %) for 30/10 mg/kg behandlingsregimet.

I studie PsA-II efter ugentlig subkutan administration af abatacept 125 mg blev steady state for abatacept opnået på dag 57 med en geometrisk middelværdi (CV%) C_{\min} som rangerede fra 22,3 (54,2 %) til 25,6 (47,7 %) mikrog/ml på henholdsvis dag 57 til 169.

I overensstemmelse med tidligere resultater observeret hos patienter med RA, viste analyser af populations-farmakokinetik for abatacept en tendens til højere clearance (L/h) for abatacept ved højere kropsvægt.

5.3 Prækliniske sikkerhedsdata

En række af *in vitro*-studier har ikke vist mutagenicitet eller clastogenicitet med abatacept. Der er i et carcinogenicitetsstudie med mus set stigninger i forekomsten af maligne lymfomer og mammatumorer (hos hunmus). Den øgede forekomst af lymfomer og mammatumorer hos mus behandlet med abatacept kan være forbundet med nedsat kontrol af henholdsvis det murine leukæmivirus og musemammatumorvirus ved længerevarende immunmodulering. I et 1-årigt toksicitetsstudie med cynomolgus-aber var abatacept ikke forbundet med signifikant toksicitet. Reversible farmakologiske virkninger bestod af minimale, forbigående fald i serum-IgG og minimalt til svært lymfoid tab i germinale centre i milten og/eller lymfekirtler. Inden for studiets tidsramme sås ingen tegn på lymfomer eller præ-neoplastiske morfologiske forandringer på trods af tilstedeværelse af et virus, lymfocryptovirus, som vides at forårsage sådanne læsioner hos immunsupprimerede aber. Relevansen af disse fund for den kliniske anvendelse af abatacept kendes ikke.

Hos rotter havde abatacept ingen uønsket effekt på fertiliteten – hverken hos hanner eller hunner. Der er udført embryoføtale udviklingsstudier med abatacept på mus, rotter og kaniner i doser på op til 2030 gange den humane dosis på 10 mg/kg, og der sås ingen bivirkninger hos afkommet. Hos rotter og kaniner var optagelsen af abatacept på op til 29 gange den humane dosis på 10 mg/kg, baseret på AUC. Det er vist, at abatacept passerer placenta hos rotter og kaniner. I et præ- og postnatalt udviklingsstudie med abatacept til rotter sås ingen bivirkninger hos unger fra hunner, der havde fået abatacept i doser på op til 45 mg/kg. Dette udgør en dosis på 3 gange den humane dosis på 10 mg/kg, baseret på AUC. Ved en dosis på 200 mg/kg sås der begrænsede forandringer af immunfunktionen (en 9 gange stigning i gennemsnitligt T-celleafhængigt antistofrespons hos hun-unger, og inflammation af thyroidea hos 1 hun-unge ud af 10 han- og 10 hun-unger evalueret ved denne dosis). Denne dosis svarede til en dosis på 11 gange den humane dosis på 10 mg/kg, baseret på AUC.

Ikke-kliniske studier, der er relevante for brug i den pædiatriske population

Studier med rotter, der blev eksponeret for abatacept, har vist immunsystemabnormiteter herunder en lav forekomst af infektioner medførende død (unge rotter). Derudover blev der hyppigt observeret inflammation i skjoldbruskkirtlen og bugspytkirtlen hos både unge og voksne rotter, der blev eksponeret for abatacept. Unge rotter virkede mere følsomme over for lymfocyt-inflammation i skjoldbruskkirtlen. Studier med voksne mus og aber har ikke vist lignende fund. Det er sandsynligt, at den øgede følsomhed over for opportunistiske infektioner, der er observeret hos unge rotter, er associeret med eksponering for abatacept inden udvikling af *memory*-respons. Relevansen af disse resultater hos mennesker er ukendt.

6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER

6.1 Hjælpemidler

Saccharose
Poloxamer 188
Natriumdihydrogenphosphatmonohydrat
Dinatriumphosphat, vandfri
Vand til injektionsvæsker

6.2 Uforligeligheder

Da der ikke foreligger studier af eventuelle uforligeligheder, må dette lægemiddel ikke blandes med andre lægemidler.

6.3 Opbevaringstid

2 år

6.4 Særlige opbevaringsforhold

Opbevares i køleskab (2 °C – 8 °C). Må ikke nedfryses.
Opbevares i den originale yderpakning for at beskytte mod lys.

6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser

En ml fyldt injektionssprøjte (Type 1 glas) i en fyldt pen. Injektionssprøjten af Type 1 glas har en coated stopper og en fast nål af rustfri stål dækket af en stiv kanylehætte.

Pakninger med 4 fyldte penne og multipakning med 12 fyldte penne (3 pakninger med hver 4).

Begge pakningsstørrelser er ikke nødvendigvis markedsført.

6.6 Regler for bortskaffelse og anden håndtering

Dette lægemiddel er udelukkende til engangsbrug. Når den fyldte pen er taget ud af køleskabet, bør man vente 30 minutter inden injektion, så der opnås stuetemperatur. Pennen bør ikke rystes.

Ikke anvendt lægemiddel samt affald heraf skal bortskaffes i henhold til lokale retningslinjer.

7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

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

8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMRE

EU/1/07/389/011-012

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE/FORNYELSE AF TILLADELSEN

Dato for første markedsføringstilladelse: 21. maj 2007

Dato for seneste fornyelse: 21. maj 2012

10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN

Yderligere oplysninger om dette lægemiddel findes på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <http://www.ema.europa.eu>.

BILAG II

- A. FREMSTILLERE AF DET BIOLOGISK AKTIVE STOF OG FREMSTILLERE ANSVARLIG FOR BATCHFRIGIVELSE**
- B. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER VEDRØRENDE UDLEVERING OG ANVENDELSE**
- C. ANDRE FORHOLD OG BETINGELSER FOR MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**
- D. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER MED HENSYN TIL SIKKER OG EFFEKTIV ANVENDELSE AF LÆGEMIDLET**

A. FREMSTILLERE AF DET BIOLOGISK AKTIVE STOF OG FREMSTILLERE ANSVARLIG FOR BATCHFRIGIVELSE

Navn og adresse på fremstillerne af det biologisk aktive stof

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

Navn og adresse på de fremstillere, der er ansvarlige for batchfrigivelse

CATALENT ANAGNI S.R.L.
Loc. Fontana del Ceraso snc
Strada Provinciale 12 Casilina, 41
03012 Anagni (FR)
Italien

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

På lægemidlets trykte indlægsseddel skal der anføres navn og adresse på den fremstiller, som er ansvarlig for frigivelsen af den pågældende batch.

B. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER VEDRØRENDE UDLEVERING OG ANVENDELSE

Lægemidlet må kun udleveres efter ordination på en recept udstedt af en begrænset lægegruppe (se bilag I: Produktresumé, pkt. 4.2).

C. ANDRE FORHOLD OG BETINGELSER FOR MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

- **Periodiske, opdaterede sikkerhedsindberetninger (PSUR'er)**

Kravene for fremsendelse af PSUR'er for dette lægemiddel fremgår af listen over EU-referencedatoer (EURD list) som fastsat i artikel 107c, stk. 7, i direktiv 2001/83/EF, og alle efterfølgende opdateringer og offentliggjort på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <http://www.ema.europa.eu>.

D. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER MED HENSYN TIL SIKKER OG EFFEKTIV ANVENDELSE AF LÆGEMIDLET

- **Risikostyringsplan (RMP)**

Indehaveren af markedsføringstilladelsen skal udføre de påkrævede aktiviteter og foranstaltninger vedrørende lægemiddelovervågning, som er beskrevet i den godkendte RMP, der fremgår af modul 1.8.2 i markedsføringstilladelsen, og enhver efterfølgende godkendt opdatering af RMP.

En opdateret RMP skal fremsendes:

- på anmodning fra Det Europæiske Lægemiddelagentur
 - når risikostyringssystemet ændres, særlig som følge af at der er modtaget nye oplysninger, der kan medføre en væsentlig ændring i benefit/risk-forholdet, eller som følge af, at en vigtig milepæl (lægemiddelovervågning eller risikominimering) er nået.
- **Yderligere risikominimeringsforanstaltninger**

Indehaveren af markedsføringstilladelsen skal sikre sig, at alle patienter, som forventes at bruge ORENCIA, i alle medlemsstater, hvor ORENCIA er markedsført, skal have adgang til advarselskortet til patienter (der udleveres sammen med medicinpakningen).

- **Advarselskort til patienter:**
 - En advarsel til sundhedspersoner, der på et vilkårligt tidspunkt behandler patienten, herunder i nødsituationer, om at patienten bruger ORENCIA.
 - At behandling med ORENCIA kan øge risikoen for infektioner og allergiske reaktioner.
 - Tegn eller symptomer på de sikkerhedsmæssige bekymringer, og hvornår der skal søges hjælp hos sundhedspersoner.
 - Kontaktoplysninger på den, der har ordineret ORENCIA.
 - En advarsel til patienter, der har fået ORENCIA under graviditet, om at underrette sundhedspersoner, før barnet vaccineres, på grund af den potentielle risiko for alvorlige infektioner forårsaget af immunisering med levende vacciner.

BILAG III
ETIKETTERING OG INDLÆGSSEDDEL

A. ETIKETERING

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE**YDRE ÆSKE TIL PAKNING MED 1 HÆTTEGLAS****1. LÆGEMIDLETS NAVN**

ORENCIA 250 mg pulver til koncentrat til infusionsvæske, opløsning
abatacept

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

Hvert hætteglas indeholder 250 mg abatacept.

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

Hjælpestoffer: maltose, natriumdihydrogenphosphatmonohydrat og natriumchlorid

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Pulver til koncentrat til infusionsvæske, opløsning

1 hætteglas
1 silikonefri sprøjte

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Læs indlægssedlen inden brug.
Til intravenøs anvendelse efter rekonstituering og fortynding.

Til engangsbrug.
Brug den medfølgende silikonefrie engangssprøjte til rekonstituering.

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER**8. UDLØBSDATO**

EXP

Se indlægssedlen for holdbarhed af det rekonstituerede produkt.

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

Opbevares i køleskab.

Opbevares i den originale yderpakning for at beskytte mod lys.

10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF

Kasser eventuel ubrugt opløsning.

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG

Plaza 254

Blanchardstown Corporate Park 2

Dublin 15, D15 T867

Irland

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

EU/1/07/389/001 1 hætteglas og 1 silikonefri sprøjte

13. FREMSTILLERENS BATCHNUMMER

Lot

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING**15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN****16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT**

Fritaget fra krav om brailleskrift

17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE

Der er anført en 2D-stregkode, som indeholder en entydig identifikator.

18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR - MENNESKELIGT LÆSBARE DATA

PC:

SN:

NN:

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE**YDRE ÆSKE TIL MULTIPAKNINGER (INKLUSIVE BLÅ BOKS)****1. LÆGEMIDLETS NAVN**

ORENCIA 250 mg pulver til koncentrat til infusionsvæske, opløsning
abatacept

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

Hvert hætteglas indeholder 250 mg abatacept.

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

Hjælpemidler: maltose, natriumdihydrogenphosphatmonohydrat og natriumchlorid

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Pulver til koncentrat til infusionsvæske, opløsning

Multipakning: 2 hætteglas og 2 silikonefrie sprøjter (2 pakninger med hver én)

Multipakning: 3 hætteglas og 3 silikonefrie sprøjter (3 pakninger med hver én)

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Læs indlægssedlen inden brug.

Til intravenøs anvendelse efter rekonstituering og fortynding.

Til engangsbrug.

Brug den medfølgende silikonefrie engangssprøjte til rekonstituering.

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER**8. UDLØBSDATO**

EXP

Se indlægssedlen for holdbarhed af det rekonstituerede produkt.

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

Opbevares i køleskab.
Opbevares i den originale yderpakning for at beskytte mod lys.

10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF

Kasser eventuel ubrugt opløsning.

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

EU/1/07/389/002 2 hætteglas og 2 silikonefrie sprøjter (2 pakninger med hver én)
EU/1/07/389/003 3 hætteglas og 3 silikonefrie sprøjter (3 pakninger med hver én)

13. FREMSTILLERENS BATCHNUMMER

Lot

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING**15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN****16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT**

Fritaget fra krav om brailleskrift

17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE

Der er anført en 2D-stregkode, som indeholder en entydig identifikator.

18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR - MENNESKELIGT LÆSBARE DATA

PC:
SN:
NN:

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE

ÆSKE I INDRE PAKNING (UDEN BLÅ BOKS)

1. LÆGEMIDLETS NAVN

ORENCIA 250 mg pulver til koncentrat til infusionsvæske, opløsning
abatacept

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

Hvert hætteglas indeholder 250 mg abatacept.

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

Hjælpemidler: maltose, natriumdihydrogenphosphatmonohydrat og natriumchlorid

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Pulver til koncentrat til infusionsvæske, opløsning

1 hætteglas
1 steril silikonefri sprøjte

Del af multipakning, kan ikke sælges enkeltvist.

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Læs indlægssedlen inden brug.
Til intravenøs anvendelse efter rekonstituering og fortynding.

Til engangsbrug.
Brug den medfølgende silikonefrie engangssprøjte til rekonstituering.

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER

8. UDLØBSDATO

EXP

Se indlægssedlen for holdbarhed af det rekonstituerede produkt.

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

Opbevares i køleskab.

Opbevares i den originale yderpakning for at beskytte mod lys.

10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF

Kasser eventuel ubrugt opløsning.

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

EU/1/07/389/002 2 hætteglas og 2 silikonefrie sprøjter (2 pakninger med hver én)
EU/1/07/389/003 3 hætteglas og 3 silikonefrie sprøjter (3 pakninger med hver én)

13. FREMSTILLERENS BATCHNUMMER

Lot

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING**15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN****16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT**

Fritaget fra krav om brailleskrift

17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE

18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR - MENNESKELIGT LÆSBARE DATA

MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ SMÅ INDRE EMBALLAGER

HÆTTEGLASETIKET

1. LÆGEMIDLETS NAVN, STYRKE OG ADMINISTRATIONSVEJ

ORENCIA 250 mg pulver til koncentrat til infusionsvæske, opløsning
abatacept
Til intravenøs anvendelse

2. ADMINISTRATIONSMETODE

3. UDLØBSDATO

EXP

4. FREMSTILLERENS BATCHNUMMER

Lot

5. INDHOLD ANGIVET SOM VÆGT, VOLUMEN ELLER ANTAL DOSER

6. ANDET

Brug den medfølgende silikonefrie engangssprøjte til rekonstituering.

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE

YDRE ÆSKE MED 4 FYLDTE INJEKTIONSSPRØJTER MED KANYLEBESKYTTELSE

1. LÆGEMIDLETS NAVN

ORENCIA 50 mg injektionsvæske, opløsning, i fyldt injektionssprøjte
abatacept

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

Hver fyldt injektionssprøjte indeholder 50 mg abatacept i 0,4 ml.

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

Hjælpemidler: saccharose, poloxamer 188, natriumdihydrogenphosphatmonohydrat,
dinatriumphosphat, vandfri og vand til injektionsvæsker.

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Injektionsvæske, opløsning, i fyldt injektionssprøjte

4 fyldte injektionssprøjter med kanylebeskyttelse

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Læs indlægssedlen inden brug.
Til subkutan anvendelse.

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER

8. UDLØBSDATO

EXP

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

Opbevares i køleskab.
Må ikke nedfryses.
Opbevares i den originale yderpakning for at beskytte mod lys.

10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF**11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

EU/1/07/389/013 4 fyldte injektionssprøjter med kanylebeskyttelse

13. FREMSTILLERENS BATCHNUMMER

Lot

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING**15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN****16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT**

ORENCIA 50 mg

17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE

Der er anført en 2D-stregkode, som indeholder en entydig identifikator.

18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR - MENNESKELIGT LÆSBARE DATA

PC:
SN:
NN:

**MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ SMÅ INDRE
EMBALLAGER**

ETIKET TIL INJEKTIONSSPRØJTE

1. LÆGEMIDLETS NAVN, STYRKE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

ORENCIA 50 mg injektionsvæske
abatacept
s.c.

2. ADMINISTRATIONSMETODE

3. UDLØBSDATO

EXP

4. FREMSTILLERENS BATCHNUMMER

Lot

5. INDHOLD ANGIVET SOM VÆGT, VOLUMEN ELLER ANTAL DOSER

6. ANDET

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE

YDRE ÆSKE MED 4 FYLDTE INJEKTIONSSPRØJTER MED KANYLEBESKYTTELSE

1. LÆGEMIDLETS NAVN

ORENCIA 87,5 mg injektionsvæske, opløsning, i fyldt injektionssprøjte
abatacept

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

Hver fyldt injektionssprøjte indeholder 87,5 mg abatacept i 0,7 ml.

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

Hjælpemidler: saccharose, poloxamer 188, natriumdihydrogenphosphatmonohydrat, dinatriumphosphat, vandfri og vand til injektionsvæsker.

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Injektionsvæske, opløsning, i fyldt injektionssprøjte

4 fyldte injektionssprøjter med kanylebeskyttelse

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Læs indlægssedlen inden brug.
Til subkutan anvendelse.

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER

8. UDLØBSDATO

EXP

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

Opbevares i køleskab.
Må ikke nedfryses.
Opbevares i den originale yderpakning for at beskytte mod lys.

10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF**11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

EU/1/07/389/014 4 fyldte injektionssprøjter med kanylebeskyttelse

13. FREMSTILLERENS BATCHNUMMER

Lot

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING**15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN****16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT**

ORENCIA 87,5 mg

17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE

Der er anført en 2D-stregkode, som indeholder en entydig identifikator.

18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR - MENNESKELIGT LÆSBARE DATA

PC:
SN:
NN:

**MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ SMÅ INDRE
EMBALLAGER**

ETIKET TIL INJEKTIONSSPRØJTE

1. LÆGEMIDLETS NAVN, STYRKE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

ORENCIA 87,5 mg injektionsvæske
abatacept
s.c.

2. ADMINISTRATIONSMETODE

3. UDLØBSDATO

EXP

4. FREMSTILLERENS BATCHNUMMER

Lot

5. INDHOLD ANGIVET SOM VÆGT, VOLUMEN ELLER ANTAL DOSER

6. ANDET

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE

YDRE ÆSKE TIL PAKNINGER MED 1, 3 OG 4 FYLDTE INJEKTIONSSPRØJTER MED KANYLEBESKYTTELSE

1. LÆGEMIDLETS NAVN

ORENCIA 125 mg injektionsvæske, opløsning, i fyldt injektionssprøjte
abatacept

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

Hver fyldt injektionssprøjte indeholder 125 mg abatacept i en ml.

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

Hjælpemidler: saccharose, poloxamer 188, natriumdihydrogenphosphatmonohydrat, dinatriumphosphat, vandfri og vand til injektionsvæsker.

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Injektionsvæske, opløsning, i fyldt injektionssprøjte

1 fyldt injektionssprøjte med kanylebeskyttelse

3 fyldte injektionssprøjter med kanylebeskyttelse

4 fyldte injektionssprøjter med kanylebeskyttelse

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Læs indlægssedlen inden brug.
Til subkutan anvendelse.

6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES UTILGÆNGELIGT FOR BØRN

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER

8. UDLØBSDATO

EXP

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

Opbevares i køleskab.
Må ikke nedfryses.
Opbevares i den originale yderpakning for at beskytte mod lys.

10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF**11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

EU/1/07/389/007 1 fyldt injektionssprøjte med kanylebeskyttelse
EU/1/07/389/008 4 fyldte injektionssprøjter med kanylebeskyttelse
EU/1/07/389/010 3 fyldte injektionssprøjter med kanylebeskyttelse

13. FREMSTILLERENS BATCHNUMMER

Lot

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING**15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN****16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT**

ORENCIA 125 mg

17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE

Der er anført en 2D-stregkode, som indeholder en entydig identifikator.

18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR - MENNESKELIGT LÆSBARE DATA

PC:
SN:
NN:

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE

YDRE ÆSKE TIL MULTIPAKNING (INKLUSIVE BLÅ BOKS)

1. LÆGEMIDLETS NAVN

ORENCIA 125 mg injektionsvæske, opløsning, i fyldt injektionssprøjte
abatacept

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

Hver fyldt injektionssprøjte indeholder 125 mg abatacept i en ml.

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

Hjælpemidler: saccharose, poloxamer 188, natriumdihydrogenphosphatmonohydrat,
dinatriumphosphat, vandfri og vand til injektionsvæsker.

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Injektionsvæske, opløsning, i fyldt injektionssprøjte

Multipakning: 12 fyldte injektionssprøjter med kanylebeskyttelse (3 pakninger med hver 4)

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Læs indlægssedlen inden brug.
Til subkutan anvendelse.

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER

8. UDLØBSDATO

EXP

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

Opbevares i køleskab.
Må ikke nedfryses.
Opbevares i den originale yderpakning for at beskytte mod lys.

10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF**11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

EU/1/07/389/009 12 fyldte injektionssprøjter med kanylebeskyttelse (3 pakninger med hver 4)

13. FREMSTILLERENS BATCHNUMMER

Lot

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING**15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN****16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT**

ORENCIA 125 mg

17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE

Der er anført en 2D-stregkode, som indeholder en entydig identifikator.

18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR - MENNESKELIGT LÆSBARE DATA

PC:
SN:
NN:

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE

ÆSKE I INDRE PAKNING (UDEN BLÅ BOKS)

1. LÆGEMIDLETS NAVN

ORENCIA 125 mg injektionsvæske, opløsning, i fyldt injektionssprøjte
abatacept

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

Hver fyldt injektionssprøjte indeholder 125 mg abatacept i en ml.

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

Hjælpesoffer: saccharose, poloxamer 188, natriumdihydrogenphosphatmonohydrat,
dinatriumphosphat, vandfri og vand til injektionsvæsker.

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Injektionsvæske, opløsning, i fyldt injektionssprøjte

4 fyldte injektionssprøjter med kanylebeskyttelse

Del af multipakning, kan ikke sælges enkeltvist.

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Til subkutan anvendelse.
Læs indlægssedlen inden brug.

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER

8. UDLØBSDATO

EXP

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

Opbevares i køleskab.
Må ikke nedfryses.
Opbevares i den originale yderpakning for at beskytte mod lys.

10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF**11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

EU/1/07/389/009 12 fyldte injektionssprøjter med kanylebeskyttelse (3 pakninger med hver 4)

13. FREMSTILLERENS BATCHNUMMER

Lot

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING**15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN****16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT**

ORENCIA 125 mg

17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE**18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR - MENNESKELIGT LÆSBARE DATA**

**MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ SMÅ INDRE
EMBALLAGER**

ETIKET TIL INJEKTIONSSPRØJTE

1. LÆGEMIDLETS NAVN, STYRKE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

ORENCIA 125 mg inj.væske
abatacept
s.c.

2. ADMINISTRATIONSMETODE

3. UDLØBSDATO

EXP

4. FREMSTILLERENS BATCHNUMMER

Lot

5. INDHOLD ANGIVET SOM VÆGT, VOLUMEN ELLER ANTAL DOSER

6. ANDET

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE

YDRE ÆSKE TIL PAKNINGER MED 1 OG 4 FYLDTE INJEKTIONSSPRØJTER

1. LÆGEMIDLETS NAVN

ORENCIA 125 mg pulver til injektionsvæske, opløsning, i fyldt injektionssprøjte
abatacept

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

Hver fyldt injektionssprøjte indeholder 125 mg abatacept i en ml.

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

Hjælpesoffer: saccharose, poloxamer 188, natriumdihydrogenphosphatmonohydrat,
dinatriumphosphat, vandfri og vand til injektionsvæsker.

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Injektionsvæske, opløsning, i fyldt injektionssprøjte

1 fyldt injektionssprøjte

4 fyldte injektionssprøjter

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Læs indlægssedlen inden brug.
Til subkutan anvendelse.

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER

8. UDLØBSDATO

EXP

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

Opbevares i køleskab.
Må ikke nedfryses.
Opbevares i den originale yderpakning for at beskytte mod lys.

10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF**11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

EU/1/07/389/004 1 fyldt injektionssprøjte
EU/1/07/389/005 4 fyldte injektionssprøjter

13. FREMSTILLERENS BATCHNUMMER

Lot

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING**15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN****16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT**

ORENCIA 125 mg

17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE

Der er anført en 2D-stregkode, som indeholder en entydig identifikator.

18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR - MENNESKELIGT LÆSBARE DATA

PC:
SN:
NN:

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE

YDRE ÆSKE TIL MULTIPAKNING(INKLUSIVE BLÅ BOKS)

1. LÆGEMIDLETS NAVN

ORENCIA 125 mg pulver til injektionsvæske, opløsning, i fyldt injektionssprøjte
abatacept

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

Hver fyldt injektionssprøjte indeholder 125 mg abatacept i en ml.

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

Hjælpemidler: saccharose, poloxamer 188, natriumdihydrogenphosphatmonohydrat,
dinatriumphosphat, vandfri og vand til injektionsvæsker.

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Injektionsvæske, opløsning, i fyldt injektionssprøjte

Multipakning: 12 fyldte injektionssprøjter (3 pakninger med hver 4)

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Læs indlægssedlen inden brug.
Til subkutan anvendelse.

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER

8. UDLØBSDATO

EXP

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

Opbevares i køleskab.
Må ikke nedfryses.
Opbevares i den originale yderpakning for at beskytte mod lys.

10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF**11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

EU/1/07/389/006 12 fyldte injektionssprøjter (3 pakninger med hver 4)

13. FREMSTILLERENS BATCHNUMMER

Lot

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING**15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN****16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT**

ORENCIA 125 mg

17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE

Der er anført en 2D-stregkode, som indeholder en entydig identifikator.

18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR - MENNESKELIGT LÆSBARE DATA

PC:
SN:
NN:

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE

ÆSKE I INDRE PAKNING (UDEN BLÅ BOKS)

1. LÆGEMIDLETS NAVN

ORENCIA 125 mg injektionsvæske, opløsning, i fyldt injektionssprøjte
abatacept

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

Hver fyldt injektionssprøjte indeholder 125 mg abatacept i en ml.

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

Hjælpesoffer: saccharose, poloxamer 188, natriumdihydrogenphosphatmonohydrat,
dinatriumphosphat, vandfri og vand til injektionsvæsker.

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Injektionsvæske, opløsning, i fyldt injektionssprøjte

4 fyldte injektionssprøjter

Del af multipakning, kan ikke sælges enkeltvist.

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Læs indlægssedlen inden brug.
Til subkutan anvendelse.

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER

8. UDLØBSDATO

EXP

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

Opbevares i køleskab.
Må ikke nedfryses.
Opbevares i den originale yderpakning for at beskytte mod lys.

10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF**11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

EU/1/07/389/006 12 fyldte injektionssprøjter (3 pakninger med hver 4)

13. FREMSTILLERENS BATCHNUMMER

Lot

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING**15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN****16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT**

ORENCIA 125 mg

17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE**18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR - MENNESKELIGT LÆSBARE DATA**

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE

YDRE ÆSKE TIL PAKNING MED 4 FYLDTE PENNE

1. LÆGEMIDLETS NAVN

ORENCIA 125 mg injektionsvæske, opløsning, i fyldt pen
abatacept

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

Hver fyldt pen indeholder 125 mg abatacept i en ml.

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

Hjælpemidler: saccharose, poloxamer 188, natriumdihydrogenphosphatmonohydrat,
dinatriumphosphat, vandfri og vand til injektionsvæsker.

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Injektionsvæske, opløsning, i fyldt pen (ClickJect)

4 fyldte ClickJect-penne

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Læs indlægssedlen inden brug.
Til subkutan anvendelse.

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER

8. UDLØBSDATO

EXP

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

Opbevares i køleskab.
Må ikke nedfryses.
Opbevares i den originale yderpakning for at beskytte mod lys.

10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF**11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

EU/1/07/389/011 4 fyldte penne

13. FREMSTILLERENS BATCHNUMMER

Lot

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING**15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN****16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT**

ORENCIA 125 mg

17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE

Der er anført en 2D-stregkode, som indeholder en entydig identifikator.

18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR - MENNESKELIGT LÆSBARE DATA

PC:
SN:
NN:

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE

YDRE ÆSKE TIL MULTIPAKNING (INKLUSIVE BLÅ BOKS)

1. LÆGEMIDLETS NAVN

ORENCIA 125 mg injektionsvæske, opløsning, i fyldt pen
abatacept

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

Hver fyldt pen indeholder 125 mg abatacept i en ml.

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

Hjælpemidler: saccharose, poloxamer 188, natriumdihydrogenphosphatmonohydrat,
dinatriumphosphat, vandfri og vand til injektionsvæsker.

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Injektionsvæske, opløsning, i fyldt pen (ClickJect)

Multipakning: 12 fyldte ClickJect-penne (3 pakninger med hver 4)

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Læs indlægssedlen inden brug.
Til subkutan anvendelse.

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER

8. UDLØBSDATO

EXP

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

Opbevares i køleskab.
Må ikke nedfryses.
Opbevares i den originale yderpakning for at beskytte mod lys.

10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF**11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

EU/1/07/389/012 12 fyldte penne (3 pakninger med hver 4)

13. FREMSTILLERENS BATCHNUMMER

Lot

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING**15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN****16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT**

ORENCIA 125 mg

17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE

Der er anført en 2D-stregkode, som indeholder en entydig identifikator.

18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR - MENNESKELIGT LÆSBARE DATA

PC:
SN:
NN:

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE

ÆSKE I INDRE PAKNING (UDEN BLÅ BOKS)

1. LÆGEMIDLETS NAVN

ORENCIA 125 mg injektionsvæske, opløsning, i fyldt pen
abatacept

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

Hver fyldt pen indeholder 125 mg abatacept i en ml.

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

Hjælpesoffer: saccharose, poloxamer 188, natriumdihydrogenphosphatmonohydrat,
dinatriumphosphat, vandfri og vand til injektionsvæsker.

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Injektionsvæske, opløsning, i fyldt pen (ClickJect)

4 fyldte ClickJect-penne

Del af multipakning, kan ikke sælges enkeltvist.

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Læs indlægssedlen inden brug.
Til subkutan anvendelse.

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER

8. UDLØBSDATO

EXP

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

Opbevares i køleskab.
Må ikke nedfryses.
Opbevares i den originale yderpakning for at beskytte mod lys.

10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF**11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

EU/1/07/389/012 12 fyldte (3 pakninger med hver 4)

13. FREMSTILLERENS BATCHNUMMER

Lot

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING**15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN****16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT**

ORENCIA 125 mg

17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE**18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR - MENNESKELIGT LÆSBARE DATA**

**MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ SMÅ INDRE
EMBALLAGER**

ETIKET TIL FYLDT PEN

1. LÆGEMIDLETS NAVN, STYRKE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

ORENCIA 125 mg injektionsvæske
abatacept
Til subkutan anvendelse

2. ADMINISTRATIONSMETODE

3. UDLØBSDATO

EXP

4. FREMSTILLERENS BATCHNUMMER

Lot

5. INDHOLD ANGIVET SOM VÆGT, VOLUMEN ELLER ANTAL DOSER

6. ANDET

ORENCIA I.V. TEKST PÅ ADVARSELSKORT TIL PATIENTER

<p>Advarselkort for patienter i ORENCIA - behandling</p> <p>Dette advarselkort indeholder vigtige informationer om sikkerhed, som du skal være opmærksom på, inden du får ORENCIA, og mens du er i behandling med ORENCIA.</p> <ul style="list-style-type: none">• Vis kortet til de læger, du er i behandling hos. <p>Infektion</p> <p>ORENCIA øger risikoen for infektioner.</p> <ul style="list-style-type: none">- Du må ikke behandles med ORENCIA, hvis du har en alvorlig infektion.- Du bør undersøges for bestemte infektioner, inden du begynder behandling med ORENCIA. <p>Tuberkulose: Du bør undersøges for tuberkulose, før du begynder behandling med ORENCIA. Det er vigtigt, at du fortæller din læge, hvis du har eller tidligere har haft tuberkulose, eller hvis du har været i tæt kontakt med nogen, som har tuberkulose.</p> <p>Leverbetændelse/hepatitis/: Behandling med gigtmidler har været forbundet med genopblussen af hepatitis B. Du bør derfor undersøges for viral leverbetændelse i henhold til gældende vejledninger.</p>	<p>Infektion</p> <ul style="list-style-type: none">- Hvis du får symptomer, som tyder på en infektion, såsom feber, vedvarende hoste, vægttab eller sløvhed, skal du straks kontakte lægen. <p>Allergiske reaktioner</p> <p>Der kan forekomme allergiske reaktioner efter brug af ORENCIA. Søg straks lægehjælp, hvis du får symptomer som f.eks. trykken for brystet, hvæsende vejrtrækning, voldsom svimmelhed eller omtågethed.</p> <p>Datoer for ORENCIA-behandling:</p> <p>Start: _____</p> <p>Seneste behandling: _____</p> <ul style="list-style-type: none">• Se yderligere information i indlægssedlen for ORENCIA.• Du skal medbringe en liste over alle de lægemidler, som du anvender, når du går til lægen eller konsulterer andet sundhedspersonale. <p>Patientens navn: _____</p> <p>Lægens navn: _____</p> <p>Lægens telefonnummer: _____</p> <p>Dette kort skal du bære på dig i 3 måneder efter den sidste ORENCIA-dosis, da der kan forekomme bivirkninger længe efter, du har fået den sidste ORENCIA-dosis.</p> <p>ORENCIA må ikke gives til gravide kvinder, medmindre det er tvingende nødvendigt. Hvis du har fået ORENCIA, mens du var gravid, er det vigtigt, at du fortæller det til sundhedspersonalet, inden din baby får nogen som helst form for vaccination. Der er en risiko for, at din baby kan få en alvorlig infektion forårsaget af en "levende vaccine" i 14 uger efter din sidste behandling med ORENCIA.</p> <p>[Mmm YYYY]</p>
--	---

ORENCIA s.c. TEKST PÅ ADVARSELSKORT TIL PATIENTER

<p>Advarselskort for patienter i ORENCIA - behandling</p> <p>Dette advarselskort indeholder vigtige informationer om sikkerhed, som du skal være opmærksom på, inden du får ORENCIA, og mens du er i behandling med ORENCIA.</p> <ul style="list-style-type: none">• Vis kortet til de læger, du er i behandling hos. <p>Infektion</p> <p>ORENCIA øger risikoen for infektioner.</p> <ul style="list-style-type: none">- Du må ikke behandles med ORENCIA, hvis du har en alvorlig infektion.- Du bør undersøges for bestemte infektioner, inden du begynder behandling med ORENCIA. <p>Tuberkulose: Du bør undersøges for tuberkulose, før du begynder behandling med ORENCIA. Det er vigtigt, at du fortæller din læge, hvis du har eller tidligere har haft tuberkulose, eller hvis du har været i tæt kontakt med nogen, som har tuberkulose.</p> <p>Leverbetændelse/hepatitis/: Behandling med gigtmidler har været forbundet med genopblussen af hepatitis B. Du bør derfor undersøges for viral leverbetændelse i henhold til gældende vejledninger.</p>	<p>Infektion</p> <ul style="list-style-type: none">- Hvis du får symptomer, som tyder på en infektion, såsom feber, vedvarende hoste, vægtnedgang eller sløvhed, skal du straks kontakte lægen. <p>Allergiske reaktioner</p> <p>Der kan forekomme allergiske reaktioner efter brug af ORENCIA. Søg straks lægehjælp, hvis du får symptomer som f.eks. trykken for brystet, hvæsende vejrtrækning, voldsom svimmelhed eller omtågethed.</p> <p>Start på ORENCIA-behandling:</p> <p>_____</p> <ul style="list-style-type: none">• Se yderligere information i indlægssedlen for ORENCIA.• Du skal medbringe en liste over alle de lægemidler, som du anvender, når du går til lægen eller konsulterer andet sundhedspersonale. <p>Patientens navn: _____</p> <p>Lægens navn: _____</p> <p>Lægens telefonnummer: _____</p> <p>Dette kort skal du bære på dig i 3 måneder efter den sidste ORENCIA-dosis, da der kan forekomme bivirkninger længe efter, du har fået den sidste ORENCIA-dosis.</p> <p>ORENCIA må ikke gives til gravide kvinder, medmindre det er tvingende nødvendigt. Hvis du har fået ORENCIA, mens du var gravid, er det vigtigt, at du fortæller det til sundhedspersonalet, inden din baby får nogen som helst form for vaccination. Der er en risiko for, at din baby kan få en alvorlig infektion forårsaget af en "levende vaccine" i 14 uger efter din sidste behandling med ORENCIA.</p> <p>[Mmm ÅÅÅÅ]</p>
--	---

B. INDLÆGSSEDDEL

Indlægsseddel: Information til brugeren
ORENCIA 250 mg pulver til koncentrat til infusionsvæske, opløsning
abatacept

Læs denne indlægsseddel grundigt, inden du begynder at bruge dette lægemiddel, da den indeholder vigtige oplysninger.

- Gem indlægssedlen. Du kan få brug for at læse den igen.
- Spørg lægen eller apotekspersonalet, hvis der er mere, du vil vide.
- Kontakt lægen eller apotekspersonalet, hvis du får bivirkninger, herunder bivirkninger, som ikke er nævnt her. Se punkt 4. Se den nyeste indlægsseddel på www.indlaegsseddel.dk

Oversigt over indlægssedlen:

1. Virkning og anvendelse
2. Det skal du vide, før du begynder at bruge ORENCIA
3. Sådan skal du bruge ORENCIA
4. Bivirkninger
5. Opbevaring
6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

1. Virkning og anvendelse

ORENCIA indeholder det aktive stof abatacept, et protein, der dannes i cellekulturer. ORENCIA mindsker immunsystemets angreb på det normale væv ved at påvirke de immunceller (T-lymfocytter), som bidrager til udviklingen af leddegigt. ORENCIA ændrer selektivt aktiveringen af de T-celler, der er involveret, når immunsystemet reagerer på betændelsesreaktioner.

ORENCIA anvendes til behandling af leddegigt (reumatoid arthritis - RA) og psoriasisarthritis (psoriasisgigt) hos voksne og også til børnegigt (polyartikulær juvenil idiopatisk arthritis) hos børn i alderen 6 år og derover.

Leddegigt

Leddegigt er en langvarig tiltagende sygdom, der ubehandlet kan have alvorlige konsekvenser, såsom nedbrydning af led, øget funktionsnedsættelse og forringelse af daglige aktiviteter. Hos patienter med leddegigt angriber kroppens eget immunsystem normalt væv i kroppen, hvilket medfører smerter og hævede led. Dette kan forårsage leddskader. RA påvirker mennesker forskelligt. Hos de fleste vil der gradvist over en årrække udvikles ledsymptomer. Hos nogle kan RA dog udvikle sig hurtigt, og atter andre kan have RA i en begrænset periode, hvorefter de oplever en periode med bedring. RA er sædvanligvis en kronisk (permanent) progressiv sygdom. Det betyder, at selvom du er i behandling, og hvad enten du har symptomer eller ej, så kan leddegigten fortsætte med at beskadige dine led. Ved at finde en behandlingsplan, der passer til dig, kan man hæmme sygdomsudviklingen og derved på lang sigt mindske leddskader såvel som smerter og træthed. Det kan medvirke til at bedre din generelle livskvalitet.

ORENCIA anvendes til at behandle moderat til svær leddegigt, når du ikke reagerer godt nok på behandling med anden sygdomsmodificerende medicin eller med en gruppe lægemidler, der kaldes ”tumornekrosefaktor (TNF)-hæmmere”. Det bruges i kombination med et lægemiddel, der kaldes methotrexat.

ORENCIA kan også anvendes sammen med methotrexat til at behandle meget aktiv og fremadskridende leddegigt hos patienter, der ikke tidligere er blevet behandlet med methotrexat.

Psoriasisgigt

Psoriasisgigt er en inflammatorisk sygdom i leddene, som oftest ledsages af psoriasis, en inflammatorisk sygdom i huden. Hvis du har aktiv psoriasisgigt vil du først blive behandlet med andre lægemidler. Hvis du ikke responderer tilstrækkeligt på disse lægemidler, kan du få ordineret ORENCIA for:

- At reducere tegn og symptomer på din sygdom.

- At nedsætte skaderne på dine knogler og led.
 - At forbedre din fysiske funktion og din evne til at udføre almindelige daglige aktiviteter.
- ORENCIA anvendes til at behandle psoriasisgigt alene eller i kombination med methotrexat.

Børnegigt (polyartikulær juvenil idiopatisk arthritis)

Børnegigt er en længerevarende inflammatorisk sygdom, der påvirker et eller flere led hos børn og unge.

ORENCIA pulver til koncentrat til infusionsvæske, opløsning, anvendes til børn og unge i alderen 6-17 år når en tidligere sygdomsmodificerende medicin ikke har virket godt nok eller ikke er passende til dem. ORENCIA anvendes sædvanligvis sammen med methotrexat, selvom ORENCIA også kan bruges alene i tilfælde af overfølsomhed overfor methotrexat, eller hvis behandling med methotrexat ikke er passende.

ORENCIA anvendes til:

- at forsinke skade på led
- at forbedre fysisk funktionsevne
- at bedre andre tegn og symptomer på børnegigt

2. Det skal du vide, før du begynder at bruge ORENCIA

Brug ikke ORENCIA

- **hvis du er allergisk** over for abatacept eller et af de øvrige indholdsstoffer i ORENCIA (angivet i punkt 6).
- **hvis du har en alvorlig eller ukontrolleret infektion**, må du ikke starte behandling med ORENCIA. Hvis du har en infektion, er der risiko for at få alvorlige bivirkninger af ORENCIA.

Advarsler og forsigtighedsregler

Kontakt lægen, apotekpersonalet eller sundhedspersonalet, før du bruger ORENCIA:

- **hvis du oplever overfølsomhedsreaktioner**, såsom trykken for brystet, hvæsen, svær svimmelhed eller ørhed, hævelse eller udslæt, **skal du straks underrette lægen.**
- **ved enhver form for infektion**, også længerevarende eller lokal infektion, hvis du ofte får infektioner eller **hvis du har symptomer på infektion (for eksempel feber, utilpashed, tandproblemer) er det vigtigt, at du kontakter din læge.** ORENCIA kan nedsætte kroppens evne til at bekæmpe infektion, og behandlingen kan øge risikoen for, at du får infektioner, eller forværre infektioner, du allerede har.
- **hvis du har haft tuberkulose (TB)**, eller har symptomer på tuberkulose (vedvarende hoste, vægttab, mathed, let feber), **skal du kontakte lægen.** Inden du får behandling med ORENCIA, vil lægen undersøge dig for tuberkulose eller lave en hudtest.
- **hvis du har viral leverbetændelse**, skal du fortælle det til lægen. Lægen vil muligvis undersøge dig for leverbetændelse, inden du behandles med ORENCIA.
- **hvis du har kræft**, vil din læge beslutte, hvorvidt du kan fortsætte med ORENCIA.
- **hvis du for nylig er vaccineret**, eller du planlægger vaccination, **skal du fortælle det til lægen.** Nogle vacciner må ikke gives, mens du er i behandling med ORENCIA. **Rådfør dig med lægen, inden du bliver vaccineret.** Det anbefales at patienter med børnegigt så vidt mulig føres ajour med vaccinationer i overensstemmelse med gældende retningslinjer, inden behandlingen med ORENCIA indledes. Nogle vaccinationer kan forårsage infektioner, der skyldes vaccinen. Hvis du har fået ORENCIA, imens du var gravid, har din baby en større risiko for at få sådan en infektion i op til ca. 14 uger efter, du fik den sidste dosis under graviditeten. Det er vigtigt, at du fortæller barnets læge og andet sundhedspersonale om din behandling med ORENCIA under graviditeten, så de kan afgøre, hvornår din baby skal vaccineres.
- **hvis du bruger et apparat til at måle blodsukker.** ORENCIA indeholder maltose, som er en sukcertype, der kan give et falsk forhøjet blodsukkerresultat ved nogle typer apparater. Lægen kan anbefale en anden metode til blodsukkerkontrol.

Lægen vil muligvis tage blodprøver for at kontrollere dine blodværdier.

Børn og unge

ORENCIA pulver til koncentrat til infusionsvæske, opløsning er ikke undersøgt hos børn og unge under 6 år, og bør derfor ikke anvendes til denne patientgruppe.

ORENCIA injektionsvæske, opløsning, i fyldt injektionssprøjte er tilgængelig til subkutan anvendelse til børn i alderen 2 år og opefter.

Brug af anden medicin sammen med ORENCIA

Fortæl altid lægen eller apotekspersonalet, hvis du bruger anden medicin eller har gjort det for nylig.

ORENCIA må ikke gives sammen med biologiske lægemidler mod leddegigt, inklusive TNF-hæmmere som adalimumab, etanercept og infliximab. Der er endnu ikke nok viden til at anbefale, at ORENCIA anvendes sammen med anakinra og rituximab.

ORENCIA kan gives med andre lægemidler, der almindeligvis anvendes til at behandle leddegigt, som for eksempel steroider eller smertestillende midler som NSAID (non-steroide anti-inflammatoriske midler), såsom ibuprofen og diclofenac. Spørg lægen eller apoteket om råd, inden du tager anden medicin samtidig med, at du får behandling med ORENCIA.

Graviditet og amning

Effekten af ORENCIA på graviditet kendes ikke, så du må ikke få behandling med ORENCIA, hvis du er gravid, medmindre lægen specifikt anbefaler det.

- hvis du er en kvinde i den fødedygtige alder, skal du anvende sikker prævention under behandling med ORENCIA og i op til 14 uger efter sidste dosis. Lægen vil rådgive dig om egnede præventionsmetoder.
- hvis du bliver gravid, mens du behandles med ORENCIA, skal du informere lægen.

Hvis du fik ORENCIA under graviditeten, kan din baby have en øget risiko for at få en infektion. Det er vigtigt, at du fortæller barnets læge og andet sundhedspersonale om din behandling med ORENCIA under graviditeten, inden din baby bliver vaccineret (se også afsnittet om vaccination).

Det vides ikke, om ORENCIA udskilles i mælk hos mennesker. **Du skal holde op med at amme**, mens du får behandling med ORENCIA og i op til 14 uger efter sidste dosis.

Trafik- og arbejdssikkerhed

Anvendelse af ORENCIA forventes ikke at påvirke evnen til at føre motorkøretøj, cykle eller betjene maskiner, men hvis du føler dig træt eller utilpas efter behandling med ORENCIA, må du ikke føre motorkøretøj, cykle eller arbejde med maskiner.

ORENCIA indeholder natrium

Denne medicin indeholder 34,5 mg natrium (hovedkomponent i madlavnings-/bordsalt) per maksimumsdosis fra 4 hætteglas (8,625 mg natrium per hætteglas). Dette svarer til 1,7 % af den anbefalede maximale daglige indtagelse af natrium for en voksen.

3. Sådan skal du bruge ORENCIA

Du vil blive behandlet med ORENCIA under opsyn af en speciallæge.

Anbefalet dosis til voksne

Den anbefalede dosis abatacept til voksne med leddegigt eller psoriasisgigt beregnes ud fra kropsvægt:

Din vægt	Dosis	Hætteglas
Under 60 kg	500 mg	2
60-100 kg	750 mg	3
Over 100 kg	1.000 mg	4

Lægen vil rådgive dig om, hvor længe du skal behandles og om, hvilken anden medicin, inklusive anden sygdomsdæmpende medicin, du kan fortsætte med, mens du er i behandling med ORENCIA.

ORENCIA kan anvendes af voksne over 65 år uden ændring i dosis.

Brug til børn og unge

Til børn og unge i alderen 6-17 år med bøjegigt, som vejer under 75 kg, er den anbefalede dosis 10 mg intravenøs abatacept/kg. Børn, der vejer 75 kg eller derover, bør følge voksendoseringen for ORENCIA pulver til koncentrat til infusionsvæske, opløsning.

Hvordan ORENCIA indgives

ORENCIA indgives i en vene, sædvanligvis i armen, over en periode på 30 minutter. Proceduren kaldes en infusion. Sundhedspersonalet holder øje med dig under ORENCIA-infusionen. ORENCIA fås som et pulver til opløsning til infusionsvæske. Dette betyder, at ORENCIA, inden det indgives til dig, opløses i vand til injektionsvæsker. Herefter fortyndes det yderligere med natriumchlorid 9 mg/ml (0,9 %) opløsning til injektionsvæsker.

Hvor ofte indgives ORENCIA

ORENCIA skal gives igen 2 og 4 uger efter første infusion. Herefter får du en dosis hver 4. uge. Lægen vil rådgive dig om, hvor længe du skal have ORENCIA og om, hvilken anden medicin du kan fortsætte med, mens du er i behandling med ORENCIA.

Hvis du har fået for meget ORENCIA

Hvis dette sker, vil lægen undersøge dig for tegn og symptomer på bivirkninger og om nødvendigt behandle dig for eventuelle symptomer.

Hvis du har glemt at få ORENCIA

Hvis du ikke har fået ORENCIA, som du skulle have haft, skal du spørge lægen, hvornår du næste gang skal have en dosis.

Hvis du holder op med at bruge ORENCIA

Beslutningen om at holde op med ORENCIA skal tages i samråd med lægen.

Spørg lægen, apotekspersonalet eller sundhedspersonalet, hvis der er noget, du er i tvivl om.

4. Bivirkninger

Dette lægemiddel kan som al anden medicin give bivirkninger, men ikke alle får bivirkninger. Som anført nedenfor er de hyppigste bivirkninger med ORENCIA infektioner i de øvre luftveje (herunder infektion i næse og hals), hovedpine og kvalme. ORENCIA kan forårsage alvorlige bivirkninger, som det kan være nødvendigt at behandle.

Alvorlige bivirkninger er anført nedenfor og omfatter alvorlige infektioner, kræft og overfølsomhedsreaktioner.

Kontakt straks lægen, hvis du bemærker ét af følgende:

- alvorligt udslæt, nældefeber eller andre tegn på en overfølsomhedsreaktion

- hævet ansigt, hævede hænder og fødder
- vejrtræknings- eller synkebesvær
- feber, vedvarende hoste, vægttab, sløvhed

Kontakt lægen så hurtigt som muligt, hvis du bemærker følgende:

- generel utilpashed, tandproblemer, brændende fornemmelse, når du lader vandet, smertefuldt udslæt, smertefulde blærer på huden, hoste.

Ovenstående symptomer kan være tegn på følgende bivirkninger, som alle er blevet observeret med ORENCIA hos voksne personer i kliniske studier:

Meget almindelige (kan påvirke flere end 1 ud af 10 personer):

- infektioner i de øvre luftveje (herunder infektioner i næse, hals og bihuler).

Almindelige (kan påvirke op til 1 ud af 10 personer):

- infektioner i lunger, urinvejsinfektion, smertefulde blærer på huden (herpes), influenza
- hovedpine, svimmelhed
- forhøjet blodtryk
- hoste
- mavesmerter, diarré, kvalme, dårlig mave, mundsår, opkastning
- udslæt
- træthed, svaghed
- afvigende levertal

Ikke almindelige (kan påvirke op til 1 ud af 100 personer):

- tandinfektion, neglesvamp, muskelbetændelse, betændelse i blodbanerne, ansamling af pus under huden, nyrebetændelse, ørebetændelse
- nedsat antal hvide blodlegemer
- hudkræft, vorter på huden
- lavt antal blodplader
- overfølsomhedsreaktioner
- depression, angst, søvnforstyrrelser
- migræne
- følelsesløshed
- tørre øjne, nedsat syn
- øjenbetændelse
- hjertebanken, hurtig hjertefrekvens (puls), langsom hjertefrekvens
- lavt blodtryk, hedeture, betændelse i blodårerne, rødme
- vejrtrækningsbesvær, hvæsende vejrtrækning, åndenød, akut forværring af en lungesygdom kaldet kronisk obstruktiv lungesygdom (KOL)
- sammensnøring af halsen
- løbende næse
- øget tendens til blå mærker, tør hud, psoriasis, hudrødme, øget svedtendens, acne
- hårtab, kløe, nældefeber
- smertende led
- smerter i arme og ben
- manglende menstruation, kraftig menstruation
- influenza-lignende symptomer, vægtstigning, infusionsrelaterede reaktioner

Sjældne (kan påvirke op til 1 ud af 1.000 personer):

- tuberkulose
- underlivsbetændelse
- betændelse i mave-tarmkanalen
- kræft i de hvide blodlegemer, lungekræft

Børn og unge med børnegigt

De bivirkninger, der er observeret hos børn og unge med børnegigt svarer til dem, der er set hos voksne som beskrevet ovenfor, med følgende undtagelser:

Almindelige (kan påvirke op til 1 ud af 10 personer):

- øvre luftvejsinfektioner (inklusive infektion af næse, bihule og hals)
- feber

Ikke almindelige (kan påvirke op til 1 ud af 100 personer):

- blod i urinen
- øreinfektion

Indberetning af bivirkninger

Hvis du oplever bivirkninger, bør du tale med din læge, sygeplejerske eller apoteket. Dette gælder også mulige bivirkninger, som ikke er medtaget i denne indlægsseddel. Du eller dine pårørende kan også indberette bivirkninger direkte til Lægemiddelstyrelsen via [det nationale rapporteringssystem](#) anført i [Appendiks V](#). Ved at indrapportere bivirkninger kan du hjælpe med at fremskaffe mere information om sikkerheden af dette lægemiddel.

5. Opbevaring

Opbevar lægemidlet utilgængeligt for børn.

Brug ikke lægemidlet efter den udløbsdato, der står på pakningen efter EXP. Udløbsdatoen er den sidste dag i den nævnte måned.

Opbevares i køleskab (2°C – 8°C).

Opbevares i den originale yderpakning for at beskytte mod lys.

Infusionsvæsken er holdbar i 24 timer i køleskab efter rekonstituering og fortynding, men bør af bakteriologiske årsager anvendes straks.

Brug ikke dette lægemiddel, hvis du bemærker uigennemsigtige partikler, misfarvning eller andre fremmedlegemer i infusionsvæsken.

Spørg på apoteket, hvordan du skal bortskaffe medicinrester. Af hensyn til miljøet må du ikke smide medicinrester i afløbet, toilettet eller skraldespanden.

6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

ORENCIA indeholder

- Aktivt stof: abatacept. Hvert hætteglas indeholder 250 mg abatacept.
- Efter rekonstituering indeholder hver ml 25 mg abatacept.
- Øvrige indholdsstoffer: maltose, natriumdihydrogenphosphat monohydrat og natriumchlorid (se afsnit 2 "ORENCIA indeholder natrium").

Udseende og pakningsstørrelser

ORENCIA pulver til koncentrat til infusionsvæske, opløsning er et hvidt til gråligvidt pulver, der kan være i fast form eller i mindre stykker.

ORENCIA fås i pakninger med 1 hætteglas og 1 silikonefri sprøjte og i multipakninger med 2 eller 3 hætteglas og 2 eller 3 silikonefrie sprøjter (2 eller 3 pakninger med hver én).

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

Indehaveren af markedsføringsstilladelsen

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

Fremstiller

CATALENT ANAGNI S.R.L.
Loc. Fontana del Ceraso snc
Strada Provinciale 12 Casilina, 41
03012 Anagni (FR)
Italien

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

Denne indlægsseddel blev senest ændret**Andre informationskilder**

Du kan finde yderligere oplysninger om ORENCIA på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <http://www.ema.europa.eu>.

Nedenstående oplysninger er til læger og sundhedspersonale

Rekonstituering og fortynding skal finde sted i overensstemmelse med god fremstillingspraksis, særligt med hensyn til aseptisk fremstilling.

Fastsættelse af dosis: Se afsnit 3 ”Sådan skal du bruge ORENCIA” på indlægssedlen.

Rekonstituering af hætteglas: rekonstituér hvert hætteglas aseptisk med 10 ml vand til injektionsvæsker ved hjælp af den **silikonefrie engangssprøjte, der leveres med hvert hætteglas** og en 18-21 gauge nål. Fjern forseglingen fra hætteglasset, og tør toppen af med en alkohol-serviet. Før nålen gennem midten af gummiproppen og ret strålen af vand til injektionsvæsker mod siden af hætteglasset. Brug ikke hætteglasset, hvis der ikke er vakuum. Fjern sprøjten og nålen, når de 10 ml vand til injektionsvæsker er injiceret i hætteglasset. For at minimere skumdannelse i ORENCIA-infusionsvæsken, vendes hætteglasset med forsigtige, roterende bevægelser, indtil indholdet er fuldstændig opløst. **Må ikke rystes. Må ikke blandes langvarigt eller voldsomt.** Når pulveret er fuldstændig opløst, udluftes hætteglasset med nålen for at fjerne eventuelt skum. Efter rekonstituering skal infusionsvæsken være klar og farveløs til svagt gul. Må ikke bruges, hvis der er uigennemsigtige partikler, misfarvning eller andre fremmedlegemer tilstede.

Tilberedning af infusion: umiddelbart efter rekonstituering fortyndes koncentratet til 100 ml med natriumchlorid 9 mg/ml (0,9 %) opløsning til injektion. Fra en 100 ml infusionspose eller -flaske med 0,9 % natriumchlorid injektionsvæske udtrækkes et volumen svarende til volumen i de rekonstituerede ORENCIA-hætteglas. Tilsæt langsomt den rekonstituerede ORENCIA-infusionsvæske fra hvert hætteglas til infusionsposen eller -flasken med samme **silikonefrie engangssprøjte**, der leveres med hvert hætteglas. Bland forsigtigt. Den endelige abatacept-koncentration i posen eller flasken afhænger af den mængde aktivt stof, der tilsættes, men vil ikke være mere end 10 mg/ml.

Administration: hvis rekonstituering og fortynding er udført under aseptiske forhold, kan ORENCIA-infusionsvæsken anvendes straks eller inden for 24 timer, såfremt det opbevares i køleskab ved 2°C - 8°C. Den bør dog af mikrobiologiske årsager anvendes straks. Inden administration skal ORENCIA-

væsken efterses for partikelholdigt materiale og misfarvning. Hvis der observeres partikelholdigt materiale eller misfarvning, skal infusionsvæsken smides ud. Hele den fortyndede ORENCIA-infusionsvæske indgives over en periode på 30 minutter og skal administreres med et infusionsæt og et sterilt, ikke-pyrogent filter med lav proteinbindingsgrad (porestørrelse 0,2 - 1,2 µm). Eventuelle rester fra infusionsvæsken må ikke gemmes til senere brug.

Anden medicin: ORENCIA må ikke blandes med andre lægemidler eller infunderes samtidig med andre lægemidler i samme infusionslange. Der er ikke udført fysiske eller biokemiske forligningsstudier med henblik på, at evaluere samtidig administration af ORENCIA med andre lægemidler.

Spørg på apoteket, hvordan du skal bortskaffe medicinrester. Af hensyn til miljøet må du ikke smide medicinrester i afløbet, toilettet eller skraldespanden.

Indlægsseddel: Information til brugeren
ORENCIA 50 mg injektionsvæske, opløsning, i fyldt injektionssprøjte
ORENCIA 87,5 mg injektionsvæske, opløsning, i fyldt injektionssprøjte
ORENCIA 125 mg injektionsvæske, opløsning, i fyldt injektionssprøjte
abatacept

Læs denne indlægsseddel grundigt, inden du begynder at bruge dette lægemiddel, da den indeholder vigtige oplysninger.

- Gem indlægssedlen. Du kan få brug for at læse den igen.
- Spørg lægen, apotekspersonalet eller sundhedspersonalet, hvis der er mere, du vil vide.
- Lægen har ordineret dette lægemiddel dig personligt. Lad derfor være med at give medicinen til andre. Det kan være skadeligt for andre, selvom de har de samme symptomer, som du har.
- Kontakt lægen, apotekspersonalet eller sundhedspersonalet, hvis du får bivirkninger, herunder bivirkninger, som ikke er nævnt her. Se punkt 4. Se den nyeste indlægsseddel på www.indlaegsseddel.dk

Oversigt over indlægssedlen:

1. Virkning og anvendelse
2. Det skal du vide, før du begynder at bruge ORENCIA
3. Sådan skal du bruge ORENCIA
4. Bivirkninger
5. Opbevaring
6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

1. Virkning og anvendelse

ORENCIA indeholder det aktive stof abatacept, et protein, der dannes i cellekulturer. ORENCIA mindsker immunsystemets angreb på det normale væv ved at påvirke de immunceller (T-lymfocytter), som bidrager til udviklingen af leddegigt. ORENCIA ændrer selektivt aktiveringen af de T-celler, der er involveret, når immunsystemet reagerer på betændelsesreaktioner.

ORENCIA anvendes til behandling af leddegigt (reumatoid arthritis - RA) og psoriasisarthritis (psoriasisgigt) hos voksne og også til børnegigt (polyartikulær juvenil idiopatisk arthritis) hos børn i alderen 2 år og derover.

Leddegigt

Leddegigt er en langvarig progressiv (tiltagende) sygdom, der ubehandlet kan have alvorlige konsekvenser, såsom nedbrydning af led, øget funktionsnedsættelse og besværliggørelse af daglige aktiviteter. Hos patienter med leddegigt angriber kroppens eget immunsystem normalt væv i kroppen, hvilket medfører smerter og hævede led. Dette kan forårsage ledeskader. RA påvirker mennesker forskelligt. Hos de fleste vil der gradvist over en årrække udvikles ledsymptomer. Hos nogle kan RA dog udvikle sig hurtigt, og atter andre kan have RA i en begrænset periode, hvorefter de oplever en periode med bedring. RA er sædvanligvis en kronisk (permanent) progressiv sygdom. Det betyder, at selvom du er i behandling, og hvad enten du har symptomer eller ej, så kan leddegigten fortsætte med at beskadige dine led. Ved at finde en behandlingsplan, der passer til dig, kan man hæmme sygdomsudviklingen og derved på lang sigt mindske ledeskader såvel som smerter og træthed. Det kan medvirke til at bedre din generelle livskvalitet.

ORENCIA anvendes til at behandle moderat til svær leddegigt, når du ikke reagerer godt nok på behandling med anden sygdomsmodificerende medicin eller med en gruppe lægemidler, der kaldes ”tumornekrosefaktor (TNF)-hæmmere”. Det bruges i kombination med et lægemiddel, der kaldes methotrexat.

ORENCIA kan også anvendes sammen med methotrexat til at behandle meget aktiv og fremadskridende leddegigt hos patienter, der ikke tidligere er blevet behandlet med methotrexat.

ORENCIA anvendes til:

- at forsinke skaden på dine led
- at forbedre din fysiske funktionsevne

Psoriasisgigt

Psoriasisgigt er en inflammatorisk sygdom i leddene, som oftest ledsages af psoriasis, en inflammatorisk sygdom i huden. Hvis du har aktiv psoriasisgigt vil du først blive behandlet med andre lægemidler. Hvis du ikke responderer tilstrækkeligt på disse lægemidler, kan du få ordineret ORENCIA for:

- At reducere tegn og symptomer på din sygdom.
- At nedsætte skaderne på dine knogler og led.
- At forbedre din fysiske funktion og din evne til at udføre almindelige daglige aktiviteter.

ORENCIA anvendes til at behandle psoriasisgigt alene eller i kombination med methotrexat.

Børnegigt (polyartikulær juvenil idiopatisk arthritis)

Børnegigt er en længerevarende inflammatorisk sygdom, der påvirker et eller flere led hos børn og unge.

ORENCIA injektionsvæske, opløsning, i fyldt injektionssprøjte anvendes til børn og unge i alderen 2 til 17 år når en tidligere sygdomsmodificerende medicin ikke har virket godt nok, eller ikke er passende til dem. ORENCIA anvendes sædvanligvis sammen med methotrexat, selvom ORENCIA også kan anvendes alene, hvis behandling med methotrexat ikke er passende.

ORENCIA anvendes til:

- at forsinke skade på led
- at forbedre fysisk funktionsevne
- at bedre andre tegn og symptomer på børnegigt

2. Det skal du vide, før du begynder at bruge ORENCIA

Brug ikke ORENCIA

- **hvis du er allergisk** over for abatacept eller et af de øvrige indholdsstoffer i ORENCIA (angivet i punkt 6).
- **hvis du har en alvorlig eller ukontrolleret infektion**, må du ikke starte behandling med ORENCIA. Hvis du har en infektion, er der risiko for at få alvorlige bivirkninger af ORENCIA.

Advarsler og forsigtighedsregler

Kontakt lægen, apotekpersonalet eller sundhedspersonalet, før du bruger ORENCIA:

- **hvis du oplever overfølsomhedsreaktioner**, såsom trykken for brystet, hvæsen, svær svimmelhed eller ørhed, hævelse eller udslæt, **skal du straks underrette lægen.**
- **ved enhver form for infektion**, også længerevarende eller lokal infektion, hvis du ofte får infektioner eller **hvis du har symptomer på infektion (for eksempel feber, utilpashed, tandproblemer) er det vigtigt, at du kontakter din læge.** ORENCIA kan nedsætte kroppens evne til at bekæmpe infektion, og behandlingen kan øge risikoen for, at du får infektioner, eller forværre infektioner, du allerede har.
- **hvis du har haft tuberkulose (TB)**, eller har symptomer på tuberkulose (vedvarende hoste, vægttab, mæthed, let feber), **skal du kontakte lægen.** Inden du begynder at anvende ORENCIA, vil lægen undersøge dig for tuberkulose eller lave en hudtest.
- **hvis du har viral leverbetændelse**, skal du fortælle det til lægen. Lægen vil muligvis undersøge dig for leverbetændelse, inden du behandles med ORENCIA.

- **hvis du har kræft**, vil din læge beslutte, hvorvidt du kan fortsætte med ORENCIA.
- **hvis du for nylig er vaccineret**, eller du planlægger vaccination, **skal du fortælle det til lægen**. Nogle vacciner må ikke gives, mens du er i behandling med ORENCIA. **Rådfør dig med lægen, inden du bliver vaccineret**. Nogle vaccinationer kan forårsage infektioner, der skyldes vaccinen. Hvis du har fået ORENCIA, imens du var gravid, har din baby en større risiko for at få sådan en infektion i op til ca. 14 uger efter, du fik den sidste dosis under graviditeten. Det er vigtigt, at du fortæller barnets læge og andet sundhedspersonale om din behandling med ORENCIA under graviditeten, så de kan afgøre, hvornår din baby skal vaccineres.

Lægen vil muligvis tage blodprøver for at kontrollere dine blodværdier.

Børn og unge

ORENCIA injektionsvæske i fyldt injektionssprøjte er ikke undersøgt hos børn og unge under 2 år. Derfor bør ORENCIA injektionsvæske i fyldt injektionssprøjte ikke anvendes til denne patientgruppe.

Brug af anden medicin sammen med ORENCIA

Fortæl altid lægen eller apotekspersonalet, hvis du bruger anden medicin eller har gjort det for nylig. ORENCIA må ikke gives sammen med biologiske lægemidler mod leddegigt, inklusive TNF-hæmmere som adalimumab, etanercept og infliximab. Der er endnu ikke nok viden til at anbefale, at ORENCIA anvendes sammen med anakinra og rituximab.

ORENCIA kan anvendes med andre lægemidler, der almindeligvis anvendes til at behandle leddegigt, som for eksempel steroider eller smertestillende midler som NSAID (non-steroid anti-inflammatoriske midler), såsom ibuprofen og diclofenac.

Spørg lægen eller apoteket om råd, inden du tager anden medicin samtidig med, at du får behandling med ORENCIA.

Graviditet og amning

Effekten af ORENCIA på graviditet kendes ikke, så du må ikke anvende ORENCIA, hvis du er gravid, medmindre lægen specifikt anbefaler det.

- hvis du er en kvinde i den fødedygtige alder, skal du anvende sikker prævention, mens du anvender ORENCIA og i op til 14 uger efter sidste dosis. Lægen vil informere dig om de forskellige præventionsmetoder.
- hvis du bliver gravid, mens du anvender ORENCIA, skal du informere lægen.

Hvis du fik ORENCIA under graviditeten, kan din baby have en øget risiko for at få en infektion. Det er vigtigt, at du fortæller barnets læge og andet sundhedspersonale om din behandling med ORENCIA under graviditeten, inden din baby bliver vaccineret (se også afsnittet om vaccination).

Det vides ikke, om ORENCIA udskilles i mælk hos mennesker. **Du skal holde op med at amme**, mens du får behandling med ORENCIA og i op til 14 uger efter sidste dosis.

Trafik- og arbejdssikkerhed

Anvendelse af ORENCIA forventes ikke at påvirke evnen til at føre motorkøretøj, cykle eller betjene maskiner, men hvis du føler dig træt eller utilpas efter behandling med ORENCIA, må du ikke føre motorkøretøj, cykle eller arbejde med maskiner.

ORENCIA indeholder natrium

Dette lægemiddel indeholder mindre end 1 mmol (23 mg) natrium per dosis, dvs. det er i det væsentligste natriumfrit.

3. Sådan skal du bruge ORENCIA

Brug altid lægemidlet nøjagtigt efter lægens, apotekspersonalets eller sundhedspersonalets anvisning. Er du i tvivl, så spørg lægen, apotekspersonalet eller sundhedspersonalet.

ORENCIA injektionsvæske indsprøjtes under huden (subkutan).

Anbefalet dosis til voksne

Den anbefalede dosis af ORENCIA til voksne med leddegigt eller psoriasisgigt er 125 mg en gang om ugen, uanset din vægt.

Lægen kan begynde behandlingen med ORENCIA med eller uden en enkelt dosis infusionsvæske (indgives i en blodåre (vene), sædvanligvis i armen, over en periode på 30 minutter). Hvis du får en enkelt intravenøs dosis for at begynde behandling, skal du have den første subkutane indsprøjtning af ORENCIA på samme dag som den intravenøse infusion efterfulgt af ugentlige subkutane indsprøjtninger med 125 mg.

ORENCIA kan anvendes af voksne over 65 år uden ændring i dosis.

Brug til børn og unge

Til patienter i alderen 2 til 17 år med børnegigt (polyartikulær juvenil idiopatisk arthritis) er den anbefalede ugentlige dosis af ORENCIA injektionsvæske, opløsning, i fyldt injektionssprøjte baseret på kropsvægt.

Ugentlig dosis af ORENCIA	
Patientens vægt	Dosis
10 kg til mindre end 25 kg	50 mg
25 kg til mindre end 50 kg	87,5 mg
50 kg eller derover	125 mg

Hvis du allerede får ORENCIA intravenøst og ønsker at skifte til subkutan behandling, skal du have en subkutan indsprøjtning i stedet for den næste intravenøse infusion, efterfulgt af en ugentlig subkutan injektion af ORENCIA.

Lægen vil rådgive dig om, hvor længe du skal behandles og om, hvilken anden medicin, inklusive anden sygdomsændende medicin, du kan fortsætte med, mens du er i behandling med ORENCIA.

I begyndelsen vil det muligvis være din læge eller en sygeplejerske, der giver dig ORENCIA. Du og din læge kan dog beslutte, at du selv tager ORENCIA. I dette tilfælde vil du blive undervist i, hvordan du selv tager ORENCIA.

Tal med lægen, hvis du har spørgsmål til, hvordan du selv tager indsprøjtningen. Du kan se en detaljeret vejledning i klargøring og indgivelse af ORENCIA sidst i denne indlægsseddel (se "**Vigtig brugervejledning**").

Hvis du har brugt for meget ORENCIA

Hvis dette sker, skal du straks kontakte lægen, som vil undersøge dig for tegn og symptomer på bivirkninger og om nødvendigt behandle dig for eventuelle symptomer.

Hvis du har glemt at bruge ORENCIA

Du skal holde styr på din næste dosis. Det er meget vigtigt at tage ORENCIA præcist som anvist af lægen. Hvis du har glemt din dosis mindre end tre dage efter den planlagte dato, skal du tage din dosis, så snart du kommer i tanke om det, og tage din næste dosis på den valgte behandlingsdag. Hvis der er gået mere end tre dage siden den planlagte dato, skal du spørge lægen, hvornår du skal tage den næste dosis.

Hvis du holder op med at bruge ORENCIA

Beslutningen om at holde op med ORENCIA skal tages i samråd med lægen.

Spørg lægen, apotekspersonalet eller sundhedspersonalet, hvis der er noget, du er i tvivl om.

4. Bivirkninger

Dette lægemiddel kan som al anden medicin give bivirkninger, men ikke alle får bivirkninger. Som anført nedenfor er de hyppigste bivirkninger med ORENCIA infektion i de øvre luftveje (herunder infektion i næse og hals), hovedpine og kvalme. ORENCIA kan forårsage alvorlige bivirkninger, som det kan være nødvendigt at behandle.

Alvorlige bivirkninger er anført nedenfor og omfatter alvorlige infektioner, kræft og overfølsomhedsreaktioner.

Kontakt straks lægen, hvis du bemærker ét af følgende:

- alvorligt udslæt, nældefeber eller andre tegn på en overfølsomhedsreaktion
- hævet ansigt, hævede hænder eller fødder
- vejrtræknings- eller synkebesvær
- feber, vedvarende hoste, væggtab, sløvhed

Kontakt lægen så hurtigt som muligt, hvis du bemærker følgende:

- generel utilpashed, tandproblemer, brændende fornemmelse, når du lader vandet, smertefuldt udslæt, smertefulde blærer på huden, hoste.

Ovenstående symptomer kan være tegn på følgende bivirkninger, som alle er blevet observeret med ORENCIA hos voksne personer i kliniske studier:

Oversigt over bivirkninger

Meget almindelige (kan påvirke flere end 1 ud af 10 personer):

- infektioner i de øvre luftveje (herunder infektioner i næse, hals og bihuler).

Almindelige (kan påvirke op til 1 ud af 10 personer):

- infektioner i lunger, urinvejsinfektion, smertefulde blærer på huden (herpes), influenza
- hovedpine, svimmelhed
- forhøjet blodtryk
- hoste
- mavesmerter, diarré, kvalme, dårlig mave, mundsår, opkastning
- udslæt
- træthed, svaghed, reaktioner på injektionsstedet
- afvigende levertal

Ikke almindelige (kan påvirke op til 1 ud af 100 personer):

- tandinfektion, neglesvamp, muskelbetændelse, betændelse i blodbanerne, ansamling af pus under huden, nyrebetændelse, ørebetændelse
- nedsat antal hvide blodlegemer
- hudkræft, vorter på huden
- lavt antal blodplader
- allergiske reaktioner
- depression, angst, søvnforstyrrelser
- migræne
- følelseløshed
- tørre øjne, nedsat syn
- øjenbetændelse
- hjertebanken, hurtig hjertefrekvens (puls), langsom hjertefrekvens
- lavt blodtryk, hedeure, betændelse i blodåre, rødme
- vejrtrækningsbesvær, hvæsende vejrtrækning, åndenød, akut forværring af en lungesygdom kaldet kronisk obstruktiv lungesygdom (KOL)
- sammensnøring af halsen

- løbende næse
- øget tendens til blå mærker, tør hud, psoriasis, hudrødme, øget svedtendens, acne
- hårtab, kløe, nældefeber
- smertende led
- smerter i arme og ben
- manglende menstruation, kraftig menstruation
- influenza-lignende symptomer, vægtstigning

Sjældne (kan påvirke op til 1 ud af 1.000 personer):

- tuberkulose
- underlivsbetændelse
- betændelse i mave-tarmkanalen
- kræft i de hvide blodlegemer, lungekræft

Børn og unge med børnegigt

De bivirkninger, der er observeret hos børn og unge med børnegigt, svarer til dem, der er set hos voksne som beskrevet ovenfor, med følgende undtagelser:

Almindelige (kan påvirke op til 1 ud af 10 personer):

- øvre luftvejsinfektioner (inklusive infektion af næse, bihule og hals)
- feber

Ikke almindelige (kan påvirke op til 1 ud af 100 personer):

- blod i urinen
- øreinfektion

Indberetning af bivirkninger

Hvis du oplever bivirkninger, bør du tale med din læge, sygeplejerske eller apoteket. Dette gælder også mulige bivirkninger, som ikke er medtaget i denne indlægsseddel. Du eller dine pårørende kan også indberette bivirkninger direkte til Lægemiddelstyrelsen via [det nationale rapporteringssystem](#) anført i [Appendiks V](#). Ved at indrapportere bivirkninger kan du hjælpe med at fremskaffe mere information om sikkerheden af dette lægemiddel.

5. Opbevaring

Opbevar lægemidlet utilgængeligt for børn.

Brug ikke lægemidlet efter den udløbsdato, der står på pakningen efter EXP. Udløbsdatoen er den sidste dag i den nævnte måned.

Opbevares i køleskab (2°C til 8°C). Må ikke nedfryses.

Opbevares i den originale yderpakning for at beskytte mod lys.

Brug ikke dette lægemiddel, hvis væsken er uklar, misfarvet eller indeholder store partikler. Væsken skal være klar til svagt gullig.

Spørg på apoteket, hvordan du skal bortskaffe medicinrester. Af hensyn til miljøet må du ikke smide medicinrester i afløbet, toilettet eller skraldespanden.

6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

ORENCIA indeholder

ORENCIA 50 mg injektionsvæske, opløsning, i fyldt injektionssprøjte

- Aktivt stof: abatacept.
- Hver fyldt injektionssprøjte indeholder 50 mg abatacept i 0,4 ml.

ORENCIA 87,5 mg injektionsvæske, opløsning, i fyldt injektionssprøjte

- Aktivt stof: abatacept.
- Hver fyldt injektionssprøjte indeholder 87,5 mg abatacept i 0,7 ml.

ORENCIA 125 mg injektionsvæske, opløsning, i fyldt injektionssprøjte

- Aktivt stof: abatacept.
- Hver fyldt injektionssprøjte indeholder 125 mg abatacept i en ml.
- Øvrige indholdsstoffer: saccharose, poloxamer 188, natriumdihydrogenphosphatmonohydrat, vandfri dinatriumphosphat, og vand til injektionsvæsker (se afsnit 2 "ORENCIA indeholder natrium").

Udseende og pakningsstørrelser

ORENCIA injektionsvæske er en klar, farveløs til lys gullig væske.

ORENCIA fås i følgende pakningsstørrelser:

ORENCIA 50 mg injektionsvæske, opløsning, i fyldt injektionssprøjte med hvidt stempel

- pakning med 4 fyldte injektionssprøjter med kanylebeskyttelse

ORENCIA 87,5 mg injektionsvæske, opløsning, i fyldt injektionssprøjte med lyseblåt stempel

- pakning med 4 fyldte injektionssprøjter med kanylebeskyttelse

ORENCIA 125 mg injektionsvæske, opløsning, i fyldt injektionssprøjte med orange stempel

- pakninger med 1 eller 4 fyldte injektionssprøjter og multipakninger med 12 fyldte injektionssprøjter (3 pakninger med hver 4).
- pakninger med 1, 3 eller 4 fyldte injektionssprøjter med kanylebeskyttelse og multipakninger med 12 fyldte injektionssprøjter med kanylebeskyttelse (3 pakninger med hver 4).

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

Indehaveren af markedsføringstilladelsen

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

Fremstiller

CATALENT ANAGNI S.R.L.
Loc. Fontana del Ceraso snc
Strada Provinciale 12 Casilina, 41
03012 Anagni (FR)
Italien

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

Denne indlægsseddel blev senest ændret

Andre informationskilder

Du kan finde yderligere oplysninger om dette lægemiddel på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <http://www.ema.europa.eu>.

Vigtig brugervejledning. Læs den omhyggeligt.

SÅDAN ANVENDES

ORENCIA 50 mg

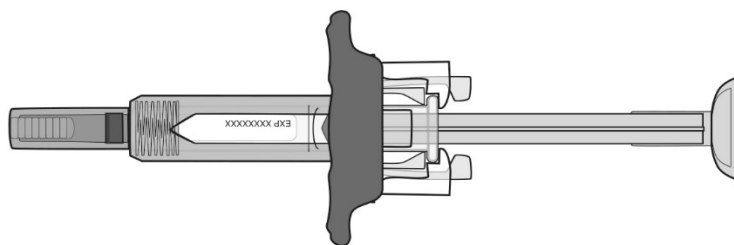
ORENCIA 87,5 mg

ORENCIA 125 mg

Injektionsvæske, opløsning, i fyldt injektionssprøjte med beskyttelseshætte

Abatacept

Til subkutan anvendelse



Læs denne vejledning, før du anvender den fyldte ORENCIA injektionssprøjte

Før du bruger den fyldte injektionssprøjte første gang, skal du sikre dig at din læge, sundhedspersonalet eller apotekspersonalet viser dig den korrekte måde at bruge den på.

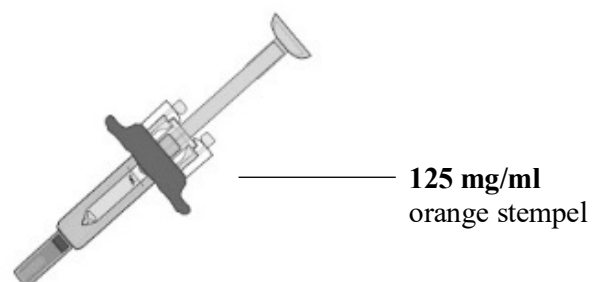
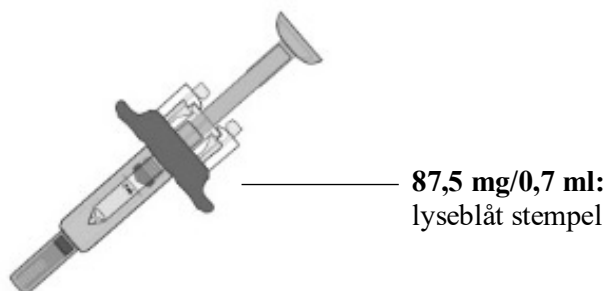
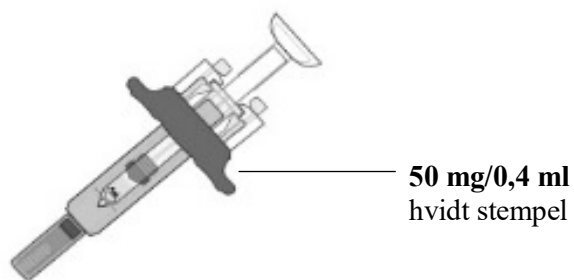
Opbevar den i køleskab, indtil du skal anvende den. DEN MÅ IKKE NEDFRYSES.

Læs indlægssedlen, hvis du har spørgsmål vedrørende dette præparat.

FØR DU BEGYNDER

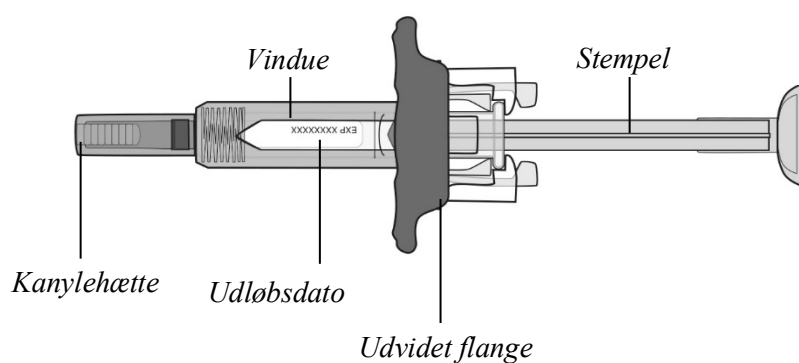
Lær den fyldte injektionssprøjte at kende

Der er 3 typer af fyldt injektionssprøjte

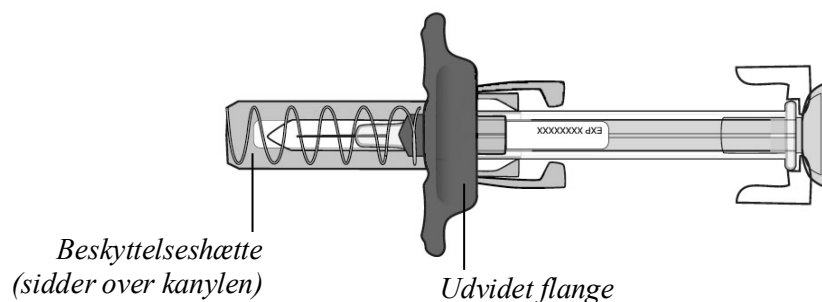


Typen af fyldt injektionssprøjte du modtager, afhænger af den dosis din læge udskriver. 125 mg/ml fyldt injektionssprøjte er vist herunder.

Før brug



Efter brug



Den fyldte injektionssprøjte har en **udvidet flange**, som gør den nemmere at holde og indsprøjte, og en **beskyttelseshætte** som automatisk dækker for kanylen efter endt indsprøjtning.



DU MÅ IKKE fjerne kanylehætten, før du er klar til at foretage injektionen.

DU MÅ IKKE TRÆKKE stemplet tilbage på noget tidspunkt.

SÆT IKKE HÆTTEN tilbage på den fyldte injektionssprøjte på noget tidspunkt, da det kan beskadige, bøje eller ødelægge kanylen.

Hold altid injektionssprøjten på cylinderen.

Fortsæt til Trin 1

TRIN 1: Klargøring til en ORENCIA indsprøjtning

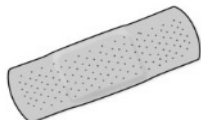
Tag de ting frem, du skal bruge, og læg dem på et rent, plant underlag

Pakningen indeholder kun den fyldte injektionssprøjte:

- Alkoholserviet



- Hæfteplaster



- Vattot eller gaze



- Fyldt injektionssprøjte med UltraSafe passiv beskyttelseshætte

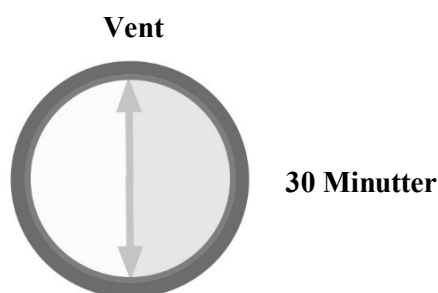


- Kanyleboks

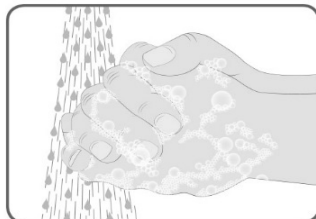
Lad din fyldte injektionssprøjte varme op.

Fjern en fyldt injektionssprøjte fra køleskabet, og vent **30 minutter** for at lade den opnå stuetemperatur.

- **Du må ikke** på nogen måde forsøge at fremskynde processen ved f.eks. at varme den i en mikroovn eller i varmt vand.
- **Du må ikke** fjerne kanylehætten på den fyldte injektionssprøjte, mens den opnår stuetemperatur.



Vask hænderne grundigt med vand og sæbe for at gøre klar til injektion.

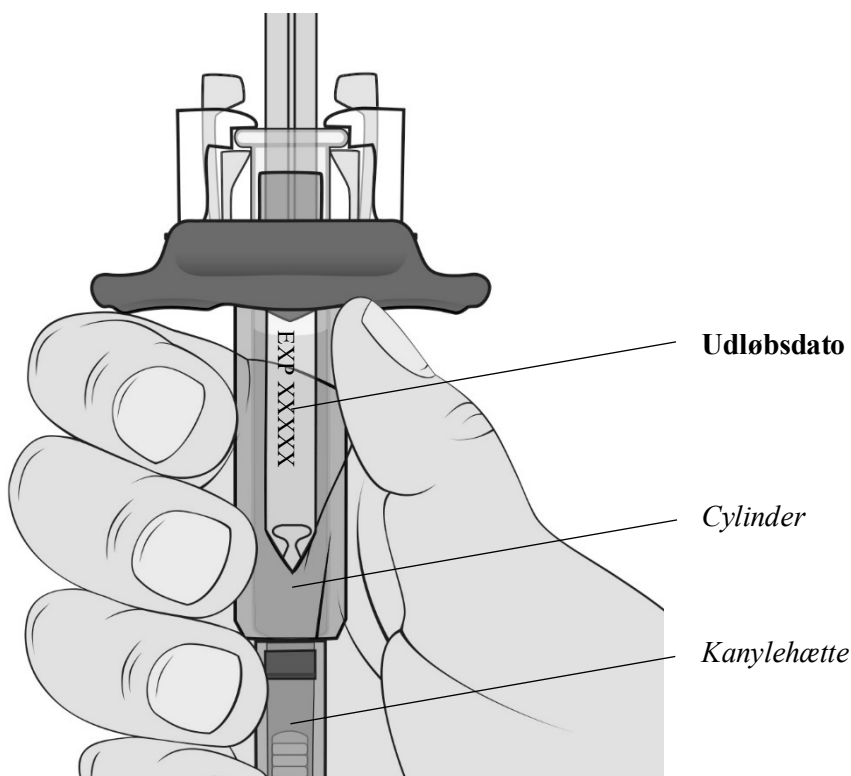


Fortsæt til Trin 2

TRIN 2: Undersøg den fyldte injektionssprøjte

Hold den fyldte injektionssprøjte på cylinderen med den tildækkede kanyle pegende nedad som vist.

- Kontroller udløbsdatoen, som er trykt på etiketten.
Du må ikke bruge den, hvis udløbsdatoen er overskredet.
- Kontroller den fyldte injektionssprøjte for skader.
Du må ikke bruge den, hvis den har revner eller er ødelagt.

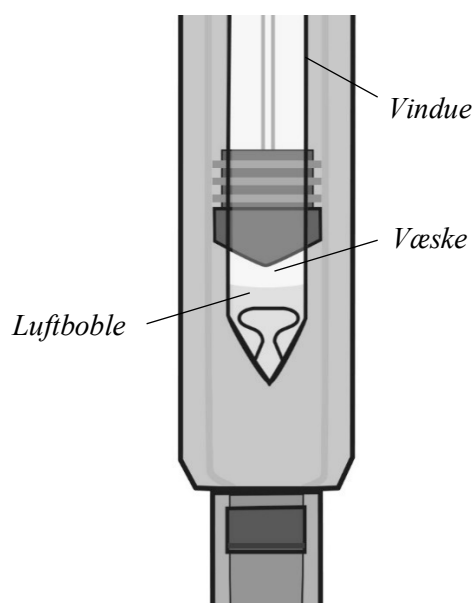


Kontroller væsken

Kontroller væsken i den fyldte injektionssprøjte gennem vinduet. Den skal være klar og farveløs til lysegul.

Du kan muligvis se en lille luftboble. **Du må ikke** forsøge at fjerne den.

Du må ikke foretage injektionen, hvis væsken er uklar, misfarvet eller indeholder synlige partikler.

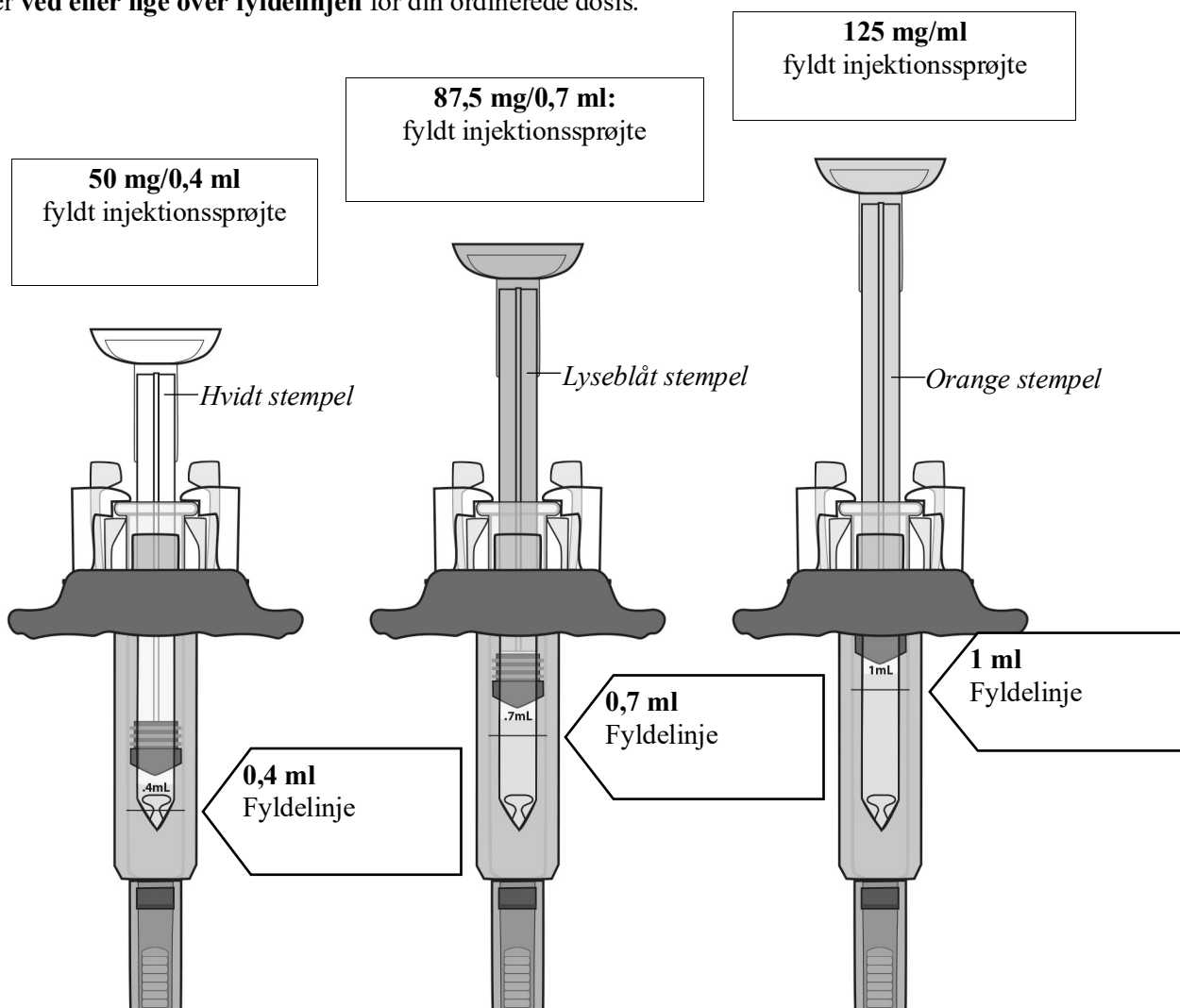


Bemærk: figuren viser den 50 mg fyldte injektionssprøjte

Fortsæt til Trin 3

TRIN 3: Kontroller dosis på den fyldte injektionssprøjte

Hold sprøjten i øjenhøjde. Se nøje for at sikre dig at mængden af væske i den fyldte injektionssprøjte er ved eller lige over fyldelinjen for din ordinerede dosis.



Brug den ikke, hvis den fyldte injektionssprøjte ikke har den korrekte mængde væske. Kontakt lægen, sundhedspersonalet eller apotekspersonalet for yderligere oplysninger.

Fortsæt til Trin 4

TRIN 4: Vælg og klargør et injektionssted

Vælg dit injektionssted på enten **maven**, forsiden af **låret** eller det ydre område på **overarmen** (kun ved indgivelse af omsorgsperson).

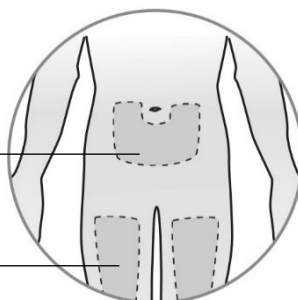
Skift injektionssted

- Du kan bruge samme område hver uge, men du skal bruge et andet injektionssted inden for området.
- **Du må ikke** indsprøjte i et område, hvor huden er øm, forslået, rød, afskallet eller hård.
- **Du må ikke** indsprøjte i et område med ar eller strækmærker.
- Noter datoen, klokkeslættet og injektionsstedet.

Injektionsområder Selvinjektion og omsorgsperson

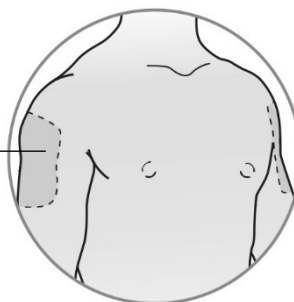
Mave, undgå området 5 cm
rundt om navlen

Foran på lårene



KUN omsorgsperson

Ydre område af overarme



Rengør forsigtigt injektionsstedet

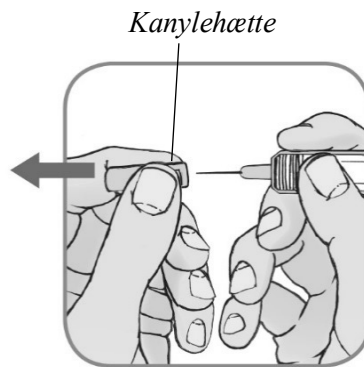
- Aftør injektionsstedet med en alkoholserviet og lad huden tørre.
- **Rør ikke** dette område igen, før indsprøjtningen gives.
- **Lad være** med at vifte eller puste på det rene område.

Fjern kanylehætten ved at holde på cylinderen på den fyldte injektionssprøjte med én hånd og træk hættens lige op med den anden hånd.

Du må ikke sætte kanylehætten tilbage på kanylen, efter du har fjernet den. Efter injektionen smides hættens i skraldespanden.

- **Du må ikke** bruge den fyldte injektionssprøjte, hvis den bliver tabt efter kanylehætten er fjernet.
- **Du må ikke** bruge den fyldte injektionssprøjte, hvis kanylen er beskadiget eller bøjet.

Bemærk: Det er normalt, at der sidder en dråbe væske på spidsen af kanylen.

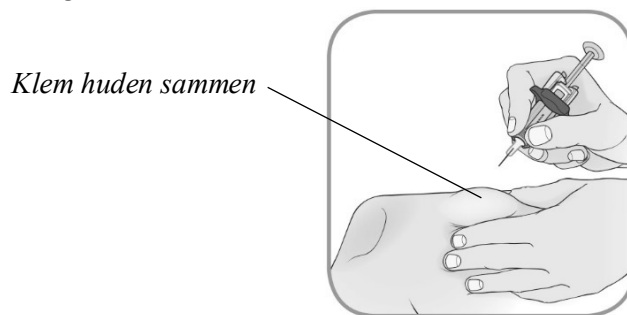


SÆT IKKE HÆTTEN tilbage på den fyldte injektionssprøjte, da det kan beskadige kanylen.

Fortsæt til Trin 5

TRIN 5: Indsprøjt din dosis af ORENCIA

Hold på cylinderen på den fyldte injektionssprøjte med din hånd, ved brug af din tommel- og pegefinger. Brug den anden hånd til at klemme sammen om det **rensede hudområde**.

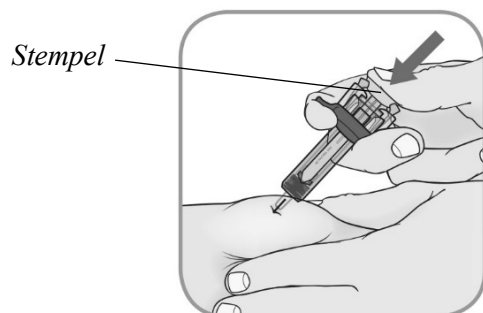


Indsæt kanylen

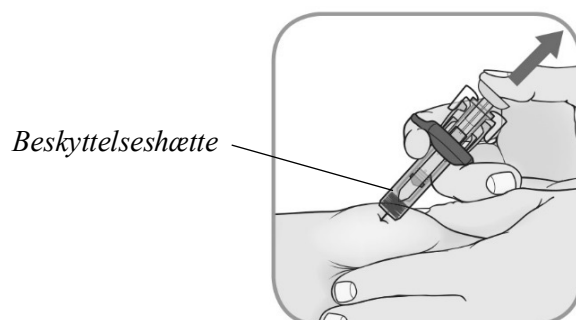
Indsæt forsigtigt kanylen i den fastklemte hud i en vinkel på 45°.



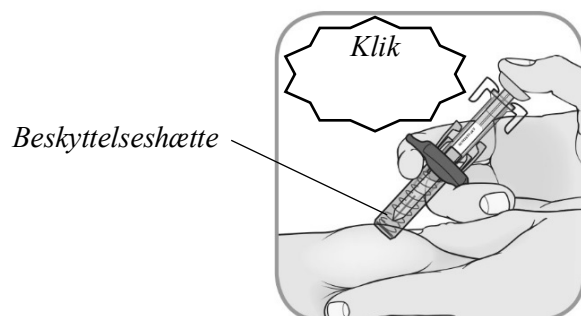
Færdiggør ALLE trin for at indgive den fulde dosis af medicinen



Indsprøjt: tryk på stemplet med din tommelfinger så langt som det kan komme.



Udløs beskyttelseshætte: løft din tommelfinger langsomt fra stemplet for at aktivere beskyttelseshætten.



Bekræft: efter en færdiggjort injektion vil beskyttelseshætten dække kanylen og du kan høre et klik.

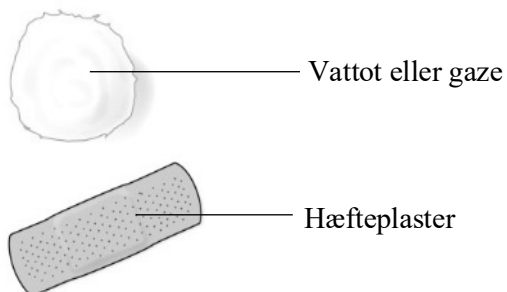
Fjern den fyldte injektionssprøjte fra injektionsstedet og slip den sammenklemt hud.

Fortsæt til Trin 6

TRIN 6: Efter injektionen

Pleje af injektionsstedet:

- Det kan bløde lidt på injektionsstedet. Du kan presse en vattot eller gaze mod injektionsstedet.
- **Du må ikke** gnide på injektionsstedet.
- Du kan om nødvendigt sætte et hæfteplaster på injektionsstedet.



Du skal kassere den brugte injektionssprøjte i kanyleboksen straks efter brug. Spørg apotekspersonalet, hvis der er noget, du er i tvivl om.

Se **indlægssedlen** for flere oplysninger vedrørende bortskaffelse.

Hvis du får injektionen af en omsorgsperson, skal vedkommende også håndtere pennen med forsigtighed for at undgå skader med kanylestik og muligvis spredning af infektion.

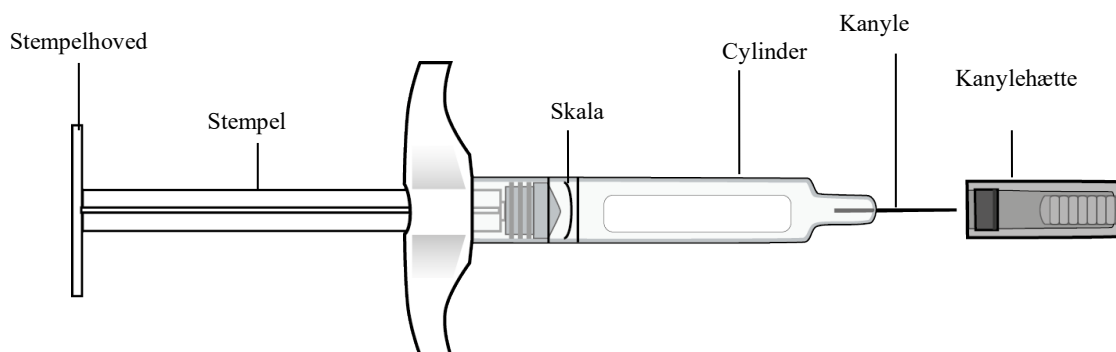
Opbevar lægemidlet og kanyleboksen utilgængeligt for børn.

Vigtig brugervejledning

Læs denne vejledning grundigt og følg den trin for trin.

Lægen eller sygeplejersken vil undervise dig i, hvordan du selv indsprøjter ORENCIA ved hjælp af den fyldte injektionssprøjte.

Du må ikke forsøge selv at indsprøjte ORENCIA, før du er sikker på, at du forstår, hvordan injektionen klargøres og indgives. Efter passende undervisning kan du selv tage indsprøjtningen, eller en anden person kan give injektionen, f.eks. et familiemedlem eller en ven.



Figur 1

Inden du begynder

Du skal

- ✓ altid håndtere ORENCIA-injektionssprøjten med forsigtighed, især når du er sammen med andre mennesker herunder børn.
- ✓ altid holde injektionssprøjten på cylinderen.
- ✓ opbevare ubrugte injektionssprøjter i køleskabet i den originale æske.
- ✓ lægge de ting, du skal bruge frem, inden du foretager injektionen.
- ☑ **Tjekliste:** spritservietter, vatrundel eller gaze, hæfteplaster, kanyleboks.
En kanyleboks er en speciel affaldsbeholder til spidse genstande, som kan købes i en række detailforretninger.

Du må ikke

- ✗ fjerne kanylehætten, før du er klar til at indsprøjte.
- ✗ på noget tidspunkt trække stemplet tilbage.
- ✗ ryste sprøjten, da det kan beskadige medicinen.
- ✗ sætte hætten på kanylen igen.

TRIN 1: Klargøring af injektionssprøjten

A. Tjek udløbsdato og batchnummer på æsken

- Udløbsdatoen står på æsken og på hver injektionssprøjte.
- Hvis udløbsdatoen er overskredet, må du ikke bruge injektionssprøjten. Spørg lægen eller apotekspersonalet til råds.

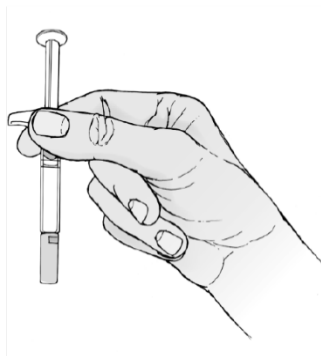
B: Lad injektionssprøjten få stuetemperatur

- Find et behageligt sted med en ren, plan arbejdsflade.
- Tag injektionssprøjten ud af køleskabet. Lad resten af injektionssprøjterne blive i køleskabet i den originale æske.
- Kontroller at udløbsdato og batchnummer på injektionssprøjten er de samme som på æsken.
- Kontroller injektionssprøjten for åbenlyse fejl, men fjern **ikke** kanylehætten.

- Lad injektionssprøjten ligge ved stuetemperatur i 30-60 minutter, før du indsprøjter væsken.
- ✘ Du må **ikke** på nogen måde forsøge at fremskynde processen ved f.eks. at varme den i en mikroovn eller i varmt vand.

C. Kontroller væsken i injektionssprøjten

- Hold cylinderen med den tildækkede kanyle pegende nedad.



Figur 2

- Kig på væsken i injektionssprøjten (Figur 2). Væsken skal være klar til lys gullig.
- ✘ Du må **ikke** indsprøjte væsken, hvis den er grumset eller misfarvet eller indeholder synlige partikler.
- Det er normalt at kunne se en luftboble, og det er ikke nødvendigt at fjerne den. Hele indholdet i injektionssprøjten skal indsprøjtes.

D. Læg de ting, du skal bruge frem, og hold dem inden for rækkevidde.

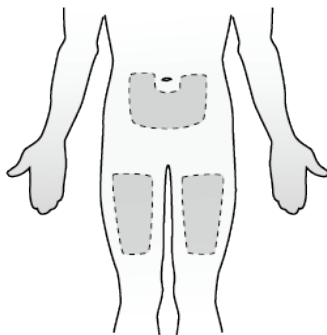
E. Vask hænderne grundigt med sæbe og varmt vand.

TRIN 2: Vælg og klargør et injektionssted

Injektionssprøjten skal være gjort klar, så du kan tage indsprøjtningen straks efter, du har klargjort injektionsstedet.

A. Vælg et område på kroppen til indsprøjtningen (injektionssted)

- Du kan vælge:
 - forsiden af låret
 - maven, undtagen 5 cm rundt om navlen (Figur 3).



Figur 3

- Vælg et nyt injektionssted til hver injektion. Du kan godt bruge det samme lår til de ugentlige indsprøjtninger, så længe injektionsstedet er ca. 2,5 cm fra det sidste injektionssted.
- ✘ Du må **ikke** indsprøjte i et område, hvor huden er øm, rød, afskallet eller hård. Du skal også undgå områder med ar, strækmærker eller blå mærker.

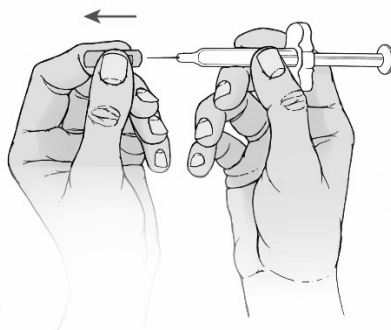
B. Klargør injektionsstedet

- Aftør huden på injektionsstedet i cirkulende bevægelser med en spritserviet.
- Lad huden tørre inden indsprøjtningen.
 - ✘ Rør **ikke** dette område igen, før indsprøjtningen gives.
 - ✘ **Lad være** med at vifte eller blæse på det rene område.

TRIN 3: Indsprøjt ORENCIA

A. Fjern først kanylehætten, når du er klar til at indgive injektionen.

- Hold injektionssprøjten på cylinderen med den ene hånd og træk kanylehætten af uden at dreje/vippe den med den anden hånd (Figur 4).



Figur 4

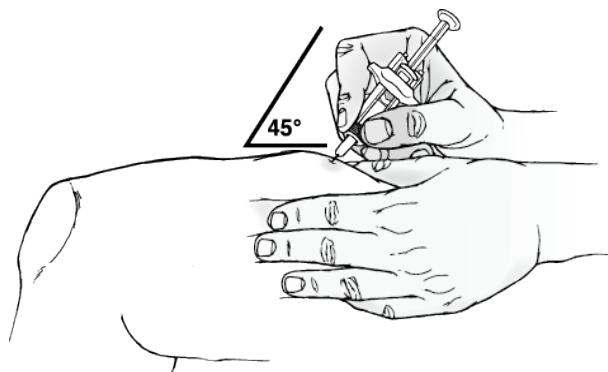
Der kan godt være en lille luftboble i væsken i injektionssprøjten. Det er ikke nødvendigt at fjerne luftboblen.

Der kan godt være en lille dråbe væske på spidsen af kanylen. Dette er normalt og vil ikke påvirke din dosis.

- ✘ **Undgå** at røre stemplet, mens du fjerner kanylehætten.
- ✘ **Lad være med at fjerne kanylehætten, før du er klar til at indsprøjte ORENCIA.**
- ✘ **Lad være med** at røre kanylen og undgå at den rører andre overflader.
- ✘ **Du må ikke** bruge injektionssprøjten, hvis du taber den uden påsat kanylehætte.
- ✘ **Du må ikke** sætte kanylehætten tilbage på kanylen, når du først har fjernet den.
- ✘ **Du må ikke** anvende sprøjten, hvis kanylen ser ud til at være beskadiget eller bøjet.

B. Placer injektionssprøjten og indsprøjt ORENCIA

- Hold cylinderen mellem tommelfinger og pegefinger med den ene hånd (Figur 5).
 - × **Du må ikke** trykke på stempelhovedet, før du begynder indsprøjtningen.
 - × **Du må ikke** på noget tidspunkt trække stemplet tilbage.
- Klem forsigtigt huden sammen omkring det rengjorte område med den anden hånd og hold fast.
- Stik med en hurtig bevægelse kanylen ind i den fastklemte hud i en vinkel på 45° (Figur 5).



Figur 5



Figur 6

- Brug tommelfingeren til at trykke på stemplet og tryk stemplet helt i bund, indtil al medicinen er blevet indsprøjtet (Figur 6).
- Træk kanylen ud og slip huden.
 - × **Du må ikke** sætte kanylehætten på igen.
- Pres en vatrondel på injektionsstedet i 10 sekunder.
 - × **Du må ikke** gnide på injektionsstedet. Det er helt normalt, at det bløder lidt.
- Om nødvendigt kan du sætte et hæfteplaster på injektionsstedet.

TRIN 4: Kasser injektionssprøjten og skriv ned

A. Kasser den brugte injektionssprøjte i en kanyleboks.

- Spørg lægen, sundhedspersonalet eller på apoteket om korrekt bortskaffelse af lægemidler, der indeholder kanyler.
- ✓ **Opbevar altid** kanyleboksen utilgængeligt for børn og dyr.
- × **Læg ikke** brugte injektionssprøjter i dit husholdningsaffald eller skraldespand.

B. Noter din indsprøjtning

- Skriv dato, tidspunkt og injektionssted ned. Det kan også være en god idé at skrive eventuelle spørgsmål eller tvivlspunkter vedr. indsprøjtningen ned, så du kan spørge lægen, sundhedspersonalet eller på apoteket.

Spørg på apoteket, hvordan du skal bortskaffe medicinrester. Af hensyn til miljøet må du ikke smide medicinrester i afløbet eller, toilettet eller skraldespanden.

Indlægsseddel: Information til brugeren
ORENCIA 125 mg injektionsvæske, opløsning, i fyldt pen
abatacept

Læs denne indlægsseddel grundigt, inden du begynder at bruge dette lægemiddel, da den indeholder vigtige oplysninger.

- Gem indlægssedlen. Du kan få brug for at læse den igen.
- Spørg lægen, apotekspersonalet eller sundhedspersonalet, hvis der er mere, du vil vide.
- Lægen har ordineret dette lægemiddel dig personligt. Lad derfor være med at give medicinen til andre. Det kan være skadeligt for andre, selvom de har de samme symptomer, som du har.
- Kontakt lægen, apotekspersonalet eller sundhedspersonalet, hvis du får bivirkninger, herunder bivirkninger, som ikke er nævnt her. Se punkt 4. Se den nyeste indlægsseddel på www.indlaegsseddel.dk

Oversigt over indlægssedlen:

1. Virkning og anvendelse
2. Det skal du vide, før du begynder at bruge ORENCIA
3. Sådan skal du bruge ORENCIA
4. Bivirkninger
5. Opbevaring
6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

1. Virkning og anvendelse

ORENCIA indeholder det aktive stof abatacept, et protein, der dannes i cellekulturer. ORENCIA mindsker immunsystemets angreb på det normale væv ved at påvirke de immunceller (T-lymfocytter), som bidrager til udviklingen af leddegigt. ORENCIA ændrer selektivt aktiveringen af de T-celler, der er involveret, når immunsystemet reagerer på betændelsesreaktioner.

ORENCIA anvendes til behandling af leddegigt (reumatoid arthritis - RA) og psoriasisarthritis (psoriasisgigt) hos voksne.

Leddegigt

Leddegigt er en langvarig progressiv (tiltagende) sygdom, der ubehandlet kan have alvorlige konsekvenser, såsom nedbrydning af led, øget funktionsnedsættelse og besværsliggørelse af daglige aktiviteter. Hos patienter med leddegigt angriber kroppens eget immunsystem normalt væv i kroppen, hvilket medfører smerter og hævede led. Dette kan forårsage ledskader. RA påvirker mennesker forskelligt. Hos de fleste vil der gradvist over en årrække udvikles ledsymptomer. Hos nogle kan RA dog udvikle sig hurtigt, og atter andre kan have RA i en begrænset periode, hvorefter de oplever en periode med bedring. RA er sædvanligvis en kronisk (permanent) progressiv sygdom. Det betyder, at selvom du er i behandling, og hvad enten du har symptomer eller ej, så kan leddegigten fortsætte med at beskadige dine led. Ved at finde en behandlingsplan, der passer til dig, kan man hæmme sygdomsudviklingen og derved på lang sigt mindske ledskader såvel som smerter og træthed. Det kan medvirke til at bedre din generelle livskvalitet.

ORENCIA anvendes til at behandle moderat til svær leddegigt, når du ikke reagerer godt nok på behandling med anden sygdomsmodificerende medicin eller med en gruppe lægemidler, der kaldes ”tumornekrosefaktor (TNF)-hæmmere”. Det bruges i kombination med et lægemiddel, der kaldes methotrexat.

ORENCIA kan også anvendes sammen med methotrexat til at behandle meget aktiv og fremadskridende leddegigt hos patienter, der ikke tidligere er blevet behandlet med methotrexat.

ORENCIA anvendes til:

- at forsinke skaden på dine led
- at forbedre din fysiske funktionsevne

Psoriasisgigt

Psoriasisgigt er en inflammatorisk sygdom i leddene, som oftest ledsages af psoriasis, en inflammatorisk sygdom i huden. Hvis du har aktiv psoriasisgigt vil du først blive behandlet med andre lægemidler. Hvis du ikke responderer tilstrækkeligt på disse lægemidler, kan du få ordineret ORENCIA for:

- At reducere tegn og symptomer på din sygdom.
- At nedsætte skaderne på dine knogler og led.
- At forbedre din fysiske funktion og din evne til at udføre almindelige daglige aktiviteter.

ORENCIA anvendes til at behandle psoriasisgigt alene eller i kombination med methotrexat.

2. Det skal du vide, før du begynder at bruge ORENCIA

Brug ikke ORENCIA

- **hvis du er allergisk** over for abatacept eller et af de øvrige indholdsstoffer i ORENCIA (angivet i punkt 6).
- **hvis du har en alvorlig eller ukontrolleret infektion**, må du ikke starte behandling med ORENCIA. Hvis du har en infektion, er der risiko for at få alvorlige bivirkninger af ORENCIA.

Advarsler og forsigtighedsregler

Kontakt lægen, apotekspersonalet eller sundhedspersonalet, før du bruger ORENCIA:

- **hvis du oplever overfølsomhedsreaktioner**, såsom trykken for brystet, hvæsen, svær svimmelhed eller ørhed, hævelse eller udslæt, **skal du straks underrette lægen**.
- **ved enhver form for infektion**, også længerevarende eller lokal infektion, hvis du ofte får infektioner eller **hvis du har symptomer på infektion (for eksempel feber, utilpashed, tandproblemer) er det vigtigt, at du kontakter din læge**. ORENCIA kan nedsætte kroppens evne til at bekæmpe infektion, og behandlingen kan øge risikoen for, at du får infektioner, eller forværre infektioner, du allerede har.
- **hvis du har haft tuberkulose (TB)**, eller har symptomer på tuberkulose (vedvarende hoste, vægttab, mæthed, let feber), **skal du kontakte lægen**. Inden du begynder at anvende ORENCIA, vil lægen undersøge dig for tuberkulose eller lave en hudtest.
- **hvis du har viral leverbetændelse**, skal du fortælle det til lægen. Lægen vil muligvis undersøge dig for leverbetændelse, inden du behandles med ORENCIA.
- **hvis du har kræft**, vil din læge beslutte, hvorvidt du kan fortsætte med ORENCIA.
- **hvis du for nylig er vaccineret**, eller du planlægger vaccination, **skal du fortælle det til lægen**. Nogle vacciner må ikke gives, mens du er i behandling med ORENCIA. **Rådfør dig med lægen, inden du bliver vaccineret**. Nogle vaccinationer kan forårsage infektioner, der skyldes vaccinen. Hvis du har fået ORENCIA, imens du var gravid, har din baby en større risiko for at få sådan en infektion i op til ca. 14 uger efter, du fik den sidste dosis under graviditeten. Det er vigtigt, at du fortæller barnets læge og andet sundhedspersonale om din behandling med ORENCIA under graviditeten, så de kan afgøre, hvornår din baby skal vaccineres.

Lægen vil muligvis tage blodprøver for at kontrollere dine blodværdier.

Børn og unge

ORENCIA injektionsvæske, i fyldt pen, er ikke undersøgt hos børn og unge under 18 år. Derfor bør ORENCIA injektionsvæske, i fyldt pen, ikke anvendes til denne patientgruppe.

ORENCIA pulver til koncentrat til infusionsvæske, opløsning er tilgængelig til pædiatriske patienter i alderen 6 år og opefter.

ORENCIA injektionsvæske, opløsning, i fyldt injektionssprøjte er tilgængelig til pædiatriske patienter i alderen 2 år og opefter.

Brug af anden medicin sammen med ORENCIA

Fortæl altid lægen eller apotekspersonalet, hvis du bruger anden medicin eller har gjort det for nylig.

ORENCIA bør ikke anvendes sammen med biologiske lægemidler mod leddegigt, inklusive TNF-hæmmere som adalimumab, etanercept og infliximab. Der er endnu ikke tilstrækkelig viden til at anbefale samtidig anvendelse af ORENCIA med anakinra og rituximab.

ORENCIA kan anvendes med andre lægemidler, der almindeligvis anvendes til at behandle leddegigt, som for eksempel steroider eller smertestillende midler som NSAID (non-steroid anti-inflammatoriske midler), såsom ibuprofen og diclofenac.

Spørg lægen eller apoteket om råd, inden du tager anden medicin samtidig med, at du får behandling med ORENCIA.

Graviditet og amning

Effekten af ORENCIA på graviditet kendes ikke, så du må ikke anvende ORENCIA, hvis du er gravid, medmindre lægen specifikt anbefaler det.

- hvis du er en kvinde i den fødedygtige alder, skal du anvende sikker prævention, mens du anvender ORENCIA og i op til 14 uger efter sidste dosis. Lægen vil informere dig om de forskellige præventionsmetoder.
- hvis du bliver gravid, mens du anvender ORENCIA, skal du informere lægen.

Hvis du fik ORENCIA under graviditeten, kan din baby have en øget risiko for at få en infektion. Det er vigtigt, at du fortæller barnets læge og andet sundhedspersonale om din behandling med ORENCIA under graviditeten, inden din baby bliver vaccineret (se også afsnittet om vaccination).

Det vides ikke, om ORENCIA udskilles i mælk hos mennesker. **Du skal holde op med at amme**, mens du får behandling med ORENCIA og i op til 14 uger efter sidste dosis.

Trafik- og arbejdssikkerhed

Anvendelse af ORENCIA forventes ikke at påvirke evnen til at føre motorkøretøj eller betjene maskiner, men hvis du føler dig træt eller utilpas efter behandling med ORENCIA, må du ikke føre motorkøretøj eller arbejde med maskiner.

ORENCIA indeholder natrium

Dette lægemiddel indeholder mindre end 1 mmol (23 mg) natrium per dosis, dvs. det er i det væsentligste natriumfrit.

3. Sådan skal du bruge ORENCIA

Brug altid lægemidlet nøjagtigt efter lægens, apotekspersonalets eller sundhedspersonalets anvisning. Er du i tvivl, så spørg lægen, apotekspersonalet eller sundhedspersonalet.

ORENCIA injektionsvæske indsprøjtes under huden (subkutan).

Anbefalet dosis

Den anbefalede dosis af ORENCIA til voksne med leddegigt eller psoriasisgigt er 125 mg abatacept en gang om ugen, uanset din vægt.

Lægen kan begynde behandlingen med ORENCIA med eller uden en enkelt dosis infusionsvæske (indgives i en blodåre (vene), sædvanligvis i armen, over en periode på 30 minutter). Hvis du får en enkelt intravenøs dosis for at begynde behandling, skal du have den første subkutane indsprøjtning af

ORENCIA på samme dag som den intravenøse infusion efterfulgt af ugentlige subkutane indsprøjtninger med 125 mg.

ORENCIA kan bruges af voksne over 65 år uden ændring i dosis.

Hvis du allerede får ORENCIA intravenøst og ønsker at skifte til subkutan behandling, skal du have en subkutan indsprøjtning i stedet for den næste intravenøse infusion, efterfulgt af en ugentlig subkutan injektion af ORENCIA.

Lægen vil rådgive dig om, hvor længe du skal behandles og om, hvilken anden medicin, inklusive anden sygdomsdæmpende medicin, du kan fortsætte med, mens du er i behandling med ORENCIA.

I begyndelsen vil det muligvis være din læge eller en sygeplejerske, der giver dig ORENCIA. Du og din læge kan dog beslutte, at du selv tager ORENCIA. I dette tilfælde vil du blive undervist i, hvordan du selv tager ORENCIA.

Tal med lægen, hvis du har spørgsmål til, hvordan du selv tager indsprøjtningen. Du kan se en detaljeret instruktion om klargøring og indgivelse af ORENCIA sidst i denne indlægsseddel (se ”**Vigtig brugervejledning**”).

Hvis du har brugt for meget ORENCIA

Hvis dette sker, skal du straks kontakte lægen, som vil undersøge dig for tegn og symptomer på bivirkninger og om nødvendigt behandle dig for eventuelle symptomer.

Hvis du har glemt at bruge ORENCIA

Du skal holde styr på din næste dosis. Det er meget vigtigt at tage ORENCIA præcist som anvist af lægen. Hvis du har glemt din dosis mindre end tre dage efter den planlagte dato, skal du tage din dosis, så snart du kommer i tanke om det, og tage din næste dosis på den valgte behandlingsdag. Hvis der er gået mere end tre dage siden den planlagte dato, skal du spørge lægen, hvornår du skal tage den næste dosis.

Hvis du holder op med at bruge ORENCIA

Beslutningen om at holde op med ORENCIA skal tages i samråd med lægen.

Spørg lægen, apotekspersonalet eller sundhedspersonalet, hvis der er noget, du er i tvivl om.

4. Bivirkninger

Dette lægemiddel kan som al anden medicin give bivirkninger, men ikke alle får bivirkninger. Som anført nedenfor er de hyppigste bivirkninger med ORENCIA infektion i de øvre luftveje (herunder infektion i næse og hals), hovedpine og kvalme. ORENCIA kan forårsage alvorlige bivirkninger, som det kan være nødvendigt at behandle.

Alvorlige bivirkninger er anført nedenfor og omfatter alvorlige infektioner, kræft og overfølsomhedsreaktioner.

Kontakt straks lægen, hvis du bemærker ét af følgende:

- alvorligt udslæt, nældefeber eller andre tegn på en overfølsomhedsreaktion
- hævet ansigt, hævede hænder eller fødder
- vejrtræknings- eller synkebesvær
- feber, vedvarende hoste, vægttab, sløvhed

Kontakt lægen så hurtigt som muligt, hvis du bemærker følgende:

- generel utilpashed, tandproblemer, brændende fornemmelse, når du lader vandet, smertefuldt udslæt, smertefulde blærer på huden, hoste.

Ovenstående symptomer kan være tegn på følgende bivirkninger, som alle er blevet observeret med ORENCIA hos voksne personer i kliniske studier:

Oversigt over bivirkninger

Meget almindelige (kan påvirke flere end 1 ud af 10 personer):

- infektioner i de øvre luftveje (herunder infektioner i næse, hals og bihuler).

Almindelige (kan påvirke op til 1 ud af 10 personer):

- infektioner i lunger, urinvejsinfektion, smertefulde blærer på huden (herpes), influenza
- hovedpine, svimmelhed
- forhøjet blodtryk
- hoste
- mavesmerter, diarré, kvalme, dårlig mave, mundsår, opkastning
- udslæt
- træthed, svaghed, reaktioner på injektionsstedet
- afvigende levertal.

Ikke almindelige (kan påvirke op til 1 ud af 100 personer):

- tandinfektion, neglesvamp, muskelbetændelse, betændelse i blodbanerne, ansamling af pus under huden, nyrebetændelse, ørebetændelse
- nedsat antal hvide blodlegemer
- hudkræft, vorter på huden
- lavt antal blodplader
- allergiske reaktioner
- depression, angst, søvnforstyrrelser
- migræne
- følelsesløshed
- tørre øjne, nedsat syn
- øjenbetændelse
- hjertebanken, hurtig hjertefrekvens (puls), langsom hjertefrekvens
- lavt blodtryk, hedeure, betændelse i blodårerne, rødme
- vejrtrækningsbesvær, hvæsende vejrtrækning, åndenød, akut forværring af en lungesygdom kaldet kronisk obstruktiv lungesygdom (KOL)
- sammensnøring af halsen
- løbende næse
- øget tendens til blå mærker, tør hud, psoriasis, hudrødme, øget svedtendens, acne
- hårtab, kløe, nældefeber
- smertende led
- smerter i arme og ben
- manglende menstruation, kraftig menstruation
- influenza-lignende symptomer, vægtstigning

Sjældne (kan påvirke op til 1 ud af 1.000 personer):

- tuberkulose
- underlivsbetændelse
- betændelse i mave-tarmkanalen
- kræft i de hvide blodlegemer, lungekræft

Indberetning af bivirkninger

Hvis du oplever bivirkninger, bør du tale med din læge, sygeplejerske eller apoteket. Dette gælder også mulige bivirkninger, som ikke er medtaget i denne indlægsseddel. Du eller dine pårørende kan også indberette bivirkninger direkte til Lægemiddelstyrelsen via [det nationale rapporteringssystem anført i **Appendiks V**](#). Ved at indrapportere bivirkninger kan du hjælpe med at fremskaffe mere information om sikkerheden af dette lægemiddel.

5. Opbevaring

Opbevar lægemidlet utilgængeligt for børn.

Brug ikke lægemidlet efter den udløbsdato, der står på pakningen efter EXP. Udløbsdatoen er den sidste dag i den nævnte måned.

Opbevares i køleskab (2°C til 8°C). Må ikke nedfryses.

Opbevares i den originale yderpakning for at beskytte mod lys.

Brug ikke dette lægemiddel, hvis væsken er uklar, misfarvet eller indeholder store partikler. Væsken skal være klar til svagt gullig.

Spørg på apoteket, hvordan du skal bortskaffe medicinrester. Af hensyn til miljøet må du ikke smide medicinrester i afløbet, toilettet eller skraldespanden.

6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

ORENCIA indeholder

- Aktivt stof: abatacept.
- Hver fyldt pen indeholder 125 mg abatacept i en ml.
- Øvrige indholdsstoffer: saccharose, poloxamer 188, natriumdihydrogenphosphatmonohydrat, vandfri dinatriumphosphat, og vand til injektionsvæsker (se afsnit 2 "ORENCIA indeholder natrium").

Udseende og pakningsstørrelser

ORENCIA injektionsvæske er en klar, farveløs til lys gullig væske, som findes i en fyldt pen kaldet ClickJect.

ORENCIA fås i følgende pakningsstørrelser:

- pakninger med 4 fyldte penne og multipakninger med 12 fyldte penne (3 pakninger med hver 4).

Begge pakningsstørrelser er ikke nødvendigvis markedsført.

Indehaveren af markedsføringstilladelsen

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

Fremstiller

CATALENT ANAGNI S.R.L.
Loc. Fontana del Ceraso snc
Strada Provinciale 12 Casilina, 41
03012 Anagni (FR)
Italien

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

Denne indlægsseddel blev senest ændret

Andre informationskilder

Du kan finde yderligere oplysninger om ORENCIA på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <http://www.ema.europa.eu>.

Vigtig brugervejledning. Læs den omhyggeligt.

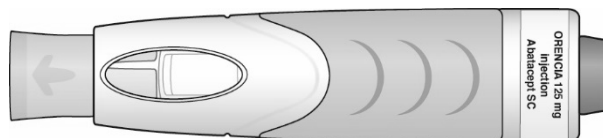
SÅDAN ANVENDES

ORENCIA (abatacept)

Fyldt ClickJect-pen

125 mg, injektionsvæske

subkutan anvendelse



Læs denne vejledning omhyggeligt, før du anvender den fyldte ClickJect-pen.

Du skal sikre dig, at sundhedspersonalet har vist dig, hvordan du bruger ClickJect-pennen rigtigt, før du begynder at bruge den.

Opbevar pennen i køleskab, indtil du skal anvende den. **DEN MÅ IKKE NEDFRYSES.**

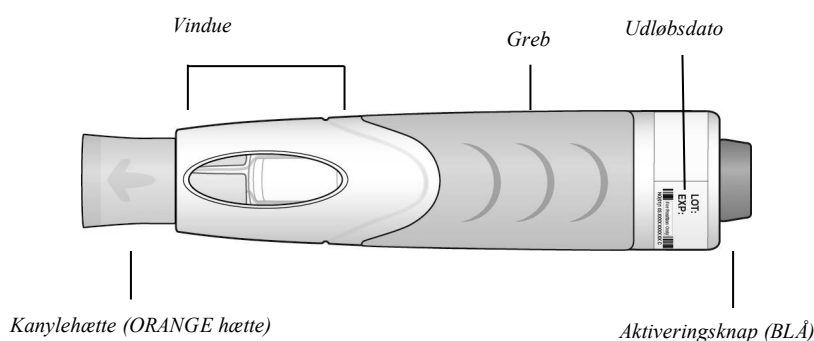
Læs indlægssedlen, hvis du har spørgsmål vedrørende dette præparat.

FØR DU BEGYNDER

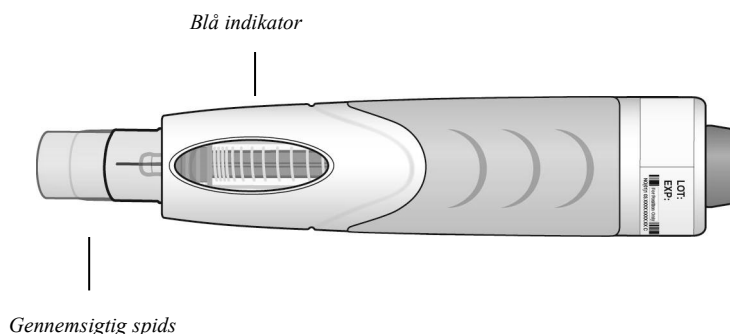
Lær den fyldte ClickJect-pen at kende

- Pennen frigiver automatisk medicinen. Den gennemsigtige spids låses over kanylen, når injektionen er slut og pennen fjernes fra huden.
- **Du MÅ IKKE fjerne den orange kanylehætte, før du er klar til at tage injektionen.**

Før brug



Efter brug



Tag de ting frem, du skal bruge, og læg dem på et rent, plant underlag (pakningen indeholder kun den fyldte ClickJect-pen):

- Renseserviet
- Hæfteplaster
- Vattot eller gaze

- Fyldt ClickJect-pen
- Kanyleboks

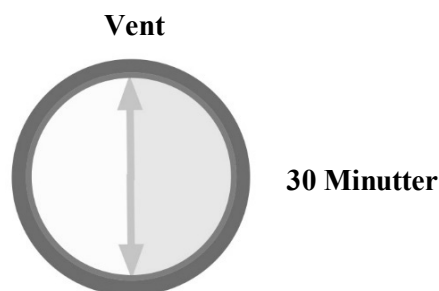
Fortsæt til Trin 1

1. KLARGØR DIN CLICKJECT-PEN

Lad din ClickJect-pen varme op.

Tag en pen ud af køleskabet og lad den ligge ved stuetemperatur (ca. 25°C) i **30 minutter**.

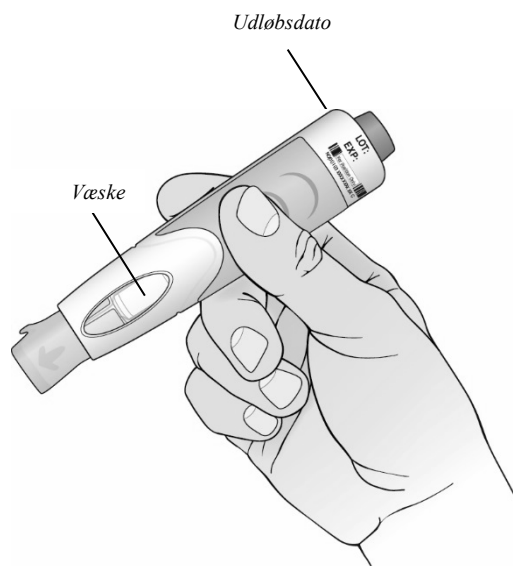
DU MÅ IKKE fjerne kanylehætten på pennen, mens den opnår stuetemperatur.



Vask hænderne grundigt med vand og sæbe for at gøre klar til injektion.

Undersøg den fyldte ClickJect-pen:

- **Kontroller udløbsdatoen**, som er trykt på etiketten.
DU MÅ IKKE bruge pennen, hvis udløbsdatoen er overskredet.
- **Undersøg pennen for skader**.
DU MÅ IKKE bruge den, hvis den har revner eller er ødelagt.
- **Undersøg væsken** gennem vinduet. Den skal være klar til lysegul. Du kan muligvis se en lille luftboble. Du behøver ikke fjerne den.
DU MÅ IKKE tage injektionen, hvis væsken er uklar, misfarvet eller indeholder synlige partikler.



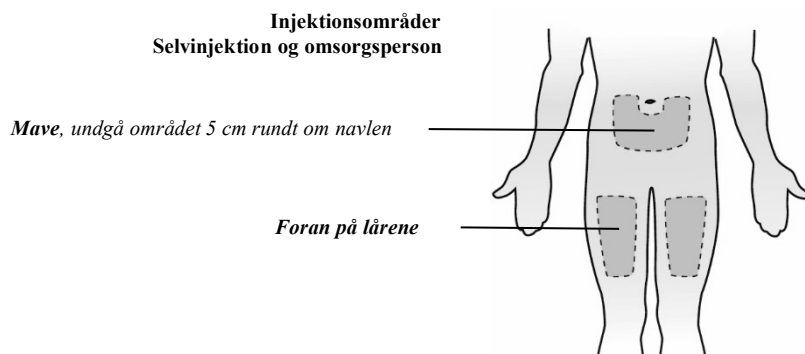
Fortsæt til Trin 2

2. GØR KLAR TIL INJEKTION

Udvælg et injektionssted enten på **maven** eller foran på **låret**.

Du kan bruge samme område hver uge, men du skal bruge et andet injektionssted inden for området.

DU MÅ IKKE tage injektionen i et område, hvor huden er øm, forslået, rød, afskallet eller hård. Du skal undgå områder med ar eller strækmærker.

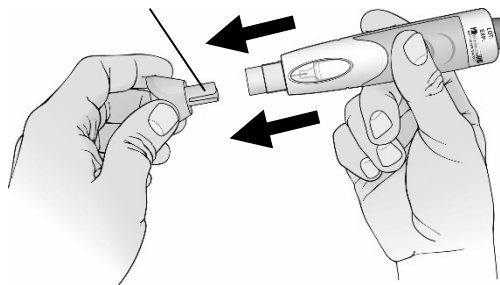


Rengør forsigtigt injektionsstedet med en renseserviet og lad huden tørre.

Træk den orange kanylehætte LIGE af

- **DU MÅ IKKE** dreje kanylehætten.
- **DU MÅ IKKE** sætte hættten tilbage på pennen.
Efter injektionen smides hættten i skraldespanden.
- **DU MÅ IKKE** bruge pennen, hvis du taber den, efter du har fjernet hættten.
Det er normalt, at der sidder en dråbe væske på spidsen af kanylen.

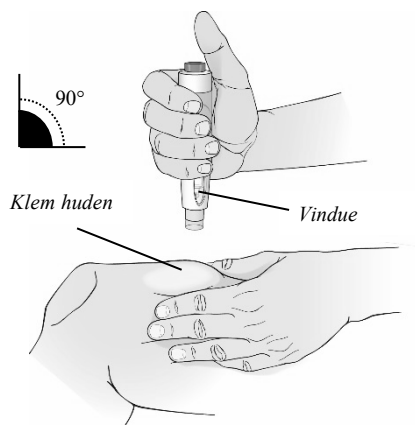
Træk kanylehætten lige af



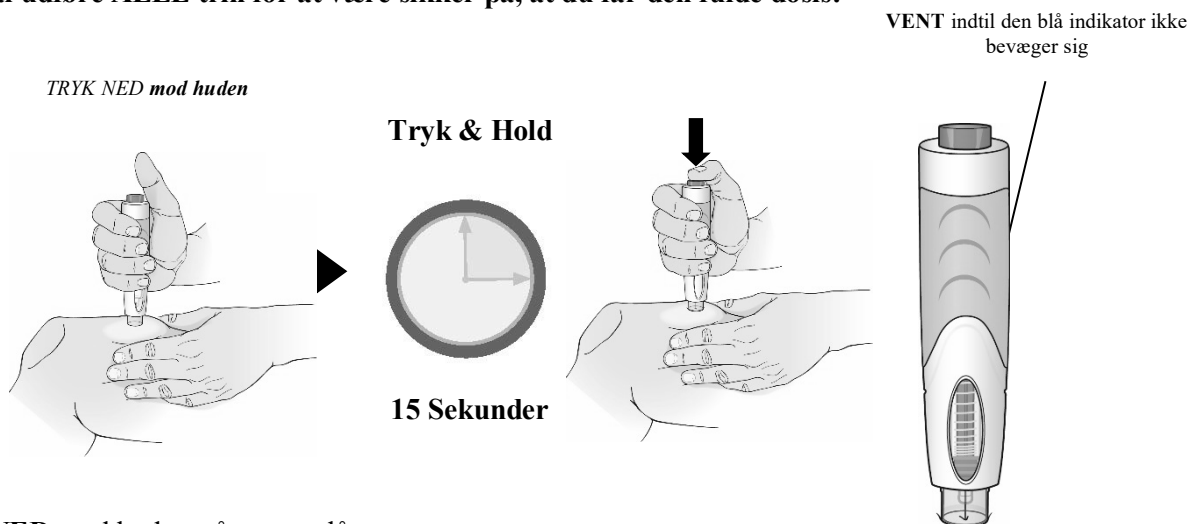
Fortsæt til Trin 3

3. INDSPRØJT DIN DOSIS

Placer **ClickJect-pennen**, så du kan se **vinduet**, og så pennen er placeret i en vinkel på 90° på injektionsstedet. Brug den anden hånd til blidt at klemme sammen om det **rensede hudområde**.



Du skal udføre **ALLE** trin for at være sikker på, at du får den fulde dosis:



Tryk **NED** mod huden, så pennen låses op.

Tryk på knappen, **HOLD** i 15 sekunder **OG** hold øje med vinduet.

- Der lyder et klik, når injektionen begynder.
- For at få den fulde dosis skal du holde pennen nede i 15 sekunder **OG** vente, indtil den blå indikator i vinduet ikke længere bevæger sig.

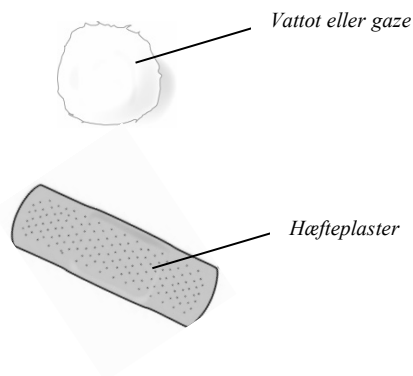
Fjern ClickJect-pennen fra injektionsstedet ved at løfte den lodret op. Når du har fjernet den fra huden, vil den gennemsigtige spids låses over kanylen. Slip den sammenklemte hud.

Fortsæt til Trin 4

4. EFTER INJEKTION

Pleje af injektionsstedet:

- Det kan bløde lidt på injektionsstedet. Du kan presse en vattot eller gaze mod injektionsstedet.
- **DU MÅ IKKE** gnide på injektionsstedet.
- Du kan eventuelt sætte et hæfteplaster på injektionsstedet.



Du skal kassere den brugte ClickJect-pen i kanyleboksen straks efter brug. Spørg apotekspersonalet, hvis der er noget, du er i tvivl om.

- **DU MÅ IKKE** sætte hættten tilbage på den brugte pen.

Se indlægssedlen for flere oplysninger vedrørende bortskaffelse.

Hvis du får injektionen af sundhedspersonale, skal vedkommende også håndtere pennen med forsigtighed for at undgå skader med nålestik og muligvis spredning af infektion.

Opbevar penne og kanyleboksen utilgængeligt for børn.

Noter datoen, klokkeslættet og injektionsstedet.