

VEDLEGG I
PREPARATOMTALE

1. LEGEMIDLETS NAVN

ORENCIA 250 mg pulver til konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Hvert hetteglass inneholder 250 mg abatacept.

Hver ml inneholder 25 mg abatacept etter rekonstituering.

Abatacept er et fusjonsprotein som er produsert ved rekombinant DNA-teknologi i ovarieceller fra kinesisk hamster.

Hjelpestoff med kjent effekt

natrium: 0,375 mmol (8,625 mg) pr hetteglass.

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Pulver til konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning.

Pulveret er hvitt til off-white i en hel eller fragmentert kake.

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjoner

Revmatoid artritt

ORENCIA er i kombinasjon med metotreksat indisert for:

- behandling av moderat til alvorlig aktiv revmatoid artritt (RA) hos voksne pasienter som har hatt utilstrekkelig respons på tidligere behandling med ett eller flere sykdomsmodifiserende antirevmatiske legemidler (DMARDs), inkludert metotreksat (MTX) eller en hemmer av tumornekrosefaktor-alfa (TNF-alfa).
- behandling av svært aktiv og progressiv sykdom hos voksne pasienter med revmatoid artritt som ikke er behandlet med metotreksat tidligere.

Reduksjon i progresjonen av leddskader og forbedring av fysisk funksjon er vist ved kombinasjonsbehandling med abatacept og metotreksat.

Psoriasisartritt

ORENCIA er alene eller i kombinasjon med metotreksat (MTX) indisert for behandling av aktiv psoriasisartritt (PsA) hos voksne pasienter som har hatt utilstrekkelig respons på tidligere behandling med DMARDs, inkludert MTX, hvor ytterligere systemisk behandling av psoriatiske hudlesjoner ikke er nødvendig.

Polyartikulær juvenil idiopatisk artritt

ORENCIA er i kombinasjon med metotreksat indisert for behandling av moderat til alvorlig aktiv polyartikulær juvenil idiopatisk artritt (pJIA) hos pediatrike pasienter i alderen 6 år og eldre som har hatt utilstrekkelig respons på tidligere DMARD-behandling.

ORENCIA kan gis som monoterapi ved intoleranse overfor metotreksat eller når behandling med metotreksat ikke er egnet.

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Behandlingen bør initieres og overvåkes av spesialist med erfaring i diagnostisering og behandling av revmatoid artritt eller pJIA.

Dersom responsen av abatacept uteblir etter 6 måneders behandling bør fortsettelse av behandlingen revurderes (se pkt. 5.1).

Dosering

Revmatoid artritt

Voksne

Administreres som en 30 minutters intravenøs infusjon i henhold til dosen som er spesifisert i tabell 1. Etter den første administrasjonen bør ORENCIA gis 2 og 4 uker etter den første infusjonen, og deretter hver 4. uke.

Tabell 1: Dose ORENCIA^a

Pasientens kroppsvekt	Dose	Antall hetteglass ^b
< 60 kg	500 mg	2
≥ 60 kg, ≤ 100 kg	750 mg	3
> 100 kg	1000 mg	4

^a Tilnærmet 10 mg/kg.

^b Hvert hetteglass gir 250 mg abatacept til administrasjon.

Dosejustering er ikke nødvendig ved samtidig bruk av andre DMARDs, kortikosteroider, salisylater, ikke-steroid antiinflammatoriske legemidler (NSAIDs) eller analgetika.

Psoriasisartritt

Voksne

Administreres som en 30 minutters intravenøs infusjon i henhold til dosen som er spesifisert i tabell 1. Etter den første administrasjonen bør ORENCIA gis 2 og 4 uker etter den første infusjonen, og deretter hver 4. uke.

Pediatrik populasjon

Polyartikulær juvenil idiopatisk artritt

Anbefalt dose ORENCIA til pasienter i alderen 6 til 17 år som har polyartikulær juvenil idiopatisk artritt og som veier mindre enn 75 kg er 10 mg/kg beregnet på grunnlag av pasientens kroppsvekt ved hver administrasjon. Pediatriske pasienter som veier 75 kg eller mer bør følge anbefalt doseregime til voksne, men dosen bør ikke overskride maksimum dosering på 1000 mg. ORENCIA bør administreres som en 30 minutters intravenøs infusjon. Etter den første administrasjonen bør ORENCIA gis 2 og 4 uker etter den første infusjonen, og deretter hver 4. uke.

Sikkerhet og effekt av intravenøs ORENCIA hos barn under 6 år er ikke undersøkt. Intravenøs ORENCIA anbefales derfor ikke til barn under seks år.

ORENCIA injeksjonsvæske, oppløsning i ferdigfylt sprøyte til subkutan administrering er tilgjengelig for pediatriske pasienter over 2 år til behandling av pJIA (se preparatomtalen for ORENCIA injeksjonsvæske, oppløsning i ferdigfylt sprøyte).

Spesielle populasjoner

Eldre pasienter

Dosejustering er ikke nødvendig (se pkt. 4.4).

Nedsatt nyre- og leverfunksjon

ORENCIA har ikke blitt undersøkt i disse pasientgruppene. Ingen doseanbefaling kan gjøres.

Administrasjonsmåte

Til intravenøs bruk.

Hele den ferdig fortynnede ORENCIA-oppløsningen skal administreres i løpet av en periode på 30 minutter, og må administreres via et infusjonssett og et sterilt, ikke-pyrogen filter med lav proteinbindingsgrad (porestørrelse 0,2 til 1,2 mikrometer). For instruksjoner vedrørende rekonstituering og fortynning av dette legemidlet før administrering, se pkt. 6.6.

4.3 Kontraindikasjoner

Overfølsomhet overfor virkestoffet eller overfor noen av hjelpestoffene listet opp i pkt. 6.1.

Alvorlige og ukontrollerte infeksjoner, f.eks. sepsis og opportunistiske infeksjoner (se pkt. 4.4).

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Kombinasjon med TNF-hemmere

Det er begrenset erfaring med bruk av abatacept i kombinasjon med TNF-hemmere (se pkt. 5.1). I placebokontrollerte, kliniske studier fikk pasienter som fikk TNF-hemmere sammen med abatacept en økning i generelle infeksjoner og alvorlige infeksjoner sammenlignet med pasienter som fikk TNF-hemmere og placebo (se pkt. 4.5). Abatacept anbefales ikke i kombinasjon med TNF-hemmere.

Ved bytte fra behandling med TNF-hemmer til ORENCIA bør pasientene monitoreres med henblikk på infeksjoner (se pkt. 5.1, studie VII).

Allergiske reaksjoner

Rapporter på allergiske reaksjoner i forbindelse med administrasjon av abatacept var mindre vanlig i kliniske studier. Pasientene fikk ikke forbehandling for å forebygge allergiske reaksjoner (se pkt. 4.8). Anafylaksi eller anafylaktoide reaksjoner kan oppstå etter den første infusjonen og kan være livstruende. Etter markedsføring har det blitt rapportert om et tilfelle av fatal anafylaksi etter første infusjon av ORENCIA. Hvis det oppstår en alvorlig allergisk eller anafylaktisk reaksjon må intravenøs eller subkutan ORENCIA-behandling seponeres umiddelbart, og hensiktsmessig behandling initieres. Bruk av ORENCIA bør avsluttes permanent.

Effekter på immunsystemet

Legemidler som påvirker immunsystemet, inkl. ORENCIA, kan påvirke vertens forsvar mot infeksjoner og maligniteter samt respons på vaksiner.

Samtidig administrasjon av ORENCIA med biologiske immunsuppressive eller immunmodulerende legemidler kan potensere effektene av abatacept på immunsystemet (se pkt. 4.5).

Infeksjoner

Alvorlige infeksjoner, inkludert sepsis og pneumoni, har vært rapportert med abatacept (se pkt. 4.8). Noen av disse infeksjonene har vært fatale. Mange av de alvorlige infeksjonene har oppstått hos pasienter på samtidig immunsuppressiv behandling, noe som i tillegg til deres underliggende sykdom

kan predisponere dem ytterligere for infeksjoner. Behandling med ORENCIA bør ikke initieres hos pasienter med aktive infeksjoner før infeksjonene er under kontroll. Leger bør utvise forsiktighet når bruk av ORENCIA overveies hos pasienter som har hatt gjentatte infeksjoner eller som har underliggende tilstander som kan predisponere for infeksjoner. Pasienter som utvikler en ny infeksjon mens de får ORENCIA bør monitoreres nøye. ORENCIA bør seponeres dersom pasienten utvikler en alvorlig infeksjon.

Det ble ikke observert økt forekomst av tuberkulose i de pivotale placebokontrollerte studiene, men alle pasientene som fikk ORENCIA ble imidlertid undersøkt for tuberkulose. Sikkerheten av ORENCIA hos individer med latent tuberkulose er ukjent. Det har vært rapportert om tuberkulose hos pasienter som har mottatt ORENCIA (se pkt. 4.8). Pasientene bør undersøkes for latent tuberkulose før behandling med ORENCIA initieres. Det bør også tas hensyn til gjeldende medisinske retningslinjer.

Antirevmatisk behandling har vært assosiert med reaktivering av hepatitt B. Testing for viral hepatitt bør derfor gjennomføres i henhold til publiserte retningslinjer før behandlingen med ORENCIA initieres.

Progressiv multifokal leukoencefalopati (PML)

Tilfeller av PML har blitt rapportert hos pasienter som får abatacept, som oftest i kombinasjon med andre immunsuppressive legemidler. PML kan være dødelig og skal vurderes i differensialdiagnosen hos immunsupprimerte pasienter med nye eller forverrede nevrologiske, psykiatriske og kognitive symptomer. Hvis det oppstår symptomer som tyder på PML under behandling med ORENCIA, skal behandling med ORENCIA avbrytes og hensiktsmessige diagnostiske tiltak igangsettes.

Maligniteter

I de placebokontrollerte, kliniske studiene var forekomsten av maligniteter hos pasienter som fikk abatacept og placebo henholdsvis 1,2 % og 0,9 % (se pkt. 4.8). Pasienter med kjente maligniteter var ikke inkludert i disse studiene. I karsinogenitetsstudier med mus ble det registrert en økning i lymfomer og brysttumorer. Den kliniske betydningen av disse observasjonene er ukjent (se pkt. 5.3). Den potensielle rollen til abatacept ved utvikling av maligniteter, inkl. lymfomer, hos mennesker er ikke kjent. Det er rapportert hudkreft av ikke-melanomtype hos pasienter som har fått ORENCIA (se pkt. 4.8). Undersøkelse av huden med jevne mellomrom er anbefalt for alle pasienter, særlig de med risikofaktorer for hudkreft.

Vaksinasjoner

Pasienter behandlet med ORENCIA kan få samtidig vaksineringer, med unntak av levende vaksiner. Levende vaksiner bør ikke gis sammen med abatacept eller innen 3 måneder etter seponering. Legemidler som kan påvirke immunsystemet, inkl. abatacept, kan svekke effekten av enkelte immuniseringer.

Det anbefales at pasienter med juvenil idiopatisk artritt får oppfrisket sine vaksiner ifølge gjeldende vaksineringsanbefalinger før behandling med ORENCIA startes (se pkt. 4.5).

Eldre pasienter

Totalt 404 pasienter fra 65 år og oppover, inkl. 67 pasienter som var 75 år og eldre, fikk abatacept i placebokontrollerte, kliniske studier. Disse pasientene opplevde samme effekt som yngre pasienter. Forekomsten av alvorlige infeksjoner og maligniteter sammenlignet med placebo hos pasientene over 65 år som fikk abatacept, var høyere enn hos pasientene under 65 år. På grunn av en generelt høyere forekomst av infeksjoner og maligniteter hos eldre bør forsiktighet utvises ved behandling av eldre (se pkt. 4.8).

Autoimmune prosesser

Det er en teoretisk mulighet for at behandling med abatacept kan øke risikoen for autoimmune prosesser hos voksne og barn, for eksempel forverring av multippel sklerose. I de placebokontrollerte, kliniske studiene medførte ikke behandling med abatacept økt dannelse av autoantistoffer, f.eks.

antinukleære antistoffer og antistoffer mot dobbelttrådet DNA (anti-dsDNA), sammenlignet med placebo (se pkt. 4.8 og 5.3).

Blodglukosetesting

Parenterale legemidler som inneholder maltose kan forstyrre avlesningen av blodglukosemålere som benytter test-striper med glukosedehydrogenasepyrrolokinolinkinon (GDH-PKK). GDH-PKK-baserte glukosemonitoreringssystemer kan reagere med maltose i ORENCIA, noe som medfører falske forhøyede blodglukosemålinger på infusjonsdagene. Pasienter som trenger blodglukosemonitorering bør rådes til å vurdere metoder som ikke reagerer med maltose, men som for eksempel er basert på testmetoder med glukosedehydrogenasenikotinadenindinukleotid (GDH-NAD), glukoseoksidase eller glukoseheksokinase, mens de får ORENCIA.

Pasienter som står på kontrollert natriumdiett

Dette legemidlet inneholder 34,5 mg natrium per maksimumsdose på 4 hetteglass (8,625 mg natrium per hetteglass). Dette tilsvarer 1,7 % av WHO's anbefalte maksimale daglige inntak av natrium på 2 g for en voksen person.

Sporbarhet

For å forbedre sporbarheten til biologiske legemidler skal navn og batchnummer til det administrerte legemidlet protokollføres.

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

Kombinasjon med TNF-hemmere

Det er begrenset erfaring med bruk av abatacept i kombinasjon med TNF-hemmere (se pkt. 5.1). TNF-hemmere påvirket ikke abataceptclearance i placebokontrollerte, kliniske studier, men pasienter som fikk samtidig behandling med abatacept og TNF-hemmere fikk flere infeksjoner og flere alvorlige infeksjoner enn pasienter som kun fikk TNF-hemmere. Samtidig behandling med abatacept og en TNF-hemmer anbefales derfor ikke.

Kombinasjon med andre legemidler

Populasjonsfarmakokinetiske analyser avdekket ingen effekter av metotreksat, NSAIDs og kortikosteroider på abataceptclearance (se pkt. 5.2).

Ingen betydelige sikkerhetsaspekter har blitt identifisert ved bruk av abatacept sammen med sulfasalazin, hydroksyklorokin eller leflunomid.

Kombinasjon med andre legemidler som påvirker immunsystemet og med vaksiner

Samtidig administrasjon av abatacept med biologiske immunsuppressive eller immunmodulerende legemidler kan potensere effektene av abatacept på immunsystemet. Det finnes ikke tilstrekkelig dokumentasjon til å vurdere sikkerhet og effekt av abatacept gitt sammen med anakinra eller rituksimab (se pkt. 4.4).

Vaksinasjoner

Levende vaksiner bør ikke gis sammen med abatacept eller innen 3 måneder etter seponering. Det foreligger ingen data vedrørende sekundær overføring av infeksjoner fra personer som får levende vaksiner til personer som får abatacept. Legemidler som påvirker immunsystemet, inkl. abatacept, kan svekke effekten av enkelte immuniseringer (se pkt. 4.4 og 4.6).

Undersøkende studier for å vurdere effekten av abatacept på antistoffresponsen mot vaksining hos friske individer, samt antistoffresponsen mot influensa og pneumokokkvaksiner hos pasienter med

revmatoid artritt, viste at abatacept kan dempe effektiviteten av immunresponsen, men hemmet ikke evnen betydelig nok til å utvikle en klinisk signifikant eller positiv immunrespons.

Abatacept ble evaluert i en åpen studie hos pasienter med revmatoid artritt vaksinert med 23-valent pneumokokkvaksine. Etter pneumokokkvaksineringen var 62 av 112 pasienter behandlet med abatacept i stand til å gi en adekvat immunrespons på minst 2 ganger økning av antistofftiter mot pneumokokkpolysakkaridvaksine.

Abatacept ble også evaluert i en åpen studie av pasienter med revmatoid artritt vaksinert med treverdig sesonginfluensa virus vaksine. Etter influensavaksinering var 73 av 119 pasienter behandlet med abatacept uten beskyttende antistoffnivåer ved baseline i stand til å gi en adekvat immunrespons på minst 4 ganger økning i antistofftiter mot treverdig influensavaksine.

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Graviditet og fertile kvinner

Det foreligger ikke data på bruk av abatacept hos gravide kvinner. Prekliniske studier på embryo/fosterutvikling har ikke avdekket skadelige effekter ved doser opp til 29 ganger en human dose på 10 mg/kg, basert på AUC. I en studie på pre- og postnatal utvikling ble det observert begrensede endringer i immunfunksjon hos rotter ved doser som tilsvarte 11 ganger mer enn en human dose på 10 mg/kg, basert på AUC (se pkt. 5.3).

ORENCIA skal ikke brukes under graviditet, hvis ikke den kliniske tilstanden til kvinnen gjør behandling med abatacept nødvendig. Kvinner som kan bli gravide må bruke sikker prevensjon under behandling og opp til 14 uker etter siste abataceptdose.

Abatacept kan passere over placenta og inn i serum hos barn født av kvinner behandlet med abatacept under graviditeten. Disse barna kan derfor ha økt risiko for infeksjon. Sikkerheten av administrasjon av levende vaksiner til spedbarn eksponert for abatacept *in utero* er ukjent. Administrasjon av levende vaksiner til spedbarn eksponert for abatacept *in utero* er ikke anbefalt i løpet av de 14 ukene etter morens siste eksponering for abatacept under graviditeten.

Amming

Abatacept er påvist i melk fra rotter.

Det er ukjent om abatacept blir skilt ut i morsmelk hos mennesker.

En risiko for nyfødte/spedbarn som ammes kan ikke utelukkes.

Amming skal opphøre ved behandling med ORENCIA og i inntil 14 uker etter siste abataceptdose.

Fertilitet

Det er ikke gjennomført formelle studier med abatacept på human fertilitet.

Abatacept hadde ingen skadelige effekter på fertiliteten hos hann- eller hunnrotter (se pkt. 5.3).

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner

På grunnlag av virkningsmekanismen, er abatacept forventet å ha ingen eller ubetydelig påvirkning på evnen til å kjøre bil og bruke maskiner. Svimmelhet og redusert skarpsyn er imidlertid rapportert som henholdsvis vanlige og mindre vanlige bivirkninger hos pasienter som behandles med ORENCIA, og pasienter som opplever slike symptomer bør derfor unngå å kjøre bil og bruke maskiner.

4.8 Bivirkninger

Sammendrag av bivirkningsprofilen ved revmatoid artritt

Abatacept har blitt undersøkt hos pasienter med aktiv revmatoid artritt i placebokontrollerte, kliniske studier (2653 pasienter med abatacept, 1485 pasienter med placebo).

I placebokontrollerte, kliniske studier med abatacept ble bivirkninger rapportert hos 49,4 % av pasientene som fikk abatacept, og hos 45,8 % av pasientene som fikk placebo. De hyppigst rapporterte bivirkningene (≥ 5 %) blant pasientene som fikk abatacept, var hodepine, kvalme og øvre luftveisinfeksjoner (inkludert sinusitt). 3,0 % av pasientene i abataceptgruppen og 2,0 % i placebogruppen seponerte behandlingen på grunn av bivirkninger.

Sammendrag av bivirkningsprofilen ved psoriasisartritt

Abatacept har blitt undersøkt hos pasienter med aktiv psoriasisartritt i to placebokontrollerte kliniske studier (341 pasienter med abatacept, 253 pasienter med placebo) (se pkt. 5.1). I løpet av den 24-ukers placebokontrollerte perioden i den større studien PsA-II, var andelen av pasienter med bivirkninger tilsvarende i gruppen som fikk behandling med abatacept og de som fikk placebo (henholdsvis 15,5 % og 11,4 %). Det var ingen bivirkninger som forekom hos ≥ 2 % i noen av behandlingsgruppene i løpet av den 24-ukers placebokontrollerte perioden. Den samlede bivirkningsprofilen var sammenlignbar mellom studiene PsA-I og PsA-II og i overensstemmelse med bivirkningsprofilen ved revmatoid artritt (tabell 2).

Liste over bivirkninger i tabellform

Tabell 2 viser bivirkninger observert i kliniske studier og etter markedsføring, inndelt etter organklasser og frekvens, ved bruk av følgende kategorier: svært vanlige ($\geq 1/10$); vanlige ($\geq 1/100$ til $< 1/10$); mindre vanlige ($\geq 1/1\,000$ til $< 1/100$); sjeldne ($\geq 1/10\,000$ til $< 1/1\,000$); svært sjeldne ($< 1/10\,000$). Innenfor hver frekvensgruppering er bivirkninger presentert etter synkende alvorlighetsgrad.

Tabell 2: Bivirkninger

Infeksiøse og parasittære sykdommer	Svært vanlige	Infeksjon i øvre luftveier (inkl. trakeitt, nasofaryngitt og sinusitt)
	Vanlige	Infeksjon i nedre luftveier (inkl. bronkitt), urinveisinfeksjon, herpesinfeksjoner (inkludert herpes simplex, oral herpes og herpes zoster), pneumoni, influensa
	Mindre vanlige	Tanninfeksjon, onykomykose, sepsis, infeksjoner i muskler og skjelett, hudabscesser, pyelonefritt, rhinitt, øreinfeksjon
	Sjeldne	Tuberkulose, bakteriemi, gastrointestinal infeksjon, bekkeninfeksjon
Godartede, ondartede og uspesifiserte svulster (inkludert cyster og polypper)	Mindre vanlige	Basalcellekarsinom, hudpapillom
	Sjeldne	Lymfom, ondartet lungesvulst, plateepitelkarsinom

Sykdommer i blod og lymfatiske organer	Mindre vanlige	Trombocytopeni, leukopeni
Forstyrrelser i immunsystemet	Mindre vanlige	Hypersensitivitet
Psykiatriske lidelser	Mindre vanlige	Depresjon, angst, søvnforstyrrelser (inkludert insomni)
Nevrologiske sykdommer	Vanlige Mindre vanlige	Hodepine, svimmelhet Migrene, parestesier
Øyesykdommer	Mindre vanlige	Konjunktivitt, tørre øyne, redusert skarpsyn
Sykdommer i øre og labyrint	Mindre vanlige	Vertigo
Hjertesykdommer	Mindre vanlige	Palpitasjoner, takykardi, bradykardi
Karsykdommer	Vanlige Mindre vanlige	Hypertensjon, forhøyet blodtrykk Hypotensjon, hetetokter, rødming, vaskulitt, redusert blodtrykk
Sykdommer i respirasjonsorganer, thorax og mediastinum	Vanlige Mindre vanlige	Hoste Forverret kronisk obstruktiv lungesykdom, bronkospasme, tungpustethet, dyspné, tett hals
Gastrointestinale sykdommer	Vanlige Mindre vanlige	Magesmerter, diaré, kvalme, dyspepsi, munnsår, aftøs stomatitt, oppkast Gastritt
Sykdommer i lever og galleveier	Vanlige	Unormale leverfunksjonsprøver (inkludert forhøyede transaminaser)

Hud- og underhudssykdommer	Vanlige Mindre vanlige	Utslett (inkl. dermatitt) Økt tendens til blåmerker, tørr hud, alopesi, pruritus, urtikaria, psoriasis, akne, erytem, hyperhidrose
Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett	Mindre vanlige	Atralgi, smerter i ekstremitetene
Lidelser i kjønnsorganer og brystsykdommer	Mindre vanlige	Amenoré, menoragi
Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet	Vanlige Mindre vanlige	Tretthet (fatigue), asteni Influensalignende sykdom, vektøkning

Beskrivelse av utvalgte bivirkninger

Infeksjoner

I de placebokontrollerte, kliniske studiene med abatacept ble infeksjoner med i det minste en mulig årsakssammenheng med behandlingen rapportert hos 22,7 % av pasientene som fikk abatacept, og hos 20,5 % av pasientene som fikk placebo.

Alvorlige infeksjoner med i det minste en mulig årsakssammenheng med behandlingen ble rapportert hos 1,5 % av pasientene som fikk abatacept, og hos 1,1 % av pasientene som fikk placebo. Typen alvorlige infeksjoner var lik for abatacept- og placebo-behandlingsgruppene (se pkt. 4.4).

Forekomsten (95 % KI) av alvorlige infeksjoner var 3,0 (2,3, 3,8) per 100 pasientår for pasienter behandlet med abatacept og 2,3 (1,5, 3,3) per 100 pasientår for pasienter behandlet med placebo i de dobbeltblindede studiene.

I den kumulative perioden i kliniske studier av 7044 pasienter behandlet med abatacept i løpet av 20 510 pasientår, var forekomsten av alvorlige infeksjoner 2,4 per 100 pasientår, og den årlige forekomsten fortsatte å være stabil.

Maligniteter

I placebokontrollerte, kliniske studier ble maligniteter rapportert hos 1,2 % (31/2653) av pasienter som fikk abatacept og hos 0,9 % (14/1485) av pasienter som fikk placebo. Forekomsten av maligniteter var 1,3 (0,9, 1,9) per 100 pasientår for pasienter som fikk abatacept og 1,1 (0,6, 1,9) per 100 pasientår for pasienter som fikk placebo.

I den kumulative perioden med 7044 pasienter som fikk abatacept i løpet av 21 011 pasientår (der mer enn 1000 var behandlet med abatacept i mer enn 5 år), var forekomsten av maligniteter 1,2 (1,1, 1,4) pr. 100 pasientår, og den årlige forekomsten fortsatte å være stabil.

Den hyppigst rapporterte maligniteten i de placebokontrollerte kliniske studiene var ikke-melanom hudkreft; 0,6 (0,3, 1,0) per 100 pasientår for pasienter behandlet med abatacept og 0,4 (0,1, 0,9) per 100 pasientår for pasienter som fikk placebo, og 0,5 (0,4, 0,6) per 100 pasientår i den kumulative perioden.

Den hyppigst rapporterte tumoren i de placebokontrollerte kliniske studiene var lungekreft; 0,17 (0,05, 0,43) pr. 100 pasientår for pasienter behandlet med abatacept, 0 for pasienter som fikk placebo, og

0,12 (0,08, 0,17) per 100 pasientår i den kumulative perioden. Den vanligste hematologiske maligniteten var lymfom; 0,04 (0, 0,24) pr. 100 pasientår for pasienter behandlet med abatacept, 0 for pasienter som fikk placebo, og 0,06 (0,03, 0,1) per 100 pasientår i den kumulative perioden.

Infusjonsrelaterte reaksjoner

Akutte infusjonsreaksjoner (bivirkninger som inntreffer innen 1 time etter oppstart av infusjonen) i syv sammenslåtte intravenøse studier (for studie II, III, IV og V, se pkt. 5.1) var mer vanlig hos pasientene som fikk abatacept enn hos pasientene som fikk placebo (5,2 % med abatacept, 3,7 % med placebo). Den hyppigst rapporterte bivirkningen med abatacept (1-2 %) var svimmelhet.

Akutte infusjonsreaksjoner som ble rapportert hos mellom 0,1 % og 1 % av pasientene som fikk abatacept inkluderte kardiopulmonære symptomer som hypotensjon, redusert blodtrykk, takykardi, bronkospasme og dyspné; andre symptomer inkluderte myalgi, kvalme, erytem, rødming, urtikaria, hypersensitivitet, kløe, tett hals, ubehag i brystet, frysninger, ekstravasering på infusjonsstedet, smerter på infusjonsstedet, hevelse på infusjonsstedet, infusjonsrelatert reaksjon og utslett. De fleste av disse reaksjonene var milde til moderate.

Forekomsten av anafylaksi var fortsatt sjelden under både den dobbeltblindede og den kumulative perioden. Det var uvanlig at hypersensitivitet ble rapportert. Andre reaksjoner som potensielt kunne assosieres med hypersensitivitet overfor legemidlet var mindre vanlig, f.eks. hypotensjon, urtikaria og dyspné, som forekom innen 24 timer etter infusjon med ORENCIA.

Seponering på grunn av akutte infusjonsreaksjoner forekom hos 0,3 % av pasientene som fikk abatacept og hos 0,1 % av pasientene som fikk placebo.

Bivirkninger hos pasienter med kronisk obstruktiv lungesykdom (KOLS)

I studie IV fikk 37 pasienter med KOLS intravenøs abatacept og 17 fikk placebo. KOLS-pasientene som fikk abatacept fikk bivirkninger hyppigere enn de som fikk placebo (henholdsvis 51,4 % vs. 47,1 %). Respiratoriske sykdommer forekom hyppigere hos pasientene som fikk abatacept enn hos pasientene som fikk placebo (henholdsvis 10,8 % vs. 5,9 %); disse inkluderte forverring av KOLS og dyspné. Alvorlige bivirkninger forekom hos en større prosentandel av KOLS-pasientene som fikk abatacept enn hos de som fikk placebo (5,4 % vs. 0 %), inkl. forverring av KOLS (1 av 37 pasienter [2,7 %]) og bronkitt (1 av 37 pasienter [2,7 %]).

Autoimmune prosesser

Behandling med abatacept medførte ikke økning i produksjonen av autoantistoffer, dvs. antinukleære antistoffer og dobbeltkjedet DNA antistoffer, sammenlignet med placebo.

Forekomsten av autoimmune lidelser hos pasienter behandlet med abatacept i den dobbeltblindede perioden var 8,8 (7,6, 10,1) per 100 personår med eksponering. Forekomsten hos pasienter som fikk placebo var 9,6 (7,9, 11,5) per 100 personår med eksponering. Forekomsten hos pasienter behandlet med abatacept i den kumulative perioden var 3,8 per 100 personår. De hyppigst rapporterte autoimmun-relaterte lidelsene, utenom indikasjonen som ble undersøkt, under den kumulative perioden var psoriasis, revmatoide knuter og Sjøgrens syndrom.

Immunogenitet

Antistoffer mot abataceptmolekylet ble undersøkt med ELISA-assay hos 3985 pasienter med revmatoid artritt som fikk abatacept i opptil 8 år. Ett hundre og åttisju av 3877 (4,8 %) pasienter utviklet anti-abatacept-antistoffer mens de ble behandlet. Blant pasienter som ble undersøkt for anti-abatacept-antistoffer etter seponering av abatacept (> 42 dager etter siste dose), var 103 av 1888 (5,5 %) seropositive.

Prøver med bekreftet bindingsaktivitet til CTLA-4 ble undersøkt for tilstedeværelse av nøytraliserende antistoffer. Tjueto av 48 evaluerbare pasienter viste betydelig nøytraliserende aktivitet. Den potensielle kliniske relevansen av utvikling av nøytraliserende antistoffer er ukjent.

Det var generelt ingen tilsynelatende korrelasjon mellom utvikling av antistoffer og klinisk respons eller bivirkninger. Antall pasienter som utviklet antistoffer var imidlertid for begrenset til å gjøre en endelig vurdering. Fordi analyser på immunogenitet er spesifikke for preparat, er sammenligning av antistoffdannelse med andre preparater ikke egnet.

Sikkerhetsinformasjon relatert til farmakologisk klasse

Abatacept er den første selektive kostimulatormodulatoren. Informasjon om relativ sikkerhet sammenlignet med infliksimab i en klinisk studie er oppsummert i pkt. 5.1.

Pediatrisk populasjon

Abatacept har blitt undersøkt hos pasienter med pJIA i to kliniske studier (pJIA s.c. studie og pJIA i.v. studie). Studien med pJIA s.c. inkluderte 46 pasienter i aldersgruppen 2-5 år og 173 pasienter i aldersgruppen 6-17 år. Studien med pJIA i.v. inkluderte 190 pasienter i aldersgruppen 6-17 år. I løpet av den første åpne perioden på 4 måneder var den samlede sikkerhetsprofilen hos disse 409 pasientene med pJIA tilsvarende den som ble observert i RA-populasjonen, med følgende unntak hos pasienter med pJIA:

- Vanlige bivirkninger: pyreksi
- Mindre vanlige bivirkninger: hematuri, otitt (media og ekstern).

Beskrivelse av utvalgte bivirkninger

Infeksjoner

Den vanligst rapporterte bivirkningen hos pasienter med pJIA var infeksjoner. Type infeksjoner var i overensstemmelse med de som vanligvis ses hos polikliniske pediatriske pasienter. I løpet av den første behandlingsperioden på 4 måneder med intravenøs og subkutan abatacept hos 409 pasienter med pJIA var de vanligste bivirkningene nasofaryngitt (3,7 % av pasientene) og øvre luftveisinfeksjon (2,9 % av pasientene). To alvorlige infeksjoner (varicella og sepsis) ble rapportert i løpet av de 4 første månedene med abatacept.

Infusjonsrelaterte reaksjoner

Av de 190 pasientene med pJIA som ble behandlet med intravenøs ORENCIA, seponerte én (0,5 %) pasient behandlingen på grunn av reaksjoner som ikke skyldtes infusjonen og som omfattet bronkospasmer og urtikaria. Under periode A, B og C opptrådte akutte infusjonsrelaterte reaksjoner med en frekvens på henholdsvis 4 %, 2 % og 4 % og var i overensstemmelse med de typer reaksjoner som er rapportert hos voksne.

Immunogenitet

Antistoffer mot abataceptmolekylet eller mot CTLA-4-delen av abatacept ble undersøkt med ELISA-assay hos pasienter med pJIA etter gjentatt behandling med intravenøs ORENCIA. Andelen seropositive pasienter under behandling med abatacept var 0,5 % (1/189) i løpet av periode A, 13,0 % (7/54) i løpet av periode B og 12,8 % (19/148) i løpet av periode C. For pasienter som var randomisert til placebo i periode B (og derfor seponert fra behandling i opp til 6 måneder) var andelen seropositive 40,7 % (22/54). Tilstedeværelse av anti-abatacept-antistoffer var generelt forbigående og med lav titer. Når samtidig behandling med metotreksat (MTX) ble utelatt, så det ikke ut til å være assosiert med en høyere andel av seropositive blant de som fikk placebo i periode B. Tilstedeværelsen av antistoffer var ikke assosiert med bivirkninger eller infusjonsrelaterte reaksjoner, eller med endring i effekt eller serumkonsentrasjoner av abatacept. Av de 54 pasientene som ble tatt av behandlingen med ORENCIA i opptil 6 måneder i løpet av den dobbeltblinde perioden, var det ingen som hadde en infusjonsrelatert reaksjon når behandling med ORENCIA ble gjenopptatt.

Langvarig forlengelsesfase

I løpet av forlengelsesfasen av pJIA-studiene (20 måneder i studien med pJIA s.c. og 5 år i studien med pJIA i.v.) tilsvarte sikkerhetsprofilen hos pasienter med pJIA i alderen 6-17 år den sett hos voksne pasienter. Én pasient ble diagnostisert med multippel sklerose i løpet av forlengelsesfasen av

studien med pJIA i.v. Ett tilfelle av infeksjon (abcess i lemmer) ble rapport som alvorlig bivirkning i aldersgruppen 2 til 5 år i løpet av den 20 måneder lange forlengelsesfasen av pJIA SC-studien.

Langtidsdata vedrørende sikkerhet i aldersgruppen 2 til 5 år med pJIA var begrensede. Eksisterende data viste ingen ny sikkerhetsproblematikk i denne yngre pediatriske populasjonen. I løpet av den 24 måneder lange kumulative fasen av pJIA SC-studien (4 måneders korttidsperiode pluss 20 måneders forlengelsesfase) ble infeksjoner rapportert hyppigere i aldersgruppen 2 til 5 år (87,0 %) sammenlignet med det som ble rapportert i aldersgruppen 6 til 17 år (68,2 %). Dette skyldtes for det meste ikke-alvorlige øvre luftveisinfeksjoner i aldersgruppen 2 til 5 år.

Melding av mistenkte bivirkninger

Melding av mistenkte bivirkninger etter godkjenning av legemidlet er viktig. Det gjør det mulig å overvåke forholdet mellom nytte og risiko for legemidlet kontinuerlig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Dette gjøres via [det nasjonale meldesystemet som beskrevet i Appendix V](#).

4.9 Overdosering

Doser opp til 50 mg/kg har blitt administrert uten noen tilsynelatende toksisk effekt. Ved overdosering anbefales det at pasienten overvåkes med tanke på tegn på bivirkninger og institusjonering av hensiktsmessig symptomatisk behandling.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: Immunsuppressive midler, selektive immunsuppressive midler, ATC-kode: L04AA24

Abatacept er et fusjonsprotein som består av det ekstracellulære domenet til humant cytotoxisk T-lymfocytassosiert antigen 4 (CTLA-4) bundet til en modifisert Fc-del av humant immunglobulin G1 (IgG1). Abatacept blir produsert ved rekombinant DNA-teknologi i ovarieceller fra kinesisk hamster.

Virkningsmekanisme

Abatacept modulerer selektivt et ko-stimulerende nøkkelsignal som er nødvendig for full aktivering av T-lymfocytter som uttrykker CD28. Full aktivering av T-lymfocytene krever to signaler fra antigenpresenterende celler: gjenkjenning av et spesifikt antigen av en T-cellereseptor (signal 1) og et annet, kostimulerende signal. En hovedreaksjonsvei for kostimulering involverer binding av CD80- og CD86-molekyler på overflaten av de antigenpresenterende cellene til CD28-reseptoren på T-lymfocytene (signal 2). Abatacept hemmer selektivt denne kostimulerende reaksjonsveien ved spesifikk binding til CD80 og CD86. Studier indikerer at den naive responsen til T-lymfocytter er mer påvirket av abatacept enn hukommelsesresponsen til T-lymfocytter.

Studier *in vitro* og med dyremodeller viser at abatacept modulerer T-lymfocytavhengige antistoffresponser og inflammasjon. *In vitro* reduserer abatacept aktivering av humane T-lymfocytter målt som nedsatt proliferasjon og dannelse av cytokiner. Abatacept reduserer dannelsen av antigenspesifikk TNF α , interferon- γ og interleukin-2 fra T-lymfocytter.

Farmakodynamiske effekter

Abatacept ga en doseavhengig reduksjon i serumnivå av løselig interleukin-2-reseptor, en markør for aktivering av T-lymfocytter; serum-interleukin-6, et produkt av aktiverte synoviale makrofager og fibroblastlignende synoviocytter ved revmatoid artritt; revmatoid faktor, et autoantistoff produsert av

plasmaceller; og C-reaktivt protein, en indikator for inflammasjon i akutfasen. I tillegg ble serumnivået av matriks-metalloproteinase-3, som fører til ødeleggelse av brusk og remodellering av vev, redusert. Det ble også observert reduksjon i serum-TNF α .

Klinisk effekt og sikkerhet ved revmatoid artritt hos voksne

Effekt og sikkerhet av intravenøs abatacept ble undersøkt i randomiserte, dobbeltblindede, placebokontrollerte kliniske studier hos voksne pasienter med aktiv revmatoid artritt diagnostisert i henhold til kriteriene til American College of Rheumatology (ACR). I studiene I, II, III, V og VI måtte pasientene ha minimum 12 ømme og 10 hovne ledd ved randomisering. I studie IV var det ikke nødvendig med noe bestemt antall ømme eller hovne ledd.

I studiene I, II og V ble effekt og sikkerhet av abatacept sammenlignet med placebo, undersøkt hos pasienter som hadde utilstrekkelig respons på metotreksat og som fortsatte med samme metotreksatdose. I tillegg ble sikkerhet og effekt av abatacept eller infliksimab sammenlignet med placebo undersøkt i studie V. I studie III ble effekt og sikkerhet av abatacept undersøkt hos pasienter med utilstrekkelig respons på en TNF-hemmer. TNF-hemmeren ble seponert før randomisering; andre DMARDs var tillatt. Studie IV undersøkte primært sikkerhet hos pasienter med aktiv revmatoid artritt som trengte tilleggsintervensjon til tross for at de sto på behandling med et ikke-biologisk og/eller biologisk DMARD. Pasientene fortsatte å bruke alle DMARDs som ble brukt ved inklusjon. I studie VI ble effekt og sikkerhet av abatacept vurdert hos pasienter som var metotreksat-naive og positive med hensyn til revmatoid faktor (RF) og/eller anti-syklisk citrullinert peptid 2 (anti-CCP2), og som hadde tidlig, eroderende revmatoid artritt (≤ 2 år sykdomsvarighet) og var randomisert til å få abatacept pluss metotreksat eller metotreksat pluss placebo. Studie SC-II undersøkte den relative effekten og sikkerheten av abatacept og adalimumab, begge gitt subkutant uten en intravenøs bolusdose og med MTX grunnbehandling, hos pasienter med moderat til alvorlig aktiv RA og en utilstrekkelig respons på tidligere MTX-behandling. Studie SC-III undersøkte subkutan abatacept i kombinasjon med metotreksat (MTX) eller som monoterapi, og sammenlignet med MTX som monoterapi ved induksjon av remisjon etter 12 måneders behandling, og mulig vedlikehold av legemiddelfri remisjon etter fullstendig legemiddelavbrudd. Denne studien ble utført hos voksne MTX-naive pasienter med svært aktiv tidlig revmatoid artitt (gjennomsnittlig DAS28-CRP på 5,4, gjennomsnittlig symptomvarighet under 6,7 måneder) med dårlige prognostiske faktorer for raskt progredierende sykdom (f.eks. anti-citrullinerte peptidantistoffer [ACPA+], målt ved anti-CCP2 assay, og/eller RF+, ledderosjoner ved baseline).

Pasienter i studie I ble randomisert til behandling med abatacept 2 eller 10 mg/kg eller placebo i 12 måneder. Pasienter i studiene II, III, IV og VI ble randomisert til en fast dose på tilnærmet 10 mg/kg abatacept eller placebo i 12 (studie II, IV og VI) eller 6 måneder (studie III). Abataceptdosen var 500 mg for pasientene som veide mindre enn 60 kg, 750 mg for pasientene som veide 60 til 100 kg, og 1000 mg for pasientene som veide mer enn 100 kg. Pasienter i studie V ble randomisert til denne samme faste dosen abatacept, 3 mg/kg infliksimab eller placebo i 6 måneder. Studie V fortsatte i ytterligere 6 måneder med kun abatacept- og infliksimabgruppene.

Studiene I, II, III, IV, V, VI, SC-II og SC-III inkluderte henholdsvis 339, 638, 389, 1441, 431, 509, 646 og 351 voksne pasienter.

Klinisk respons

ACR-respons

Prosentdelen av pasienter som fikk abatacept og oppnådde ACR 20, 50 og 70-respons i studie II (pasienter med utilstrekkelig respons på metotreksat), studie III (pasienter med utilstrekkelig respons på TNF-hemmer) og studie VI (metotreksat-naive pasienter) er vist i tabell 3.

Hos pasientene som fikk abatacept i studie II og III observerte man en statistisk signifikant forbedring i ACR 20-respons versus placebo etter administrasjon av den første dosen (dag 15). Denne forbedringen forble signifikant gjennom hele studien. I studie VI ble det ved 29 dager observert statistisk signifikant forbedring i ACR 20-responsen hos pasienter behandlet med abatacept pluss

metotreksat kontra pasienter behandlet med metotreksat pluss placebo, og dette vedvarte gjennom hele studien. I studie II oppnådde 43 % av pasientene som ikke hadde oppnådd ACR 20-respons etter 6 måneder en ACR 20-respons etter 12 måneder.

Tabell 3: Klinisk respons i kontrollerte studier

Prosentandel av pasientene						
	MTX-naive		Inadekvat respons på MTX		Inadekvat respons på TNF-hemmer	
	Studie VI		Studie II		Studie III	
Respons-frekvens	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
Større klinisk respons^c	27 % [‡]	12 %	14 %***	2 %	NA ^d	NA ^d
DAS28-CRP Bedring^e						
Måned 6	28 % [‡]	15 %	NA	NA	NA	NA
Måned 12	41 % [‡]	23 %	NA	NA	NA	NA

* p < 0,05, abatacept kontra placebo.

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

*** p < 0,001, abatacept kontra placebo

[†] p < 0,01, abatacept pluss MTX kontra MTX pluss placebo

[‡] p < 0,001, abatacept pluss MTX kontra MTX pluss placebo

^{††} p < 0,05, abatacept pluss MTX kontra MTX pluss placebo

^a Fast dose tilsvarende 10 mg/kg (se pkt. 4.2).

^b Samtidige DMARDs inkluderte en eller flere av de følgende: metotreksat, klorokin/hydroksyklorokin, sulfasalazin, leflunomid, azatioprin, gull og anakinra.

^c Betydelig klinisk respons er definert som oppnådd ACR 70-respons kontinuerlig gjennom en periode på 6 måneder.

^d Etter 6 måneder fikk pasientene mulighet til å gå over til en åpen studie.

^e DAS28-CRP-bedring er definert som en DAS28-CRP-score < 2,6

I den åpne forlengelsen av studiene I, II, III og VI ble det observert varig og vedvarende ACR 20, 50 og 70-respons etter henholdsvis 7 års, 5 års, 5 års og 2 års behandling med abatacept. I studie I ble ACR-responser vurdert etter 7 år hos 43 pasienter med 72 % ACR 20-respons, 58 % ACR 50-respons og 44 % ACR 70-respons. I studie II ble ACR-respons vurdert etter 5 år hos 270 pasienter med 84 %

ACR 20-respons, 61 % ACR 50-respons og 40 % ACR 70-respons. I studie III ble ACR-respons vurdert etter 5 år hos 91 pasienter med 74 % ACR 20-respons, 51 % ACR 50-respons og 23 % ACR 70-respons. I studie VI, ble ACR-respons vurdert etter 2 år hos 232 pasienter med 85 % ACR 20-respons, 74 % ACR 50-respons og 54 % ACR 70-respons.

Med bruk av andre målemetoder for sykdomsaktivitet ved revmatoid artritt som ikke inkluderte ACR-responskriterier, f.eks. morgenstivhet, så man en større forbedring med abatacept enn med placebo.

DAS28-respons

Sykdomsaktivitet ble også målt ved hjelp av Disease Activity Score 28. Det var signifikant forbedring i DAS i studiene II, III, V og VI, sammenlignet med placebo eller komparator.

I studie VI, som kun inkluderte voksne, oppnådde en signifikant høyere andel av pasientene i abatacept pluss metotreksat-gruppen (41 %) DAS28-definert (CRP) bedring (score < 2,6) kontra gruppen med metotreksat pluss placebo (23 %) ved år 1. Responsen ved år 1 i abatacept-gruppen ble opprettholdt gjennom år 2.

Pasienter som hadde oppnådd remisjon etter 2 år (DAS 28 ESR < 2,6) og etter minst 1 års behandling med abatacept i studie VI, og som var kvalifisert til å inngå i en substudie, inngikk i substudien av studie VI. I substudien ble 108 personer randomisert 1:1 på en dobbeltblindet måte til å få abatacept i doser tilnærmet 10 mg/kg (ABA 10) eller 5 mg/kg (ABA 5). Etter 1 års behandling, ble opprettholdelse av remisjon vurdert ved tilbakefall av sykdommen. Tiden til og andel pasienter med tilbakefall av sykdommen observert mellom de to gruppene var lik.

Studie V: abatacept eller infliksimab vs. placebo

En randomisert, dobbeltblindet studie ble utført for å vurdere sikkerhet og effekt av abatacept eller infliksimab sammenlignet med placebo hos pasienter med utilstrekkelig respons på metotreksat (studie V). Primært endepunkt var gjennomsnittlig endring i sykdomsaktivitet etter 6 måneder hos pasientene som fikk abatacept sammenlignet med pasientene som fikk placebo, med en påfølgende dobbeltblindet vurdering av sikkerhet og effekt av abatacept og infliksimab etter 12 måneder. I den placebokontrollerte fasen av studien ble det etter seks måneder observert en større forbedring ($p < 0,001$) med abatacept og infliksimab enn med placebo. Resultatene fra abatacept- og infliksimabgruppene var tilsvarende. ACR-responsen i studie V samsvarte med DAS28-score. Ytterligere forbedring ble observert etter 12 måneder med abatacept. Ved 6 måneder var insidensen av infeksjoner rapportert som bivirkninger 48,1 % (75), 52,1 % (86) og 51,8 % (57), og insidensen av infeksjoner rapportert som alvorlige bivirkninger var 1,3 % (2), 4,2 % (7) og 2,7 % (3) for henholdsvis abatacept-, infliksimab- og placebogruppen. Ved 12 måneder var insidensen av infeksjoner rapportert som bivirkninger 59,6 % (93) og 68,5 % (113), og insidensen av infeksjoner rapportert som alvorlige bivirkninger var 1,9 % (3) og 8,5 % (14) for henholdsvis abatacept- og infliksimabgruppen. Den åpne perioden av studien ga grunnlag for en vurdering av abatacepts evne til å opprettholde effekten hos testpersoner som opprinnelig var randomisert til abatacept og effektresponsen til de testpersonene som ble overført til abatacept etter behandling med infliksimab. Reduksjonen fra baseline i gjennomsnittlig DAS28-score ved dag 365 (-3,06) ble opprettholdt gjennom dag 729 (-3,34) hos de pasientene som fortsatte med abatacept. Hos de pasientene som i utgangspunktet fikk infliksimab og så ble overført til abatacept, var reduksjonen i gjennomsnittlig DAS28-score fra baseline 3,29 på dag 729 og 2,48 på dag 365.

Studie SC-II: abatacept vs. adalimumab

En randomisert, enkelt(utprøver)-blindet, “non-inferiority”-studie ble utført for å vurdere sikkerhet og effekt av abatacept gitt subkutan (s.c.) ukentlig uten en abatacept intravenøs (i.v.) bolusdose, sammenlignet med adalimumab gitt subkutan annenhver uke, begge med MTX grunnbehandling, hos pasienter med utilstrekkelig respons på metotreksat (studie SC-II). Det primære endepunktet viste “non-inferiority” (forhåndsdefinert margin på 12 %) av ACR 20-respons etter 12 måneders behandling, 64,8 % (206/318) for subkutan abataceptgruppe og 63,4 % (208/328) for subkutan adalimumabgruppe. Behandlingsforskjellen var 1,8 % [95 % konfidensintervall (KI): -5,6, 9,2], med sammenlignbare responser gjennom hele 24 måneders perioden. De respektive verdiene for ACR 20

ved 24 måneder var 59,7 % (190/318) for subkutan abataceptgruppe og 60,1 % (197/328) for subkutan adalimumabgruppe. De respektive verdiene for ACR 50 og ACR 70 ved 12 måneder og 24 måneder var konsistente og like for abatacept og adalimumab. De justerte gjennomsnittlige endringene (standardfeil; SE) fra "baseline" i DAS28-CRP var -2,35 (SE 0,08) [95 % KI: -2,51, -2,19] og -2,33 (SE 0,08) [95 % KI: -2,50, -2,17] i henholdsvis subkutan abataceptgruppe og adalimumabgruppe ved 24 måneder, med lignende endring over tid. Ved 24 måneder oppnådde 50,6 % (127/251) [95 % KI: 44,4, 56,8] av pasientene i abataceptgruppen og 53,3 % (130/244) [95 % KI: 47,0, 59,5] av pasientene i adalimumabgruppen DAS 28 < 2,6. Forbedring fra "baseline" målt med HAQ-DI ved 24 måneder og over tid var også lik for subkutan abatacept og subkutan adalimumab.

Vurderinger av sikkerhet og strukturelle skader ble utført ved 1 og 2 år. Den generelle sikkerhetsprofilen med hensyn til bivirkninger var lik for de to gruppene gjennom 24 måneders perioden. Etter 24 måneder var bivirkninger rapportert hos henholdsvis 41,5 % (132/318) og 50 % (164/328) av pasientene som fikk behandling med abatacept og adalimumab. Alvorlige bivirkninger ble rapportert hos henholdsvis 3,5 % (11/318) og 6,1 % (20/328) i de to gruppene. Ved 24 måneder hadde 20,8 % (66/318) av pasientene i abataceptgruppen og 25,3 % (83/328) i adalimumabgruppen seponert behandlingen.

I SC-II ble alvorlige infeksjoner rapportert hos 3,8 % (12/318) av pasientene som fikk behandling med abatacept subkutan ukentlig, hvorav ingen førte til seponering, og hos 5,8 % (19/328) av pasientene behandlet med adalimumab subkutan annenhver uke, noe som førte til 9 seponeringer i løpet av 24 måneders perioden.

Hyppigheten av lokale reaksjoner på administrasjonsstedet 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 subkutan abatacept og subkutan adalimumab. I løpet av studieperioden på 2 år rapporterte 3,8 % (12/318) og 1,5 % (5/328) av pasientene, behandlet med henholdsvis subkutan abatacept og subkutan adalimumab, om autoimmune sykdommer med mild til moderat alvorlighetsgrad (f.eks. psoriasis, Raynauds fenomen, erythema nodosum).

Studie SC-III: Induksjon av remisjon hos metotreksat-naive RA pasienter

En randomisert og dobbeltblindet studie vurderte subkutan abatacept i kombinasjon med metotreksat (abatacept+MTX), subkutan abatacept som monoterapi eller metotreksat som monoterapi (MTX-gruppen) ved induksjon av remisjon etter 12 måneders behandling, og vedlikehold av legemiddelfri remisjon etter fullstendig legemiddelavbrudd. Studien inkluderte MTX-naive voksne pasienter med svært aktiv tidlig revmatoid artritt med dårlige prognostiske faktorer. Fullstendig legemiddelavbrudd førte til tap av remisjon (tilbakefall av sykdomsaktivitet) i alle tre behandlingsarmer (abatacept med metotreksat, abatacept eller metotreksat alene) hos et flertall av pasientene (tabell 4).

Tabell 4: Remisjonsrater ved avslutning av legemiddelbehandling og ved seponeringsfaser i studie SC-III

Antall pasienter	Abatacept s.c. + MTX n = 119	MTX n = 116	Abatacept s.c. n = 116
Andel randomiserte pasienter med induksjon av remisjon etter 12 måneders behandling			
DAS28-remisjon ^a	60,9 %	45,2 %	42,5 %
Odds ratio (95 % KI) vs. MTX	2,01 (1,18, 3,43)	NA	0,92 (0,55, 1,57)
P-verdi	0,010	NA	NA
SDAI klinisk remisjon ^b	42,0 %	25,0 %	29,3 %
Estimat av forskjell (95 % KI) vs. MTX	17,02 (4,30, 29,73)	NA	4,31 (-7,98, 16,61)
Boolean klinisk remisjon	37,0 %	22,4 %	26,7 %
Estimat av forskjell (95 % KI) vs. MTX	14,56 (2,19, 26,94)	NA	4,31 (-7,62, 16,24)
Andel randomiserte pasienter i remisjon etter 12 måneder og 18 måneder (6 måneders fullstendig legemiddelavbrudd)			
DAS28-remisjon ^a	14,8 %	7,8 %	12,4 %
Odds ratio (95 % KI) vs. MTX	2,51 (1,02, 6,18)	NA	2,04 (0,81, 5,14)
P-verdi	0,045	NA	NA

^a DAS28-definert remisjon (DAS28-CRP < 2,6)

^b SDAI-kriterium (SDAI ≤ 3,3)

I SC-III er bivirkningsprofilene til alle tre behandlingsgrupper (abatacept+MTX, abatacept monoterapi, MTX-gruppen) generelt like. I løpet av behandlingsperioden på 12 måneder ble bivirkninger rapportert hos henholdsvis 44,5 % (53/119), 41,4 % (48/116) og 44,0 % (51/116) og alvorlige bivirkninger ble rapportert hos henholdsvis 2,5 % (3/119), 2,6 % (3/116) og 0,9 % (1/116) av pasientene i de tre behandlingsgruppene. Alvorlige infeksjoner ble rapportert hos 0,8 % (1/119), 3,4 % (4/116) og 0 % (0/116) pasienter.

Radiografisk respons

Strukturelle leddskader ble undersøkt radiografisk i løpet av en to-årsperiode i studie II og VI. Resultatene ble målt med Genant-modifisert *total Sharp score* (TSS) og dens komponenter: score for erosjoner og score for leddspalteavsmaling (*joint space narrowing* (JSN)).

I studie II var gjennomsnittlig TSS ved baseline 31,7 hos pasientene som fikk abatacept, og 33,4 hos pasientene som fikk placebo. Abatacept/metotreksat reduserte progresjonsraten for strukturelle skader sammenlignet med placebo/metotreksat etter 12 måneders behandling som vist i tabell 5. Progresjonsraten for strukturelle skader i år 2 var signifikant lavere enn i år 1 for pasienter randomisert til abatacept ($p < 0,0001$). Testpersoner som gikk inn i forlengelsesperioden etter 1 år med dobbeltblind-behandling, mottok alle behandling med abatacept og radiografisk progresjon ble undersøkt gjennom år 5. Data ble analysert i en observasjonsanalyse, ved hjelp av gjennomsnittlig endring i total score fra forrige årlige konsultasjon. Gjennomsnittlig endring 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 endringen var 0,26 og 0,29 ($n = 233, 114$) fra år 4 til år 5 for pasienter som opprinnelig var randomisert til henholdsvis abatacept pluss MTX og placebo pluss MTX.

Tabell 5: Gjennomsnittlig radiografisk endring i løpet av 12 måneder i studie II

Parameter	Abatacept/MTX n = 391	Placebo/MTX n = 195	P-verdi ^a
Total Sharp score	1,21	2,32	0,012
Erosjonsscore	0,63	1,14	0,029
JSN score	0,58	1,18	0,009

^a Basert på ikke-parametrisk analyse.

I studie VI var gjennomsnittlig endring i TSS ved 12 måneder signifikant lavere hos pasienter behandlet med abatacept pluss metotreksat, sammenlignet med pasienter behandlet med metotreksat pluss placebo. Ved 12 måneder hadde 61 % (148/242) av pasientene behandlet med abatacept pluss metotreksat og 53 % (128/242) av pasientene behandlet med metotreksat pluss placebo ingen progresjon (TSS ≤ 0). Progresjonen av strukturell skade var lavere hos pasienter som fikk behandling med abatacept pluss metotreksat (i 24 måneder), sammenlignet med pasienter som i utgangspunktet fikk metotreksat pluss placebo (i 12 måneder) og som ble overført til abatacept pluss metotreksat de neste 12. Blant pasientene som ble med i den åpne 12-månedersperioden, hadde 59 % (125/213) av pasientene som fikk kontinuerlig behandling med abatacept pluss metotreksat og 48 % (92/192) av pasientene som i utgangspunktet fikk metotreksat og gikk over til kombinasjon med abatacept, ingen progresjon.

I studie SC-III ble strukturelle leddskader vurdert ved MR. Abatacept+MTX-gruppen hadde mindre progresjon av strukturell skade sammenlignet med MTX-gruppen, som vist ved gjennomsnittlig behandlingsforskjell i abatacept+MTX-gruppen sammenlignet med MTX-gruppen (tabell 6).

Tabell 6: Strukturell og inflammatorisk MR-vurdering i studie SC-III

Gjennomsnittlig behandlingsforskjell mellom subkutan abatacept + MTX vs. MTX etter 12 måneder (95 % KI)*

MR erosjonsscore	-1,22 (-2,20, -0,25)
MR osteitis/benødem-score	-1,43 (-2,68, -0,18)
MR synovitisscore	-1,60 (-2,42, -0,78)

* n = 119 for subkutan abatacept + MTX; n = 116 for MTX

Respons på fysisk funksjon

Forbedring i fysisk funksjon ble målt ved hjelp av Health Assessment Questionnaire Disability Index (HAQ-DI) i studiene II, III, IV, V og VI, og med modifisert HAQ-DI i studie I. Resultatene fra studie II, III og VI er vist i tabell 7.

Tabell 7: Forbedring i fysisk funksjon i kontrollerte studier

HAQ ^c uførhetsindeks	Metotreksat-naiv		Inadekvat respons på metotreksat		Inadekvat respons på TNF-hemmer	
	Studie VI		Studie II		Studie III	
	Abatacept ^a +MTX	Placebo +MTX	Abatacept ^a +MTX	Placebo +MTX	Abatacept ^a +DMARDs ^b	Placebo +DMARDs ^b
Baseline (gjennomsnitt)	1,7 (n = 254)	1,7 (n = 251)	1,69 (n = 422)	1,69 (n = 212)	1,83 (n = 249)	1,82 (n = 130)
Gj.snittlig forbedring fra baseline						
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 av pasienter med klinisk meningsfull forbedring ^d						
Måned 6	72 % [†]	63 %	61 %***	45 %	47 %***	23 %
Måned 12	72 % [†]	62 %	64 %***	39 %	NA ^e	NA ^e

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

[†] p < 0,05, abatacept pluss MTX kontra MTX pluss placebo

^a Fast dose tilsvarende 10 mg/kg (se pkt. 4.2).

^b Samtidige DMARDs inkluderte ett eller flere av de følgende: metotreksat, klorokin/hydroksyklorokin, sulfasalazin, leflunomid, azatioprin, gull og anakinra.

^c *Health Assessment Questionnaire*; 0 = best, 3 = dårligst; 20 spørsmål; 8 kategorier: påkledding og stell, stå opp, måltider, spasing, hygiene, rekkevidde, grep og aktivitet.

^d Reduksjon i HAQ-DI på ≥ 0,3 enheter fra baseline.

^e Etter 6 måneder fikk pasientene mulighet til å gå inn i den åpne studien.

I studie II opprettholdt 88 % av pasientene med klinisk relevant forbedring etter 12 måneder denne responsen etter 18 måneder, og 85 % opprettholdt responsen etter 24 måneder. I de åpne fasene av studie I, II, III og IV, vedvarte forbedringen i fysisk funksjon i henholdsvis 7 år, 5 år, 5 år og 2 år.

I studie SC-III var andelen personer med en HAQ-respons, som mål på klinisk meningsfull forbedring i fysisk funksjon (reduksjon fra baseline i HAQ-D1 score på > 0,3), større for abatacept+MTX-gruppen sammenlignet med MTX-gruppen etter 12 måneder (henholdsvis 65,5 % vs. 44,0 %, behandlingsforskjell vs. MTX-gruppen på 21,6 % [95 % KI: 8,3, 34,9]).

Helserelaterte utfall og livskvalitet

Helserelatert livskvalitet ble undersøkt ved hjelp av spørreskjemaet SF-36 etter 6 måneder i studiene I, II og III, og etter 12 måneder i studie I og II. I disse studiene observerte man en klinisk og statistisk signifikant forbedring av alle 8 dimensjoner i SF-36 (4 fysiske dimensjoner: fysisk funksjon, fysisk rollefunksjon, smerte, generell helse; og 4 mentale dimensjoner: vitalitet, sosial funksjon, emosjonell rollefunksjon, mental helse), og i samlet komponentscore for fysisk livskvalitet (*Physical Component Summary*, PCS) og for mental livskvalitet (*Mental Component Summary*, MCS) i abataceptgruppen sammenlignet med placebogruppen. I studie VI ble forbedring observert etter 12 måneder i gruppen med abatacept pluss metotreksat sammenlignet med gruppen med metotreksat pluss placebo i både PCS og MCS, og ble opprettholdt gjennom 2 år.

Studie VII: Sikkerheten til abatacept hos pasienter med eller uten utvasking av tidligere brukt TNF-hemmer.

En åpen studie med abatacept i kombinasjon med ikke-biologiske DMARDs ble utført på pasienter med aktiv RA som hadde inadekvat respons på tidligere (utvasking i minst 2 måneder; n = 449) eller gjeldende (ingen utvaskingperiode; n = 597) behandling med TNF-hemmer (studie VII). Det primære utfallet, forekomsten av AE, SAE og opphør som følge av AE under 6 måneders behandling, var omtrent som hos pasienter som var tidligere og nåværende brukere av TNF-hemmer ved registrering, i likhet med hyppigheten av alvorlige infeksjoner.

Klinisk effekt og sikkerhet ved psoriasisartritt hos voksne

Effekt og sikkerhet av abatacept ble undersøkt i to randomiserte, dobbeltblindede, placebokontrollerte kliniske studier (studie PsA-I og PsA-II) hos voksne pasienter på 18 år eller eldre. Pasientene hadde aktiv PsA (≥ 3 hovne ledd og ≥ 3 ømme ledd) til tross for tidligere behandling med DMARDs og hadde én kvalifiserende psoriatisk hudlesjon på minst 2 cm i diameter.

I PsA-I-studien fikk 170 pasienter placebo eller abatacept intravenøst på dag 1, 15, 29, og deretter hver 28. dag på en dobbeltblindet måte i 24 uker, etterfulgt av åpen behandling med 10 mg/kg intravenøs abatacept hver 28. dag. Pasientene ble randomisert til å få placebo eller abatacept på 3 mg/kg, 10 mg/kg eller to doser på 30 mg/kg, etterfulgt av 10 mg/kg uten stopp i 24 uker, og deretter åpen behandling med 10 mg/kg intravenøs abatacept hver måned. Pasientene kunne få samtidig behandling med stabile doser metotreksat, lave doser kortikosteroider (tilsvarende ≤ 10 mg prednison) og/eller NSAIDs i løpet av studien.

I PsA-II-studien ble 424 pasienter randomisert 1:1 på en dobbeltblindet måte til å få ukentlige doser med subkutan placebo eller 125 mg abatacept uten en bolusdose i 24 uker, etterfulgt av åpen behandling med 125 mg subkutan abatacept ukentlig. Pasientene kunne få samtidig behandling med stabile doser metotreksat, sulfasalazin, leflunomid, hydroksyklorokin, lave doser kortikosteroider (tilsvarende ≤ 10 mg prednison) og/eller NSAIDs i løpet av studien. Pasienter som ikke oppnådde minst 20 % forbedring fra baseline i antall hovne og ømme ledd innen uke 16, ble flyttet til åpen behandling med 125 mg subkutan abatacept ukentlig.

Det primære endepunktet for både PsA-I og PsA-II var andel pasienter med ACR 20-respons i uke 24 (dag 169).

Klinisk respons

Tegn og symptomer

Prosentandelen av pasienter som oppnådde ACR 20-, 50- eller 70-respons på den anbefalte abatacept-dosen i studiene PsA-I (10 mg/kg intravenøst) og PsA-II (125 mg subkutan) er vist under i tabell 8.

Tabell 8: Andel pasienter med ACR-respons i uke 24 i studiene PsA-I og PsA-II

	PsA-I ^a			PsA-II ^{b,c}		
	Abatacept 10 mg/kg i.v. N = 40	Placebo N = 42	Estimat av forskjell (95 % KI)	Abatacept 125 mg s.c. N = 213	Placebo N = 211	Estimat av forskjell (95 % KI)
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-verdier ikke vurdert for ACR 50 og ACR 70.

^a 37 % av pasientene er tidligere behandlet med TNF-hemmer.

^b 61 % av pasientene er tidligere behandlet med TNF-hemmer.

^c Pasienter med mindre enn 20 % forbedring av antall hovne eller ømme ledd i uke 16, oppfylte stoppkriterier og ble ansett som ikke-responderende.

En signifikant større andel pasienter oppnådde en ACR 20-respons etter behandling med abatacept 10 mg/kg intravenøst i PsA-I eller 125 mg subkutan i PsA-II, sammenlignet med placebo, i uke 24 i den samlede studiepopulasjon. Høyere ACR 20-respons ble observert for abatacept vs. placebo uansett tidligere behandling med TNF-hemmer i begge studier. I den mindre studien PsA-I, var ACR 20-responser for 10 mg/kg intravenøs abatacept vs. placebo hos pasienter uten tidligere TNF-hemmerbehandling henholdsvis 55,6 % vs. 20,0 %, og for pasienter tidligere behandlet med TNF-hemmer henholdsvis 30,8 % vs. 16,7 %. I studie PsA-II var ACR 20-responser med 125 mg subkutan abatacept vs. placebo hos pasienter uten tidligere TNF-hemmerbehandling henholdsvis 44,0 % vs. 22,2 % (21,9 [8,3, 35,6], estimat av forskjell [95 % KI]), og for pasienter tidligere behandlet med TNF-hemmer henholdsvis 36,4 % vs. 22,3 % (14,0 [3,3, 24,8], estimat av forskjell [95 % KI]).

Høyere ACR 20-responser i studie PsA-II ble sett ved 125 mg subkutan abatacept vs. placebo, uavhengig av samtidig ikke-biologisk DMARD-behandling. ACR 20-respons ved 125 mg subkutan abatacept vs. placebo hos pasienter som ikke brukte ikke-biologiske DMARDs var henholdsvis 27,3 % vs. 12,1 % (15,15 [1,83, 28,47], estimat av forskjell [95 % KI]), og hos pasienter som hadde brukt ikke-biologiske DMARDs henholdsvis 44,9 % vs. 26,9 % (18,00 [7,20, 28,81], estimat av forskjell [95 % KI]). Klinisk respons ble opprettholdt eller fortsatte å forbedres i opptil ett år i studiene PsA-I og PsA-II.

Strukturell respons

I PsA-II-studien var andelen av radiografiske ikke-progressorer (≤ 0 endring fra baseline) totalt PsA-modifisert SHS på røntgen i uke 24, større med 125 mg subkutan abatacept (42,7 %) enn placebo (32,7 %) (10,0 [1,0, 19,1], estimat av forskjell [95 % KI]).

Fysisk funksjonsrespons

I PsA-I-studien var andelen av pasienter med $\geq 0,30$ reduksjon fra baseline på HAQ-DI-skalaen 45,0 % for intravenøs abatacept vs. 19,0 % for placebo (26,1 [6,8, 45,5], estimat av forskjell [95 % KI]) i uke 24. I PsA-II-studien var andelen av pasienter med minst $\geq 0,35$ reduksjon fra baseline på HAQ-DI 31,0 % med abatacept vs. 23,7 % med placebo (7,2 [-1,1, 15,6], estimat av forskjell [95 % KI]). Forbedring i HAQ-DI-verdier ble opprettholdt eller forbedret i opptil 1 år ved fortsatt abatacept-behandling i både PsA-I- og PsA-II-studien.

Ingen signifikante forandringer i PASI-verdier for abatacept-behandling ble sett i løpet av den 24-ukers dobbeltblindede perioden. Pasienter som deltok i de to PsA-studiene hadde mild til moderat psoriasis med median PASI-verdier på 8,6 i PsA-I og 4,5 i PsA-II. I PsA-I-studien var andelen av pasienter som oppnådde PASI 50-respons 28,6 % med abatacept vs. 14,3 % med placebo (14,3 [-15,3,

43,9], estimat av forskjell [95 % KI]), og andelen av pasienter som oppnådde PASI 75-respons var 14,3 % med abatacept vs. 4,8 % med placebo (9,5 [-13,0, 32,0], estimat av forskjell [95 % KI]). I PsA-II-studien var andelen av pasienter som oppnådde PASI 50-respons 26,7 % med abatacept vs. 19,6 % med placebo (7,3 [-2,2, 16,7], estimat av forskjell [95 % KI]), og andelen av pasienter som oppnådde PASI 75-respons var 16,4 % med abatacept vs. 10,1 % med placebo (6,4 [-1,3, 14,1], estimat av forskjell [95 % KI]).

Pediatriiske pasienter med polyartikulær juvenil idiopatisk artritt

Barn og ungdom i alderen 6 til 17 år med moderat til alvorlig aktiv pJIA og utilstrekkelig respons på eller intoleranse overfor minst en DMARD, som kan ha innbefattet biologiske legemidler, ble inkludert. Sikkerhet og effekt av intravenøs abatacept ble evaluert i en tre-delt studie. Periode A var en 4 måneders åpen, innledende studie designet for å indusere en ACR Pedi 30-respons. Pasienter som oppnådde minst en ACR Pedi 30-respons ved slutten av periode A ble randomisert i en dobbeltblind seponeringsfase (periode B) og fikk enten abatacept eller placebo i 6 måneder eller til pJIA-sykdommen blusset opp som definert i studien. Alle pasienter som fullførte eller hadde en episode med oppblussing i løpet av periode B eller var ikke-responsere i Periode A fikk tilbud om å fortsette i periode C med mindre de hadde seponert av sikkerhetsgrunner. Periode C var en åpen forlengelsesfase der man så på langtidssikkerhet og -effekt.

I periode A fikk alle pasientene en abatacept-dose på 10 mg/kg på dag 1, 15, 29, 57 og 85 og ble vurdert på dag 113. I løpet av periode A fikk 74 % av pasientene metotreksat (gjennomsnittlig dose ved studiestart var 13,2 mg/m²/uke), det vil si at 26 % av pasientene fikk abatacept som monoterapi i periode A. Av de 190 pasientene som deltok i studien hadde 57 (30 %) tidligere fått behandling med TNF-hemmer.

ACR Pedi 30-responsere ved slutten av periode A ble randomisert til å få enten abatacept eller placebo i 6 måneder eller til JIA blusset opp i periode B, den dobbeltblinde seponeringsfasen.

Oppblussing ble definert som:

- ≥ 30 % forverring i minst 3 av de 6 polyartikulære pJIA-kjernevariablene
- ≥ 30 % forbedring i ikke flere enn 1 av de 6 polyartikulære pJIA-kjernevariablene
- ≥ 2 cm (mulig opptil 10 cm) forverring må ha blitt påvist hvis Physician eller Parent Global Assessment ble brukt til å definere oppblussing
- Forverring i ≥ 2 ledd må ha blitt påvist hvis antall aktive ledd eller ledd med begrenset bevegelsesfrihet ble brukt til å definere oppblussing

Pasientene som ble med i studien hadde en gjennomsnittsalder på 12,4 år og en gjennomsnittlig sykdomsvarighet på 4,4 år. De hadde en aktiv sykdom, med gjennomsnittlig 16 aktive ledd og 16 ledd med nedsatt bevegelse ved baseline, forhøyede nivåer av C-reaktivt protein (CRP) (gjennomsnittlig 3,2 mg/dl) og erytrocytt-sedimentering (ESRs) (gjennomsnittlig 32 mm/time). Undergruppene av pJIA ved sykdomsstart var: oligoartikulær (16 %), polyartikulær (64 %; 20 % av totalen hadde positiv revmatoid faktor) og systemisk (20 %).

Av de 190 pasientene som ble inkludert fullførte 170 periode A, 65 % (123/190) nådde en ACR Pedi 30-respons og 122 ble randomisert til periode B. Responsen var lik i alle undergruppene av pJIA som ble undersøkt og for pasienter med eller uten behandling med metotreksat. Av de 133 (70 %) pasientene som ikke hadde fått behandling med TNF-hemmer tidligere, fikk 101 (76 %) minst en ACR Pedi 30-respons. Av de 57 pasientene som hadde fått behandling med TNF-hemmer tidligere fikk 22 (39 %) minst en ACR Pedi 30-respons.

I løpet av periode B var tid til oppblussing av sykdommen signifikant kortere for de pasientene som var randomisert til placebo enn for de som var randomisert til abatacept (primært endepunkt, $p = 0,0002$; log-rank test). Det var signifikant flere pasienter i placebogruppen som fikk oppblussing i løpet av periode B (33/62; 53 %) sammenlignet med de som fortsatte behandling med abatacept (12/60; 20 %; chi-kvadrat $p < 0,001$). Risiko for oppblussing av sykdommen hos pasienter som

fortsatte på abatacept var mindre enn 1/3 av risikoen hos placebo-behandlede pasienter (estimat for hazard ratio = 0,31; 95 % KI 0,16, 0,59).

De fleste pasienter randomisert til periode B (58/60 som fikk abatacept i periode B; 59/62 som fikk placebo i periode B) og 36 av de 47 ikke-responderne i periode A fortsatte inn i Periode C (n = 153 pasienter totalt).

Responsraten ved slutten av periode A, ved slutten av periode B og etter 5 års eksponering i periode C er oppsummert i tabell 9:

Tabell 9: Andel (%) pasienter med polyartikulær JIA med ACR-respons eller ikke-aktiv sykdom

	Slutten av periode A (dag 113)	Slutten av periode B ^a (dag 169)		Periode C ^b (dag 1765)		
	Abatacept	Abatacept	Placebo	Abatacept-gruppe i periode B	Placebo-gruppe i periode B	Ikke-responder 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
ACR70	28	55	31	79	63	54
ACR90	13	41	15	67	40	39
Ikke-aktiv sykdom	Ikke vurdert	31	10	52	33	31

^a Dag 169 "Last Observation Carried Forward" (LOCF) for pasienter behandlet i Periode C

^b Som observert

Deltagerne i periode C ved dag 1765 omfattet 33 av de 58 som fikk abatacept i periode B, 30 av de 59 som fikk placebo i periode B placebo og 13 av de 36 ikke-responderne fra periode A. Median varighet av abatacept-behandling i periode C var 1815 dager (range 57-2415 dager, nesten 61 måneder). 102 (67 %) av pasientene hadde fått minst 1080 dager (~ 36 måneder) med abatacept-behandling i periode C. Alle pasientene hadde tidligere fått minst 4 måneders åpen behandling med abatacept i periode A.

Abatacept hos pasienter med pJIA har også blitt undersøkt med en subkutan formulering hos barn og ungdom i alderen 2 til 17 år med moderat til alvorlig aktiv pJIA og utilstrekkelig respons på eller intoleranse overfor minst én DMARD, som kan ha innbefattet biologiske legemidler. Sikkerhet og effekt av abatacept i den pågående s.c.-studien var konsistente med resultatene som ble sett med abatacept i i.v.-studien (se pkt. 5.1 av preparatomtalen til ORENCIA injeksjonsvæske, oppløsning i ferdigfylt sprøyte for komplett studiebeskrivelse og resultater).

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Revmatoid artitt hos voksne

Etter gjentatte intravenøse infusjoner (dag 1, 15, 30, og deretter hver 4. uke) viste farmakokinetikken til abatacept hos pasienter med revmatoid artitt en doseproporsjonal økning i C_{max} og AUC i doseområdet 2 mg/kg til 10 mg/kg. Ved dosen 10 mg/kg var gjennomsnittlig halveringstid 13,1 dager, og varierte fra 8 til 25 dager. Gjennomsnittlig distribusjonsvolum (V_{ss}) var 0,07 l/kg og varierte fra 0,02 til 0,13 l/kg. Systemisk clearance var ca. 0,22 ml/time/kg. Gjennomsnittlig minimumskonsentrasjon ved steady-state var ca. 25 mikrog/ml, og gjennomsnittlig C_{max} -konsentrasjon var ca. 290 mikrog/ml. Det forekom ingen systemisk akkumulering av abatacept ved kontinuerlig, gjentatt behandling med 10 mg/kg gitt med månedlige intervaller til pasienter med revmatoid artitt.

Populasjonsfarmakokinetiske analyser avslørte en tendens mot høyere clearance av abatacept med økende kroppsvekt. Alder og kjønn (korrigert for kroppsvekt) påvirket ikke clearance. Metotreksat, NSAIDs, kortikosteroider og TNF-hemmere så ikke ut til å påvirke clearance av abatacept. Det er ikke utført studier for å undersøke effekten av nedsatt nyre- eller leverfunksjon på farmakokinetikken til abatacept.

Psoriasisartritt hos voksne

I PsA-I ble pasienter randomisert til behandling med intravenøs placebo eller abatacept på 3 mg/kg (3/3 mg/kg), 10 mg/kg (10/10 mg/kg) eller to doser med 30 mg/kg, etterfulgt av 10 mg/kg (30/10 mg/kg), på dag 1, 15, 29, og deretter hver 28. dag. I denne studien var konsentrasjonen av abatacept ved steady-state doserelatert. Det geometriske gjennomsnittet (CV %) $C_{\min}$ på 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-regimet.

I PsA-II-studien, etter ukentlig subkutan administrasjon av abatacept på 125 mg, ble steady-state for abatacept oppnådd på dag 57 med det geometriske gjennomsnittet (CV %) $C_{\min}$ fra 22,3 (54,2 %) til 25,6 (47,7 %) mikrog/ml på henholdsvis dag 57 til 169.

I overenstemmelse med resultater observert tidligere for RA pasienter, har populasjonsfarmakokinetiske analyser for abatacept hos PsA-pasienter funnet en tendens mot høyere clearance (l/t) av abatacept med økende kroppsvekt.

Pediatrik populasjon

Populasjonsfarmakokinetiske analyser av data for serumkonsentrasjonen av abatacept etter intravenøs administrasjon av 10 mg/kg til pasienter mellom 6 og 17 år med pJIA viste at estimert clearance av abatacept, etter normalisering for baseline kroppsvekt, var høyere hos pJIA-pasienter (0,4 ml/time/kg for et barn som veide 40 kg) enn hos voksne pasienter med revmatoid artritt. Typiske estimater for distribusjonsvolum og eliminasjonshalveringstid var henholdsvis 0,12 l/kg og 11,4 dager for et barn som veide 40 kg. Som en følge av høyere clearance og distribusjonsvolum justert for kroppsvekt hos pJIA-pasienter, var den antatte og observerte systemiske eksponeringen for abatacept lavere enn den som ble observert i voksne pasienter. De observerte gjennomsnittlige (range) topp- og bunnkonsentrasjonene var henholdsvis 204 (66 til 595) mikrog/ml og 10,6 (0,15 til 44,2) mikrog/ml for pasienter som veide under 40 kg, og 229 (58 til 700) mikrog/ml og 13,1 (0,34 til 44,6) mikrog/ml for pasienter som veide 40 kg eller mer.

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

Det ble ikke observert mutagene eller klastogene effekter av abatacept i en serie *in vitro*-studier. I en karsinogenitetsstudie med mus økte forekomsten av maligne lymfomer og brystkjerteltumorer (hos hunner). Den økte forekomsten av lymfomer og brystkjerteltumorer som er sett hos mus som har fått abatacept kan skyldes redusert kontroll av henholdsvis murint leukemivirus og brystkjertelvirus hos mus sammen med langvarig immunmodulering. I en ett-års toksisitetsstudie med cynomolgusaper ble abatacept ikke assosiert med signifikant toksisitet. Reversible farmakologiske effekter var en minimal, forbigående reduksjon i serum IgG og minimal til alvorlig lymfoid forringelse av germinale sentre i milt og/eller lymfeknuter. Det ble ikke observert tegn på preneoplastiske, morfologiske endringer til tross for tilstedeværelse av et virus, lymfokryptovirus, som er kjent for å forårsake slike skader i aper med nedsatt immunforsvar innen tidsrammene til denne studien. Relevansen av disse funnene for klinisk bruk av abatacept er ukjent.

Hos rotter hadde abatacept ingen uønskede effekter på fertilitet hos hanner eller hunner. Studier på embryo/fosterutvikling er gjennomført med mus, rotter og kaniner i doser opptil 20 til 30 ganger en human dose på 10 mg/kg. Ingen bivirkninger ble sett hos avkommet. Hos rotter og kaniner var abatacepteksposeringen opptil 29 ganger en human eksponering på 10 mg/kg basert på AUC. Abatacept krysset placenta hos rotter og kaniner. I en studie av pre-og postnatal utvikling etter administrering av abatacept til rotter observerte man ingen uønskede effekter hos avkom av mødre som hadde fått abatacept i doser opptil 45 mg/kg, noe som tilsvarer 3 ganger en human eksponering på 10 mg/kg basert på AUC. Ved doser på 200 mg/kg, som tilsvarer 11 ganger en human eksponering på 10 mg/kg basert på AUC, så man begrensede endringer i immunfunksjon (9 ganger økning i gjennomsnittlig T-celleavhengig antistoffrespons hos hunner og betennelse i skjoldbruskkjertelen til 1 hunn av totalt 10 hannvalper og 10 hunnvalper som ble evaluert ved denne dosen).

Ikke-kliniske studier relevant for bruk i pediatrik populasjon

Studier med rotter eksponert for abatacept har vist abnormaliteter i immunsystemet inkludert en lav insidens av infeksjoner som fører til død (juvenile rotter). I tillegg ble det ofte sett inflammasjon av thyreoidea og pankreas i både juvenile og voksne rotter som ble eksponert for abatacept. Juvenile rotter så ut til å være mer sensitive for lymfocytisk inflammasjon i thyreoidea. Studier i voksne mus og aper har ikke vist lignende funn. Det er sannsynlig at den økte følsomheten for opportunistiske infeksjoner sett hos juvenile rotter er assosiert med eksponering for abatacept før utvikling av hukommelsesresponser. Relevansen av disse resultatene for mennesker er ikke kjent.

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Hjelpetoffer

Maltose
Natriumdihydrogenfosfatmonohydrat
Natriumklorid

6.2 Uforlikeligheter

Dette legemidlet skal ikke blandes med andre legemidler da det ikke er gjort studier på uforlikelighet. ORENCIA skal ikke infunderes samtidig i samme intravenøse slange som andre legemidler.

ORENCIA skal IKKE brukes sammen med silikonholdige sprøyter (se pkt. 6.6).

6.3 Holdbarhet

Uåpnet hetteglass

3 år

Etter rekonstituering

Oppløsningen er kjemisk og fysisk stabil i 24 timer ved 2 °C - 8 °C. En mikrobiologisk vurdering tilsier at tilberedt oppløsning bør fortynnes umiddelbart.

Etter fortynning

Når den tilberedte oppløsningen fortynnes umiddelbart er den kjemisk og fysisk stabil i 24 timer ved 2 °C - 8 °C. En mikrobiologisk vurdering tilsier at bruksferdig oppløsning bør anvendes umiddelbart.

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Oppbevares i kjøleskap (2 °C - 8 °C).

Oppbevares i originalpakningen for å beskytte mot lys.
For oppbevaringsbetingelser etter rekonstituering og fortynning av legemidlet, se pkt. 6.3.

6.5 Emballasje (type og innhold)

Hetteglass (15 ml Type 1 glass) med propp (halobutylgummi) og flipp-topp-forsegling (aluminium).

Pakning med 1 hetteglass og 1 silikonfri sprøyte (polyetylen) og multipakninger som inneholder 2 eller 3 hetteglass og 2 eller 3 silikonfrie sprøyter (2 eller 3 pakninger av 1).

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon og annen håndtering

Rekonstituering og fortynning skal følge regler for kvalitet i fremstillingen, spesielt med henblikk på aseptisk arbeidsteknikk.

Rekonstituering

1. Beregn dose og nødvendig antall ORENCIA hetteglass (se pkt. 4.2).
2. Hvert hetteglass rekonstitueres aseptisk med 10 ml vann til injeksjonsvæske ved hjelp av den **silikonfrie engangssprøyten som medfølger hvert hetteglass** (se pkt. 6.2) og en nål på 18-21 gauge.
 - Flipp-toppen fjernes fra hetteglasset og flasketoppen tørkes med en alkoholholdig våtserviett.
 - Nålen stikkes ned i hetteglasset gjennom gummiproppen og strålen med vann til injeksjonsvæske rettes mot flaskeveggen.
 - Hetteglass uten vakuum skal ikke benyttes.
 - Fjern sprøyten og kanylen etter at 10 ml vann til injeksjonsvæske har blitt injisert i hetteglasset.
 - For å få minst mulig skumdannelse i ORENCIA-løsningen roteres flasken forsiktig til innholdet er fullstendig oppløst. **Må ikke ristes.** Unngå å rotere for lenge eller for kraftig.
 - Når pulveret er fullstendig oppløst skal hetteglasset luftes med en nål for å fjerne eventuell skumdannelse.
 - Etter rekonstituering skal oppløsningen være klar og fargeløs til svakt gul. Må ikke benyttes dersom den inneholder ugjennomsiktige partikler, er misfarget eller inneholder andre fremmede partikler.

Fortynning

3. Umiddelbart etter rekonstituering må konsentratet fortynnes ytterligere til 100 ml med natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) injeksjonsvæske.
 - Trekk opp et volum natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) injeksjonsvæske tilsvarende volumet av de rekonstituerte hetteglassene fra en 100 ml infusjonspose eller flaske.
 - Rekonstituert ORENCIA-løsning fra hvert hetteglass settes langsamt til infusjonsposen eller -flasken ved å benytte den samme **silikonfrie engangssprøyten som medfølger hvert hetteglass**.
 - Blandes forsiktig. Endelig konsentrasjon av abatacept i posen eller flasken vil være avhengig av mengden tilsatt virkestoff, men vil ikke være høyere enn 10 mg/ml.
 - Ubrukt restinnhold i hetteglassene kasseres umiddelbart i henhold til lokale retningslinjer.
4. Når rekonstituering og fortynning gjøres aseptisk kan ORENCIA infusjonsløsning benyttes umiddelbart, eller innen 24 timer dersom den oppbevares i kjøleskap ved 2 °C til 8 °C. Før administrasjon inspiseres ORENCIA-oppløsningen visuelt med tanke på partikler og misfarging. Løsningen kasseres dersom man observerer partikler eller misfarging.
 - Ubrukte rester av infusjonsløsningen må ikke oppbevares for senere bruk.

Ikke anvendt legemiddel samt avfall bør destrueres i overensstemmelse med lokale krav.

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

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

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/07/389/001-003

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE

Dato for første markedsføringstillatelse: 21. mai 2007
Dato for siste fornyelse: 21. mai 2012

10. OPPDATERINGSDATO

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency) <http://www.ema.europa.eu>.

1. LEGEMIDLETS NAVN

ORENCIA 50 mg injeksjonsvæske, oppløsning i ferdigfylt sprøyte
ORENCIA 87,5 mg injeksjonsvæske, oppløsning i ferdigfylt sprøyte
ORENCIA 125 mg injeksjonsvæske, oppløsning i ferdigfylt sprøyte

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

ORENCIA 50 mg injeksjonsvæske, oppløsning i ferdigfylt sprøyte

Hver ferdigfylte sprøyte inneholder 50 mg abatacept i 0,4 ml.

ORENCIA 87,5 mg injeksjonsvæske, oppløsning i ferdigfylt sprøyte

Hver ferdigfylte sprøyte inneholder 87,5 mg abatacept i 0,7 ml.

ORENCIA 125 mg injeksjonsvæske, oppløsning i ferdigfylt sprøyte

Hver ferdigfylte sprøyte inneholder 125 mg abatacept i én ml.

Abatacept er et fusjonsprotein som er produsert ved rekombinant DNA-teknologi i ovarieceller fra kinesisk hamster.

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Injeksjonsvæske, oppløsning (injeksjon).

Oppløsningen er klar, fargeløs til svakt gul med en pH på 6,8 til 7,4.

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjoner

Revmatoid artritt

ORENCIA er i kombinasjon med metotreksat indisert for:

- behandling av moderat til alvorlig aktiv revmatoid artritt (RA) hos voksne pasienter som har hatt utilstrekkelig respons på tidligere behandling med ett eller flere sykdomsmodifiserende antirevmatiske legemidler (DMARDs), inkludert metotreksat (MTX) eller en hemmer av tumornekrosefaktor-alfa (TNF-alfa).
- behandling av svært aktiv og progressiv sykdom hos voksne pasienter med revmatoid artritt som ikke er behandlet med metotreksat tidligere.

Reduksjon i progresjonen av leddskader og forbedring av fysisk funksjon er vist ved kombinasjonsbehandling med abatacept og metotreksat.

Psoriasisartritt

ORENCIA er alene eller i kombinasjon med metotreksat (MTX) indisert for behandling av aktiv psoriasisartritt (PsA) hos voksne pasienter som har hatt utilstrekkelig respons på tidligere behandling med DMARDs, inkludert MTX, hvor ytterligere systemisk behandling av psoriatisk hudlesjoner ikke er nødvendig.

Polyartikulær juvenil idiopatisk artritt

ORENCIA er i kombinasjon med metotreksat indisert for behandling av moderat til alvorlig aktiv polyartikulær juvenil idiopatisk artritt (pJIA) hos pediatriske pasienter i alderen 2 år og eldre som har hatt utilstrekkelig respons på tidligere DMARD-behandling.

ORENCIA kan gis som monoterapi ved intoleranse overfor metotreksat eller når behandling med metotreksat ikke er egnet.

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Behandlingen bør initieres og overvåkes av spesialist med erfaring i diagnostisering og behandling av revmatoid artritt.

Dersom responsen av abatacept uteblir etter 6 måneders behandling bør fortsettelse av behandlingen revurderes (se pkt. 5.1).

Dosering

Revmatoid artritt

Voksne

Subkutan (s.c.) ORENCIA kan initieres med eller uten en intravenøs (i.v.) bolusdose. Subkutan ORENCIA bør administreres ukentlig med en dose på 125 mg abatacept ved subkutan injeksjon uavhengig av vekt (se pkt. 5.1). Dersom en enkelt i.v. infusjon gis for å initiere behandlingen (i.v. bolusdose før subkutan administrering), bør første 125 mg abatacept administreres subkutant innen én dag etter i.v. infusjonen, etterfulgt av ukentlige 125 mg abatacept subkutane injeksjoner (for dosering med en intravenøs bolusdose, se pkt. 4.2 for ORENICA 250 mg pulver til konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning).

Pasienter som bytter fra behandling med intravenøs abatacept til subkutan administrasjon, bør gis første subkutane dose i stedet for den neste planlagte intravenøs dose.

Dosejustering er ikke nødvendig ved samtidig bruk av andre DMARDs, kortikosteroider, salisylater, ikke-steroid antiinflammatoriske legemidler (NSAIDs) eller analgetika.

Psoriasisartritt

Voksne

ORENCIA bør administreres ukentlig med en dose på 125 mg ved subkutan injeksjon, uten behov for en intravenøs bolusdose.

Pasienter som bytter fra behandling med intravenøs ORENCIA til subkutan administrasjon, bør gis første subkutane dose i stedet for den neste planlagte intravenøse dose.

Pediatrisk populasjon

Polyartikulær juvenil idiopatisk artritt

Anbefalt ukentlig dose av ORENCIA injeksjonsvæske, oppløsning i ferdigfylt sprøyte til pasienter i alderen 2 til 17 år med polyartikulær juvenil idiopatisk artritt bør initieres uten en intravenøs bolusdose, og administreres i henhold til vektbasert dosering som spesifisert i tabellen nedenfor:

Tabell 1: Ukentlig dose av ORENCIA

Pasientens kroppsvekt	Dose
10 kg til under 25 kg	50 mg
25 kg til under 50 kg	87,5 mg
50 kg eller mer	125 mg

Pasienter som bytter fra behandling med intravenøs abatacept til subkutan administrasjon, bør gis første subkutane dose i stedet for den neste planlagte intravenøse dosen.

ORENCIA pulver til konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning til intravenøs administrering er tilgjengelig for pediatriske pasienter over 6 år til behandling av pJIA (se preparatomtalen for ORENCIA pulver til konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning).

Uteglemt dose

Dersom en pasient glemmer en injeksjon med abatacept og er innenfor tre dager etter den planlagte datoen, bør han/hun instrueres til å ta den glemte dosen umiddelbart og deretter følge sin normale ukentlige plan. Dersom det er mer enn tre dager siden dosen skulle ha vært tatt, bør pasienten instrueres i når neste dose skal tas ut ifra en medisinsk vurdering (pasientens tilstand, status på sykdomsaktivitet. osv.).

Spesielle populasjoner

Eldre pasienter

Dosejustering er ikke nødvendig (se pkt. 4.4).

Nedsatt nyre- og leverfunksjon

ORENCIA har ikke blitt undersøkt i disse pasientgruppene. Ingen doseanbefaling kan gjøres.

Pediatrisk populasjon

Sikkerhet og effekt av ORENCIA hos barn under 2 år har ikke blitt fastslått. Det finnes ingen tilgjengelige data.

Det er ikke relevant å bruke ORENCIA hos barn under to år.

Administrasjonsmåte

Til subkutan bruk.

ORENCIA er tiltenkt å brukes under veiledning av helsepersonell. Etter korrekt opplæring i subkutan injeksjonsteknikk kan pasienten eller en omsorgsperson injisere ORENCIA dersom en lege eller helsepersonell avgjør at det er hensiktsmessig.

Det totale innholdet av den ferdigfylte sprøyten skal kun administreres som en subkutan injeksjon. Injeksjonsstedet skal varieres og injeksjoner skal aldri gis i områder hvor huden er skjør, skadet, rød eller hard.

Detaljerte instruksjoner for tilberedning og administrering av ORENCIA i en ferdigfylt penn er gitt i pakningsvedlegget og «Viktige instruksjoner for bruk».

4.3 Kontraindikasjoner

Overfølsomhet overfor virkestoffet eller overfor noen av hjelpestoffene listet opp i pkt. 6.1.

Alvorlige og ukontrollerte infeksjoner, f.eks. sepsis og opportunistiske infeksjoner (se pkt. 4.4).

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Kombinasjon med TNF-hemmere

Det er begrenset erfaring med bruk av abatacept i kombinasjon med TNF-hemmere (se pkt. 5.1). I placebokontrollerte, kliniske studier fikk pasienter som fikk TNF-hemmere sammen med abatacept en økning i generelle infeksjoner og alvorlige infeksjoner sammenlignet med pasienter som fikk TNF-hemmere og placebo (se pkt. 4.5). Abatacept anbefales ikke i kombinasjon med TNF-hemmere.

Ved bytte fra behandling med TNF-hemmer til ORENCIA bør pasientene monitoreres med henblikk på infeksjoner (se pkt. 5.1, studie VII).

Allergiske reaksjoner

Rapporter på allergiske reaksjoner i forbindelse med administrasjon av abatacept var mindre vanlig i kliniske studier. Pasientene fikk ikke forbehandling for å forebygge allergiske reaksjoner (se pkt. 4.8). Anafylaksi eller anafylaktoide reaksjoner kan oppstå etter den første infusjonen og kan være livstruende. Etter markedsføring har det blitt rapportert om et tilfelle av fatal anafylaksi etter første infusjon av ORENCIA. Hvis det oppstår en alvorlig allergisk eller anafylaktisk reaksjon må intravenøs eller subkutan ORENCIA-behandling seponeres umiddelbart, og hensiktsmessig behandling initieres. Bruk av ORENCIA bør avsluttes permanent (se pkt. 4.8).

Effekter på immunsystemet

Legemidler som påvirker immunsystemet, inkl. ORENCIA, kan påvirke vertens forsvar mot infeksjoner og maligniteter samt respons på vaksiner.

Samtidig administrasjon av ORENCIA med biologiske immunsuppressive eller immunmodulerende legemidler kan potensere effektene av abatacept på immunsystemet (se pkt. 4.5).

Infeksjoner

Alvorlige infeksjoner, inkludert sepsis og pneumoni, har vært rapportert med abatacept (se pkt. 4.8). Noen av disse infeksjonene har vært fatale. Mange av de alvorlige infeksjonene har oppstått hos pasienter på samtidig immunsuppressiv behandling, noe som i tillegg til deres underliggende sykdom kan predisponere dem ytterligere for infeksjoner. Behandling med ORENCIA bør ikke initieres hos pasienter med aktive infeksjoner før infeksjonene er under kontroll. Leger bør utvise forsiktighet når bruk av ORENCIA overveies hos pasienter som har hatt gjentatte infeksjoner eller som har underliggende tilstander som kan predisponere for infeksjoner. Pasienter som utvikler en ny infeksjon mens de får ORENCIA bør monitoreres nøye. ORENCIA bør seponeres dersom pasienten utvikler en alvorlig infeksjon.

Det ble ikke observert økt forekomst av tuberkulose i de pivotale placebokontrollerte studiene, men alle pasientene som fikk ORENCIA ble imidlertid undersøkt for tuberkulose. Sikkerheten av ORENCIA hos individer med latent tuberkulose er ukjent. Det har vært rapportert om tuberkulose hos pasienter som har mottatt ORENCIA (se pkt. 4.8). Pasientene bør undersøkes for latent tuberkulose før behandling med ORENCIA initieres. Det bør også tas hensyn til gjeldende medisinske retningslinjer.

Antirevmatisk behandling har vært assosiert med reaktivering av hepatitt B. Testing for viral hepatitt bør derfor gjennomføres i henhold til publiserte retningslinjer før behandlingen med ORENCIA initieres.

Progressiv multifokal leukoencefalopati (PML)

Tilfeller av PML har blitt rapportert hos pasienter som får abatacept, som oftest i kombinasjon med andre immunsuppressive legemidler. PML kan være dødelig og skal vurderes i differensialdiagnosen hos immunsupprimerte pasienter med nye eller forverrede nevrologiske, psykiatriske og kognitive symptomer. Hvis det oppstår symptomer som tyder på PML under behandling med ORENCIA, skal behandling med ORENCIA avbrytes og hensiktsmessige diagnostiske tiltak igangsettes.

Maligniteter

I de placebokontrollerte, kliniske studiene var forekomsten av maligniteter hos pasienter som fikk abatacept og placebo henholdsvis 1,2 % og 0,9 % (se pkt. 4.8). Pasienter med kjente maligniteter var ikke inkludert i disse studiene. I karsinogenitetsstudier med mus ble det registrert en økning i lymfomer og brysttumorer. Den kliniske betydningen av disse observasjonene er ukjent (se pkt. 5.3). Den potensielle rollen til abatacept ved utvikling av maligniteter, inkl. lymfomer, hos mennesker er ikke kjent. Det er rapportert hudkreft av ikke-melanomtype hos pasienter som har fått ORENCIA (se pkt. 4.8). Undersøkelse av huden med jevne mellom er anbefalt for alle pasienter, særlig for de med risikofaktorer for hudkreft.

Vaksinasjoner

Pasienter behandlet med ORENCIA kan få samtidig vaksinerings, med unntak av levende vaksiner. Levende vaksiner bør ikke gis sammen med abatacept eller innen 3 måneder etter seponering. Legemidler som kan påvirke immunsystemet, inkl. abatacept, kan svekke effekten av enkelte immuniseringer (se pkt. 4.5).

Eldre pasienter

Totalt 404 pasienter fra 65 år og oppover, inkl. 67 pasienter som var 75 år og eldre, fikk abatacept intravenøst i placebokontrollerte, kliniske studier. Totalt 270 pasienter fra 65 år og oppover, inkl. 46 pasienter som var 75 år og eldre, fikk abatacept subkutant i kontrollerte kliniske studier. Forekomsten av alvorlige infeksjoner og maligniteter sammenlignet med placebo hos pasientene over 65 år som fikk abatacept intravenøst, var høyere enn blant de under 65 år. Tilsvarende var forekomsten av alvorlig infeksjoner og maligniteter blant pasienter over 65 år som fikk abatacept subkutant, høyere enn hos pasientene under 65 år. På grunn av en generelt høyere forekomst av infeksjoner og maligniteter hos eldre bør forsiktighet utvises ved behandling av eldre (se pkt. 4.8).

Autoimmune prosesser

Det er en teoretisk mulighet for at behandling med abatacept kan øke risikoen for autoimmune prosesser hos voksne, for eksempel forverring av multippel sklerose. I de placebokontrollerte, kliniske studiene medførte ikke behandling med abatacept økt dannelse av autoantistoffer, f.eks. antinukleære antistoffer og antistoffer mot dobbelttrådet DNA (anti-dsDNA), sammenlignet med placebo (se pkt. 4.8 og 5.3).

Pasienter som står på kontrollert natriumdiett

Dette legemidlet inneholder mindre enn 1 mmol natrium (23 mg) i hver ferdigfylte sprøyte, og er så godt som "natriumfritt".

Sporbarhet

For å forbedre sporbarheten til biologiske legemidler skal navn og batchnummer til det administrerte legemidlet protokollføres.

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

Kombinasjon med TNF-hemmere

Det er begrenset erfaring med bruk av abatacept i kombinasjon med TNF-hemmere (se pkt. 5.1). TNF-hemmere påvirket ikke abataceptclearance i placebokontrollerte, kliniske studier, men pasienter som fikk samtidig behandling med abatacept og TNF-hemmere fikk flere infeksjoner og flere alvorlige infeksjoner enn pasienter som kun fikk TNF-hemmere. Samtidig behandling med abatacept og en TNF-hemmer anbefales derfor ikke.

Kombinasjon med andre legemidler

Populasjonsfarmakokinetiske analyser avdekket ingen effekter av metotreksat, NSAIDs og kortikosteroider på abataceptclearance (se pkt. 5.2).

Ingen betydelige sikkerhetsaspekter har blitt identifisert ved bruk av abatacept sammen med sulfasalazin, hydroksyklorokin eller leflunomid.

Kombinasjon med andre legemidler som påvirker immunsystemet og med vaksiner

Samtidig administrasjon av abatacept med biologiske immunsuppressive eller immunmodulerende legemidler kan potensere effektene av abatacept på immunsystemet. Det finnes ikke tilstrekkelig dokumentasjon til å vurdere sikkerhet og effekt av abatacept gitt sammen med anakinra eller rituksimab (se pkt. 4.4).

Vaksinasjoner

Levende vaksiner bør ikke gis sammen med abatacept eller innen 3 måneder etter seponering. Det foreligger ingen data vedrørende sekundær overføring av infeksjoner fra personer som får levende vaksiner til personer som får abatacept. Legemidler som påvirker immunsystemet, inkl. abatacept, kan svekke effekten av enkelte immuniseringer (se pkt. 4.4 og 4.6).

Undersøkende studier for å vurdere effekten av abatacept på antistoffresponsen mot vaksiner hos friske individer, samt antistoffresponsen mot influensa og pneumokokkvaksiner hos pasienter med revmatoid artritt, viste at abatacept kan dempe effektiviteten av immunresponsen, men hemmet ikke evnen betydelig nok til å utvikle en klinisk signifikant eller positiv immunrespons.

Abatacept ble evaluert i en åpen studie hos pasienter med revmatoid artritt vaksinert med 23-valent pneumokokkvaksine. Etter pneumokokkvaksineringen var 62 av 112 pasienter behandlet med abatacept i stand til å gi en adekvat immunrespons på minst 2 ganger økning av antistofftiter mot pneumokokkpolysakkaridvaksine.

Abatacept ble også evaluert i en åpen studie av pasienter med revmatoid artritt vaksinert med treverdig sesonginfluensa virus vaksine. Etter influensavaksinering var 73 av 119 pasienter behandlet med abatacept uten beskyttende antistoffnivåer ved baseline i stand til å gi en adekvat immunrespons på minst 4 ganger økning i antistofftiter mot treverdig influensavaksine.

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Graviditet og fertile kvinner

Det foreligger ikke data på bruk av abatacept hos gravide kvinner. Prekliniske studier på embryo/fosterutvikling har ikke avdekket skadelige effekter ved doser opp til 29 ganger en human dose på 10 mg/kg, basert på AUC. I en studie på pre- og postnatal utvikling ble det observert begrensede endringer i immunfunksjon hos rotter ved doser som tilsvarte 11 ganger mer enn en human dose på 10 mg/kg, basert på AUC (se pkt. 5.3).

ORENCIA skal ikke brukes under graviditet, hvis ikke den kliniske tilstanden til kvinnen gjør behandling med abatacept nødvendig. Kvinner som kan bli gravide må bruke sikker prevensjon under behandling og opp til 14 uker etter siste abataceptdose.

Abatacept kan passere over placenta og inn i serum hos barn født av kvinner behandlet med abatacept under graviditeten. Disse barna kan derfor ha økt risiko for infeksjon. Sikkerheten av administrasjon av levende vaksiner til spedbarn eksponert for abatacept *in utero* er ukjent. Administrasjon av levende vaksiner til spedbarn eksponert for abatacept *in utero* er ikke anbefalt i løpet av de 14 ukene etter morens siste eksponering for abatacept under graviditeten.

Amming

Abatacept er påvist i melk fra rotter.

Det er ukjent om abatacept blir skilt ut i morsmelk hos mennesker.

En risiko for nyfødte/spedbarn som ammes kan ikke utelukkes.

Amming skal opphøre ved behandling med ORENCIA og i inntil 14 uker etter siste abataceptdose.

Fertilitet

Det er ikke gjennomført formelle studier med abatacept på human fertilitet.

Abatacept hadde ingen skadelige effekter på fertiliteten hos hann- eller hunnrotter (se pkt. 5.3).

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner

På grunnlag av virkningsmekanismen, er abatacept forventet å ha ingen eller ubetydelig påvirkning på evnen til å kjøre bil og bruke maskiner. Svimmelhet og redusert skarpsyn er imidlertid rapportert som henholdsvis vanlige og mindre vanlige bivirkninger hos pasienter som behandles med ORENCIA, og pasienter som opplever slike symptomer bør derfor unngå å kjøre bil og bruke maskiner.

4.8 Bivirkninger

Sammendrag av bivirkningsprofilen ved revmatoid artritt

Abatacept har blitt undersøkt hos pasienter med aktiv revmatoid artritt i placebokontrollerte, kliniske studier (2653 pasienter med abatacept, 1485 pasienter med placebo).

I placebokontrollerte, kliniske studier med abatacept ble bivirkninger rapportert hos 49,4 % av pasientene som fikk abatacept, og hos 45,8 % av pasientene som fikk placebo. De hyppigst rapporterte bivirkningene (≥ 5 %) blant pasientene som fikk abatacept, var hodepine, kvalme og øvre luftveisinfeksjoner (inkludert sinusitt). 3,0 % av pasientene i abataceptgruppen og 2,0 % i placebogruppen seponerte behandlingen på grunn av bivirkninger.

Liste over bivirkninger i tabellform

Tabell 2 viser bivirkninger observert i kliniske studier og etter markedsføring, inndelt etter organklasser og frekvens, ved bruk av følgende kategorier: svært vanlige ($\geq 1/10$); vanlige ($\geq 1/100$ til $< 1/10$); mindre vanlige ($\geq 1/1\,000$ til $< 1/100$); sjeldne ($\geq 1/10\,000$ til $< 1/1\,000$); svært sjeldne ($< 1/10\,000$). Innenfor hver frekvensgruppering er bivirkninger presentert etter synkende alvorlighetsgrad.

Tabell 2: Bivirkninger

Infeksiøse og parasittære sykdommer	Svært vanlige	Infeksjon i øvre luftveier (inkl. trakeitt, nasofaryngitt og sinusitt)
	Vanlige	Infeksjon i nedre luftveier (inkl. bronkitt), urinveisinfeksjon, herpesinfeksjoner (inkludert herpes simplex, oral herpes og herpes zoster), pneumoni, influensa
	Mindre vanlige	Tanninfeksjon, onykomykose, sepsis, infeksjoner i muskler og skjelett, hudabcesser, pyelonefritt, rhinitt, øreinfeksjon
	Sjeldne	Tuberkulose, bakteriemi, gastrointestinal infeksjon, bekkeninfeksjon
Godartede, ondartede og uspesifiserte svulster (inkludert cyster og polypper)	Mindre vanlige	Basalcellekarsinom, hudpapillom
	Sjeldne	Lymfom, ondartet lungesvulst, plateepitelkarsinom
Sykdommer i blod og lymfatiske organer	Mindre vanlige	Trombocytopeni, leukopeni
Forstyrrelser i immunsystemet	Mindre vanlige	Hypersensitivitet
Psykiatriske lidelser	Mindre vanlige	Depresjon, angst, søvnforstyrrelser (inkludert insomni)
Nevrologiske sykdommer	Vanlige	Hodepine, svimmelhet
	Mindre vanlige	Migrene, parestesier
Øyesykdommer	Mindre vanlige	Konjunktivitt, tørre øyne, redusert skarpsyn
Sykdommer i øre og labyrint	Mindre vanlige	Vertigo
Hjertesykdommer	Mindre vanlige	Palpitasjoner, takykardi, bradykardi

Karsykdommer	Vanlige	Hypertensjon, forhøyet blodtrykk
	Mindre vanlige	Hypotensjon, hetetokter, rødming, vaskulitt, redusert blodtrykk
Sykdommer i respirasjonsorganer, thorax og mediastinum	Vanlige	Hoste
	Mindre vanlige	Forverret kronisk obstruktiv lungesykdom, bronkospasme, tungpustethet, dyspné, tett hals
Gastrointestinale sykdommer	Vanlige	Magesmerter, diaré, kvalme, dyspepsi, munnsår, aftøs stomatitt, oppkast
	Mindre vanlige	Gastritt
Sykdommer i lever og galleveier	Vanlige	Unormale leverfunksjonsprøver (inkludert forhøyede transaminaser)
Hud- og underhudssykdommer	Vanlige	Utslett (inkl. dermatitt)
	Mindre vanlige	Økt tendens til blåmerker, tørr hud, alopesi, pruritus, urtikaria, psoriasis, akne, erytem, hyperhidrose
Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett	Mindre vanlige	Atralgi, smerter i ekstremitetene
Lidelser i kjønnsorganer og brystsykdommer	Mindre vanlige	Amenoré, menoragi
Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet	Vanlige	Tretthet (fatigue), asteni, lokale reaksjoner på injeksjonsstedet, systemiske reaksjoner etter injeksjon*
	Mindre vanlige	Influensalignende sykdom, vektøkning

*(f.eks. pruritus, tett hals, dyspné)

Beskrivelse av utvalgte bivirkninger

Infeksjoner

I de placebokontrollerte, kliniske studiene med abatacept ble infeksjoner med i det minste en mulig årsakssammenheng med behandlingen rapportert hos 22,7 % av pasientene som fikk abatacept, og hos 20,5 % av pasientene som fikk placebo.

Alvorlige infeksjoner med i det minste en mulig årsakssammenheng med behandlingen ble rapportert hos 1,5 % av pasientene som fikk abatacept, og hos 1,1 % av pasientene som fikk placebo. Typen alvorlige infeksjoner var lik for abatacept- og placebo-behandlingsgruppene (se pkt. 4.4).

Forekomsten (95 % KI) av alvorlige infeksjoner var 3,0 (2,3, 3,8) per 100 pasientår for pasienter behandlet med abatacept og 2,3 (1,5, 3,3) per 100 pasientår for pasienter behandlet med placebo i de dobbeltblindede studiene.

I den kumulative perioden i kliniske studier av 7044 pasienter behandlet med abatacept i løpet av 20 510 pasientår, var forekomsten av alvorlige infeksjoner 2,4 per 100 pasientår, og den årlige forekomsten fortsatte å være stabil.

Maligniteter

I placebokontrollerte, kliniske studier ble maligniteter rapportert hos 1,2 % (31/2653) av pasienter som fikk abatacept og hos 0,9 % (14/1485) av pasienter som fikk placebo. Forekomsten av maligniteter var 1,3 (0,9, 1,9) per 100 pasientår for pasienter som fikk abatacept og 1,1 (0,6, 1,9) per 100 pasientår for pasienter som fikk placebo.

I den kumulative perioden med 7044 pasienter som fikk abatacept i løpet av 21 011 pasientår (der mer enn 1000 var behandlet med abatacept i mer enn 5 år), var forekomsten av maligniteter 1,2 (1,1, 1,4) pr. 100 pasientår, og den årlige forekomsten fortsatte å være stabil.

Den hyppigst rapporterte maligniteten i de placebokontrollerte kliniske studiene var ikke-melanom hudkreft; 0,6 (0,3, 1,0) per 100 pasientår for pasienter behandlet med abatacept og 0,4 (0,1, 0,9) per 100 pasientår for pasienter som fikk placebo, og 0,5 (0,4, 0,6) per 100 pasientår i den kumulative perioden.

Den hyppigst rapporterte tumoren i de placebokontrollerte kliniske studiene var lungekreft; 0,17 (0,05, 0,43) pr. 100 pasientår for pasienter behandlet med abatacept, 0 for pasienter som fikk placebo og 0,12 (0,08, 0,17) per 100 pasientår i den kumulative perioden. Den vanligste hematologiske maligniteten var lymfom 0,04 (0, 0,24) pr. 100 pasientår for pasienter behandlet med abatacept, 0 for pasienter som fikk placebo, og 0,06 (0,03, 0,1) per 100 pasientår i den kumulative perioden.

Bivirkninger hos pasienter med kronisk obstruktiv lungesykdom (KOLS)

I studie IV fikk 37 pasienter med KOLS intravenøs abatacept og 17 fikk placebo. KOLS-pasientene som fikk abatacept fikk bivirkninger hyppigere enn de som fikk placebo (henholdsvis 51,4 % vs. 47,1 %). Respiratoriske sykdommer forekom hyppigere hos pasientene som fikk abatacept enn hos pasientene som fikk placebo (henholdsvis 10,8 % vs. 5,9 %); disse inkluderte forverring av KOLS og dyspné. Alvorlige bivirkninger forekom hos en større prosentandel av KOLS-pasientene som fikk abatacept enn hos de som fikk placebo (5,4 % vs. 0 %), inkl. forverring av KOLS (1 av 37 pasienter [2,7 %]) og bronkitt (1 av 37 pasienter [2,7 %]).

Autoimmune prosesser

Behandling med abatacept medførte ikke økning i produksjonen av autoantistoffer, dvs. antinukleære antistoffer og dobbeltkjedet DNA antistoffer, sammenlignet med placebo.

Forekomsten av autoimmune lidelser hos pasienter behandlet med abatacept i den dobbeltblindede perioden var 8,8 (7,6, 10,1) per 100 personår med eksponering. Forekomsten hos pasienter som fikk placebo var 9,6 (7,9, 11,5) per 100 personår med eksponering. Forekomsten hos pasienter behandlet med abatacept i den kumulative perioden var 3,8 per 100 personår. De hyppigst rapporterte autoimmun-relaterte lidelsene, utenom indikasjonen som ble undersøkt, under den kumulative perioden var psoriasis, revmatoide knuter og Sjögrens syndrom.

Immunogenitet hos voksne behandlet med intravenøs abatacept

Antistoffer mot abataceptmolekylet ble undersøkt med ELISA-assay hos 3985 pasienter med revmatoid artritt som fikk abatacept i opptil 8 år. Ett hundre og åttisju av 3877 (4,8 %) pasienter utviklet anti-abatacept-antistoffer mens de ble behandlet. Blant pasienter som ble undersøkt for anti-abatacept-antistoffer etter seponering av abatacept (> 42 dager etter siste dose), var 103 av 1888 (5,5 %) seropositive.

Prøver med bekreftet bindingsaktivitet til CTLA-4 ble undersøkt for tilstedeværelse av nøytraliserende antistoffer. Tjueto av 48 evaluerbare pasienter viste betydelig nøytraliserende aktivitet. Den potensielle kliniske relevansen av utvikling av nøytraliserende antistoffer er ukjent.

Det var generelt ingen tilsynelatende korrelasjon mellom utvikling av antistoffer og klinisk respons eller bivirkninger. Antall pasienter som utviklet antistoffer var imidlertid for begrenset til å gjøre en endelig vurdering. Fordi analyser på immunogenitet er spesifikke for preparat, er sammenligning av antistoffdannelse med andre preparater ikke egnet.

Immunogenitet hos voksne behandlet med subkutan abatacept

Studien SC-I sammenlignet immunogeniteten til abatacept etter subkutan eller intravenøs administrasjon ved bruk av ELISA-assay. I løpet av den innledende dobbeltblinde 6 måneders perioden (korttidsperioden) var den samlede immunogenitetsfrekvensen til abatacept henholdsvis 1,1 % (8/725) og 2,3 % (16/710) for de subkutane og intravenøse gruppene. Raten er konsistent med tidligere erfaringer og det var ingen effekt av immunogenitet på farmakokinetikk, sikkerhet eller effekt.

Immunogenitet til abatacept etter langvarig subkutan administrasjon ble vurdert ved bruk av et nytt elektrokjemisk luminescens (ECL)-assay. Sammenligning av insidensrater på tvers av ulike analyser er ikke hensiktsmessig, da ECL-assay ble utviklet for å være mer sensitiv og legemiddeltolerant enn det forrige ELISA-assayet. Den kumulative immunogenitetsfrekvensen til abatacept ved bruk av ECL-assayet, med minst én positiv prøve når korttidsperioden og langtidsperioden ble kombinert, var 15,7 % (215/1369) mens de sto på abatacept, med en gjennomsnittlig eksponeringsvarighet på 48,8 måneder og 17,3 % (194/1121) etter seponering (> 21 dager opp til 168 dager etter siste dose). Den eksponeringsjusterte insidensraten (uttrykt per 100 pasientår) var stabil under hele behandlingen.

I overensstemmelse med tidligere erfaringer var titere og vedvarende antistoffrespons generelt lave, og økte ikke ved fortsatt dosering (6,8 % av personene var seropositive ved 2 påfølgende besøk), og det var ingen tydelig sammenheng mellom antistoffutvikling og klinisk respons, bivirkninger, eller farmakokinetikk.

I studie SC-III ble lignende immunogenitetsrater sett hos pasienter som fikk behandling med abatacept+MTX og abatacept som monoterapi (henholdsvis 2,9 % (3/103) og 5,0 % (5/101)) i løpet av den dobbeltblinde 12 måneders perioden. Som i studie SC-I, var det ingen effekt av immunogenitet på sikkerhet eller effekt.

Immunogenitet og sikkerhet av abatacept ved avbrudd og gjenoppstart av behandling

En studie i det subkutane programmet ble gjennomført for å undersøke effekten av avbrudd (tre måneder) og gjenoppstart av subkutan abataceptbehandling på immunogenitet. Ved avbrudd av subkutan abataceptbehandling var økt forekomst av immunogenitet konsistent med det som ble sett ved seponering av intravenøs abatacept. Ved reinitiering av behandling var det ingen injeksjonsreaksjoner eller annen sikkerhetsproblematikk hos pasienter som avbrøt subkutan behandling i inntil 3 måneder sammenlignet med dem som forble på subkutan behandling, verken om behandlingen ble reinitiert med eller uten en intravenøs bolusdose. Sikkerheten observert i behandlingensgruppen som reinitierte behandling uten en intravenøs bolusdose, var også i overensstemmelse med det som er observert i de andre studiene.

I SC-III ble det observert økte immunogenitetsrater hos personer testet i løpet av 6 måneder med fullstendig legemiddelavbrudd i abatacept+MTX-gruppen og abatacept monoterapigruppen (henholdsvis 37,7 % [29/77] og 44,1 % [27/59]) med generelt lav titer antistoffrespons. Ingen klinisk effekt av disse antistoffresponsene ble avdekket, og ingen bekymringer rundt sikkerhet ble observert når behandling med abatacept ble gjenopptatt.

Reaksjoner etter injeksjon hos voksne pasienter behandlet med subkutan abatacept

Studien SC-I sammenliknet sikkerheten til abatacept inkludert reaksjoner på injeksjonsstedet etter subkutan eller intravenøs administrasjon. Den totale frekvensen av reaksjoner på injeksjonsstedet var henholdsvis 2,6 % (19/736) og 2,5 % (18/721) for den subkutane abataceptgruppen og den subkutane

(intravenøs abatacept) placebogruppen. Alle reaksjoner på injeksjonsstedet ble beskrevet som milde til moderate (hematom, kløe eller erytem) og nødvendiggjorde generelt ikke seponering av legemidlet. Under den kumulative studieperioden, når alle pasienter behandlet med abatacept i 7 subkutane studier ble inkludert, var frekvensen av reaksjoner på injeksjonsstedet 4,6 % (116/2538), med en forekomst på 1,32 per 100 personår.

Systemiske reaksjoner (f.eks. pruritus, tett hals, dyspné) etter subkutan injeksjon av ORENCIA har blitt rapportert etter markedsføring.

Sikkerhetsinformasjon relatert til farmakologisk klasse

Abatacept er den første selektive kostimulatoremodulatore. Informasjon om relativ sikkerhet sammenlignet med infliksimab i en klinisk studie er oppsummert i pkt. 5.1.

Sammendrag av bivirkningsprofilen ved psoriasisartritt

Abatacept har blitt undersøkt hos pasienter med aktiv psoriasisartritt i to placebokontrollerte kliniske studier (341 pasienter med abatacept, 253 pasienter med placebo) (se pkt. 5.1). I løpet av den 24-ukers placebokontrollerte perioden i den større studien PsA-II, var andelen av pasienter med bivirkninger tilsvarende i abatacept- og placebobehandlingsgruppene (henholdsvis 15,5 % og 11,4 %). Det var ingen bivirkninger som forekom hos ≥ 2 % i noen av behandlingsgruppene i løpet av den 24-ukers placebokontrollerte perioden. Den samlede bivirkningsprofilen var sammenlignbar mellom studiene PsA-I og PsA-II og i overensstemmelse med bivirkningsprofilen ved revmatoid artritt (tabell 2).

Pediatrisk populasjon

Abatacept har blitt undersøkt hos pasienter med pJIA i 2 kliniske studier (pågående pJIA s.c.-studie og pJIA i.v.-studie). Studien med pJIA s.c. inkluderte 46 pasienter i aldersgruppen 2-5 år og 173 pasienter i aldersgruppen 6-17 år. Studien med pJIA i.v. inkluderte 190 pasienter i aldersgruppen 6-17 år. I løpet av den første åpne perioden på 4 måneder var den samlede sikkerhetsprofilen hos disse 409 pasientene med pJIA tilsvarende den som ble observert i RA-populasjonen, med følgende unntak hos pasienter med pJIA:

- Vanlige bivirkninger: pyreksi
- Mindre vanlige bivirkninger: hematuri, otitt (media og ekstern).

Beskrivelse av utvalgte bivirkninger

Infeksjoner

Den vanligst rapporterte bivirkningen hos pasienter med pJIA var infeksjoner. Type infeksjoner var i overensstemmelse med de som vanligvis ses hos polikliniske pediatriske pasienter. I løpet av den første behandlingsperioden på 4 måneder med intravenøs og subkutan abatacept hos 409 pasienter med pJIA var de vanligste bivirkningene nasofaryngitt (3,7 % av pasientene) og øvre luftveisinfeksjon (2,9 % av pasientene). To alvorlige infeksjoner (varicella og sepsis) ble rapportert i løpet av de 4 første månedene med abatacept.

Injeksjonsreaksjoner

Av de 219 pasientene med pJIA behandlet med subkutan abatacept i løpet av behandlingsperioden på 4 måneder var hyppigheten av lokale injeksjonsreaksjoner 4,6 % (10/219). Smerte på injeksjonsstedet og erytem på injeksjonsstedet var de hyppigst rapporterte lokale injeksjonsreaksjonene. Ingen systemiske overfølsomhetsreaksjoner ble rapportert.

Immunogenitet hos pasienter med pJIA behandlet med subkutan abatacept

Antistoffer mot abataceptmolekylet eller mot CTLA-4-delen av abatacept ble undersøkt med et ECL-assay hos pasienter med pJIA etter gjentatt behandling med subkutan abatacept. Totalt 6,9 % (15/218) av pasientene (begge grupper til sammen) hadde en positiv immunogenitetsrespons i forhold til baseline i løpet av den kumulative fasen, inkludert den 4 måneder lange korttidsbehandlingen, den 20 måneder lange forlengelsesfasen og den 6 måneder lange oppfølgingsperioden etter behandling

med abatacept. I aldersgruppen 6 til 17 år var total andel av seropositivitet under den kumulative fasen, inkludert oppfølging etter behandling med abatacept, 4,7 % (8/172), der seropositivitet ble sett hos 2,3 % (4/172) under behandling og 13,6 % (6/44) etter seponering av abatacept (≥ 28 dager etter siste dose). I aldersgruppen 2 til 5 år var total andel av seropositivitet under den kumulative fasen, inkludert oppfølging etter behandling med abatacept, 15,2 % (7/46), der seropositivitet ble sett hos 10,9 % (5/46) under behandling og 37,5 % (3/8) etter seponering av abatacept (≥ 28 dager etter siste dose).

Samlet tilstedeværelse av antistoffer mot abatacept var generelt forbigående og med lav titer. Når samtidig behandling med metotreksat ble utelatt, så det ikke ut til å være assosiert med en høyere seropositiv rate. Det er ukjent om den høyere forekomsten i aldersgruppen 2 til 5 år er signifikant, når man tar forskjellen i utvalget med i beregningen. Tilstedeværelsen av antistoffer var ikke assosiert med bivirkninger eller med endring i effekt eller serumkonsentrasjoner av abatacept i noen av aldergruppene.

Langvarig forlengelsesfase

I løpet av forlengelsesfasen av pJIA-studiene (20 måneder i s.c.-studien med pJIA og 5 år i i.v.-studien med pJIA) tilsvarte sikkerhetsprofilen hos pasienter med pJIA i alderen 6-17 år den sett hos voksne pasienter. En pasient ble diagnostisert med multippel sklerose i løpet av forlengelsesfasen av i.v.-studien med pJIA. Ett tilfelle av infeksjon (abcess i lemmer) ble rapportert som alvorlig bivirkning i aldersgruppen 2 til 5 år under den 20 måneders forlengelsesfasen av pJIA SC-studien.

Langtidsdata vedrørende sikkerhet hos pasienter i aldersgruppen 2-5 år med pJIA var begrensede. Eksisterende data viste ingen ny sikkerhetsproblematikk i denne yngre pediatrike populasjonen. I løpet av den 24 måneder lange kumulative fasen av pJIA SC-studien (4 måneders korttidsperiode pluss 20 måneders forlengelsesfase) ble infeksjoner rapportert hyppigere i aldersgruppen 2 til 5 år (87,0 %) sammenlignet med det som ble rapportert i aldersgruppen 6 til 17 år (68,2 %). Dette skyldtes for det meste ikke-alvorlige øvre luftveisinfeksjoner i aldersgruppen 2 til 5 år.

Melding av mistenkte bivirkninger

Melding av mistenkte bivirkninger etter godkjenning av legemidlet er viktig. Det gjør det mulig å overvåke forholdet mellom nytte og risiko for legemidlet kontinuerlig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Dette gjøres via [det nasjonale meldesystemet som beskrevet i Appendix V](#).

4.9 Overdosering

Doser opp til 50 mg/kg har blitt administrert intravenøst uten noen tilsynelatende toksisk effekt. Ved overdosering anbefales det at pasienten overvåkes med tanke på tegn på bivirkninger og institusjonering av hensiktsmessig symptomatisk behandling.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: Immunsuppressive midler, selektive immunsuppressive midler, ATC-kode: L04AA24

Abatacept er et fusjonsprotein som består av det ekstracellulære domenet til humant cytotoxisk T-lymfocytassosiert antigen 4 (CTLA-4) bundet til en modifisert Fc-del av humant immunoglobulin G1 (IgG1). Abatacept blir produsert ved rekombinant DNA-teknologi i ovarieceller fra kinesisk hamster.

Virkningsmekanisme

Abatacept modulerer selektivt et ko-stimulerende nøkkelsignal som er nødvendig for full aktivering av T-lymfocytter som uttrykker CD28. Full aktivering av T-lymfocytene krever to signaler fra antigenpresenterende celler: gjenkjennelse av et spesifikt antigen av en T-cellereseptor (signal 1) og et annet, kostimulerende signal. En hovedreaksjonsvei for kostimulering involverer binding av CD80- og CD86-molekyler på overflaten av de antigenpresenterende cellene til CD28-reseptoren på T-lymfocytene (signal 2). Abatacept hemmer selektivt denne kostimulerende reaksjonsveien ved spesifikk binding til CD80 og CD86. Studier indikerer at den naive responsen til T-lymfocytter er mer påvirket av abatacept enn hukommelsesresponsen til T-lymfocytter.

Studier *in vitro* og med dyremodeller viser at abatacept modulerer T-lymfocytavhengige antistoffresponser og inflammasjon. *In vitro* reduserer abatacept aktivering av humane T-lymfocytter målt som nedsatt proliferasjon og dannelse av cytokiner. Abatacept reduserer dannelsen av antigenspesifikk TNF α , interferon- γ og interleukin-2 fra T-lymfocytter.

Farmakodynamiske effekter

Abatacept ga en doseavhengig reduksjon i serumnivå av løselig interleukin-2-reseptor, en markør for aktivering av T-lymfocytter; serum-interleukin-6, et produkt av aktiverte synoviale makrofager og fibroblastlignende synoviocytter ved revmatoid artritt; revmatoid faktor, et autoantistoff produsert av plasmaceller; og C-reaktivt protein, en indikator for inflammasjon i akutfasen. I tillegg ble serumnivået av matriks-metalloproteinase-3, som fører til ødeleggelse av brusk og remodellering av vev, redusert. Det ble også observert reduksjon i serum-TNF α .

Klinisk effekt og sikkerhet ved revmatoid artritt hos voksne

Effekt og sikkerhet av intravenøst abatacept ble undersøkt i randomiserte, dobbeltblindede, placebokontrollerte kliniske studier hos voksne pasienter med aktiv revmatoid artritt diagnostisert i henhold til kriteriene til American College of Rheumatology (ACR). I studiene I, II, III, V og VI måtte pasientene ha minimum 12 ømme og 10 hovne ledd ved randomisering. I studie IV var det ikke nødvendig med noe bestemt antall ømme eller hovne ledd. Studien SC-I var en randomisert, dobbeltblind, "dobbel-dummy non-inferiority" studie, administrert til pasienter stratifisert etter kroppsvekt (< 60 kg, 60 til 100 kg, > 100 kg), som sammenlignet effekt og sikkerhet av subkutan og intravenøs administrert abatacept hos pasienter med revmatoid artritt (RA), som fikk metotreksat (MTX) som grunnbehandling og opplevde en utilstrekkelig respons på metotreksat (MTX-IR).

I studiene I, II og V ble effekt og sikkerhet av abatacept sammenlignet med placebo, undersøkt hos pasienter som hadde utilstrekkelig respons på metotreksat og som fortsatte med samme metotreksatdose. I tillegg ble sikkerhet og effekt av abatacept eller infliksimab sammenlignet med placebo undersøkt i studie V. I studie III ble effekt og sikkerhet av abatacept undersøkt hos pasienter med utilstrekkelig respons på en TNF-hemmer. TNF-hemmeren ble seponert før randomisering; andre DMARDs var tillatt. Studie IV undersøkte primært sikkerhet hos pasienter med aktiv revmatoid artritt som trengte tilleggsintervensjon til tross for at de sto på behandling med et ikke-biologisk og/eller biologisk DMARD. Pasientene fortsatte å bruke alle DMARDs som ble brukt ved inklusjon. I studie VI ble effekt og sikkerhet av abatacept vurdert hos pasienter som var metotreksat-naive og positive med hensyn til revmatoid faktor (RF) og/eller anti-syklisk citrullinert peptid 2 (anti-CCP2), og som hadde tidlig, eroderende revmatoid artritt (≤ 2 år sykdomsvarighet) og var randomisert til å få abatacept pluss metotreksat eller metotreksat pluss placebo. I studien SC-I var målet å demonstrere "non-inferiority" effekt og sammenlignbar sikkerhet av subkutan abatacept i forhold til intravenøs administrasjon hos pasienter med moderat til alvorlig aktiv RA og som opplever utilstrekkelig respons på MTX. Studie SC-II undersøkte den relative effekten og sikkerheten av abatacept og adalimumab, begge gitt subkutan uten en intravenøs bolusdose og med MTX grunnbehandling, hos pasienter med moderat til alvorlig aktiv RA og en utilstrekkelig respons på tidligere MTX-behandling. Studie SC-III undersøkte subkutan abatacept i kombinasjon med metotreksat (MTX) eller som monoterapi, og sammenlignet med MTX som monoterapi ved induksjon av remisjon etter 12 måneders behandling, og mulig vedlikehold av legemiddelfri remisjon etter fullstendig legemiddelavbrudd. Denne studien ble

utført hos voksne MTX-naive pasienter med svært aktiv tidlig revmatoid artitt (gjennomsnittlig DAS28-CRP på 5,4, gjennomsnittlig symptomvarighet under 6,7 måneder) med dårlige prognostiske faktorer for raskt progredierende sykdom (f.eks. anti-citrullinerte peptidantistoffer [ACPA+], målt ved anti-CCP2 assay, og/eller RF+, ledderosjoner ved baseline).

Pasienter i studie I ble randomisert til behandling med abatacept 2 eller 10 mg/kg eller placebo i 12 måneder. Pasienter i studiene II, III, IV og VI ble randomisert til en fast dose på tilnærmet 10 mg/kg abatacept eller placebo i 12 (studie II, IV og VI) eller 6 måneder (studie III). Abataceptdosen var 500 mg for pasientene som veide mindre enn 60 kg, 750 mg for pasientene som veide 60 til 100 kg, og 1000 mg for pasientene som veide mer enn 100 kg. I studien SC-I ble abatacept gitt subkutan til pasienter etter én enkelt bolusdose av intravenøs abatacept, og deretter hver uke. Forsøkspersoner fortsatte å ta sin vanlige dose av MTX fra randomiseringsdagen. Pasienter i studie V ble randomisert til denne samme faste dosen abatacept, 3 mg/kg infliksimab eller placebo i 6 måneder. Studie V fortsatte i ytterligere 6 måneder med kun abatacept- og infliksimabgruppene.

Studiene I, II, III, IV, V, VI, SC-I, SC-II og SC-III inkluderte henholdsvis 339, 638, 389, 1441, 431, 509, 1371, 646 og 351 voksne pasienter.

Klinisk respons

ACR-respons

Prosentdelen av pasienter som fikk abatacept og oppnådde ACR 20, 50 og 70-respons i studie II (pasienter med utilstrekkelig respons på metotreksat), studie III (pasienter med utilstrekkelig respons på TNF-hemmer), studie VI (metotreksat-naive pasienter) og studie SC-I (subkutan abatacept) er vist i tabell 3.

Hos pasientene som fikk abatacept i studie II og III observerte man en statistisk signifikant forbedring i ACR 20-respons versus placebo etter administrasjon av den første dosen (dag 15). Denne forbedringen forble signifikant gjennom hele studien. I studie VI ble det ved 29 dager observert statistisk signifikant forbedring i ACR 20-responsen hos pasienter behandlet med abatacept pluss metotreksat kontra pasienter behandlet med metotreksat pluss placebo, og dette vedvarte gjennom hele studien. I studie II oppnådde 43 % av pasientene som ikke hadde oppnådd ACR 20-respons etter 6 måneder en ACR 20-respons etter 12 måneder.

I studien SC-I var abatacept administrert subkutan (s.c.) “non-inferior” i forhold til intravenøse (i.v.) infusjoner av abatacept med hensyn til ACR 20 responser ved inntil 6 måneders behandling. Pasienter som ble behandlet med subkutan abatacept, oppnådde også tilsvarende ACR 50 og 70 responser ved 6 måneder som de pasientene som fikk abatacept intravenøst.

Ingen forskjell i klinisk respons mellom subkutan og intravenøs abatacept ble sett på tvers i de 3 vektgruppene. I SC-I var ACR 20 responser på dag 169 for subkutan og intravenøs abatacept henholdsvis 78,3 % (472/603 s.c.) og 76,0 % (456/600 i.v.) hos pasienter < 65 år, mot 61,1 % (55/90 s.c.) og 74,4 % (58/78 i.v.) for pasienter ≥ 65 år.

Tabell 3: Klinisk respons i kontrollerte studier

	Prosentandel av pasientene							
	Intravenøs administrasjon						Subkutan administrasjon	
	MTX-naive		Inadekvat respons på MTX		Inadekvat respons på TNF-hemmer		Inadekvat respons på MTX	
	Studie VI		Studie II		Studie III		Studie SC-I	
Respons-frekvens	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
Større klinisk respons^c	27 % [‡]	12 %	14 %***	2 %	NA ^d	NA ^d	NA	NA
DAS28-CRP Bedring^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 kontra placebo.

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

*** p < 0,001, abatacept kontra placebo

[†] p < 0,01, abatacept pluss MTX kontra MTX pluss placebo

[‡] p < 0,001, abatacept pluss MTX kontra MTX pluss placebo

^{††} p < 0,05, abatacept pluss MTX kontra MTX pluss placebo

[§] 95 % KI: -4,2, 4,8 (basert på forhåndsdefinert margin for “non-inferiority” på -7,5 %)

^{§§}ITT data er presentert i tabell

^a Fast dose tilsvarende 10 mg/kg (se pkt. 4.2).

^b Samtidige DMARDs inkluderte en eller flere av de følgende: metotreksat, klorokin/hydroksyklorokin, sulfasalazin, leflunomid, azatioprin, gull og anakinra.

^c Betydelig klinisk respons er definert som oppnådd ACR 70-respons kontinuerlig gjennom en periode på 6 måneder.

^d Etter 6 måneder fikk pasientene mulighet til å gå over til en åpen studie.

^e DAS28-CRP-bedring er definert som en DAS28-CRP-score < 2,6

^f Per protokolldata er presentert i tabell. For ITT; henholdsvis n = 736, 721 for subkutan (s.c.) og intravenøs (i.v.) abatacept

I den åpne forlengelsen av studiene I, II, III, VI og SC-I ble det observert varig og vedvarende ACR 20, 50 og 70-respons etter henholdsvis 7 års, 5 års, 5 års, 2 års og 5 års behandling med

abatacept. I studie I ble ACR-respons vurdert etter 7 år hos 43 pasienter med 72 % ACR 20-respons, 58 % ACR 50-respons og 44 % ACR 70-respons. I studie II ble ACR-respons vurdert etter 5 år hos 270 pasienter med 84 % ACR 20-respons, 61 % ACR 50-respons og 40 % ACR 70-respons. I studie III ble ACR-respons vurdert etter 5 år hos 91 pasienter med 74 % ACR 20-respons, 51 % ACR 50-respons og 23 % ACR 70-respons. I studie VI, ble ACR-respons vurdert etter 2 år hos 232 pasienter med 85 % ACR 20-respons, 74 % ACR 50-respons og 54 % ACR 70-respons. I studie SC-I ble ACR-respons vurdert etter 5 år med 85 % (356/421) ACR 20-respons, 66 % (277/423) ACR 50-respons og 45 % (191/425) ACR 70-respons.

Med bruk av andre målemetoder for sykdomsaktivitet ved revmatoid artritt som ikke inkluderte ACR-responskriterier, f.eks. morgenstivhet, så man en større forbedring med abatacept enn med placebo.

DAS28-respons

Sykdomsaktivitet ble også målt ved hjelp av Disease Activity Score 28. Det var signifikant forbedring i DAS i studiene II, III, V og VI, sammenlignet med placebo eller komparator.

I studie VI, som kun inkluderte voksne, oppnådde en signifikant høyere andel av pasientene i abatacept pluss metotreksat-gruppen (41 %) DAS28-definert (CRP) bedring (score < 2,6) kontra gruppen med metotreksat pluss placebo (23 %) ved år 1. Responsen ved år 1 i abataceptgruppen ble opprettholdt gjennom år 2.

Studie V: abatacept eller infliksimab vs. placebo

En randomisert, dobbeltblindet studie ble utført for å vurdere sikkerhet og effekt av intravenøs abatacept eller infliksimab sammenlignet med placebo hos pasienter med utilstrekkelig respons på metotreksat (studie V). Primært endepunkt var gjennomsnittlig endring i sykdomsaktivitet etter 6 måneder hos pasientene som fikk abatacept sammenlignet med pasientene som fikk placebo, med en påfølgende dobbeltblindet vurdering av sikkerhet og effekt av abatacept og infliksimab etter 12 måneder. I den placebokontrollerte fasen av studien ble det etter seks måneder observert en større forbedring ($p < 0,001$) med abatacept og infliksimab enn med placebo. Resultatene fra abatacept- og infliksimabgruppene var tilsvarende. ACR-responsen i studie V samsvarte med DAS28-score. Ytterligere forbedring ble observert etter 12 måneder med abatacept. Ved 6 måneder var insidensen av infeksjoner rapportert som bivirkninger 48,1 % (75), 52,1 % (86) og 51,8 % (57), og insidensen av infeksjoner rapportert som alvorlige bivirkninger var 1,3 % (2), 4,2 % (7) og 2,7 % (3) for henholdsvis abatacept-, infliksimab- og placebogruppen. Ved 12 måneder var insidensen av infeksjoner rapportert som bivirkninger 59,6 % (93) og 68,5 % (113), og insidensen av infeksjoner rapportert som alvorlige bivirkninger var 1,9 % (3) og 8,5 % (14) for henholdsvis abatacept- og infliksimabgruppen. Den åpne perioden av studien ga grunnlag for en vurdering av abatacepts evne til å opprettholde effekten hos testpersoner som opprinnelig var randomisert til abatacept og effektresponsen til de testpersonene som ble overført til abatacept etter behandling med infliksimab. Reduksjonen fra baseline i gjennomsnittlig DAS28-score ved dag 365 (-3,06) ble opprettholdt gjennom dag 729 (-3,34) hos de pasientene som fortsatte med abatacept. Hos de pasientene som i utgangspunktet fikk infliksimab og så ble overført til abatacept, var reduksjonen i gjennomsnittlig DAS28-score fra baseline 3,29 på dag 729 og 2,48 på dag 365.

Studie SC-II: abatacept vs. adalimumab

En randomisert, enkelt(utprøver)-blindet, “non-inferiority”-studie ble utført for å vurdere sikkerhet og effekt av abatacept gitt subkutan (s.c.) ukentlig uten en abatacept intravenøs (i.v.) bolusdose, sammenlignet med adalimumab gitt subkutan annenhver uke, begge med MTX grunnbehandling, hos pasienter med utilstrekkelig respons på metotreksat (studie SC-II). Det primære endepunktet viste “non-inferiority” (forhåndsdefinert margin på 12 %) av ACR 20-respons etter 12 måneders behandling, 64,8 % (206/318) for subkutan abataceptgruppe og 63,4 % (208/328) for subkutan adalimumabgruppe. Behandlingsforskjellen var 1,8 % [95 % konfidensintervall (KI): -5,6, 9,2], med sammenlignbare responser gjennom hele 24 måneders perioden. De respektive verdiene for ACR 20 ved 24 måneder var 59,7 % (190/318) for subkutan abataceptgruppe og 60,1 % (197/328) for subkutan adalimumabgruppe. De respektive verdiene for ACR 50 og ACR 70 ved 12 måneder og 24 måneder var konsistente og like for abatacept og adalimumab. De justerte gjennomsnittlige endringene

(standardfeil; SE) fra "baseline" i DAS28-CRP var -2,35 (SE 0,08) [95 % KI: -2,51, -2,19] og -2,33 (SE 0,08) [95 % KI: -2,50, -2,17] i henholdsvis subkutan abataceptgruppe og subkutan adalimumabgruppe ved 24 måneder, med lignende endring over tid. Ved 24 måneder oppnådde 50,6 % (127/251) [95 % KI: 44,4, 56,8] av pasientene i abataceptgruppen og 53,3 % (130/244) [95 % KI: 47,0, 59,5] av pasientene i adalimumabgruppen DAS 28 < 2,6. Forbedring fra "baseline" målt med HAQ-DI ved 24 måneder og over tid var også lik for subkutan abatacept og subkutan adalimumab.

Vurderinger av sikkerhet og strukturelle skader ble utført ved 1 og 2 år. Den generelle sikkerhetsprofilen med hensyn til bivirkninger var lik for de to gruppene gjennom 24 måneders perioden. Etter 24 måneder var bivirkninger rapportert hos henholdsvis 41,5 % (132/318) og 50 % (164/328) av pasientene som fikk behandling med abatacept og adalimumab. Alvorlige bivirkninger ble rapportert hos henholdsvis 3,5 % (11/318) og 6,1 % (20/328) i de to gruppene. Ved 24 måneder hadde 20,8 % (66/318) av pasientene i abataceptgruppen og 25,3 % (83/328) i adalimumabgruppen seponert behandlingen.

I SC-II ble alvorlige infeksjoner rapportert hos 3,8 % (12/318) av pasientene som fikk behandling med abatacept subkutan ukentlig, hvorav ingen førte til seponering, og hos 5,8 % (19/328) av pasientene behandlet med adalimumab subkutan annenhver uke, noe som førte til 9 seponeringer i løpet av 24 måneders perioden.

Hyppigheten av lokale reaksjoner på administrasjonsstedet 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 subkutan abatacept og subkutan adalimumab. I løpet av studieperioden på 2 år rapporterte 3,8 % (12/318) og 1,5 % (5/328) av pasientene, behandlet med henholdsvis subkutan abatacept og subkutan adalimumab, om autoimmune sykdommer med mild til moderat alvorlighetsgrad (f.eks. psoriasis, Raynauds fenomen, erythema nodosum).

Studie SC-III: Induksjon av remisjon hos metotreksat-naive RA pasienter

En randomisert og dobbeltblindet studie vurderte subkutan abatacept i kombinasjon med metotreksat (abatacept+MTX), subkutan abatacept som monoterapi eller metotreksat som monoterapi (MTX-gruppen) ved induksjon av remisjon etter 12 måneders behandling, og vedlikehold av legemiddelfri remisjon etter fullstendig legemiddelavbrudd. Studien inkluderte MTX-naive voksne pasienter med svært aktiv tidlig revmatoid artritt med dårlige prognostiske faktorer. Fullstendig legemiddelavbrudd førte til tap av remisjon (tilbakefall av sykdomsaktivitet) i alle tre behandlingsarmer (abatacept med metotreksat, abatacept eller metotreksat alene) hos et flertall av pasientene (tabell 4).

Tabell 4: Remisjonsrater ved avslutning av legemiddelbehandling og ved seponeringsfaser i studie SC-III

Antall pasienter	Abatacept s.c. + MTX n = 119	MTX n = 116	Abatacept s.c. n = 116
Andel randomiserte pasienter med induksjon av remisjon etter 12 måneders behandling			
DAS28-remisjon ^a	60,9 %	45,2 %	42,5 %
Odds ratio (95 % KI) vs. MTX	2,01 (1,18, 3,43)	NA	0,92 (0,55, 1,57)
P-verdi	0,010	NA	NA
SDAI klinisk remisjon ^b	42,0 %	25,0 %	29,3 %
Estimat av forskjell (95 % KI) vs. MTX	17,02 (4,30, 29,73)	NA	4,31 (-7,98, 16,61)
Boolean klinisk remisjon	37,0 %	22,4 %	26,7 %
Estimat av forskjell (95 % KI) vs. MTX	14,56 (2,19, 26,94)	NA	4,31 (-7,62, 16,24)
Andel randomiserte pasienter i remisjon etter 12 måneder og 18 måneder (6 måneders fullstendig legemiddelavbrudd)			
DAS28-remisjon ^a	14,8 %	7,8 %	12,4 %
Odds ratio (95 % KI) vs. MTX	2,51 (1,02, 6,18)	NA	2,04 (0,81, 5,14)
P-verdi	0,045	NA	NA

^a DAS28-definert remisjon (DAS28-CRP < 2,6)

^b SDAI-kriterium (SDAI ≤ 3,3)

I SC-III er bivirkningsprofilene til alle tre behandlingsgrupper (abatacept+MTX, abatacept monoterapi, MTX-gruppen) generelt like. I løpet av behandlingsperioden på 12 måneder ble bivirkninger rapportert hos henholdsvis 44,5 % (53/119), 41,4 % (48/116) og 44,0 % (51/116) og alvorlige bivirkninger ble rapportert hos henholdsvis 2,5 % (3/119), 2,6 % (3/116) og 0,9 % (1/119) av pasientene i de tre behandlingsgruppene. Alvorlige infeksjoner ble rapportert hos 0,8 % (1/119), 3,4 % (4/116) og 0 % (0/116) pasienter.

Radiografisk respons

Strukturelle leddskader ble undersøkt radiografisk i løpet av en to-årsperiode i studie II, VI og SC-II. Resultatene ble målt med Genant-modifisert *total Sharp score* (TSS) og dens komponenter: score for erosjoner og score for leddspalteavsmaling (*joint space narrowing* (JSN)).

I studie II var gjennomsnittlig TSS ved baseline 31,7 hos pasientene som fikk abatacept, og 33,4 hos pasientene som fikk placebo. Abatacept/metotreksat reduserte progresjonsraten for strukturelle skader sammenlignet med placebo/metotreksat etter 12 måneders behandling som vist i tabell 5. Progresjonsraten for strukturelle skader i år 2 var signifikant lavere enn i år 1 for pasienter randomisert til abatacept ($p < 0,0001$). Testpersoner som gikk inn i forlengelsesperioden etter 1 år med dobbeltblind-behandling, mottok alle behandling med abatacept og radiografisk progresjon ble undersøkt gjennom år 5. Data ble analysert i en observasjonsanalyse, ved hjelp av gjennomsnittlig endring i total score fra forrige årlige konsultasjon. Gjennomsnittlig endring 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 endringen var 0,26 og 0,29 ($n = 233, 114$) fra år 4 til år 5 for pasienter som opprinnelig var randomisert til henholdsvis abatacept pluss MTX og placebo pluss MTX.

Tabell 5: Gjennomsnittlig radiografisk endring i løpet av 12 måneder i studie II

Parameter	Abatacept/MTX n = 391	Placebo/MTX n = 195	P-verdi ^a
Total Sharp score	1,21	2,32	0,012
Erosjonsscore	0,63	1,14	0,029
JSN score	0,58	1,18	0,009

^a Basert på ikke-parametrisk analyse.

I studie VI var gjennomsnittlig endring i TSS ved 12 måneder signifikant lavere hos pasienter behandlet med abatacept pluss metotreksat, sammenlignet med pasienter behandlet med metotreksat pluss placebo. Ved 12 måneder hadde 61 % (148/242) av pasientene behandlet med abatacept pluss metotreksat og 53 % (128/242) av pasientene behandlet med metotreksat pluss placebo ingen progresjon (TSS ≤ 0). Progresjonen av strukturell skade var lavere hos pasienter som fikk behandling med abatacept pluss metotreksat (i 24 måneder), sammenlignet med pasienter som i utgangspunktet fikk metotreksat pluss placebo (i 12 måneder) og som ble overført til abatacept pluss metotreksat de neste 12. Blant pasientene som ble med i den åpne 12-månedersperioden, hadde 59 % (125/213) av pasientene som fikk kontinuerlig behandling med abatacept pluss metotreksat og 48 % (92/192) av pasientene som i utgangspunktet fikk metotreksat og gikk over til kombinasjon med abatacept, ingen progresjon.

I studie SC-II ble strukturelle leddskader undersøkt radiografisk og uttrykt som en endring fra baseline med van der Heijde-modifisert *total Sharp score* (mTSS) og dens komponenter. Lignende hemming ble observert i begge behandlingsgruppene frem til 24 måneder (mTSS (gjennomsnitt ± standardavvik [SD]) = 0,89 ± 4,13 versus 1,13 ± 8,66), erosjonsscore (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) gruppene.

I studie SC-III ble strukturelle leddskader vurdert ved MR. Abatacept+MTX-gruppen hadde mindre progresjon av strukturell skade sammenlignet med MTX-gruppen, som vist ved gjennomsnittlig behandlingsforskjell i abatacept+MTX-gruppen sammenlignet med MTX-gruppen (tabell 6).

Tabell 6: Strukturell og inflammatorisk MR-vurdering i studie SC-III

Gjennomsnittlig behandlingsforskjell mellom subkutan abatacept + MTX vs. MTX etter 12 måneder (95 % KI)*

MR erosjonsscore	-1,22 (-2,20, -0,25)
MR osteitis/benødem-score	-1,43 (-2,68, -0,18)
MR synovitiscore	-1,60 (-2,42, -0,78)

* n = 119 for subkutan abatacept + MTX; n = 116 for MTX

Respons på fysisk funksjon

Forbedring i fysisk funksjon ble målt ved hjelp av Health Assessment Questionnaire Disability Index (HAQ-DI) i studiene II, III, IV, V og VI, og med modifisert HAQ-DI i studie I. I studien SC-I var forbedring fra baseline målt ved HAQ-DI ved 6 måneder og over tid lik mellom subkutan og intravenøs administrasjon. Resultatene fra studie II, III og VI er vist i tabell 7.

Tabell 7: Forbedring i fysisk funksjon i kontrollerte studier

	Metotreksat-naiv		Inadekvat respons på metotreksat		Inadekvat respons på TNF-hemmer	
	Studie VI		Studie II		Studie III	
HAQ ^c uførhetsindeks	Abatacept ^a +MTX	Placebo +MTX	Abatacept ^a +MTX	Placebo +MTX	Abatacept ^a +DMARDs ^b	Placebo +DMARDs ^b
Baseline (gjennomsnitt)	1,7 (n = 254)	1,7 (n = 251)	1,69 (n = 422)	1,69 (n = 212)	1,83 (n = 249)	1,82 (n = 130)
Gj.snittlig forbedring fra baseline						
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 av pasienter med klinisk meningsfull forbedring ^d						
Måned 6	72 % [†]	63 %	61 %***	45 %	47 %***	23 %
Måned 12	72 % [†]	62 %	64 %***	39 %	NA ^e	NA ^e

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

[†] p < 0,05, abatacept pluss MTX kontra MTX pluss placebo

^a Fast dose tilsvarende 10 mg/kg (se pkt. 4.2).

^b Samtidige DMARDs inkluderte ett eller flere av de følgende: metotreksat, klorokin/hydroksyklorokin, sulfasalazin, leflunomid, azatioprin, gull og anakinra.

^c Health Assessment Questionnaire; 0 = best, 3 = dårligst; 20 spørsmål; 8 kategorier: påkledding og stell, stå opp, måltider, spasing, hygiene, rekkevidde, grep og aktivitet.

^d Reduksjon i HAQ-DI på ≥ 0,3 enheter fra baseline.

^e Etter 6 måneder fikk pasientene mulighet til å gå inn i den åpne studien.

I studie II opprettholdt 88 % av pasientene med klinisk relevant forbedring etter 12 måneder denne responsen etter 18 måneder, og 85 % opprettholdt responsen etter 24 måneder. I de åpne fasene av studie I, II, III og IV, vedvarte forbedringen i fysisk funksjon i henholdsvis 7 år, 5 år, 5 år og 2 år.

I studie SC-III var andelen personer med en HAQ-respons, som mål på klinisk meningsfull forbedring i fysisk funksjon (reduksjon fra baseline i HAQ-D1 score på > 0,3), større for abatacept+MTX-gruppen sammenlignet med MTX-gruppen etter 12 måneder (henholdsvis 65,5 % vs. 44,0 %, behandlingsforskjell vs. MTX-gruppen på 21,6 % [95 % KI: 8,3, 34,9]).

Helserelaterte utfall og livskvalitet

Helserelatert livskvalitet ble undersøkt ved hjelp av spørreskjemaet SF-36 etter 6 måneder i studiene I, II og III, og etter 12 måneder i studie I og II. I disse studiene observerte man en klinisk og statistisk signifikant forbedring av alle 8 dimensjoner i SF-36 (4 fysiske dimensjoner: fysisk funksjon, fysisk rollefunksjon, smerte, generell helse; og 4 mentale dimensjoner: vitalitet, sosial funksjon, emosjonell rollefunksjon, mental helse), og i samlet komponentscore for fysisk livskvalitet (*Physical Component Summary*, PCS) og for mental livskvalitet (*Mental Component Summary*, MCS) i abataceptgruppen sammenlignet med placebogruppen. I studie VI ble forbedring observert etter 12 måneder i gruppen med abatacept pluss metotreksat sammenlignet med gruppen med metotreksat pluss placebo i både PCS og MCS, og ble opprettholdt gjennom 2 år.

Studie VII: Sikkerheten til abatacept hos pasienter med eller uten utvasking av tidligere brukt TNF-hemmer.

En åpen studie med intravenøs abatacept i kombinasjon med ikke-biologiske DMARDs ble utført på pasienter med aktiv RA som hadde inadekvat respons på tidligere (utvasking i minst 2 måneder; n = 449) eller gjeldende (ingen utvaskingperiode; n = 597) behandling med TNF-hemmer (studie VII). Det primære utfallet, forekomsten av AE, SAE og opphør som følge av AE under 6 måneders behandling, var omtrent som hos pasienter som var tidligere og nåværende brukere av TNF-hemmer ved registrering, i likhet med hyppigheten av alvorlige infeksjoner.

Klinisk effekt og sikkerhet ved psoriasisartritt hos voksne

Effekt og sikkerhet av abatacept ble undersøkt i to randomiserte, dobbeltblindede, placebokontrollerte kliniske studier (studie PsA-I og PsA-II) hos voksne pasienter på 18 år eller eldre. Pasientene hadde aktiv PsA (≥ 3 hovne ledd og ≥ 3 ømme ledd) til tross for tidligere behandling med DMARDs og hadde én kvalifiserende psoriatisk hudlesjon på minst 2 cm i diameter.

I PsA-I-studien fikk 170 pasienter placebo eller abatacept intravenøst på dag 1, 15, 29, og deretter hver 28. dag på en dobbeltblindet måte i 24 uker, etterfulgt av åpen behandling med 10 mg/kg intravenøs abatacept hver 28. dag. Pasientene ble randomisert til å få placebo eller abatacept på 3 mg/kg, 10 mg/kg eller to doser på 30 mg/kg, etterfulgt av 10 mg/kg uten stopp i 24 uker, og deretter åpen behandling med 10 mg/kg intravenøs abatacept hver måned. Pasientene kunne få samtidig behandling med stabile doser metotreksat, lave doser kortikosteroider (tilsvarende ≤ 10 mg prednison) og/eller NSAIDs i løpet av studien.

I PsA-II-studien ble 424 pasienter randomisert 1:1 på en dobbeltblindet måte til å få ukentlige doser med subkutan placebo eller 125 mg abatacept uten en bolusdose i 24 uker, etterfulgt av åpen behandling med 125 mg subkutan abatacept ukentlig. Pasientene kunne få samtidig behandling med stabile doser metotreksat, sulfasalazin, leflunomid, hydroksyklorokin, lave doser kortikosteroider (tilsvarende ≤ 10 mg prednison) og/eller NSAIDs i løpet av studien. Pasienter som ikke oppnådde minst 20 % forbedring fra baseline i antall hovne og ømme ledd innen uke 16, ble flyttet til åpen behandling med 125 mg subkutan abatacept ukentlig.

Det primære endepunktet for både PsA-I og PsA-II var andel pasienter med ACR 20-respons i uke 24 (dag 169).

Klinisk respons

Tegn og symptomer

Prosentandelen av pasienter som oppnådde ACR 20-, 50- eller 70-respons på den anbefalte abatacept-dosen i studiene PsA-I (10 mg/kg intravenøst) og PsA-II (125 mg subkutan) er vist under i tabell 8.

Tabell 8: Andel pasienter med ACR-respons i uke 24 i studiene PsA-I og PsA-II

	PsA-I ^a			PsA-II ^{b,c}		
	Abatacept 10 mg/kg i.v. N = 40	Placebo N = 42	Estimat av forskjell (95 % KI)	Abatacept 125 mg s.c. N = 213	Placebo N = 211	Estimat av forskjell (95 % KI)
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-verdier ikke vurdert for ACR 50 og ACR 70.

^a 37 % av pasientene er tidligere behandlet med TNF-hemmer.

^b 61 % av pasientene er tidligere behandlet med TNF-hemmer.

^c Pasienter med mindre enn 20 % forbedring av antall hovne eller ømme ledd i uke 16, oppfylte stoppkriterier og ble ansett som ikke-responderende.

En signifikant større andel pasienter oppnådde en ACR 20-respons etter behandling med abatacept 10 mg/kg intravenøst i PsA-I eller 125 mg subkutan i PsA-II, sammenlignet med placebo, i uke 24 i den samlede studiepopulasjon. Høyere ACR 20-respons ble observert for abatacept vs. placebo uansett tidligere behandling med TNF-hemmer i begge studier. I den mindre studien PsA-I, var ACR 20-responser for 10 mg/kg intravenøs abatacept vs. placebo hos pasienter uten tidligere TNF-hemmerbehandling henholdsvis 55,6 % vs. 20,0 %, og for pasienter tidligere behandlet med TNF-hemmer henholdsvis 30,8 % vs. 16,7 %. I studie PsA-II var ACR 20-responser med 125 mg subkutan abatacept vs. placebo hos pasienter uten tidligere TNF-hemmerbehandling henholdsvis 44,0 % vs. 22,2 % (21,9 [8,3, 35,6], estimat av forskjell [95 % KI]), og for pasienter tidligere behandlet med TNF-hemmer henholdsvis 36,4 % vs. 22,3 % (14,0 [3,3, 24,8], estimat av forskjell [95 % KI]).

Høyere ACR 20-responser i studie PsA-II ble sett ved 125 mg subkutan abatacept vs. placebo, uavhengig av samtidig ikke-biologisk DMARD-behandling. ACR 20-respons ved 125 mg subkutan abatacept vs. placebo hos pasienter som ikke brukte ikke-biologiske DMARDs var henholdsvis 27,3 % vs. 12,1 % (15,15 [1,83, 28,47], estimat av forskjell [95 % KI]), og hos pasienter som hadde brukt ikke-biologiske DMARDs henholdsvis 44,9 % vs. 26,9 % (18,00 [7,20, 28,81], estimat av forskjell [95 % KI]). Klinisk respons ble opprettholdt eller fortsatte å forbedres i opptil ett år i studiene PsA-I og PsA-II.

Strukturell respons

I PsA-II-studien var andelen av radiografiske ikke-progessorer (≤ 0 endring fra baseline) totalt PsA-modifisert SHS på røntgen i uke 24, større med 125 mg subkutan abatacept (42,7 %) enn placebo (32,7 %) (10,0 [1,0, 19,1], estimat av forskjell [95 % KI]).

Fysisk funksjonsrespons

I PsA-I-studien var andelen av pasienter med $\geq 0,30$ reduksjon fra baseline på HAQ-DI-skalaen 45,0 % for intravenøs abatacept vs. 19,0 % for placebo (26,1 [6,8, 45,5], estimat av forskjell [95 % KI]) i uke 24. I PsA-II-studien var andelen av pasienter med minst $\geq 0,35$ reduksjon fra baseline på HAQ-DI 31,0 % med abatacept vs. 23,7 % med placebo (7,2 [-1,1, 15,6], estimat av forskjell [95 % KI]). Forbedring i HAQ-DI-verdier ble opprettholdt eller forbedret i opptil 1 år ved fortsatt abatacept-behandling i både PsA-I- og PsA-II-studien.

Ingen signifikante forandringer i PASI-verdier for abatacept-behandling ble sett i løpet av den 24-ukers dobbeltblindede perioden. Pasienter som deltok i de to PsA-studiene hadde mild til moderat psoriasis med median PASI-verdier på 8,6 i PsA-I og 4,5 i PsA-II. I PsA-I-studien var andelen av pasienter som oppnådde PASI 50-respons 28,6 % med abatacept vs. 14,3 % med placebo (14,3 [-15,3, 43,9], estimat av forskjell [95 % KI]), og andelen av pasienter som oppnådde PASI 75-respons var 14,3 % med abatacept vs. 4,8 % med placebo (9,5 [-13,0, 32,0], estimat av forskjell [95 % KI]). I PsA-II-studien var andelen av pasienter som oppnådde PASI 50-respons 26,7 % med abatacept vs. 19,6 % med placebo (7,3 [-2,2, 16,7], estimat av forskjell [95 % KI]), og andelen av pasienter som oppnådde PASI 75-respons var 16,4 % med abatacept vs. 10,1 % med placebo (6,4 [-1,3, 14,1], estimat av forskjell [95 % KI]).

Pediatrike pasienter med polyartikulær juvenil idiopatisk artritt

Subkutan

Effekten av subkutan abatacept hos barn i alderen 2 til 17 år er basert på farmakokinetisk eksponering og ekstrapolering av kjent effekt fra intravenøs abatacept hos pasienter med pJIA, samt subkutan abatacept hos voksne pasienter med RA, og er støttet av data fra en pågående klinisk studie. I denne studien ble det behandlet barn og ungdom i alderen 2 til 17 år med moderat til alvorlig aktiv pJIA

(46 pasienter i aldersgruppen 2 til 5 år og 173 pasienter i aldersgruppen 6 til 17 år) med utilstrekkelig respons eller intoleranse overfor minst én DMARD, som kan ha innbefattet biologiske legemidler. Sikkerhet og effekt av subkutan abatacept ble undersøkt i en åpen, enkeltarmet studie med det primære endepunktet steady-state bunnkonsentrasjoner (C_{min}) ved måned 4 (kortvarig periode) i aldersgruppen 6 til 17 år. Pasienter fortsatte behandling i en åpen forlengelsesstudie som undersøkte langvarig sikkerhet og effekt i ytterligere 20 måneder.

79 % av 219 pasienter som deltok i studien tok metotreksat ved baseline (gjennomsnittlig dose ved studieinkludering, $12,3 \text{ mg/m}^2/\text{uke}$), og 21 % av pasientene fikk abatacept som monoterapi. Av de 219 pasientene som deltok i studien hadde 56 (25,6 %) tidligere fått behandling med biologisk DMARD (inkludert TNF-hemmere og tocilizumab).

Pasientene som ble med i studien hadde en gjennomsnittsalder på 10,6 år og en gjennomsnittlig sykdomsvarighet på 2,4 år. De hadde aktiv sykdom, med gjennomsnittlig 11,8 aktive ledd og 10,3 ledd med nedsatt bevegelse og gjennomsnittlig forhøyet nivå av C-reaktivt protein (CRP) på $1,24 \text{ mg/ml}$ ved baseline.

Av de 219 pasientene som ble behandlet, fullførte 205 den kortvarige perioden, og 200 deltok i den pågående langvarige forlengelsesfasen. I aldersgruppen 2 til 5 år fullførte 39 pasienter 2 år (84,8 %). I aldersgruppen 6 til 17 år fullførte 132 pasienter 2 år (76,3 %).

Responsrater på slutten av den kortvarige eksponeringen er oppsummert i tabell 9:

Tabell 9: Andelen (%) pasienter med polyartikulær JIA med ACRP-respons eller inaktiv sykdom på slutten av den kortvarige perioden (4 måneder)

	Aldersgruppe 2 til 17 år
	n = 219
ACRP30	84,5 %
ACRP50	75,3 %
ACRP70	57,1 %
ACRP90	34,7 %
ACRP100	20,1 %
Ikke-aktiv sykdom*	34,2 %

* Ikke-aktive ledd, physician's global assessment of disease severity $\leq 10 \text{ mm}$ og CRP $\leq 0,6 \text{ mg/dl}$.

ARCP-responser og ikke-aktive sykdomsresultater ble opprettholdt gjennom 2 år.

Intravenøst

Barn og ungdom i alderen 6 til 17 år med moderat til alvorlig aktiv pJIA og utilstrekkelig respons på eller intoleranse overfor minst én DMARD, som kan ha innbefattet biologiske legemidler, ble inkludert. Sikkerhet og effekt av intravenøs abatacept ble evaluert i en tre-delt studie. Periode A var en 4 måneders åpen, innledende studie designet for å indusere en ACR Pedi 30-respons. Pasienter som oppnådde minst en ACR Pedi 30-respons ved slutten av periode A, ble randomisert i en dobbeltblindet seponeringsfase (periode B), og fikk enten abatacept eller placebo i 6 måneder eller til pJIA-sykdommen blusset opp som definert i studien. Alle pasienter som fullførte eller hadde en episode med oppblussing i løpet av periode B eller var ikke-responder i periode A, fikk tilbud om å fortsette i periode C med mindre de hadde seponert av sikkerhetsgrunner. Periode C var en åpen forlengelsesfase der man så på langtidssikkerhet og -effekt.

I periode A fikk alle pasientene en abatacept-dose på 10 mg/kg på dag 1, 15, 29, 57 og 85 og ble vurdert på dag 113. I løpet av periode A fikk 74 % av pasientene metotreksat (gjennomsnittlig dose ved studiestart var $13,2 \text{ mg/m}^2/\text{uke}$). 26 % av pasientene fikk dermed abatacept som monoterapi i

periode A. Av de 190 pasientene som deltok i studien, hadde 57 (30 %) tidligere fått behandling med TNF-hemmer.

ACR Pedi 30-respondere ved slutten av periode A ble randomisert til å få enten abatacept eller placebo i 6 måneder eller til JIA blusset opp i periode B, den dobbeltblindede seponeringsfasen.

Oppblussing ble definert som:

- ≥ 30 % forverring i minst 3 av de 6 polyartikulære pJIA-kjernevariablene
- ≥ 30 % forbedring i ikke flere enn 1 av de 6 polyartikulære pJIA-kjernevariablene
- ≥ 2 cm (mulig opptil 10 cm) forverring må ha blitt påvist hvis Physician eller Parent Global Assessment ble brukt til å definere oppblussing
- Forverring i ≥ 2 ledd må ha blitt påvist hvis antall aktive ledd eller ledd med begrenset bevegelsesfrihet ble brukt til å definere oppblussing

Pasientene som ble med i studien hadde en gjennomsnittsalder på 12,4 år og en gjennomsnittlig sykdomsvarighet på 4,4 år. De hadde aktiv sykdom, med gjennomsnittlig 16 aktive ledd og 16 ledd med nedsatt bevegelighet ved baseline, forhøyede nivåer av C-reaktivt protein (CRP) (gjennomsnittlig 3,2 mg/dl) og erytrocytt-sedimentering (ESRs) (gjennomsnittlig 32 mm/time). Undergruppene av pJIA ved sykdomsstart var: oligoartikulær (16 %), polyartikulær (64 %; 20 % av totalen hadde positiv revmatoid faktor) og systemisk (20 %).

Av de 190 pasientene som ble inkludert, fullførte 170 periode A, 65 % (123/190) nådde en ACR Pedi 30-respons og 122 ble randomisert til periode B. Responsen var lik i alle undergruppene av pJIA som ble undersøkt og for pasienter med eller uten behandling med metotreksat. Av de 133 (70 %) pasientene som ikke hadde fått behandling med TNF-hemmer tidligere, fikk 101 (76 %) minst en ACR Pedi 30-respons. Av de 57 pasientene som hadde fått behandling med TNF-hemmer tidligere fikk 22 (39 %) minst en ACR Pedi 30-respons.

I løpet av periode B var tid til oppblussing av sykdommen signifikant kortere for de pasientene som var randomisert til placebo enn for de som var randomisert til abatacept (primært endepunkt, $p = 0,0002$; log-rank test). Det var signifikant flere pasienter i placebogruppen som fikk oppblussing i løpet av periode B (33/62; 53 %) sammenlignet med de som fortsatte behandling med abatacept (12/60; 20 %; khikvadrat $p < 0,001$). Risiko for oppblussing av sykdommen hos pasienter som fortsatte på abatacept var mindre enn 1/3 av risikoen hos placebo-behandlede pasienter (estimat for hazard ratio = 0,31; 95 % KI 0,16, 0,59).

De fleste pasienter randomisert til periode B (58/60 som fikk abatacept i periode B; 59/62 som fikk placebo i periode B) og 36 av de 47 ikke-responderne i periode A fortsatte inn i periode C ($n = 153$ pasienter totalt).

Responsraten ved slutten av periode A, ved slutten av periode B og etter 5 års eksponering i periode C er oppsummert i tabell 10:

Tabell 10: Andel (%) pasienter med polyartikulær JIA med ACR-respons eller ikke-aktiv sykdom

	Slutten av periode A (dag 113)	Slutten av periode B ^a (dag 169)		Periode C ^b (dag 1765)		
	Abatacept	Abatacept	Placebo	Abatacept-gruppe i periode B	Placebo-gruppe i periode B	Ikke-responder 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
ACR70	28	55	31	79	63	54
ACR90	13	41	15	67	40	39
Ikke-aktiv sykdom	Ikke vurdert	31	10	52	33	31

^a Dag 169 "Last Observation Carried Forward" (LOCF) for pasienter behandlet i Periode C

^b Som observert

Deltagerne i periode C ved dag 1765 omfattet 33 av de 58 som fikk abatacept i periode B, 30 av de 59 som fikk placebo i periode B placebo og 13 av de 36 ikke-responderene fra periode A. Median varighet av abatacept-behandling i periode C var 1815 dager (variasjon 57-2415 dager, nesten 61 måneder). 102 (67 %) av pasientene hadde fått minst 1080 dager (~ 36 måneder) med abatacept-behandling i periode C. Alle pasientene hadde tidligere fått minst 4 måneders åpen behandling med abatacept i periode A.

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Revmatoid artitt hos voksne

Det geometriske gjennomsnittsestimatet (90 % konfidensintervall) for biotilgjengeligheten av abatacept etter subkutan administrasjon i forhold til intravenøs administrasjon er 78,6 % (64,7 %, 95,6 %). Gjennomsnittet (område) for C_{min} og C_{max} ved "steady state" observert etter 85 dagers behandling var henholdsvis 32,5 mikrogram/ml (6,6 til 113,8 mikrogram/ml) og 48,1 mikrogram/ml (9,8 til 132,4 mikrogram/ml). Gjennomsnittlig estimat for systemisk clearance (0,28 ml/t/kg), distribusjonsvolum (0,11 l/kg) og terminal halveringstid (14,3 dager) var sammenlignbar mellom subkutan og intravenøs administrasjon.

En enkelt studie ble utført for å bestemme effekten av bruk av abatacept som monoterapi på immunogenitet etter subkutan administrasjon uten en intravenøs bolusdose. Når intravenøs bolusdose ikke ble gitt, ble gjennomsnittlig bunnkonsentrasjon på 12,6 mikrogram/ml oppnådd etter 2 uker med dosering. Effektresponsen over tid i denne studien viste seg å være konsistent med studier som inkluderte en intravenøs bolusdose. Effekten av utelatelse av intravenøs bolusdose på innsetting av effekt er imidlertid ikke blitt formelt undersøkt.

I overensstemmelse med data for intravenøst bruk, avslørte populasjonsfarmakokinetiske analyser for subkutan abatacept hos RA-pasienter en tendens mot høyere clearance av abatacept med økende kroppsvekt. Alder og kjønn (korrigert for kroppsvekt) påvirket tilsynelatende ikke clearance. Samtidig MTX, NSAIDs, kortikosteroider og TNF-hemmere påvirket tilsynelatende ikke clearance av abatacept.

Psoriasisartritt hos voksne

I PsA-I ble pasienter randomisert til behandling med intravenøs placebo eller abatacept på 3 mg/kg (3/3 mg/kg), 10 mg/kg (10/10 mg/kg) eller to doser med 30 mg/kg, etterfulgt av 10 mg/kg

(30/10 mg/kg), på dag 1, 15, 29, og deretter hver 28. dag. I denne studien var konsentrasjonen av abatacept ved steady-state doserelatert. Det geometriske gjennomsnittet (CV %) $C_{\min}$ på 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-regimet.

I PsA-II-studien, etter ukentlig subkutan administrasjon av abatacept på 125 mg, ble steady-state for abatacept oppnådd på dag 57 med det geometriske gjennomsnittet (CV %) $C_{\min}$ fra 22,3 (54,2 %) til 25,6 (47,7 %) mikrog/ml på henholdsvis dag 57 til 169.

I overensstemmelse med resultater observert tidligere for RA pasienter, har populasjonsfarmakokinetiske analyser for abatacept hos PsA-pasienter funnet en tendens mot høyere clearance (l/t) av abatacept med økende kroppsvekt.

Pediatrisk populasjon med pJIA

Farmakokinetikken til abatacept som subkutan injeksjon har blitt undersøkt hos pasienter i alderen 2 til 17 år.

Steady-state for abatacept ble oppnådd på dag 85 i etterkant av ukentlig kroppsvektbasert subkutan dosering. Tilsvarende bunnkonsentrasjoner på tvers av vektclasser og aldersgrupper ble oppnådd ved kroppsvektbasert subkutan dosering. Gjennomsnittlig (variasjonsbredde) bunnkonsentrasjon for abatacept ved dag 113 var 46,2 mikrog/ml (13,4 til 96,2 mikrog/ml), 48,0 mikrog/ml (22,4 til 122,1 mikrog/ml) og 38,5 mikrog/ml (9,3 til 73,2 mikrog/ml) hos pediatriske pasienter med pJIA med kroppsvekt på henholdsvis 10 til < 25 kg, 25 til < 50 kg og $\geq$ 50 kg.

Farmakokinetikken til abatacept er tilsvarende hos voksne med RA og pediatriske pasienter med pJIA, bortsett fra høyere subkutan absorpsjon hos pJIA-pasienter. Subkutan biotilgjengelighet (F) økte med 28 % og absorpsjonsratekonstanten (KA) var høyere hos pJIA-pasienter enn RA-pasienter.

I overensstemmelse med data for intravenøs bruk viste populasjonsfarmakokinetiske analyser for subkutan abatacept hos pJIA-pasienter en tendens mot høyere clearance av abatacept med økende kroppsvekt. Alder og kjønn (korrigert for kroppsvekt) påvirket ikke tilsynelatende clearance. Samtidig brukte legemidler, som metotreksat, kortikosteroider og NSAIDs, påvirket ikke tilsynelatende clearance av abatacept.

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

Det ble ikke observert mutagene eller klastogene effekter av abatacept i en serie *in vitro*-studier. I en karsinogenitetsstudie med mus økte forekomsten av maligne lymfomer og brystkjerteltumorer (hos hunner). Den økte forekomsten av lymfomer og brystkjerteltumorer som er sett hos mus som har fått abatacept kan skyldes redusert kontroll av henholdsvis murint leukemivirus og brystkjertelvirus hos mus sammen med langvarig immunmodulering. I en ett-års toksisitetsstudie med cynomolgusaper ble abatacept ikke assosiert med signifikant toksisitet. Reversible farmakologiske effekter var en minimal, forbigående reduksjon i serum-IgG og minimal til alvorlig lymfoid forringelse av germinale sentre i milt og/eller lymfeknuter. Det ble ikke observert tegn på lymfomer eller preneoplastiske, morfologiske endringer til tross for tilstedeværelse av et virus, lymfokryptovirus, som er kjent for å forårsake slike skader i aper med nedsatt immunforsvar innen tidsrammene til denne studien. Relevansen av disse funnene for klinisk bruk av abatacept er ukjent.

Hos rotter hadde abatacept ingen uønskede effekter på fertilitet hos hanner eller hunner. Studier på embryo/fosterutvikling er gjennomført med mus, rotter og kaniner i doser opptil 20 til 30 ganger en human dose på 10 mg/kg. Ingen bivirkninger ble sett hos avkommet. Hos rotter og kaniner var abatacepteksposeringen opptil 29 ganger en human eksponering på 10 mg/kg basert på AUC. Abatacept krysset placenta hos rotter og kaniner. I en studie av pre-og postnatal utvikling etter administrering av abatacept til rotter observerte man ingen uønskede effekter hos avkom av mødre som hadde fått abatacept i doser opptil 45 mg/kg, noe som tilsvarer 3 ganger en human eksponering på 10 mg/kg basert på AUC. Ved doser på 200 mg/kg, som tilsvarer 11 ganger en human eksponering

på 10 mg/kg basert på AUC, så man begrensede endringer i immunfunksjon (9 ganger økning i gjennomsnittlig T-celleavhengig antistoffrespons hos hunner og betennelse i skjoldbruskkjertelen til 1 hunn av totalt 10 hannvalper og 10 hunnvalper som ble evaluert ved denne dosen).

Ikke-kliniske studier relevant for bruk i pediatrik populasjon

Studier med rotter eksponert for abatacept har vist abnormaliteter i immunsystemet inkludert en lav insidens av infeksjoner som fører til død (juvenile rotter). I tillegg ble det ofte sett inflammasjon av thyreoidea og pankreas i både juvenile og voksne rotter som ble eksponert for abatacept. Juvenile rotter så ut til å være mer sensitive for lymfocytisk inflammasjon i thyreoidea. Studier i voksne mus og aper har ikke vist lignende funn. Det er sannsynlig at den økte følsomheten for opportunistiske infeksjoner sett hos juvenile rotter, er assosiert med eksponering for abatacept før utvikling av hukommelsesrespons. Relevansen av disse resultatene for mennesker er ikke kjent.

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Hjelpetoffer

Sukrose
Poloksamer 188
Natriumdihydrogenfosfatmonohydrat
Dinatriumfosfat, vannfritt
Vann til injeksjonsvæsker

6.2 Uforlikeligheter

Dette legemidlet skal ikke blandes med andre legemidler da det ikke er gjort studier på uforlikelighet.

6.3 Holdbarhet

2 år

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Oppbevares i kjøleskap (2 °C - 8 °C). Skal ikke fryses.
Oppbevares i originalpakningen for å beskytte mot lys.

6.5 Emballasje (type og innhold)

ORENCIA 50 mg injeksjonsvæske, oppløsning i ferdigfylt sprøyte

0,4 ml ferdigfylt sprøyte (type 1-glass) med en automatisk nålebeskytter og forlenget krage (hvitt stempel).
Pakning med 4 ferdigfylte sprøyter med nålebeskytter

ORENCIA 87,5 mg injeksjonsvæske, oppløsning i ferdigfylt sprøyte

0,7 ml ferdigfylt sprøyte (type 1-glass) med en automatisk nålebeskytter og forlenget krage (lyseblått stempel).
Pakning med 4 ferdigfylte sprøyter med nålebeskytter

ORENCIA 125 mg injeksjonsvæske, oppløsning i ferdigfylt sprøyte

Én ml ferdigfylt sprøyte (type 1-glass) med forlenget krage eller én ml ferdigfylt sprøyte med en automatisk nålebeskytter og forlenget krage (oransje stempel).

Pakninger med 1 eller 4 ferdigfylte sprøyter og multipakninger som inneholder 12 ferdigfylte sprøyter (3 pakninger á 4).

Pakninger med 1, 3 eller 4 ferdigfylte sprøyter med nålebeskytter og multipakninger som inneholder 12 ferdigfylte sprøyter med nålebeskytter (3 pakninger á 4).

Sprøyten med type 1-glass har en belagt propp av bromobutyl og en fast nål av rustfritt stål, dekket med en hard nålhet.

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon og annen håndtering

Dette legemidlet er kun til engangsbruk. Etter at den ferdigfylte sprøyten er tatt ut av kjøleskapet, bør den ferdigfylte sprøyten tillates å nå romtemperatur ved å vente 30 minutter før ORENCIA injiseres. Sprøyten skal ikke ristes.

Ikke anvendt legemiddel samt avfall bør destrueres i overensstemmelse med lokale krav.

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

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

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/07/389/004-010
EU/1/07/389/013-014

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE

Dato for første markedsføringstillatelse: 21. mai 2007
Dato for siste fornyelse: 21. mai 2012

10. OPPDATERINGSDATO

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency) <http://www.ema.europa.eu>.

1. LEGEMIDLETS NAVN

ORENCIA 125 mg injeksjonsvæske, oppløsning i ferdigfylt penn

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Hver ferdigfylte penn inneholder 125 mg abatacept i én ml.

Abatacept er et fusjonsprotein som er produsert ved rekombinant DNA-teknologi i ovarieceller fra kinesisk hamster.

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Injeksjonsvæske, oppløsning (injeksjon) i ferdigfylt penn (ClickJect).

Oppløsningen er klar, fargeløs til svakt gul med en pH på 6,8 til 7,4.

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjoner

Revmatoid artritt

ORENCIA er i kombinasjon med metotreksat indisert for:

- behandling av moderat til alvorlig aktiv revmatoid artritt hos voksne pasienter som har hatt utilstrekkelig respons på tidligere behandling med ett eller flere sykdomsmodifiserende antirevmatiske legemidler (DMARDs), inkludert metotreksat (MTX) eller en hemmer av tumornekrosefaktor-alfa (TNF-alfa).
- behandling av svært aktiv og progressiv sykdom hos voksne pasienter med revmatoid artritt som ikke er behandlet med metotreksat tidligere.

Reduksjon i progresjonen av leddskader og forbedring av fysisk funksjon er vist ved kombinasjonsbehandling med abatacept og metotreksat.

Psoriasisartritt

ORENCIA er alene eller i kombinasjon med metotreksat (MTX) indisert for behandling av aktiv psoriasisartritt (PsA) hos voksne pasienter som har hatt utilstrekkelig respons på tidligere behandling med DMARDs, inkludert MTX, hvor ytterligere systemisk behandling av psoriatiske hudlesjoner ikke er nødvendig.

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Behandlingen bør initieres og overvåkes av spesialist med erfaring i diagnostisering og behandling av revmatoid artritt.

Dersom responsen av abatacept uteblir etter 6 måneders behandling bør fortsettelse av behandlingen revurderes (se pkt. 5.1).

Dosering

Revmatoid artritt

Voksne

Subkutan (s.c.) ORENCIA kan initieres med eller uten en intravenøs (i.v.) bolusdose. Subkutan ORENCIA bør administreres ukentlig med en dose på 125 mg ved subkutan injeksjon uavhengig av vekt (se pkt. 5.1). Dersom en enkelt i.v. infusjon gis for å initiere behandlingen (i.v. bolusdose før subkutan administrering), bør første 125 mg abatacept administreres subkutan innen én dag etter i.v. infusjonen, etterfulgt av ukentlige 125 mg abatacept subkutane injeksjoner (for dosering med en intravenøs bolusdose, se pkt. 4.2 for ORENICA 250 mg pulver til konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning).

Pasienter som bytter fra behandling med intravenøs ORENCIA til subkutan administrasjon, bør gis første subkutane dose i stedet for den neste planlagte intravenøs dose.

Dosejustering er ikke nødvendig ved samtidig bruk av andre DMARDs, kortikosteroider, salisylater, ikke-steroidale antiinflammatoriske legemidler (NSAIDs) eller analgetika.

Psoriasisartritt

Voksne

ORENCIA bør administreres ukentlig med en dose på 125 mg ved subkutan injeksjon, uten behov for en intravenøs bolusdose.

Pasienter som bytter fra behandling med intravenøs ORENCIA til subkutan administrasjon, bør gis første subkutane dose i stedet for den neste planlagte intravenøse dose.

Uteglemt dose

Dersom en pasient glemmer en injeksjon med ORENCIA og er innenfor tre dager etter den planlagte datoen, bør han/hun instrueres til å ta den glemte dosen umiddelbart og deretter følge sin normale ukentlige plan. Dersom det er mer enn tre dager siden dosen skulle ha vært tatt, bør pasienten instrueres i når neste dose skal tas ut ifra en medisinsk vurdering (pasientens tilstand, status på sykdomsaktivitet, osv.).

Spesielle populasjoner

Eldre pasienter

Dosejustering er ikke nødvendig (se pkt. 4.4).

Nedsatt nyre- og leverfunksjon

ORENCIA har ikke blitt undersøkt i disse pasientgruppene. Ingen doseanbefaling kan gjøres.

Pediatrisk populasjon

Sikkerhet og effekt av ORENCIA injeksjonsvæske, oppløsning i ferdigfylt penn administrert subkutan hos barn under 18 år har ikke blitt fastslått. Det finnes ingen tilgjengelige data.

ORENCIA pulver til konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning er tilgjengelig for pediatriske pasienter over 6 år til behandling av pJIA (se preparatomtalen for ORENCIA pulver til konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning).

ORENCIA injeksjonsvæske, oppløsning i ferdigfylt sprøyte til subkutan administrering er tilgjengelig for pediatriske pasienter over 2 år til behandling av pJIA (se preparatomtalen for ORENCIA injeksjonsvæske, oppløsning i ferdigfylt sprøyte).

Administrasjonsmåte

Til subkutan bruk.

ORENCIA er tiltenkt å brukes under veiledning av helsepersonell. Etter korrekt opplæring i subkutan injeksjonsteknikk kan pasienten selv injisere ORENCIA dersom en lege eller helsepersonell avgjør at det er hensiktsmessig.

Det totale innholdet (1 ml) av den ferdigfylte pennen skal kun administreres som en subkutan injeksjon. Injeksjonsstedet skal varieres og injeksjoner skal aldri gis i områder hvor huden er skjør, skadet, rød eller hard.

Detaljerte instruksjoner for tilberedning og administrering av ORENCIA i en ferdigfylt penn er gitt i pakningsvedlegget og «Viktige instruksjoner for bruk». For instruksjoner vedrørende tilberedning av legemidlet før administrering, se pkt. 6.6.

4.3 Kontraindikasjoner

Overfølsomhet overfor virkestoffet eller overfor noen av hjelpestoffene listet opp i pkt. 6.1.

Alvorlige og ukontrollerte infeksjoner, f.eks. sepsis og opportunistiske infeksjoner (se pkt. 4.4).

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Kombinasjon med TNF-hemmere

Det er begrenset erfaring med bruk av abatacept i kombinasjon med TNF-hemmere (se pkt. 5.1). I placebokontrollerte, kliniske studier fikk pasienter som fikk TNF-hemmere sammen med abatacept en økning i generelle infeksjoner og alvorlige infeksjoner sammenlignet med pasienter som fikk TNF-hemmere og placebo (se pkt. 4.5). Abatacept anbefales ikke i kombinasjon med TNF-hemmere.

Ved bytte fra behandling med TNF-hemmer til ORENCIA bør pasientene monitoreres med henblikk på infeksjoner (se pkt. 5.1, studie VII).

Allergiske reaksjoner

Rapporter på allergiske reaksjoner i forbindelse med administrasjon av abatacept var mindre vanlig i kliniske studier. Pasientene fikk ikke forbehandling for å forebygge allergiske reaksjoner (se pkt. 4.8). Anafylaksi eller anafylaktoide reaksjoner kan oppstå etter den første infusjonen og kan være livstruende. Etter markedsføring har det blitt rapportert om et tilfelle av fatal anafylaksi etter første infusjon av ORENCIA. Hvis det oppstår en alvorlig allergisk eller anafylaktisk reaksjon må intravenøs eller subkutan ORENCIA-behandling seponeres umiddelbart, og hensiktsmessig behandling initieres. Bruk av ORENCIA bør avsluttes permanent (se pkt. 4.8).

Effekter på immunsystemet

Legemidler som påvirker immunsystemet, inkl. ORENCIA, kan påvirke vertens forsvar mot infeksjoner og maligniteter samt respons på vaksiner.

Samtidig administrasjon av ORENCIA med biologiske immunsuppressive eller immunmodulerende legemidler kan potensere effektene av abatacept på immunsystemet (se pkt. 4.5).

Infeksjoner

Alvorlige infeksjoner, inkludert sepsis og pneumoni, har vært rapportert med abatacept (se pkt. 4.8). Noen av disse infeksjonene har vært fatale. Mange av de alvorlige infeksjonene har oppstått hos pasienter på samtidig immunsuppressiv behandling, noe som i tillegg til deres underliggende sykdom kan predisponere dem ytterligere for infeksjoner. Behandling med ORENCIA bør ikke initieres hos pasienter med aktive infeksjoner før infeksjonene er under kontroll. Leger bør utvise forsiktighet når bruk av ORENCIA overveies hos pasienter som har hatt gjentatte infeksjoner eller som har underliggende tilstander som kan predisponere for infeksjoner. Pasienter som utvikler en ny infeksjon

mens de får ORENCIA bør monitoreres nøye. ORENCIA bør seponeres dersom pasienten utvikler en alvorlig infeksjon.

Det ble ikke observert økt forekomst av tuberkulose i de pivotale placebokontrollerte studiene, men alle pasientene som fikk ORENCIA ble imidlertid undersøkt for tuberkulose. Sikkerheten av ORENCIA hos individer med latent tuberkulose er ukjent. Det har vært rapportert om tuberkulose hos pasienter som har mottatt ORENCIA (se pkt. 4.8). Pasientene bør undersøkes for latent tuberkulose før behandling med ORENCIA initieres. Det bør også tas hensyn til gjeldende medisinske retningslinjer.

Antirevmatisk behandling har vært assosiert med reaktivering av hepatitt B. Testing for viral hepatitt bør derfor gjennomføres i henhold til publiserte retningslinjer før behandlingen med ORENCIA initieres.

Progressiv multifokal leukoencefalopati (PML)

Tilfeller av PML har blitt rapportert hos pasienter som får abatacept, som oftest i kombinasjon med andre immunsuppressive legemidler. PML kan være dødelig og skal vurderes i differensialdiagnosen hos immunsupprimerte pasienter med nye eller forverrede nevrologiske, psykiatriske og kognitive symptomer. Hvis det oppstår symptomer som tyder på PML under behandling med ORENCIA, skal behandling med ORENCIA avbrytes og hensiktsmessige diagnostiske tiltak igangsettes.

Maligniteter

I de placebokontrollerte, kliniske studiene var forekomsten av maligniteter hos pasienter som fikk abatacept og placebo henholdsvis 1,2 % og 0,9 % (se pkt. 4.8). Pasienter med kjente maligniteter var ikke inkludert i disse studiene. I karsinogenitetsstudier med mus ble det registrert en økning i lymfomer og brysttumorer. Den kliniske betydningen av disse observasjonene er ukjent (se pkt. 5.3). Den potensielle rollen til abatacept ved utvikling av maligniteter, inkl. lymfomer, hos mennesker er ikke kjent. Det er rapportert hudkreft av ikke-melanomtype hos pasienter som har fått ORENCIA (se pkt. 4.8). Undersøkelse av huden med jevne mellom er anbefalt for alle pasienter, særlig for de med risikofaktorer for hudkreft.

Vaksinasjoner

Pasienter behandlet med ORENCIA kan få samtidig vaksineringer, med unntak av levende vaksiner. Levende vaksiner bør ikke gis sammen med abatacept eller innen 3 måneder etter seponering. Legemidler som kan påvirke immunsystemet, inkl. abatacept, kan svekke effekten av enkelte immuniseringer (se pkt. 4.5).

Eldre pasienter

Totalt 404 pasienter fra 65 år og oppover, inkl. 67 pasienter som var 75 år og eldre, fikk abatacept intravenøst i placebokontrollerte, kliniske studier. Totalt 270 pasienter fra 65 år og oppover, inkl. 46 pasienter som var 75 år og eldre, fikk abatacept subkutant i kontrollerte kliniske studier. Forekomsten av alvorlige infeksjoner og maligniteter sammenlignet med placebo hos pasientene over 65 år som fikk abatacept intravenøst, var høyere enn blant de under 65 år. Tilsvarende var forekomsten av alvorlig infeksjoner og maligniteter blant pasienter over 65 år som fikk abatacept subkutant, høyere enn hos pasientene under 65 år. På grunn av en generelt høyere forekomst av infeksjoner og maligniteter hos eldre bør forsiktighet utvises ved behandling av eldre (se pkt. 4.8).

Autoimmune prosesser

Det er en teoretisk mulighet for at behandling med abatacept kan øke risikoen for autoimmune prosesser hos voksne, for eksempel forverring av multippel sklerose. I de placebokontrollerte, kliniske studiene medførte ikke behandling med abatacept økt dannelse av autoantistoffer, f.eks. antinukleære antistoffer og antistoffer mot dobbelttrådet DNA (anti-dsDNA), sammenlignet med placebo (se pkt. 4.8 og 5.3).

Pasienter som står på kontrollert natriumdiett

Dette legemidlet inneholder 0,014 mmol natrium (0,322 mg) i hver ferdigfylt penn, og er så godt som "natriumfritt".

Sporbarhet

For å forbedre sporbarheten til biologiske legemidler skal navn og batchnummer til det administrerte legemidlet protokollføres.

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

Kombinasjon med TNF-hemmere

Det er begrenset erfaring med bruk av abatacept i kombinasjon med TNF-hemmere (se pkt. 5.1). TNF-hemmere påvirket ikke abataceptclearance i placebokontrollerte, kliniske studier, men pasienter som fikk samtidig behandling med abatacept og TNF-hemmere fikk flere infeksjoner og flere alvorlige infeksjoner enn pasienter som kun fikk TNF-hemmere. Samtidig behandling med abatacept og en TNF-hemmer anbefales derfor ikke.

Kombinasjon med andre legemidler

Populasjonsfarmakokinetiske analyser avdekket ingen effekter av metotreksat, NSAIDs og kortikosteroider på abataceptclearance (se pkt. 5.2).

Ingen betydelige sikkerhetsaspekter har blitt identifisert ved bruk av abatacept sammen med sulfasalazin, hydroksyklorokin eller leflunomid.

Kombinasjon med andre legemidler som påvirker immunsystemet og med vaksiner

Samtidig administrasjon av abatacept med biologiske immunsuppressive eller immunmodulerende legemidler kan potensere effektene av abatacept på immunsystemet. Det finnes ikke tilstrekkelig dokumentasjon til å vurdere sikkerhet og effekt av abatacept gitt sammen med anakinra eller rituksimab (se pkt. 4.4).

Vaksinasjoner

Levende vaksiner bør ikke gis sammen med abatacept eller innen 3 måneder etter seponering. Det foreligger ingen data vedrørende sekundær overføring av infeksjoner fra personer som får levende vaksiner til personer som får abatacept. Legemidler som påvirker immunsystemet, inkl. abatacept, kan svekke effekten av enkelte immuniseringer (se pkt. 4.4 og 4.6).

Undersøkende studier for å vurdere effekten av abatacept på antistoffresponsen mot vaksiner hos friske individer, samt antistoffresponsen mot influensa og pneumokokkvaksiner hos pasienter med revmatoid artritt, viste at abatacept kan dempe effektiviteten av immunresponsen, men hemmet ikke evnen betydelig nok til å utvikle en klinisk signifikant eller positiv immunrespons.

Abatacept ble evaluert i en åpen studie hos pasienter med revmatoid artritt vaksinert med 23-valent pneumokokkvaksine. Etter pneumokokkvaksineringen var 62 av 112 pasienter behandlet med abatacept i stand til å gi en adekvat immunrespons på minst 2 ganger økning av antistofftiter mot pneumokokkpolysakkaridvaksine.

Abatacept ble også evaluert i en åpen studie av pasienter med revmatoid artritt vaksinert med treverdig sesonginfluensa virus vaksine. Etter influensavaksinering var 73 av 119 pasienter behandlet med abatacept uten beskyttende antistoffnivåer ved baseline i stand til å gi en adekvat immunrespons på minst 4 ganger økning i antistofftiter mot treverdig influensavaksine.

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Graviditet og fertile kvinner

Det foreligger ikke data på bruk av abatacept hos gravide kvinner. Prekliniske studier på embryo/fosterutvikling har ikke avdekket skadelige effekter ved doser opp til 29 ganger en human dose på 10 mg/kg, basert på AUC. I en studie på pre- og postnatal utvikling ble det observert begrensede endringer i immunfunksjon hos rotter ved doser som tilsvarte 11 ganger mer enn en human dose på 10 mg/kg, basert på AUC (se pkt. 5.3).

ORENCIA skal ikke brukes under graviditet, hvis ikke den kliniske tilstanden til kvinnen gjør behandling med abatacept nødvendig.

Kvinner som kan bli gravide må bruke sikker prevensjon under behandling og opp til 14 uker etter siste abataceptdose.

Abatacept kan passere over placenta og inn i serum hos barn født av kvinner behandlet med abatacept under graviditeten. Disse barna kan derfor ha økt risiko for infeksjon. Sikkerheten av administrasjon av levende vaksiner til spedbarn eksponert for abatacept *in utero* er ukjent. Administrasjon av levende vaksiner til spedbarn eksponert for abatacept *in utero* er ikke anbefalt i løpet av de 14 ukene etter morens siste eksponering for abatacept under graviditeten.

Amming

Abatacept er påvist i melk fra rotter.

Det er ukjent om abatacept blir skilt ut i morsmelk hos mennesker.

En risiko for nyfødte/spedbarn som ammes kan ikke utelukkes.

Amming skal opphøre ved behandling med ORENCIA og i inntil 14 uker etter siste abataceptdose.

Fertilitet

Det er ikke gjennomført formelle studier med abatacept på human fertilitet. Abatacept hadde ingen skadelige effekter på fertiliteten hos hann- eller hunnrotter (se pkt. 5.3).

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner

På grunnlag av virkningsmekanismen, er abatacept forventet å ha ingen eller ubetydelig påvirkning på evnen til å kjøre bil og bruke maskiner. Svimmelhet og redusert skarpsyn er imidlertid rapportert som henholdsvis vanlige og mindre vanlige bivirkninger hos pasienter som behandles med ORENCIA, og pasienter som opplever slike symptomer bør derfor unngå å kjøre bil og bruke maskiner.

4.8 Bivirkninger

Sammendrag av bivirkningsprofilen ved revmatoid artritt

Abatacept har blitt undersøkt hos pasienter med aktiv revmatoid artritt i placebokontrollerte, kliniske studier (2653 pasienter med abatacept, 1485 pasienter med placebo).

I placebokontrollerte, kliniske studier med abatacept ble bivirkninger rapportert hos 49,4 % av pasientene som fikk abatacept, og hos 45,8 % av pasientene som fikk placebo. De hyppigst rapporterte bivirkningene (≥ 5 %) blant pasientene som fikk abatacept, var hodepine, kvalme og øvre luftveisinfeksjoner (inkludert sinusitt). 3,0 % av pasientene i abataceptgruppen og 2,0 % i placebogruppen seponerte behandlingen på grunn av bivirkninger.

Liste over bivirkninger i tabellform

Tabell 1 viser bivirkninger observert i kliniske studier og etter markedsføring, inndelt etter organklasser og frekvens, ved bruk av følgende kategorier: svært vanlige ($\geq 1/10$); vanlige ($\geq 1/100$ til $< 1/10$); mindre vanlige ($\geq 1/1000$ til $< 1/100$); sjeldne ($\geq 1/10\,000$ til $< 1/1000$); svært sjeldne ($< 1/10\,000$). Innenfor hver frekvensgruppering er bivirkninger presentert etter synkende alvorlighetsgrad.

Tabell 1: Bivirkninger

Infeksiøse og parasittære sykdommer	Svært vanlige	Infeksjon i øvre luftveier (inkl. trakeitt, nasofaryngitt og sinusitt)
	Vanlige	Infeksjon i nedre luftveier (inkl. bronkitt), urinveisinfeksjon, herpesinfeksjoner (inkludert herpes simplex, oral herpes og herpes zoster), pneumoni, influensa
	Mindre vanlige	Tanninfeksjon, onykomykose, sepsis, infeksjoner i muskler og skjelett, hudabscesser, pyelonefritt, rhinitt, øreinfeksjon
	Sjeldne	Tuberkulose, bakteriemi, gastrointestinal infeksjon, bekkeninfeksjon
Godartede, ondartede og uspesifiserte svulster (inkludert cyster og polyper)	Mindre vanlige	Basalcellekarsinom, hudpapillom
	Sjeldne	Lymfom, ondartet lungesvulst, plateepitelkarsinom
Sykdommer i blod og lymfatiske organer	Mindre vanlige	Trombocytopeni, leukopeni
Forstyrrelser i immunsystemet	Mindre vanlige	Hypersensitivitet
Psykiatriske lidelser	Mindre vanlige	Depresjon, angst, søvnforstyrrelser (inkludert insomni)
Nevrologiske sykdommer	Vanlige	Hodepine, svimmelhet
	Mindre vanlige	Migrene, parestesier
Øyesykdommer	Mindre vanlige	Konjunktivitt, tørre øyne, redusert skarpsyn
Sykdommer i øre og labyrint	Mindre vanlige	Vertigo

Hjertesykdommer	Mindre vanlige	Palpitasjoner, takykardi, bradykardi
Karsykdommer	Vanlige Mindre vanlige	Hypertensjon, forhøyet blodtrykk Hypotensjon, hetetokter, rødming, vaskulitt, reduisert blodtrykk
Sykdommer i respirasjonsorganer, thorax og mediastinum	Vanlige Mindre vanlige	Hoste Kronisk obstruktiv lungesykdom, bronkospasme, tungpustethet, dyspné, tett hals
Gastrointestinale sykdommer	Vanlige Mindre vanlige	Magesmerter, diaré, kvalme, dyspepsi, munnsår, aftøs stomatitt, oppkast Gastritt
Sykdommer i lever og galleveier	Vanlige	Unormale leverfunksjonsprøver (inkludert forhøyede transaminaser)
Hud- og underhudssykdommer	Vanlige Mindre vanlige	Utslett (inkl. dermatitt) Økt tendens til blåmerker, tørr hud, alopeci, pruritus, urtikaria, psoriasis, akne, erytem, hyperhidrose
Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett	Mindre vanlige	Artralgi, smerter i ekstremitetene
Lidelser i kjønnsorganer og brystsykdommer	Mindre vanlige	Amenoré, menoragi
Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet	Vanlige Mindre vanlige	Tretthet (fatigue), asteni, lokale reaksjoner på injeksjonsstedet, systemiske reaksjoner etter injeksjon* Influensalignende sykdom, vektøkning

*(f.eks. pruritus, tett hals, dyspné)

Beskrivelse av utvalgte bivirkninger

Infeksjoner

I de placebokontrollerte, kliniske studiene med abatacept ble infeksjoner med i det minste en mulig årsakssammenheng med behandlingen rapportert hos 22,7 % av pasientene som fikk abatacept, og hos 20,5 % av pasientene som fikk placebo.

Alvorlige infeksjoner med i det minste en mulig årsakssammenheng med behandlingen ble rapportert hos 1,5 % av pasientene som fikk abatacept, og hos 1,1 % av pasientene som fikk placebo. Typen alvorlige infeksjoner var lik for abatacept- og placebo-behandlingsgruppene (se pkt. 4.4).

Forekomsten (95 % KI) av alvorlige infeksjoner var 3,0 (2,3, 3,8) per 100 pasientår for pasienter behandlet med abatacept og 2,3 (1,5, 3,3) per 100 pasientår for pasienter behandlet med placebo i de dobbeltblindede studiene.

I den kumulative perioden i kliniske studier av 7044 pasienter behandlet med abatacept i løpet av 20 510 pasientår, var forekomsten av alvorlige infeksjoner 2,4 per 100 pasientår, og den årlige forekomsten fortsatte å være stabil.

Maligniteter

I placebokontrollerte, kliniske studier ble maligniteter rapportert hos 1,2 % (31/2653) av pasienter som fikk abatacept og hos 0,9 % (14/1485) av pasienter som fikk placebo. Forekomsten av maligniteter var 1,3 (0,9, 1,9) per 100 pasientår for pasienter som fikk abatacept og 1,1 (0,6, 1,9) per 100 pasientår for pasienter som fikk placebo.

I den kumulative perioden med 7044 pasienter som fikk abatacept i løpet av 21 011 pasientår (der mer enn 1000 var behandlet med abatacept i mer enn 5 år), var forekomsten av maligniteter 1,2 (1,1, 1,4) pr. 100 pasientår, og den årlige forekomsten fortsatte å være stabil.

Den hyppigst rapporterte maligniteten i de placebokontrollerte kliniske studiene var ikke-melanom hudkreft; 0,6 (0,3, 1,0) per 100 pasientår for pasienter behandlet med abatacept og 0,4 (0,1, 0,9) per 100 pasientår for pasienter som fikk placebo, og 0,5 (0,4, 0,6) per 100 pasientår i den kumulative perioden.

Den hyppigst rapporterte tumoren i de placebokontrollerte kliniske studiene var lungekreft 0,17 (0,05, 0,43) pr. 100 pasientår for pasienter behandlet med abatacept, 0 for pasienter som fikk placebo og 0,12 (0,08, 0,17) per 100 pasientår i den kumulative perioden. Den vanligste hematologiske maligniteten var lymfom 0,04 (0, 0,24) pr. 100 pasientår for pasienter behandlet med abatacept, 0 for pasienter som fikk placebo, og 0,06 (0,03, 0,1) per 100 pasientår i den kumulative perioden.

Bivirkninger hos pasienter med kronisk obstruktiv lungesykdom (KOLS)

I studie IV fikk 37 pasienter med KOLS intravenøs abatacept og 17 fikk placebo. KOLS-pasientene som fikk abatacept fikk bivirkninger hyppigere enn de som fikk placebo (henholdsvis 51,4 % vs. 47,1 %). Respiratoriske sykdommer forekom hyppigere hos pasientene som fikk abatacept enn hos pasientene som fikk placebo (henholdsvis 10,8 % vs. 5,9 %); disse inkluderte forverring av KOLS og dyspné. Alvorlige bivirkninger forekom hos en større prosentandel av KOLS-pasientene som fikk abatacept enn hos de som fikk placebo (5,4 % vs. 0 %), inkl. forverring av KOLS (1 av 37 pasienter [2,7 %]) og bronkitt (1 av 37 pasienter [2,7 %]).

Autoimmune prosesser

Behandling med abatacept medførte ikke økning i produksjonen av autoantistoffer, dvs. antinukleære antistoffer og dobbeltkjedet DNA antistoffer, sammenlignet med placebo.

Forekomsten av autoimmune lidelser hos pasienter behandlet med abatacept i den dobbeltblindede perioden var 8,8 (7,6, 10,1) per 100 personår med eksponering. Forekomsten for pasienter som fikk placebo var 9,6 (7,9, 11,5) per 100 personår med eksponering. Forekomsten hos pasienter behandlet med abatacept i den kumulative perioden var 3,8 per 100 personår. De hyppigst rapporterte autoimmun-relaterte lidelsene, utenom indikasjonen som ble undersøkt, under den kumulative perioden var psoriasis, revmatoide knuter og Sjögrens syndrom.

Immunogenitet hos voksne behandlet med intravenøs abatacept

Antistoffer mot abataceptmolekylet ble undersøkt med ELISA-assay hos 3985 pasienter med revmatoid artritt som fikk abatacept i opptil 8 år. Ett hundre og åttisju av 3877 (4,8 %) pasienter utviklet anti-abatacept-antistoffer mens de ble behandlet. Blant pasienter som ble undersøkt for anti-abatacept-antistoffer etter seponering av abatacept (> 42 dager etter siste dose), var 103 av 1888 (5,5 %) seropositive.

Prøver med bekreftet bindingsaktivitet til CTLA-4 ble undersøkt for tilstedeværelse av nøytraliserende antistoffer. Tjueto av 48 evaluerbare pasienter viste betydelig nøytraliserende aktivitet. Den potensielle kliniske relevansen av utvikling av nøytraliserende antistoffer er ukjent.

Det var generelt ingen tilsynelatende korrelasjon mellom utvikling av antistoffer og klinisk respons eller bivirkninger. Antall pasienter som utviklet antistoffer var imidlertid for begrenset til å gjøre en endelig vurdering. Fordi analyser på immunogenitet er spesifikke for preparat, er sammenligning av antistoffdannelse med andre preparater ikke egnet.

Immunogenitet hos voksne behandlet med subkutan abatacept

Studien SC-I sammenlignet immunogeniteten til abatacept etter subkutan eller intravenøs administrasjon ved bruk av ELISA-assay. I løpet av den innledende dobbeltblinde 6 måneders perioden (korttidsperioden) var den samlede immunogenitetsfrekvensen til abatacept henholdsvis 1,1 % (8/725) og 2,3 % (16/710) for de subkutane og intravenøse gruppene. Raten er konsistent med tidligere erfaringer og det var ingen effekt av immunogenitet på farmakokinetikk, sikkerhet eller effekt.

Immunogenitet til abatacept etter langvarig subkutan administrasjon ble vurdert ved bruk av et nytt elektrokjemisk luminescens (ECL)-assay. Sammenligning av insidensrater på tvers av ulike analyser er ikke hensiktsmessig, da ECL-assay ble utviklet for å være mer sensitiv og legemiddeltolerant enn det forrige ELISA-assayet. Den kumulative immunogenitetsfrekvensen til abatacept ved bruk av ECL-assayet, med minst én positiv prøve når korttidsperioden og langtidsperioden ble kombinert, var 15,7 % (215/1369) mens de sto på abatacept, med en gjennomsnittlig eksponeringsvarighet på 48,8 måneder og 17,3 % (194/1121) etter seponering (> 21 dager opp til 168 dager etter siste dose). Den eksponeringsjusterte insidensraten (uttrykt per 100 pasientår) var stabil under hele behandlingen.

I overensstemmelse med tidligere erfaringer var titere og vedvarende antistoffrespons generelt lave, og økte ikke ved fortsatt dosering (6,8 % av personene var seropositive ved 2 påfølgende besøk), og det var ingen tydelig sammenheng mellom antistoffutvikling og klinisk respons, bivirkninger, eller farmakokinetikk.

I studie SC-III ble lignende immunogenitetsrater sett hos pasienter som fikk behandling med abatacept+MTX og abatacept som monoterapi (henholdsvis 2,9 % (3/103) og 5,0 % (5/101)) i løpet av den dobbeltblinde 12 måneders perioden. Som i studie SC-I, var det ingen effekt av immunogenitet på sikkerhet eller effekt.

Immunogenitet og sikkerhet av abatacept ved avbrudd og gjenoppstart av behandling

En studie i det subkutane programmet ble gjennomført for å undersøke effekten av avbrudd (tre måneder) og gjenoppstart av subkutan abataceptbehandling på immunogenitet. Ved avbrudd av subkutan abataceptbehandling var økt forekomst av immunogenitet konsistent med det som ble sett ved seponering av intravenøs abatacept. Ved reinitiering av behandling var det ingen injeksjonsreaksjoner eller annen sikkerhetsproblematikk hos pasienter som avbrøt subkutan behandling i inntil 3 måneder sammenlignet med dem som forble på subkutan behandling, verken om behandlingen ble reinitiert med eller uten en intravenøs bolusdose. Sikkerheten observert i behandlingensgruppen som reinitierte behandling uten en intravenøs bolusdose, var også i overensstemmelse med det som er observert i de andre studiene.

I SC-III ble det observert økte immunogenitetsrater hos personer testet i løpet av 6 måneder med fullstendig legemiddelavbrudd i abatacept+MTX-gruppen og abatacept monoterapigruppen (henholdsvis 37,7 % [29/77] og 44,1 % [27/59]) med generelt lav titer antistoffrespons. Ingen klinisk effekt av disse antistoffresponsene ble avdekket, og ingen bekymringer rundt sikkerhet ble observert når behandling med abatacept ble gjenopptatt.

Reaksjoner etter injeksjon hos voksne pasienter behandlet med subkutan abatacept

Studien SC-I sammenliknet sikkerheten til abatacept inkludert reaksjoner på injeksjonsstedet etter subkutan eller intravenøs administrasjon. Den totale frekvensen av reaksjoner på injeksjonsstedet var henholdsvis 2,6 % (19/736) og 2,5 % (18/721) for den subkutane abataceptgruppen og den subkutane

(intravenøs abatacept) placebogruppen. Alle reaksjoner på injeksjonsstedet ble beskrevet som milde til moderate (hematom, kløe eller erytem) og nødvendiggjorde generelt ikke seponering av legemidlet. Under den kumulative studieperioden, når alle pasienter behandlet med abatacept i 7 subkutane studier ble inkludert, var frekvensen av reaksjoner på injeksjonsstedet 4,6 % (116/2538), med en forekomst på 1,32 per 100 personår. Systemiske reaksjoner (f.eks. pruritus, tett hals, dyspné) etter subkutan injeksjon av ORENCIA har blitt rapportert etter markedsføring.

Sikkerhetsinformasjon relatert til farmakologisk klasse

Abatacept er den første selektive kostimulatormodulatoren. Informasjon om relativ sikkerhet sammenlignet med infliksimab i en klinisk studie er oppsummert i pkt. 5.1.

Sammendrag av bivirkningsprofilen ved psoriasisartritt

Abatacept har blitt undersøkt hos pasienter med aktiv psoriasisartritt i to placebokontrollerte kliniske studier (341 pasienter med abatacept, 253 pasienter med placebo) (se pkt. 5.1). I løpet av den 24-ukers placebokontrollerte perioden i den større studien PsA-II, var andelen av pasienter med bivirkninger tilsvarende i abatacept- og placebobehandlingsgruppene (henholdsvis 15,5 % og 11,4 %). Det var ingen bivirkninger som forekom hos ≥ 2 % i noen av behandlingsgruppene i løpet av den 24-ukers placebokontrollerte perioden. Den samlede bivirkningsprofilen var sammenlignbar mellom studiene PsA-I og PsA-II og i overensstemmelse med bivirkningsprofilen ved revmatoid artritt (tabell 2).

Melding av mistenkte bivirkninger

Melding av mistenkte bivirkninger etter godkjenning av legemidlet er viktig. Det gjør det mulig å overvåke forholdet mellom nytte og risiko for legemidlet kontinuerlig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Dette gjøres via [det nasjonale meldesystemet som beskrevet i Appendix V](#).

4.9 Overdosering

Doser opp til 50 mg/kg har blitt administrert intravenøst uten noen tilsynelatende toksisk effekt. Ved overdosering anbefales det at pasienten overvåkes med tanke på tegn på bivirkninger og institusjonering av hensiktsmessig symptomatisk behandling.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: Immunsuppressive midler, selektive immunsuppressive midler, ATC-kode: L04AA24

Abatacept er et fusjonsprotein som består av det ekstracellulære domenet til humant cytotoxisk T-lymfocytassosiert antigen 4 (CTLA-4) bundet til en modifisert Fc-del av humant immunglobulin G1 (IgG1). Abatacept blir produsert ved rekombinant DNA-teknologi i ovarieceller fra kinesisk hamster.

Virkningsmekanisme

Abatacept modulerer selektivt et ko-stimulerende nøkkelsignal som er nødvendig for full aktivisering av T-lymfocytter som uttrykker CD28. Full aktivisering av T-lymfocytene krever to signaler fra antigenpresenterende celler: gjenkjennelse av et spesifikt antigen av en T-cellereseptor (signal 1) og et annet, kostimulerende signal. En hovedreaksjonsvei for kostimulering involverer binding av CD80- og CD86-molekyler på overflaten av de antigenpresenterende cellene til CD28-reseptoren på T-lymfocytene (signal 2). Abatacept hemmer selektivt denne kostimulerende reaksjonsveien ved spesifikk binding til CD80 og CD86. Studier indikerer at den naive responsen til T-lymfocytter er mer påvirket av abatacept enn hukommelsesresponsen til T-lymfocytter.

Studier *in vitro* og med dyremodeller viser at abatacept modulerer T-lymfocytavhengige antistoffresponser og inflammasjon. *In vitro* reduserer abatacept aktivering av humane T-lymfocytter målt som nedsatt proliferasjon og dannelse av cytokiner. Abatacept reduserer dannelsen av antigenspesifikk TNF α , interferon- γ og interleukin-2 fra T-lymfocytter.

Farmakodynamiske effekter

Abatacept ga en doseavhengig reduksjon i serumnivå av løselig interleukin-2-reseptor, en markør for aktivering av T-lymfocytter; serum-interleukin-6, et produkt av aktiverte synoviale makrofager og fibroblastlignende synoviocytter ved revmatoid artritt; revmatoid faktor, et autoantistoff produsert av plasmaceller; og C-reaktivt protein, en indikator for inflammasjon i akutfasen. I tillegg ble serumnivået av matriks-metalloproteinase-3, som fører til ødeleggelse av brusk og remodellering av vev, redusert. Det ble også observert reduksjon i serum-TNF α .

Klinisk effekt og sikkerhet ved revmatoid artritt hos voksne

Effekt og sikkerhet av intravenøst abatacept ble undersøkt i randomiserte, dobbeltblindede, placebokontrollerte kliniske studier hos voksne pasienter med aktiv revmatoid artritt diagnostisert i henhold til kriteriene til American College of Rheumatology (ACR). I studiene I, II, III, V og VI måtte pasientene ha minimum 12 ømme og 10 hovne ledd ved randomisering. I studie IV var det ikke nødvendig med noe bestemt antall ømme eller hovne ledd. Studien SC-I var en randomisert, dobbeltblind, "dobbel-dummy non-inferiority" studie, administrert til pasienter stratifisert etter kroppsvekt (< 60 kg, 60 til 100 kg, > 100 kg), som sammenlignet effekt og sikkerhet av subkutan og intravenøs administrert abatacept hos pasienter med revmatoid artritt (RA), som fikk metotreksat (MTX) som grunnbehandling og opplevde en utilstrekkelig respons på metotreksat (MTX-IR).

I studiene I, II og V ble effekt og sikkerhet av abatacept sammenlignet med placebo, undersøkt hos pasienter som hadde utilstrekkelig respons på metotreksat og som fortsatte med samme metotreksatdose. I tillegg ble sikkerhet og effekt av abatacept eller infliximab sammenlignet med placebo undersøkt i studie V. I studie III ble effekt og sikkerhet av abatacept undersøkt hos pasienter med utilstrekkelig respons på en TNF-hemmer. TNF-hemmeren ble seponert før randomisering; andre DMARDs var tillatt. Studie IV undersøkte primært sikkerhet hos pasienter med aktiv revmatoid artritt som trengte tilleggsintervensjon til tross for at de sto på behandling med et ikke-biologisk og/eller biologisk DMARD. Pasientene fortsatte å bruke alle DMARDs som ble brukt ved inklusjon. I studie VI ble effekt og sikkerhet av abatacept vurdert hos pasienter som var metotreksat-naive og positive med hensyn til revmatoid faktor (RF) og/eller anti-sykklisk citrullinert peptid 2 (anti-CCP2), og som hadde tidlig, eroderende revmatoid artritt (≤ 2 år sykdomsvarighet) og var randomisert til å få abatacept pluss metotreksat eller metotreksat pluss placebo. I studien SC-I var målet å demonstrere "non-inferiority" effekt og sammenlignbar sikkerhet av subkutan abatacept i forhold til intravenøs administrasjon hos pasienter med moderat til alvorlig aktiv RA og som opplever utilstrekkelig respons på MTX. Studie SC-II undersøkte den relative effekten og sikkerheten av abatacept og adalimumab, begge gitt subkutan uten en intravenøs bolusdose og med MTX grunnbehandling, hos pasienter med moderat til alvorlig aktiv RA og en utilstrekkelig respons på tidligere MTX-behandling. Studie SC-III undersøkte subkutan abatacept i kombinasjon med metotreksat (MTX) eller som monoterapi, og sammenlignet med MTX som monoterapi ved induksjon av remisjon etter 12 måneders behandling, og mulig vedlikehold av legemiddelfri remisjon etter fullstendig legemiddelavbrudd. Denne studien ble utført hos voksne MTX-naive pasienter med svært aktiv tidlig revmatoid artitt (gjennomsnittlig DAS28-CRP på 5,4, gjennomsnittlig symptomvarighet under 6,7 måneder) med dårlige prognostiske faktorer for raskt progredierende sykdom (f.eks. anti-citrullinerte peptidantistoffer [ACPA+], målt ved anti-CCP2 assay, og/eller RF+, ledderosjoner ved baseline).

Pasienter i studie I ble randomisert til behandling med abatacept 2 eller 10 mg/kg eller placebo i 12 måneder. Pasienter i studiene II, III, IV og VI ble randomisert til en fast dose på tilnærmet 10 mg/kg abatacept eller placebo i 12 (studie II, IV og VI) eller 6 måneder (studie III). Abataceptdosen var 500 mg for pasientene som veide mindre enn 60 kg, 750 mg for pasientene som veide 60 til 100 kg, og 1000 mg for pasientene som veide mer enn 100 kg. I studien SC-I ble abatacept

gitt subkutan til pasienter etter én enkelt bolusdose av intravenøs abatacept, og deretter hver uke. Forsøkspersoner fortsatte å ta sin vanlige dose av MTX fra randomiseringsdagen. Pasienter i studie V ble randomisert til denne samme faste dosen abatacept, 3 mg/kg infliksimab eller placebo i 6 måneder. Studie V fortsatte i ytterligere 6 måneder med kun abatacept- og infliksimabgruppene.

Studiene I, II, III, IV, V, VI, SC-I, SC-II og SC-III inkluderte henholdsvis 339, 638, 389, 1441, 431, 509, 1371, 646 og 351 voksne pasienter.

Klinisk respons

ACR-respons

Prosentdelen av pasienter som fikk abatacept og oppnådde ACR 20, 50 og 70-respons i studie II (pasienter med utilstrekkelig respons på metotreksat), studie III (pasienter med utilstrekkelig respons på TNF-hemmer), studie VI (metotreksat-naive pasienter) og studie SC-I (subkutan abatacept) er vist i tabell 2.

Hos pasientene som fikk abatacept i studie II og III observerte man en statistisk signifikant forbedring i ACR 20-respons versus placebo etter administrasjon av den første dosen (dag 15). Denne forbedringen forble signifikant gjennom hele studien. I studie VI ble det ved 29 dager observert statistisk signifikant forbedring i ACR 20-responsen hos pasienter behandlet med abatacept pluss metotreksat kontra pasienter behandlet med metotreksat pluss placebo, og dette vedvarte gjennom hele studien. I studie II oppnådde 43 % av pasientene som ikke hadde oppnådd ACR 20-respons etter 6 måneder en ACR 20-respons etter 12 måneder.

I studien SC-I var abatacept administrert subkutan (s.c.) “non-inferior” i forhold til intravenøse (i.v.) infusjoner av abatacept med hensyn til ACR 20 responser ved inntil 6 måneders behandling. Pasienter som ble behandlet med subkutan abatacept, oppnådde også tilsvarende ACR 50 og 70 responser ved 6 måneder som de pasientene som fikk abatacept intravenøst.

Ingen forskjell i klinisk respons mellom subkutan og intravenøs abatacept ble sett på tvers i de 3 vektgruppene. I SC-I var ACR 20 responser på dag 169 for subkutan og intravenøs abatacept henholdsvis 78,3 % (472/603 s.c.) og 76,0 % (456/600 i.v.) hos pasienter < 65 år, mot 61,1 % (55/90 s.c.) og 74,4 % (58/78 i.v.) for pasienter ≥ 65 år.

Tabell 2: Klinisk respons i kontrollerte studier

Prosentandel av pasientene								
Respons-frekvens	Intravenøs administrasjon						Subkutan administrasjon	
	MTX-naive		Inadekvat respons på MTX		Inadekvat respons på TNF-hemmer		Inadekvat 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

Prosentandel av pasientene								
	Intravenøs administrasjon						Subkutan administrasjon	
	MTX-naive		Inadekvat respons på MTX		Inadekvat respons på TNF-hemmer		Inadekvat respons på MTX	
	Studie VI		Studie II		Studie III		Studie SC-I	
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
Større klinisk respons^c	27 % [‡]	12 %	14 %***	2 %	NA ^d	NA ^d	NA	NA
DAS28-CRP Bedring^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 kontra placebo.

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

*** p < 0,001, abatacept kontra placebo

[†] p < 0,01, abatacept pluss MTX kontra MTX pluss placebo

[‡] p < 0,001, abatacept pluss MTX kontra MTX pluss placebo

^{††} p < 0,05, abatacept pluss MTX kontra MTX pluss placebo

[§] 95 % KI: -4,2, 4,8 (basert på forhåndsdefinert margin for “non-inferiority” på -7,5 %)

^{§§}ITT data er presentert i tabell

^a Fast dose tilsvarende 10 mg/kg (se pkt. 4.2).

^b Samtidige DMARDs inkluderte en eller flere av de følgende: metotreksat, klorokin/hydroksyklorokin, sulfasalazin, leflunomid, azatioprin, gull og anakinra.

^c Betydelig klinisk respons er definert som oppnådd ACR 70-respons kontinuerlig gjennom en periode på 6 måneder.

^d Etter 6 måneder fikk pasientene mulighet til å gå over til en åpen studie.

^e DAS28-CRP-bedring er definert som en DAS28-CRP-score < 2,6

^f Per protokolldata er presentert i tabell. For ITT; henholdsvis n = 736, 721 for subkutan (s.c.) og intravenøs (i.v.) abatacept

I den åpne forlengelsen av studiene I, II, III, VI og SC-I ble det observert varig og vedvarende ACR 20, 50 og 70-respons etter henholdsvis 7 års, 5 års, 5 års, 2 års og 5 års behandling med abatacept. I studie I ble ACR-respons vurdert etter 7 år hos 43 pasienter med 72 % ACR 20-respons, 58 % ACR 50-respons og 44 % ACR 70-respons. I studie II ble ACR-respons vurdert etter 5 år hos 270 pasienter med 84 % ACR 20-respons, 61 % ACR 50-respons og 40 % ACR 70-respons. I studie III ble ACR-respons vurdert etter 5 år hos 91 pasienter med 74 % ACR 20-respons, 51 % ACR 50-respons og 23 % ACR 70-respons. I studie VI, ble ACR-respons vurdert etter 2 år hos 232 pasienter med 85 % ACR 20-respons, 74 % ACR 50-respons og 54 % ACR 70-respons. I studie SC-I ble ACR-respons vurdert etter 5 år med 85 % (356/421) ACR 20-respons, 66 % (277/423) ACR 50-respons og 45 % (191/425) ACR 70-respons.

Med bruk av andre målemetoder for sykdomsaktivitet ved revmatoid artritt som ikke inkluderte ACR-responskriterier, f.eks. morgenstivhet, så man en større forbedring med abatacept enn med placebo.

DAS28-respons

Sykdomsaktivitet ble også målt ved hjelp av Disease Activity Score 28. Det var signifikant forbedring i DAS i studiene II, III, V og VI, sammenlignet med placebo eller komparator.

I studie VI, som kun inkluderte voksne, oppnådde en signifikant høyere andel av pasientene i abatacept pluss metotreksat-gruppen (41 %) DAS28-definert (CRP) bedring (score < 2,6) kontra gruppen med metotreksat pluss placebo (23 %) ved år 1. Responsen ved år 1 i abataceptgruppen ble opprettholdt gjennom år 2.

Studie V: abatacept eller infliksimab vs. placebo

En randomisert, dobbeltblindet studie ble utført for å vurdere sikkerhet og effekt av intravenøs abatacept eller infliksimab sammenlignet med placebo hos pasienter med utilstrekkelig respons på metotreksat (studie V). Primært endepunkt var gjennomsnittlig endring i sykdomsaktivitet etter 6 måneder hos pasientene som fikk abatacept sammenlignet med pasientene som fikk placebo, med en påfølgende dobbeltblindet vurdering av sikkerhet og effekt av abatacept og infliksimab etter 12 måneder. I den placebokontrollerte fasen av studien ble det etter seks måneder observert en større forbedring ($p < 0,001$) med abatacept og infliksimab enn med placebo. Resultatene fra abatacept- og infliksimabgruppene var tilsvarende. ACR-responsen i studie V samsvarte med DAS28-score. Ytterligere forbedring ble observert etter 12 måneder med abatacept. Ved 6 måneder var insidensen av infeksjoner rapportert som bivirkninger 48,1 % (75), 52,1 % (86) og 51,8 % (57), og insidensen av infeksjoner rapportert som alvorlige bivirkninger var 1,3 % (2), 4,2 % (7) og 2,7 % (3) for henholdsvis abatacept-, infliksimab- og placebogruppen. Ved 12 måneder var insidensen av infeksjoner rapportert som bivirkninger 59,6 % (93) og 68,5 % (113), og insidensen av infeksjoner rapportert som alvorlige bivirkninger var 1,9 % (3) og 8,5 % (14) for henholdsvis abatacept- og infliksimabgruppen. Den åpne perioden av studien ga grunnlag for en vurdering av abatacepts evne til å opprettholde effekten hos testpersoner som opprinnelig var randomisert til abatacept og effektresponsen til de testpersonene som ble overført til abatacept etter behandling med infliksimab. Reduksjonen fra baseline i gjennomsnittlig DAS28-score ved dag 365 (-3,06) ble opprettholdt gjennom dag 729 (-3,34) hos de pasientene som fortsatte med abatacept. Hos de pasientene som i utgangspunktet fikk infliksimab og så ble overført til abatacept, var reduksjonen i gjennomsnittlig DAS28-score fra baseline 3,29 på dag 729 og 2,48 på dag 365.

Studie SC-II: abatacept vs. adalimumab

En randomisert, enkelt(utprøver)-blindet, "non-inferiority"-studie ble utført for å vurdere sikkerhet og effekt av abatacept gitt subkutan (s.c.) ukentlig uten en abatacept intravenøs (i.v.) bolusdose, sammenlignet med adalimumab gitt subkutan annenhver uke, begge med MTX grunnbehandling, hos pasienter med utilstrekkelig respons på metotreksat (studie SC-II). Det primære endepunktet viste "non-inferiority" (forhåndsdefinert margin på 12 %) av ACR 20-respons etter 12 måneders behandling, 64,8 % (206/318) for subkutan abataceptgruppe og 63,4 % (208/328) for subkutan adalimumabgruppe. Behandlingsforskjellen var 1,8 % [95 % konfidensintervall (KI): -5,6, 9,2], med sammenlignbare responser gjennom hele 24 måneders perioden. De respektive verdiene for ACR 20 ved 24 måneder var 59,7 % (190/318) for subkutan abataceptgruppe og 60,1 % (197/328) for subkutan adalimumabgruppe. De respektive verdiene for ACR 50 og ACR 70 ved 12 måneder og 24 måneder var konsistente og like for abatacept og adalimumab. De justerte gjennomsnittlige endringene (standardfeil; SE) fra "baseline" i DAS28-CRP var -2,35 (SE 0,08) [95 % KI: -2,51, -2,19] og -2,33 (SE 0,08) [95 % KI: -2,50, -2,17] i henholdsvis subkutan abataceptgruppe og subkutan adalimumabgruppe ved 24 måneder, med lignende endring over tid. Ved 24 måneder oppnådde 50,6 % (127/251) [95 % KI: 44,4, 56,8] av pasientene i abataceptgruppen og 53,3 % (130/244) [95 % KI: 47,0, 59,5] av pasientene i adalimumabgruppen DAS 28 < 2,6. Forbedring fra "baseline" målt med HAQ-DI ved 24 måneder og over tid var også lik for subkutan abatacept og subkutan adalimumab.

Vurderinger av sikkerhet og strukturelle skader ble utført ved 1 og 2 år. Den generelle sikkerhetsprofilen med hensyn til bivirkninger var lik for de to gruppene gjennom 24 måneders perioden. Etter 24 måneder var bivirkninger rapportert hos henholdsvis 41,5 % (132/318) og 50 % (164/328) av pasientene som fikk behandling med abatacept og adalimumab. Alvorlige bivirkninger

ble rapportert hos henholdsvis 3,5 % (11/318) og 6,1 % (20/328) i de to gruppene. Ved 24 måneder hadde 20,8 % (66/318) av pasientene i abataceptgruppen og 25,3 % (83/328) i adalimumabgruppen seponert behandlingen.

I SC-II ble alvorlige infeksjoner rapportert hos 3,8 % (12/318) av pasientene som fikk behandling med abatacept subkutan ukentlig, hvorav ingen førte til seponering, og hos 5,8 % (19/328) av pasientene behandlet med adalimumab subkutan annenhver uke, noe som førte til 9 seponeringer i løpet av 24 måneders perioden.

Hyppigheten av lokale reaksjoner på administrasjonsstedet 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 subkutan abatacept og subkutan adalimumab. I løpet av studieperioden på 2 år rapporterte 3,8 % (12/318) og 1,5 % (5/328) av pasientene, behandlet med henholdsvis subkutan abatacept og subkutan adalimumab, om autoimmune sykdommer med mild til moderat alvorlighetsgrad (f.eks. psoriasis, Raynauds fenomen, erythema nodosum).

Studie SC-III: Induksjon av remisjon hos metotreksat-naive RA pasienter

En randomisert og dobbeltblindet studie vurderte subkutan abatacept i kombinasjon med metotreksat (abatacept+MTX), subkutan abatacept som monoterapi eller metotreksat som monoterapi (MTX-gruppen) ved induksjon av remisjon etter 12 måneders behandling, og vedlikehold av legemiddelfri remisjon etter fullstendig legemiddelavbrudd. Studien inkluderte MTX-naive voksne pasienter med svært aktiv tidlig revmatoid artritt med dårlige prognostiske faktorer. Fullstendig legemiddelavbrudd førte til tap av remisjon (tilbakefall av sykdomsaktivitet) i alle tre behandlingsarmer (abatacept med metotreksat, abatacept eller metotreksat alene) hos et flertall av pasientene (tabell 3).

Tabell 3: Remisjonsrater ved avslutning av legemiddelbehandling og ved seponeringsfaser i studie SC-III

Antall pasienter	Abatacept s.c. + MTX n = 119	MTX n = 116	Abatacept s.c. n = 116
Andel randomiserte pasienter med induksjon av remisjon etter 12 måneders behandling			
DAS28-remisjon ^a	60,9 %	45,2 %	42,5 %
Odds ratio (95 % KI) vs. MTX	2,01 (1,18, 3,43)	NA	0,92 (0,55, 1,57)
P-verdi	0,010	NA	NA
SDAI klinisk remisjon ^b	42,0 %	25,0 %	29,3 %
Estimat av forskjell (95 % KI) vs. MTX	17,02 (4,30, 29,73)	NA	4,31 (-7,98, 16,61)
Boolean klinisk remisjon	37,0 %	22,4 %	26,7 %
Estimat av forskjell (95 % KI) vs. MTX	14,56 (2,19, 26,94)	NA	4,31 (-7,62, 16,24)
Andel randomiserte pasienter i remisjon etter 12 måneder og 18 måneder (6 måneders fullstendig legemiddelavbrudd)			
DAS28-remisjon ^a	14,8 %	7,8 %	12,4 %
Odds ratio (95 % KI) vs. MTX	2,51 (1,02, 6,18)	NA	2,04 (0,81, 5,14)
P-verdi	0,045	NA	NA

^a DAS28-definert remisjon (DAS28-CRP < 2,6)

^b SDAI-kriterium (SDAI ≤ 3,3)

I SC-III er bivirkningsprofilene til alle tre behandlingsgrupper (abatacept+MTX, abatacept monoterapi, MTX-gruppen) generelt like. I løpet av behandlingsperioden på 12 måneder ble

bivirkninger rapportert hos henholdsvis 44,5 % (53/119), 41,4 % (48/116) og 44,0 % (51/116) og alvorlige bivirkninger ble rapportert hos henholdsvis 2,5 % (3/119), 2,6 % (3/116) og 0,9 % (1/116) av pasientene i de tre behandlingsgruppene. Alvorlige infeksjoner ble rapportert hos 0,8 % (1/119), 3,4 % (4/116) og 0 % (0/116) pasienter.

Radiografisk respons

Strukturelle leddskader ble undersøkt radiografisk i løpet av en to-årsperiode i studie II, VI og SC-II. Resultatene ble målt med Genant-modifisert *total Sharp score* (TSS) og dens komponenter: score for erosjoner og score for leddspalteavsmaling (*joint space narrowing* (JSN)).

I studie II var median TSS ved baseline 31,7 hos pasientene som fikk abatacept, og 33,4 hos pasientene som fikk placebo. Abatacept/metotreksat reduserte progresjonsraten for strukturelle skader sammenlignet med placebo/metotreksat etter 12 måneders behandling som vist i tabell 4. Progresjonsraten for strukturelle skader i år 2 var signifikant lavere enn i år 1 for pasienter randomisert til abatacept ($p < 0,0001$). Testpersoner som gikk inn i forlengelsesperioden etter 1 år med dobbeltblind-behandling, mottok alle behandling med abatacept og radiografisk progresjon ble undersøkt gjennom år 5. Data ble analysert i en observasjonsanalyse, ved hjelp av gjennomsnittlig endring i total score fra forrige årlige konsultasjon. Gjennomsnittlig endring 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 endringen var 0,26 og 0,29 ($n = 233, 114$) fra år 4 til år 5 for pasienter som opprinnelig var randomisert til henholdsvis abatacept pluss MTX og placebo pluss MTX.

Tabell 4: Gjennomsnittlig radiografisk endring i løpet av 12 måneder i studie II

Parameter	Abatacept/MTX n = 391	Placebo/MTX n = 195	P-verdi ^a
Total Sharp score	1,21	2,32	0,012
Erosjonsscore	0,63	1,14	0,029
JSN score	0,58	1,18	0,009

^a Basert på ikke-parametrisk analyse.

I studie VI var gjennomsnittlig endring i TSS ved 12 måneder signifikant lavere hos pasienter behandlet med abatacept pluss metotreksat, sammenlignet med pasienter behandlet med metotreksat pluss placebo. Ved 12 måneder hadde 61 % (148/242) av pasientene behandlet med abatacept pluss metotreksat og 53 % (128/242) av pasientene behandlet med metotreksat pluss placebo ingen progresjon ($TSS \leq 0$). Progresjonen av strukturell skade var lavere hos pasienter som fikk behandling med abatacept pluss metotreksat (i 24 måneder), sammenlignet med pasienter som i utgangspunktet fikk metotreksat pluss placebo (i 12 måneder) og som ble overført til abatacept pluss metotreksat de neste 12. Blant pasientene som ble med i den åpne 12-månedersperioden, hadde 59 % (125/213) av pasientene som fikk kontinuerlig behandling med abatacept pluss metotreksat og 48 % (92/192) av pasientene som i utgangspunktet fikk metotreksat og gikk over til kombinasjon med abatacept, ingen progresjon.

I studie SC-II ble strukturelle leddskader undersøkt radiografisk og uttrykt som en endring fra baseline med van der Heijde-modifisert *total Sharp score* (mTSS) og dens komponenter. Lignende hemming ble observert i begge behandlingsgruppene frem til 24 måneder (mTSS (gjennomsnitt $\pm$ standardavvik [SD]) = $0,89 \pm 4,13$ versus $1,13 \pm 8,66$), erosjonsscore ($0,41 \pm 2,57$ 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- ($n = 260$) gruppene.

I studie SC-III ble strukturelle leddskader vurdert ved MR. Abatacept+MTX-gruppen hadde mindre progresjon av strukturell skade sammenlignet med MTX-gruppen, som vist ved gjennomsnittlig behandlingsforskjell i abatacept+MTX-gruppen sammenlignet med MTX-gruppen (tabell 5).

Tabell 5: Strukturell og inflammatorisk MR-vurdering i studie SC-III

Gjennomsnittlig behandlingsforskjell mellom subkutan abatacept + MTX vs. MTX etter 12 måneder (95 % KI)*	
MR erosjonsscore	-1,22 (-2,20, -0,25)
MR osteitis/benødem-score	-1,43 (-2,68, -0,18)
MR synovitisscore	-1,60 (-2,42, -0,78)

* n = 119 for subkutan abatacept + MTX; n = 116 for MTX

Respons på fysisk funksjon

Forbedring i fysisk funksjon ble målt ved hjelp av Health Assessment Questionnaire Disability Index (HAQ-DI) i studiene II, III, IV, V og VI, og med modifisert HAQ-DI i studie I. I studien SC-I var forbedring fra baseline målt ved HAQ-DI ved 6 måneder og over tid lik mellom subkutan og intravenøs administrasjon. Resultatene fra studie II, III og VI er vist i tabell 6.

Tabell 6: Forbedring i fysisk funksjon i kontrollerte studier

	Metotreksat-naiv		Inadekvat respons på metotreksat		Inadekvat respons på TNF-hemmer	
	Studie VI		Studie II		Studie III	
HAQ ^c utførhetsindeks	Abatacept ^a +MTX	Placebo +MTX	Abatacept ^a +MTX	Placebo +MTX	Abatacept ^a +DMARDs ^b	Placebo +DMARDs ^b
Baseline (gjennomsnitt)	1,7 (n = 254)	1,7 (n = 251)	1,69 (n = 422)	1,69 (n = 212)	1,83 (n = 249)	1,82 (n = 130)
Gj.snittlig forbedring fra baseline						
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 av pasienter med klinisk meningsfull forbedring ^d						
Måned 6	72 % [†]	63 %	61 %***	45 %	47 %***	23 %
Måned 12	72 % [†]	62 %	64 %***	39 %	NA ^e	NA ^e

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

[†] p < 0,05, abatacept pluss MTX kontra MTX pluss placebo

^a Fast dose tilsvarende 10 mg/kg (se pkt. 4.2).

^b Samtidige DMARDs inkluderte ett eller flere av de følgende: metotreksat, klorokin/hydroksyklorokin, sulfasalazin, leflunomid, azatioprin, gull og anakinra.

^c Health Assessment Questionnaire; 0 = best, 3 = dårligst; 20 spørsmål; 8 kategorier: påkledning og stell, stå opp, måltider, spasing, hygiene, rekkevidde, grep og aktivitet.

^d Reduksjon i HAQ-DI på ≥ 0,3 enheter fra baseline.

^e Etter 6 måneder fikk pasientene mulighet til å gå inn i den åpne studien.

I studie II opprettholdt 88 % av pasientene med klinisk relevant forbedring etter 12 måneder denne responsen etter 18 måneder, og 85 % opprettholdt responsen etter 24 måneder. I de åpne fasene av studie I, II, III og IV, vedvarte forbedringen i fysisk funksjon i henholdsvis 7 år, 5 år, 5 år og 2 år.

I studie SC-III var andelen personer med en HAQ-respons, som mål på klinisk meningsfull forbedring i fysisk funksjon (reduksjon fra baseline i HAQ-D1 score på $> 0,3$), større for abatacept+MTX-gruppen sammenlignet med MTX-gruppen etter 12 måneder (henholdsvis 65,5 % vs. 44,0 %, behandlingsforskjell vs. MTX-gruppen på 21,6 % [95 % KI: 8,3, 34,9]).

Helserelaterte utfall og livskvalitet

Helserelatert livskvalitet ble undersøkt ved hjelp av spørreskjemaet SF-36 etter 6 måneder i studiene I, II og III, og etter 12 måneder i studie I og II. I disse studiene observerte man en klinisk og statistisk signifikant forbedring av alle 8 dimensjoner i SF-36 (4 fysiske dimensjoner: fysisk funksjon, fysisk rollefunksjon, smerte, generell helse; og 4 mentale dimensjoner: vitalitet, sosial funksjon, emosjonell rollefunksjon, mental helse), og i samlet komponentscore for fysisk livskvalitet (*Physical Component Summary*, PCS) og for mental livskvalitet (*Mental Component Summary*, MCS) i abataceptgruppen sammenlignet med placebogruppen. I studie VI ble forbedring observert etter 12 måneder i gruppen med abatacept pluss metotreksat sammenlignet med gruppen med metotreksat pluss placebo i både PCS og MCS, og ble opprettholdt gjennom 2 år.

Studie VII: Sikkerheten til abatacept hos pasienter med eller uten utvasking av tidligere brukt TNF-hemmer.

En åpen studie med intravenøs abatacept i kombinasjon med ikke-biologiske DMARDs ble utført på pasienter med aktiv RA som hadde inadekvat respons på tidligere (utvasking i minst 2 måneder; $n = 449$) eller gjeldende (ingen utvaskingperiode; $n = 597$) behandling med TNF-hemmer (studie VII). Det primære utfallet, forekomsten av AE, SAE og opphør som følge av AE under 6 måneders behandling, var omtrent som hos pasienter som var tidligere og nåværende brukere av TNF-hemmer ved registrering, i likhet med hyppigheten av alvorlige infeksjoner.

Studie SC-I: Substudie med ferdigfylt penn

Pasienter i substudien ($n = 117$) i den åpne forlengelsen av SC-I-studien fikk 125 mg subkutan (s.c.) abatacept ukentlig administrert via den ferdigfylte sprøyten i minst 4 måneder, og ble deretter byttet til å få 125 mg s.c. abatacept administrert ukentlig i ferdigfylt penn i 12 uker. Det justerte geometriske gjennomsnittet av abatacept ved «trough» konsentrasjon ved steady state (C_{minss}) var 25,3 mikrog/ml for subkutan ferdigfylt penn og 27,8 mikrog/ml for subkutan ferdigfylt sprøyte med en ratio på 0,91 [90 % KI: 0,83, 1,00]. I løpet av 12-ukers perioden i substudien med ferdigfylt penn, var det ingen dødsfall eller relaterte alvorlige uønskede hendelser (SAEs). Tre pasienter fikk SAEs (postoperativ sårinfeksjon, H1N1-influenza og hjerteiskemi, hver hos 1 pasient) som ikke ble antatt å være relatert til studiemedisinen. Det var totalt seks som avsluttet studien i denne perioden, kun 1 var på grunn av en uønsket hendelse (SAE med postoperativ sårinfeksjon)). To pasienter (2/117, 1,7 %) som brukte s.c. ferdigfylt penn opplevde lokale reaksjoner på injeksjonsstedet.

Klinisk effekt og sikkerhet ved psoriasisartritt hos voksne

Effekt og sikkerhet av abatacept ble undersøkt i to randomiserte, dobbeltblindede, placebokontrollerte kliniske studier (studie PsA-I og PsA-II) hos voksne pasienter på 18 år eller eldre. Pasientene hadde aktiv PsA (≥ 3 hovne ledd og ≥ 3 ømme ledd) til tross for tidligere behandling med DMARDs og hadde én kvalifiserende psoriatisk hudlesjon på minst 2 cm i diameter.

I PsA-I-studien fikk 170 pasienter placebo eller abatacept intravenøst på dag 1, 15, 29, og deretter hver 28. dag på en dobbeltblindet måte i 24 uker, etterfulgt av åpen behandling med 10 mg/kg intravenøs abatacept hver 28. dag. Pasientene ble randomisert til å få placebo eller abatacept på 3 mg/kg, 10 mg/kg eller to doser på 30 mg/kg, etterfulgt av 10 mg/kg uten stopp i 24 uker, og deretter åpen behandling med 10 mg/kg intravenøs abatacept hver måned. Pasientene kunne få samtidig behandling

med stabile doser metotreksat, lave doser kortikosteroider (tilsvarende ≤ 10 mg prednison) og/eller NSAIDs i løpet av studien.

I PsA-II-studien ble 424 pasienter randomisert 1:1 på en dobbeltblindet måte til å få ukentlige doser med subkutan placebo eller 125 mg abatacept uten en bolusdose i 24 uker, etterfulgt av åpen behandling med 125 mg subkutan abatacept ukentlig. Pasientene kunne få samtidig behandling med stabile doser metotreksat, sulfasalazin, leflunomid, hydroksyklorokin, lave doser kortikosteroider (tilsvarende ≤ 10 mg prednison) og/eller NSAIDs i løpet av studien. Pasienter som ikke oppnådde minst 20 % forbedring fra baseline i antall hovne og ømme ledd innen uke 16, ble flyttet til åpen behandling med 125 mg subkutan abatacept ukentlig.

Det primære endepunktet for både PsA-I og PsA-II var andel pasienter med ACR 20-respons i uke 24 (dag 169).

Klinisk respons

Tegn og symptomer

Prosentandelen av pasienter som oppnådde ACR 20-, 50- eller 70-respons på den anbefalte abatacept-dosen i studiene PsA-I (10 mg/kg intravenøst) og PsA-II (125 mg subkutan) er vist under i tabell 7.

Tabell 7: Andel pasienter med ACR-respons i uke 24 i studiene PsA-I og PsA-II

	PsA-I ^a			PsA-II ^{b,c}		
	Abatacept 10 mg/kg i.v. N = 40	Placebo N = 42	Estimat av forskjell (95 % KI)	Abatacept 125 mg s.c. N = 213	Placebo N = 211	Estimat av forskjell (95 % KI)
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-verdier ikke vurdert for ACR 50 og ACR 70.

^a 37 % av pasientene er tidligere behandlet med TNF-hemmer.

^b 61 % av pasientene er tidligere behandlet med TNF-hemmer.

^c Pasienter med mindre enn 20 % forbedring av antall hovne eller ømme ledd i uke 16, oppfylte stoppkriterier og ble ansett som ikke-responderende.

En signifikant større andel pasienter oppnådde en ACR 20-respons etter behandling med abatacept 10 mg/kg intravenøst i PsA-I eller 125 mg subkutan i PsA-II, sammenlignet med placebo, i uke 24 i den samlede studiepopulasjon. Høyere ACR 20-respons ble observert for abatacept vs. placebo uansett tidligere behandling med TNF-hemmer i begge studier. I den mindre studien PsA-I, var ACR 20-responser for 10 mg/kg intravenøs abatacept vs. placebo hos pasienter uten tidligere TNF-hemmerbehandling henholdsvis 55,6 % vs. 20,0 %, og for pasienter tidligere behandlet med TNF-hemmer henholdsvis 30,8 % vs. 16,7 %. I studie PsA-II var ACR 20-responser med 125 mg subkutan abatacept vs. placebo hos pasienter uten tidligere TNF-hemmerbehandling henholdsvis 44,0 % vs. 22,2 % (21,9 [8,3, 35,6], estimat av forskjell [95 % KI]), og for pasienter tidligere behandlet med TNF-hemmer henholdsvis 36,4 % vs. 22,3 % (14,0 [3,3, 24,8], estimat av forskjell [95 % KI]).

Høyere ACR 20-responser i studie PsA-II ble sett ved 125 mg subkutan abatacept vs. placebo, uavhengig av samtidig ikke-biologisk DMARD-behandling. ACR 20-respons ved 125 mg subkutan abatacept vs. placebo hos pasienter som ikke brukte ikke-biologiske DMARDs var henholdsvis 27,3 % vs. 12,1 % (15,15 [1,83, 28,47], estimat av forskjell [95 % KI]), og hos pasienter som hadde brukt ikke-biologiske DMARDs henholdsvis 44,9 % vs. 26,9 % (18,00 [7,20, 28,81], estimat av forskjell

[95 % KI]. Klinisk respons ble opprettholdt eller fortsatte å forbedres i opptil ett år i studiene PsA-I og PsA-II.

Strukturell respons

I PsA-II-studien var andelen av radiografiske ikke-progredierer (≤ 0 endring fra baseline) totalt PsA-modifisert SHS på røntgen i uke 24, større med 125 mg subkutan abatacept (42,7 %) enn placebo (32,7 %) (10,0 [1,0, 19,1], estimat av forskjell [95 % KI]).

Fysisk funksjonsrespons

I PsA-I-studien var andelen av pasienter med $\geq 0,30$ reduksjon fra baseline på HAQ-DI-skalaen 45,0 % for intravenøs abatacept vs. 19,0 % for placebo (26,1 [6,8, 45,5], estimat av forskjell [95 % KI]) i uke 24. I PsA-II-studien var andelen av pasienter med minst $\geq 0,35$ reduksjon fra baseline på HAQ-DI 31,0 % med abatacept vs. 23,7 % med placebo (7,2 [-1,1, 15,6], estimat av forskjell [95 % KI]). Forbedring i HAQ-DI-verdier ble opprettholdt eller forbedret i opptil 1 år ved fortsatt abatacept-behandling i både PsA-I- og PsA-II-studien.

Ingen signifikante forandringer i PASI-verdier for abatacept-behandling ble sett i løpet av den 24-ukers dobbeltblindede perioden. Pasienter som deltok i de to PsA-studiene hadde mild til moderat psoriasis med median PASI-verdier på 8,6 i PsA-I og 4,5 i PsA-II. I PsA-I-studien var andelen av pasienter som oppnådde PASI 50-respons 28,6 % med abatacept vs. 14,3 % med placebo (14,3 [-15,3, 43,9], estimat av forskjell [95 % KI]), og andelen av pasienter som oppnådde PASI 75-respons var 14,3 % med abatacept vs. 4,8 % med placebo (9,5 [-13,0, 32,0], estimat av forskjell [95 % KI]). I PsA-II-studien var andelen av pasienter som oppnådde PASI 50-respons 26,7 % med abatacept vs. 19,6 % med placebo (7,3 [-2,2, 16,7], estimat av forskjell [95 % KI]), og andelen av pasienter som oppnådde PASI 75-respons var 16,4 % med abatacept vs. 10,1 % med placebo (6,4 [-1,3, 14,1], estimat av forskjell [95 % KI]).

Pediatrisk populasjon

ORENCIA pulver til konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning og ORENCIA injeksjonsvæske, oppløsning i ferdigfylt sprøyte er godkjent for pediatriske pasienter med pJIA. Se preparatomtalen for ORENCIA pulver til konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning 250 mg og ORENCIA injeksjonsvæske, oppløsning i ferdigfylt sprøyte 125 mg, 87,5 mg og 50 mg.

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Revmatoid artitt hos voksne

Det geometriske gjennomsnittsestimatet (90 % konfidensintervall) for biotilgjengeligheten av abatacept etter subkutan administrasjon i forhold til intravenøs administrasjon er 78,6 % (64,7 %, 95,6 %). Gjennomsnittet (område) for $C_{\min}$ og $C_{\max}$ ved "steady state" observert etter 85 dagers behandling var henholdsvis 32,5 mikrog/ml (6,6 til 113,8 mikrog/ml) og 48,1 mikrog/ml (9,8 til 132,4 mikrog/ml). Gjennomsnittlig estimat for systemisk clearance (0,28 ml/t/kg), distribusjonsvolum (0,11 l/kg) og terminal halveringstid (14,3 dager) var sammenlignbar mellom subkutan og intravenøs administrasjon.

En enkelt studie ble utført for å bestemme effekten av bruk av abatacept som monoterapi på immunogenitet etter subkutan administrasjon uten en intravenøs bolusdose. Når intravenøs bolusdose ikke ble gitt, ble gjennomsnittlig bunnkonsentrasjon på 12,6 mikrogram/ml oppnådd etter 2 uker med dosering. Effektresponsen over tid i denne studien viste seg å være konsistent med studier som inkluderte en intravenøs bolusdose. Effekten av utelatelse av intravenøs bolusdose på innsetting av effekt er imidlertid ikke blitt formelt undersøkt.

I overensstemmelse med data for intravenøst bruk, avslørte populasjonsfarmakokinetiske analyser for subkutan abatacept hos RA-pasienter en tendens mot høyere clearance av abatacept med økende

kroppsvekt. Alder og kjønn (korrigert for kroppsvekt) påvirket tilsynelatende ikke clearance. Samtidig MTX, NSAIDs, kortikosteroider og TNF-hemmere påvirket tilsynelatende ikke clearance av abatacept.

Psoriasisartritt hos voksne

I PsA-I ble pasienter randomisert til behandling med intravenøs placebo eller abatacept på 3 mg/kg (3/3 mg/kg), 10 mg/kg (10/10 mg/kg) eller to doser med 30 mg/kg, etterfulgt av 10 mg/kg (30/10 mg/kg), på dag 1, 15, 29, og deretter hver 28. dag. I denne studien var konsentrasjonen av abatacept ved steady-state doserelatert. Det geometriske gjennomsnittet (CV %) C_{min} på 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-regimet.

I PsA-II-studien, etter ukentlig subkutan administrasjon av abatacept på 125 mg, ble steady-state for abatacept oppnådd på dag 57 med det geometriske gjennomsnittet (CV %) C_{min} fra 22,3 (54,2 %) til 25,6 (47,7 %) mikrog/ml på henholdsvis dag 57 til 169.

I overenstemmelse med resultater observert tidligere for RA pasienter, har populasjonsfarmakokinetiske analyser for abatacept hos PsA-pasienter funnet en tendens mot høyere clearance (l/t) av abatacept med økende kroppsvekt.

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

Det ble ikke observert mutagene eller klastogene effekter av abatacept i en serie *in vitro*-studier. I en karsinogenitetsstudie med mus økte forekomsten av maligne lymfomer og brystkjerteltumorer (hos hunner). Den økte forekomsten av lymfomer og brystkjerteltumorer som er sett hos mus som har fått abatacept kan skyldes redusert kontroll av henholdsvis murint leukemivirus og brystkjertelvirus hos mus sammen med langvarig immunmodulering. I en ett-års toksisitetsstudie med cynomolgusaper ble abatacept ikke assosiert med signifikant toksisitet. Reversible farmakologiske effekter var en minimal, forbigående reduksjon i serum-IgG og minimal til alvorlig lymfoid forringelse av germinale sentre i milt og/eller lymfeknuter. Det ble ikke observert tegn på lymfomer eller preneoplastiske, morfologiske endringer til tross for tilstedeværelse av et virus, lymfokryptovirus, som er kjent for å forårsake slike skader i aper med nedsatt immunforsvar innen tidsrammene til denne studien. Relevansen av disse funnene for klinisk bruk av abatacept er ukjent.

Hos rotter hadde abatacept ingen uønskede effekter på fertilitet hos hanner eller hunner. Studier på embryo/fosterutvikling er gjennomført med mus, rotter og kaniner i doser opptil 20 til 30 ganger en human dose på 10 mg/kg. Ingen bivirkninger ble sett hos avkommet. Hos rotter og kaniner var abatacepteksposeringen opptil 29 ganger en human eksponering på 10 mg/kg basert på AUC. Abatacept krysset placenta hos rotter og kaniner. I en studie av pre-og postnatal utvikling etter administrering av abatacept til rotter observerte man ingen uønskede effekter hos avkom av mødre som hadde fått abatacept i doser opptil 45 mg/kg, noe som tilsvarer 3 ganger en human eksponering på 10 mg/kg basert på AUC. Ved doser på 200 mg/kg, som tilsvarer 11 ganger en human eksponering på 10 mg/kg basert på AUC, så man begrensede endringer i immunfunksjon (9 ganger økning i gjennomsnittlig T-celleavhengig antistoffrespons hos hunner og betennelse i skjoldbruskkjertelen til 1 hunn av totalt 10 hannvalper og 10 hunnvalper som ble evaluert ved denne dosen).

Ikke-kliniske studier relevant for bruk i pediatrik populasjon

Studier med rotter eksponert for abatacept har vist abnormaliteter i immunsystemet inkludert en lav insidens av infeksjoner som fører til død (juvenile rotter). I tillegg ble det ofte sett inflammasjon av thyreoidea og pankreas i både juvenile og voksne rotter som ble eksponert for abatacept. Juvenile rotter så ut til å være mer sensitive for lymfocytisk inflammasjon i thyreoidea. Studier i voksne mus og aper har ikke vist lignende funn. Det er sannsynlig at den økte følsomheten for opportunistiske infeksjoner sett hos juvenile rotter, er assosiert med eksponering for abatacept før utvikling av hukommelsesrespons. Relevansen av disse resultatene for mennesker er ikke kjent.

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Hjelpestoffer

Sukrose
Poloksamer 188
Natriumdihydrogenfosfatmonohydrat
Dinatriumfosfat, vannfritt
Vann til injeksjonsvæsker

6.2 Uforlikeligheter

Dette legemidlet skal ikke blandes med andre legemidler da det ikke er gjort studier på uforlikelighet.

6.3 Holdbarhet

2 år

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Oppbevares i kjøleskap (2 °C - 8 °C). Skal ikke fryses.
Oppbevares i originalpakningen for å beskytte mot lys.

6.5 Emballasje (type og innhold)

Én ml ferdigfylt sprøyte (Type 1 glass) i en ferdigfylt penn. Sprøyten med Type 1 glass har en belagt propp og en fast nål av rustfritt stål, dekket med en hard nålhet.

Pakninger med 4 ferdigfylte penner og multipakninger som inneholder 12 ferdigfylte penner (3 pakninger á 4).

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon og annen håndtering

Dette legemidlet er kun til engangsbruk. Etter at den ferdigfylte pennen er tatt ut av kjøleskapet, bør den ferdigfylte pennen tillates å nå romtemperatur ved å vente 30 minutter før ORENCIA injiseres. Pennen skal ikke ristes.

Ikke anvendt legemiddel samt avfall bør destrueres i overensstemmelse med lokale krav.

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

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

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/07/389/011-012

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE

Dato for første markedsføringstillatelse: 21. mai 2007

Dato for siste fornyelse: 21. mai 2012

10. OPPDATERINGSDATO

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency) <http://www.ema.europa.eu/>.

VEDLEGG II

- A. TILVIRKERE AV BIOLOGISK VIRKESTOFF OG TILVIRKERE
ANSVARLIG FOR BATCH RELEASE**
- B. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE LEVERANSE OG
BRUK**
- C. ANDRE VILKÅR OG KRAV TIL MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**
- D. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE SIKKER OG
EFFEKTIV BRUK AV LEGEMIDLET**

A. TILVIRKERE AV BIOLOGISK VIRKESTOFF OG TILVIRKERE ANSVARLIG FOR BATCH RELEASE

Navn og adresse til tilvirkere av biologisk aktivt virkestoff:

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

Navn og adresse til tilvirkere ansvarlig for batch release:

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

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

I pakningsvedlegget skal det stå navn og adresse til tilvirkeren som er ansvarlig for batch release for gjeldende batch.

B. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE LEVERANSE OG BRUK

Legemiddel underlagt begrenset forskrivning (se Vedlegg I, Preparatomtale, pkt. 4.2).

C. ANDRE VILKÅR OG KRAV TIL MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

• Periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporter (PSUR-er)

Kravene for innsendelse av periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporter (PSUR-er) for dette legemidlet er angitt i EURD-listen (European Union Reference Date list), som gjort rede for i Artikkel 107c(7) av direktiv 2001/83/EF og i enhver oppdatering av EURD-listen som publiseres på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency).

D. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE SIKKER OG EFFEKTIV BRUK AV LEGEMIDLET

• Risikohåndteringsplan (RMP)

Innehaver av markedsføringstillatelsen skal gjennomføre de nødvendige aktiviteter og intervensjoner vedrørende legemiddelovervåkning spesifisert i godkjent RMP presentert i Modul 1.8.2 i markedsføringstillatelsen samt enhver godkjent påfølgende oppdatering av RMP.

En oppdatert RMP sendes inn:

- på forespørsel fra Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency);
- når risikohåndteringssystemet er modifisert, spesielt som resultat av at det fremkommer ny informasjon som kan lede til en betydelig endring i nytte/risiko profilen eller som resultat av at en viktig milepel (legemiddelovervåkning eller risikominimering) er nådd.

- **Andre risikominimeringsaktiviteter**

Innehaver av markedsføringstillatelsen skal sikre at alle pasienter som forventes å bruke ORENCIA har tilgang på pasientkortet (som skal ligge vedlagt i hver legemiddelpakning) i hvert medlemsland der ORENCIA er markedsført.

- o **Pasientkort:**

- o En advarsel til helsepersonell som til enhver tid behandler pasienten, inkludert ved nødsituasjoner, om at pasienten bruker ORENCIA.
- o At behandling med ORENCIA kan øke risikoen for infeksjoner og allergiske reaksjoner.
- o Tegn eller symptomer på risikotilstander og når helsepersonell skal kontaktes.
- o Kontaktinformasjon til forskriver av ORENCIA
- o En advarsel til pasienter som har fått ORENCIA under graviditet om å informere helsepersonell før enhver type vaksinasjon gis til barnet, på grunn av den potensielle risikoen for alvorlige infeksjoner forårsaket av immunisering med levende vaksiner.

VEDLEGG III
MERKING OG PAKNINGSVEDLEGG

A. MERKING

OPPLYSNINGER, SOM SKAL ANGIS PÅ YTRE EMBALLASJE**YTTERKARTONG FOR PAKNING MED 1 HETTEGLASS****1. LEGEMIDLETS NAVN**

ORENCIA 250 mg pulver til konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning
abatacept

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

Hvert hetteglass inneholder 250 mg abatacept.

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

Hjelpestoffer: maltose, natriumdihydrogenfosfatmonohydrat og natriumklorid

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Pulver til konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning

1 hetteglass
1 silikonfri sprøyte

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG -VEI(ER)

Les pakningsvedlegget før bruk.
Intravenøs bruk etter rekonstituering og fortynning

Kun til engangsbruk.
Benytt den silikonfrie engangssprøyten som ligger i pakningen til rekonstituering.

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER**8. UTLØPSDATO**

Utløpsdato

Les pakningsvedlegget vedrørende holdbarheten til rekonstituert legemiddel.

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

Oppbevares i kjøleskap.
Oppbevares i originalpakningen for å beskytte mot lys.

10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL

Evt. ubrukt oppløsning kastes.

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/07/389/001 1 hetteglass og 1 silikonfri sprøyte

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSEFIKASJON FOR UTOLEVERING**15. BRUKSANVISNING****16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT**

Fritatt fra krav om blindeskrift.

17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet.

18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR MENNESKER

PC
SN
NN

OPPLYSNINGER, SOM SKAL ANGIS PÅ YTRE EMBALLASJE**YTTERKARTONG FOR MULTIPAKNING (INKLUSIVE BLUE BOX)****1. LEGEMIDLETS NAVN**

ORENCIA 250 mg pulver til konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning
abatacept

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

Hvert hetteglass inneholder 250 mg abatacept.

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

Hjelpestoffer: maltose, natriumdihydrogenfosfatmonohydrat og natriumklorid

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Pulver til konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning

Multipakning: 2 hetteglass og 2 silikonfrie sprøyter (2 pakninger i ett)

Multipakning: 3 hetteglass og 3 silikonfrie sprøyter (3 pakninger i ett)

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG -VEI(ER)

Les pakningsvedlegget før bruk.
Intravenøs bruk etter rekonstituering og fortynning

Kun til engangsbruk.
Benytt den silikonfrie engangssprøyten som ligger i pakningen til rekonstituering.

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER**8. UTLØPSDATO**

Utløpsdato

Les pakningsvedlegget vedrørende holdbarheten til rekonstituert legemiddel.

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

Oppbevares i kjøleskap.
Oppbevares i originalpakningen for å beskytte mot lys.

**10. EVENTUELLE SPEIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV
UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL**

Evt. ubrukt oppløsning kastes.

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/07/389/002 2 hetteglass og 2 silikonfrie sprøyter (2 pakninger i ett)
EU/1/07/389/003 3 hetteglass og 3 silikonfrie sprøyter (3 pakninger i ett)

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UMLEVERING**15. BRUKSANVISNING****16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT**

Fritatt fra krav om blindeskrift.

17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet.

**18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR
MENNESKER**

PC
SN
NN

OPPLYSNINGER, SOM SKAL ANGIS PÅ YTRE EMBALLASJE**YTTERKARTONG FOR INDRE EMBALLASJE (UTEN BLUE BOX)****1. LEGEMIDLETS NAVN**

ORENCIA 250 mg pulver til konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning
abatacept

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

Hvert hetteglass inneholder 250 mg abatacept.

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

Hjelpestoffer: maltose, natriumdihydrogenfosfatmonohydrat og natriumklorid

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Pulver til konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning

1 hetteglass
1 silikonfri sprøyte

Del av en multipakning, kan ikke selges separat.

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG -VEI(ER)

Les pakningsvedlegget før bruk.
Intravenøs bruk etter rekonstituering og fortynning

Kun til engangsbruk.
Benytt den silikonfrie engangssprøyten som ligger i pakningen til rekonstituering.

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER

8. UTLØPSDATO

Utløpsdato

Les pakningsvedlegget vedrørende holdbarheten til rekonstituert legemiddel.

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

Oppbevares i kjøleskap.

Oppbevares i originalpakningen for å beskytte mot lys.

10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL

Evt. ubrukt oppløsning kastes.

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/07/389/002 2 hetteglass og 2 silikonfrie sprøyter (2 pakninger i ett)
EU/1/07/389/003 3 hetteglass og 3 silikonfrie sprøyter (3 pakninger i ett)

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTLIVERING**15. BRUKSANVISNING****16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT**

Fritatt fra krav om blindeskrift.

17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE

18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR MENNESKER

**MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ SMÅ INDRE
EMBALLASJER**

HETTEGLASSETIKETT

1. LEGEMIDLETS NAVN OG ADMINISTRASJONSVEI

ORENCIA 250 mg pulver til konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning
abatacept
Intravenøs bruk

2. ADMINISTRASJONSMÅTE

3. UTLØPSDATO

EXP

4. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

5. INNHOLD ANGITT ETTER VEKT, VOLUM ELLER ANTALL DOSER

6. ANNET

Benytt den silikonfrie engangssprøyten som ligger i pakningen til rekonstituering.

OPPLYSNINGER, SOM SKAL ANGIS PÅ YTRE EMBALLASJE**YTTERKARTONG FOR 4 FERDIGFYLTE SPRØYTER MED NÅLEBESKYTTER****1. LEGEMIDLETS NAVN**

ORENCIA 50 mg injeksjonsvæske, oppløsning i ferdigfylt sprøyte
abatacept

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

Én ferdigfylt sprøyte inneholder 50 mg abatacept i 0,4 ml.

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

Hjelpestoffer: sukrose, poloksamer 188, natriumdihydrogenfosfatmonohydrat, dinatriumfosfat, vannfritt, vann til injeksjonsvæsker.

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Injeksjonsvæske, oppløsning i ferdigfylt sprøyte

4 ferdigfylte sprøyter med nålebeskytter

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG -VEI(ER)

Les pakningsvedlegget før bruk.
Subkutan bruk.

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER**8. UTLØPSDATO**

EXP

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

Oppbevares i kjøleskap.
Skal ikke fryses.
Oppbevares i originalpakningen for å beskytte mot lys.

10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL**11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/07/389/013 4 ferdigfylte sprøyter med nålebeskytter

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTLIVERING**15. BRUKSANVISNING****16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT**

ORENCIA 50 mg

17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet.

18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR MENNESKER

PC
SN
NN

**MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ SMÅ INDRE
EMBALLASJER**

SPRØYTEETIKETT

1. LEGEMIDLETS NAVN OG ADMINISTRASJONSVEI

ORENCIA 50 mg injeksjon
abatacept
s.c.

2. ADMINISTRASJONSMÅTE

3. UTLØPSDATO

EXP

4. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

5. INNHOLD ANGITT ETTER VEKT, VOLUM ELLER ANTALL DOSER

6. ANNET

OPPLYSNINGER, SOM SKAL ANGIS PÅ YTRE EMBALLASJE**YTTERKARTONG FOR 4 FERDIGFYLTE SPRØYTER MED NÅLEBESKYTTER****1. LEGEMIDLETS NAVN**

ORENCIA 87,5 mg injeksjonsvæske, oppløsning i ferdigfylt sprøyte
abatacept

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

Én ferdigfylt sprøyte inneholder 87,5 mg abatacept i 0,7 ml.

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

Hjelpestoffer: sukrose, poloksamer 188, natriumdihydrogenfosfatmonohydrat, dinatriumfosfat, vannfritt, vann til injeksjonsvæsker.

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Injeksjonsvæske, oppløsning i ferdigfylt sprøyte

4 ferdigfylte sprøyter med nålebeskytter

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG -VEI(ER)

Les pakningsvedlegget før bruk.
Subkutan bruk.

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER**8. UTLØPSDATO**

EXP

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

Oppbevares i kjøleskap.
Skal ikke fryses.
Oppbevares i originalpakningen for å beskytte mot lys.

10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL**11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/07/389/014 4 ferdigfylte sprøyter med nålebeskytter

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTLIVERING**15. BRUKSANVISNING****16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT**

ORENCIA 87,5 mg

17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet.

18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR MENNESKER

PC
SN
NN

**MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ SMÅ INDRE
EMBALLASJER**

SPRØYTEETIKETT

1. LEGEMIDLETS NAVN OG ADMINISTRASJONSVEI

ORENCIA 87,5 mg injeksjon
abatacept
s.c.

2. ADMINISTRASJONSMÅTE

3. UTLØPSDATO

EXP

4. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

5. INNHOLD ANGITT ETTER VEKT, VOLUM ELLER ANTALL DOSER

6. ANNET

OPPLYSNINGER, SOM SKAL ANGIS PÅ YTRE EMBALLASJE**YTTERKARTONG FOR 1, 3 OG 4 FERDIGFYLTE SPRØYTER MED NÅLEBESKYTTER****1. LEGEMIDLETS NAVN**

ORENCIA 125 mg injeksjonsvæske, oppløsning i ferdigfylt sprøyte
abatacept

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

Én ferdigfylt sprøyte inneholder 125 mg abatacept i én ml.

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

Hjelpestoffer: sukrose, poloksamer 188, natriumdihydrogenfosfatmonohydrat, dinatriumfosfat, vannfritt, vann til injeksjonsvæsker.

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Injeksjonsvæske, oppløsning i ferdigfylt sprøyte

1 ferdigfylt sprøyte med nålebeskytter

3 ferdigfylte sprøyter med nålebeskytter

4 ferdigfylte sprøyter med nålebeskytter

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG -VEI(ER)

Les pakningsvedlegget før bruk.
Subkutan bruk.

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER**8. UTLØPSDATO**

Utløpsdato

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

Oppbevares i kjøleskap.
Skal ikke fryses.
Oppbevares i originalpakningen for å beskytte mot lys.

10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL**11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/07/389/007 1 ferdigfylt sprøyte med nålebeskytter
EU/1/07/389/008 4 ferdigfylte sprøyter med nålebeskytter
EU/1/07/389/010 3 ferdigfylte sprøyter med nålebeskytter

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSEFIKASJON FOR UTOLEVERING**15. BRUKSANVISNING****16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT**

ORENCIA 125 mg

17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet.

18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR MENNESKER

PC
SN
NN

OPPLYSNINGER, SOM SKAL ANGIS PÅ YTRE EMBALLASJE**YTTERKARTONG FOR MULTIPAKNING (INKLUSIVE BLUE BOX)****1. LEGEMIDLETS NAVN**

ORENCIA 125 mg injeksjonsvæske, oppløsning i ferdigfylt sprøyte
abatacept

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

Én ferdigfylt sprøyte inneholder 125 mg abatacept i én ml.

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

Hjelpestoffer: sukrose, poloksamer 188, natriumdihydrogenfosfatmonohydrat, dinatriumfosfat, vannfritt, vann til injeksjonsvæsker.

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Injeksjonsvæske, oppløsning i ferdigfylt sprøyte

Multipakning: 12 ferdigfylte sprøyter med nålebeskytter (3 pakninger á 4)

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG -VEI(ER)

Les pakningsvedlegget før bruk.
Subkutan bruk.

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER**8. UTLØPSDATO**

Utløpsdato

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

Oppbevares i kjøleskap.
Skal ikke fryses.
Oppbevares i originalpakningen for å beskytte mot lys.

10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL**11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/07/389/009 12 ferdigfylte sprøyter med nålebeskytter (3 pakninger á 4)

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTLIVERING**15. BRUKSANVISNING****16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT**

ORENCIA 125 mg

17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet.

18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR MENNESKER

PC
SN
NN

OPPLYSNINGER, SOM SKAL ANGIS PÅ YTRE EMBALLASJE**YTTERKARTONG FOR INDRE EMBALLASJE (UTEN BLUE BOX)****1. LEGEMIDLETS NAVN**

ORENCIA 125 mg injeksjonsvæske, oppløsning i ferdigfylt sprøyte
abatacept

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

Én ferdigfylt sprøyte inneholder 125 mg abatacept i én ml.

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

Hjelpestoffer: sukrose, poloksamer 188, natriumdihydrogenfosfatmonohydrat, dinatriumfosfat, vannfritt, vann til injeksjonsvæsker.

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Injeksjonsvæske, oppløsning i ferdigfylt sprøyte

4 ferdigfylte sprøyter med nålebeskytter

Del av en multipakning, kan ikke selges separat.

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG -VEI(ER)

Subkutan bruk.
Les pakningsvedlegget før bruk.

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER**8. UTLØPSDATO**

Utløpsdato

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

Oppbevares i kjøleskap.
Skal ikke fryses.
Oppbevares i originalpakningen for å beskytte mot lys.

**10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV
UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL****11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/07/389/009 12 ferdigfylte sprøyter med nålebeskytter (3 pakninger á 4)

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTLIVERING**15. BRUKSANVISNING****16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT**

ORENCIA 125 mg

17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE**18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR
MENNESKER**

**MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ SMÅ INDRE
EMBALLASJER**

SPRØYTEETIKETT

1. LEGEMIDLETS NAVN OG ADMINISTRASJONSVEI

ORENCIA 125 mg inj.væske
abatacept
s.c.

2. ADMINISTRASJONSMÅTE

3. UTLØPSDATO

EXP

4. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

5. INNHOLD ANGITT ETTER VEKT, VOLUM ELLER ANTALL DOSER

6. ANNET

OPPLYSNINGER, SOM SKAL ANGIS PÅ YTRE EMBALLASJE**YTTERKARTONG FOR PAKNINGER MED 1 OG 4 FERDIGFYLTE SPRØYTER****1. LEGEMIDLETS NAVN**

ORENCIA 125 mg injeksjonsvæske, oppløsning i ferdigfylt sprøyte
abatacept

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

Én ferdigfylt sprøyte inneholder 125 mg abatacept i én ml.

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

Hjelpestoffer: sukrose, poloksamer 188, natriumdihydrogenfosfatmonohydrat, dinatriumfosfat, vannfritt, vann til injeksjonsvæsker.

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Injeksjonsvæske, oppløsning i ferdigfylt sprøyte

1 ferdigfylt sprøyte

4 ferdigfylte sprøyter

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG -VEI(ER)

Les pakningsvedlegget før bruk.
Subkutan bruk.

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER**8. UTLØPSDATO**

Utløpsdato

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

Oppbevares i kjøleskap.
Skal ikke fryses.
Oppbevares i originalpakningen for å beskytte mot lys.

**10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV
UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL****11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/07/389/004 1 ferdigfylt sprøyte
EU/1/07/389/005 4 ferdigfylte sprøyter

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UMLEVERING**15. BRUKSANVISNING****16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT**

ORENCIA 125 mg

17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet.

**18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR
MENNESKER**

PC
SN
NN

OPPLYSNINGER, SOM SKAL ANGIS PÅ YTRE EMBALLASJE**YTTERKARTONG FOR MULTIPAKNING (INKLUSIVE BLUE BOX)****1. LEGEMIDLETS NAVN**

ORENCIA 125 mg injeksjonsvæske, oppløsning i ferdigfylt sprøyte
abatacept

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

Én ferdigfylt sprøyte inneholder 125 mg abatacept i én ml.

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

Hjelpestoffer: sukrose, poloksamer 188, natriumdihydrogenfosfatmonohydrat, dinatriumfosfat, vannfritt og vann til injeksjonsvæsker.

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Injeksjonsvæske, oppløsning i ferdigfylt sprøyte

Multipakning: 12 ferdigfylte sprøyter (3 pakninger á 4)

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG -VEI(ER)

Les pakningsvedlegget før bruk.
Subkutan bruk.

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER**8. UTLØPSDATO**

Utløpsdato

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

Oppbevares i kjøleskap.
Skal ikke fryses.
Oppbevares i originalpakningen for å beskytte mot lys.

10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL**11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/07/389/006 12 ferdigfylte sprøyter (3 pakninger á 4)

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTLIVERING**15. BRUKSANVISNING****16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT**

ORENCIA 125 mg

17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet.

18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR MENNESKER

PC
SN
NN

OPPLYSNINGER, SOM SKAL ANGIS PÅ YTRE EMBALLASJE**YTTERKARTONG FOR INDRE EMBALLASJE (UTEN BLUE BOX)****1. LEGEMIDLETS NAVN**

ORENCIA 125 mg injeksjonsvæske, oppløsning i ferdigfylt sprøyte
abatacept

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

Én ferdigfylt sprøyte inneholder 125 mg abatacept i én ml.

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

Hjelpestoffer: sukrose, poloksamer 188, natriumdihydrogenfosfatmonohydrat, dinatriumfosfat, vannfritt og vann til injeksjonsvæsker.

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Injeksjonsvæske, oppløsning i ferdigfylt sprøyte

4 ferdigfylte sprøyter

Del av multipakning, kan ikke selges separat.

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG -VEI(ER)

Les pakningsvedlegget før bruk.
Subkutan bruk.

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER**8. UTLØPSDATO**

Utløpsdato

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

Oppbevares i kjøleskap.
Skal ikke fryses.
Oppbevares i originalpakningen for å beskytte mot lys.

**10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV
UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL****11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/07/389/006 12 ferdigfylte sprøyter (3 pakninger á 4)

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTLIVERING**15. BRUKSANVISNING****16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT**

ORENCIA 125 mg

17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE**18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR
MENNESKER**

OPPLYSNINGER, SOM SKAL ANGIS PÅ YTRE EMBALLASJE**YTTERKARTONG FOR 4 FERDIGFYLTE PENNER****1. LEGEMIDLETS NAVN**

ORENCIA 125 mg injeksjonsvæske, oppløsning i ferdigfylt penn
abatacept

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

Én ferdigfylt penn inneholder 125 mg abatacept i én ml.

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

Hjelpestoffer: sukrose, poloksamer 188, natriumdihydrogenfosfatmonohydrat, dinatriumfosfat, vannfritt, vann til injeksjonsvæsker.

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Injeksjonsvæske, oppløsning i ferdigfylt penn (ClickJect)

4 ClickJect ferdigfylte penner

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG -VEI(ER)

Les pakningsvedlegget før bruk.
Subkutan bruk.

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER**8. UTLØPSDATO**

Utløpsdato

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

Oppbevares i kjøleskap.
Skal ikke fryses.
Oppbevares i originalpakningen for å beskytte mot lys.

10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL**11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/07/389/011 4 ferdigfylte penner

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTLIVERING**15. BRUKSANVISNING****16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT**

ORENCIA 125 mg

17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet.

18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR MENNESKER

PC
SN
NN

OPPLYSNINGER, SOM SKAL ANGIS PÅ YTRE EMBALLASJE**YTTERKARTONG FOR MULTIPAKNING (INKLUSIVE BLUE BOX)****1. LEGEMIDLETS NAVN**

ORENCIA 125 mg injeksjonsvæske, oppløsning i ferdigfylt penn
abatacept

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

Én ferdigfylt penn inneholder 125 mg abatacept i én ml.

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

Hjelpestoffer: sukrose, poloksamer 188, natriumdihydrogenfosfatmonohydrat, dinatriumfosfat, vannfritt, vann til injeksjonsvæsker.

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Injeksjonsvæske, oppløsning i ferdigfylt penn (ClickJect)

Multipakning: 12 ClickJect ferdigfylte penner (3 pakninger á 4)

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG -VEI(ER)

Les pakningsvedlegget før bruk.
Subkutan bruk.

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER**8. UTLØPSDATO**

Utløpsdato

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

Oppbevares i kjøleskap.
Skal ikke fryses.
Oppbevares i originalpakningen for å beskytte mot lys.

10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL**11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

4EU/1/07/389/012 12 ferdigfylte penner (3 pakninger á 4)

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTLIVERING**15. BRUKSANVISNING****16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT**

ORENCIA 125 mg

17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet.

18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR MENNESKER

PC
SN
NN

OPPLYSNINGER, SOM SKAL ANGIS PÅ YTRE EMBALLASJE**YTTERKARTONG SOM INDRE EMBALLASJE (UTEN BLUE BOX)****1. LEGEMIDLETS NAVN**

ORENCIA 125 mg injeksjonsvæske, oppløsning ferdigfylt penn
abatacept

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

Én ferdigfylt penn inneholder 125 mg abatacept i én ml.

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

Hjelpestoffer: sukrose, poloksamer 188, natriumdihydrogenfosfatmonohydrat, dinatriumfosfat, vannfritt, vann til injeksjonsvæsker.

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Injeksjonsvæske, oppløsning i ferdigfylt penn (ClickJect)

4 ClickJect ferdigfylte penner

Del av en multipakning, kan ikke selges separat

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG -VEI(ER)

Les pakningsvedlegget før bruk.
Subkutan bruk.

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER**8. UTLØPSDATO**

Utløpsdato

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

Oppbevares i kjøleskap.
Skal ikke fryses.
Oppbevares i originalpakningen for å beskytte mot lys.

10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL**11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/07/389/012 12 ferdigfylte penner (3 pakninger á 4)

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTLIVERING**15. BRUKSANVISNING****16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT**

ORENCIA 125 mg

17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE**18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR MENNESKER**

**MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ SMÅ INDRE
EMBALLASJER**

ETIKETT FOR FERDIGFYLT PENN

1. LEGEMIDLETS NAVN OG ADMINISTRASJONSVEI

ORENCIA 125 mg injeksjon
abatacept
Subkutan bruk

2. ADMINISTRASJONSMÅTE

3. UTLØPSDATO

EXP

4. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

5. INNHOLD ANGITT ETTER VEKT, VOLUM ELLER ANTALL DOSER

6. ANNET

ORENCIA I.V. TEKST TIL PASIENTKORT

ORENCIA Pasientkort	Infeksjoner
Dette informasjonskortet inneholder viktig sikkerhetsinformasjon som du må være klar over før du får ORENCIA og når du er under behandling med ORENCIA. • Vis dette kortet til alle leger som behandler deg. Infeksjoner ORENCIA øker risikoen for at du får infeksjoner. - Du må ikke behandles med ORENCIA hvis du har en alvorlig infeksjon. - Det bør undersøkes at du ikke har visse infeksjoner før du behandles med ORENCIA. Tuberkulose (TB): Du bør undersøkes for TB før du behandles med ORENCIA. Det er veldig viktig at du forteller legen din om du tidligere har hatt TB eller om du har hatt nær kontakt med andre som har hatt TB. Hepatitt: Behandling mot leddgikt (revmatisme) kan være assosiert med oppblussing av hepatitt B. Du bør undersøkes for virushepatitt i tråd med medisinsk praksis.	– Hvis du får symptomer som kan ligne infeksjon, slik som feber, vedvarende hoste, vekttap eller sløvhet, må du kontakte lege med en gang. Allergiske reaksjoner Allergiske reaksjoner kan oppstå ved bruk av ORENCIA. Dersom du opplever symptomer som f.eks. tetthet i brystet, pipende pust, alvorlig svimmelhet eller ørhet, ta øyeblikkelig kontakt med lege eller legevakt. Datoer for ORENCIA-behandling: Start: _____ Siste behandling: _____ • Les pakningsvedlegget til ORENCIA for ytterligere informasjon. • Sørg for å ha med deg en liste over alle legemidlene du bruker når du er i kontakt med helsepersonell. Pasientens navn: _____ Legens navn: _____ Legens telefonnr: _____ Ha med deg dette kortet i 3 måneder etter din siste ORENCIA-dose, siden bivirkninger kan oppstå lenge etter din siste ORENCIA-dose. ORENCIA skal ikke brukes av gravide kvinner, hvis ikke strengt nødvendig. Dersom du fikk ORENCIA mens du var gravid, er det viktig at du informerer barnets helsepersonell før eventuelle vaksiner gis til barnet ditt. Barnet ditt kan være i fare for alvorlig infeksjon forårsaket av "levende vaksiner" i 14 uker etter din siste ORENCIA-dose. [Mmm ÅÅÅÅ]

ORENCIA S.C. TEKST TIL PASIENTKORT

ORENCIA pasientkort Dette informasjonskortet inneholder viktig sikkerhetsinformasjon som du må være klar over før du får ORENCIA og når du er under behandling med ORENCIA. • Vis dette kortet til alle leger som behandler deg. Infeksjoner ORENCIA øker risikoen for at du får infeksjoner. - Du må ikke behandles med ORENCIA hvis du har en alvorlig infeksjon. - Det bør undersøkes at du ikke har visse infeksjoner før du behandles med ORENCIA. Tuberkulose (TB): Du bør undersøkes for TB før du behandles med ORENCIA. Det er veldig viktig at du forteller legen din om du tidligere har hatt TB eller om du har hatt nær kontakt med andre som har hatt TB. Hepatitt: Behandling mot leddgikt (revmatisme) kan være assosiert med oppblussing av hepatitt B. Du bør undersøkes for virushepatitt i tråd med medisinsk praksis.	Infeksjoner – Hvis du får symptomer som kan ligne infeksjon, slik som feber, vedvarende hoste, vekttap eller sløvhet, må du kontakte lege med en gang. Allergiske reaksjoner Allergiske reaksjoner kan oppstå ved bruk av ORENCIA. Dersom du opplever symptomer som f.eks. tetthet i brystet, pipende pust, alvorlig svimmelhet eller ørhet, ta øyeblikkelig kontakt med lege eller legevakt. Start for ORENCIA-behandling: • Les pakningsvedlegget til ORENCIA for ytterligere informasjon. • Sørg for å ha med deg en liste over alle legemidlene du bruker når du er i kontakt med helsepersonell. Pasientens navn: _____ Legens navn: _____ Legens telefonnr: _____ Ha med deg dette kortet i 3 måneder etter din siste ORENCIA-dose, siden bivirkninger kan oppstå lenge etter din siste ORENCIA-dose. ORENCIA skal ikke brukes av gravide kvinner, hvis ikke strengt nødvendig. Dersom du fikk ORENCIA mens du var gravid, er det viktig at du informerer barnets helsepersonell før eventuelle vaksiner gis til barnet ditt. Barnet ditt kan være i fare for alvorlig infeksjon forårsaket av "levende vaksine" i 14 uker etter din siste ORENCIA-dose. [Mmm ÅÅÅÅ]
--	---

B. PAKNINGSVEDLEGG

Pakningsvedlegg: Informasjon til brukeren
ORENCIA 250 mg pulver til konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning
abatacept

Les nøye gjennom dette pakningsvedlegget før du begynner å bruke dette legemidlet. Det inneholder informasjon som er viktig for deg.

- Ta vare på dette pakningsvedlegget. Du kan få behov for å lese det igjen.
- Spør lege, apotek eller sykepleier hvis du har flere spørsmål eller trenger mer informasjon.
- Kontakt lege, apotek eller sykepleier dersom du opplever bivirkninger inkludert mulige bivirkninger som ikke er nevnt i dette pakningsvedlegget. Se avsnitt 4.

I dette pakningsvedlegget finner du informasjon om:

1. Hva ORENCIA er og hva det brukes mot
2. Hva du må vite før du bruker ORENCIA
3. Hvordan du bruker ORENCIA
4. Mulige bivirkninger
5. Hvordan du oppbevarer ORENCIA
6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

1. Hva ORENCIA er og hva det brukes mot

ORENCIA inneholder virkestoffet abatacept, som er et protein laget i cellekulturer. ORENCIA reduserer angrepet på normalt vev av immunsystemet. Dette gjøres ved å påvirke immuncellene (såkalte T-lymfocytter) som bidrar til utviklingen av leddgikt. ORENCIA endrer aktiviteten til T-celler involvert i betennelsesresponsen til immunsystemet.

ORENCIA brukes til å behandle leddgikt (revmatoid artritt) og psoriasisleddgikt (psoriasisartritt) hos voksne, samt barneleddgikt (polyartikulær juvenil idiopatisk artritt) hos barn over 6 år.

Leddgikt

Leddgikt er en langvarig, progressiv sykdom som virker på hele kroppen og som kan ha alvorlige konsekvenser dersom den ikke blir behandlet, f.eks. ødelagte ledd, økende funksjonshemming og redusert evne til å utføre daglige aktiviteter. Hos mennesker med leddgikt angriper kroppens eget immunforsvar normalt kroppsvev, noe som medfører smerter og hevelser i leddene. Dette kan forårsake leddskader. Leddgikt påvirker hver enkelt ulikt. Hos de fleste personer utvikles leddsymptomene gradvis over flere år. Hos enkelte kan imidlertid leddgikten utvikles raskt, mens andre personer igjen kan ha leddgikt i en begrenset periode for så å gå over i en periode med bedring. Leddgikt er vanligvis en kronisk (langvarig), progressiv sykdom. Det betyr at leddgikten kan fortsette å skade leddene dine, selv om du er under behandling, og uavhengig av om du fortsatt har symptomer eller ikke. Ved å finne den riktige behandlingen for deg kan du ha mulighet til å bremse denne sykdomsutviklingen. Dette kan bidra til å redusere langtidsskader på ledd, samt smerter og kronisk utmattelse, og forbedre din generelle livskvalitet.

ORENCIA brukes til å behandle moderat til alvorlig aktiv revmatoid artritt når du ikke responderer godt nok på behandling med andre sykdomsmodifiserende legemidler eller med en annen gruppe legemidler som kalles TNF-hemmere (hemmere av tumornekrosefaktor). Det brukes sammen med et legemiddel som kalles metotreksat.

ORENCIA kan også brukes sammen med metotreksat til å behandle svært aktiv og progressiv revmatoid artritt når du ikke har vært behandlet med metotreksat tidligere.

Psoriasisleddgikt

Psoriasisleddgikt er en betennesssykdom i leddene som vanligvis er ledsaget av psoriasis, en betennesssykdom i huden. Hvis du har aktiv psoriasisleddgikt, vil du få andre legemidler først. Hvis du ikke responderer godt nok på disse legemidlene, kan du få ORENCIA for å:

- Redusere tegn og symptomer på sykdommen din.

- Brems skadene på beina og leddene dine.
 - Forbedre din fysiske funksjon og evne til å utføre normale daglige aktiviteter.
- ORENCIA brukes til å behandle psoriasisleddgikt alene eller i kombinasjon med metotreksat.

Barneleddgikt (polyartikulær juvenil idiopatisk artitt)

Barneleddgikt er en langvarig betennelsestilstand som påvirker ett eller flere ledd hos barn og ungdom.

ORENCIA pulver til konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning brukes hos barn og ungdom i alderen 6 til 17 år når tidligere sykdomsmodifiserende legemidler ikke har virket godt nok eller ikke er egnet for dem. ORENCIA brukes vanligvis sammen med metotreksat, men ORENCIA kan også brukes alene dersom man ikke tåler metotreksat eller dersom behandling med metotreksat ikke er egnet.

ORENCIA brukes til å:

- bremse skadene på leddene
- bedre fysisk funksjon
- bedre andre tegn og symptomer på barneleddgikt

2. Hva du må vite før du bruker ORENCIA

Bruk ikke ORENCIA

- **dersom du er allergisk** overfor abatacept eller noen av de andre innholdsstoffene i dette legemidlet (listet opp i avsnitt 6).
- **dersom du har en kraftig eller ukontrollert infeksjon**, må du ikke starte behandling med ORENCIA. Dersom du har en infeksjon, er det en risiko for at du får alvorlige bivirkninger av ORENCIA.

Advarsler og forsiktighetsregler

Snakk med lege, apotek eller sykepleier:

- **dersom du får allergiske reaksjoner**, f.eks. tetthet i brystet, pipende pust, kraftig svimmelhet eller ørhet, hevelser eller utslett, **må du informere lege umiddelbart**.
- dersom du, partneren din eller omsorgspersonen din merker **nylig oppståtte eller forverrede neurologiske symptomer** inkludert generell muskelsvakhet, synsforstyrrelser, talevansker, en **endring i måten du går på** eller problemer med **balansen, endringer i tankegang, hukommelse og orientering** som fører til forvirring og personlighetsendringer, **kontakt lege umiddelbart** fordi dette kan være symptomer på en svært sjelden, alvorlig og potensielt dødelig hjerneinfeksjon kalt progressiv multifokal leukoencefalopati (PML).
- **dersom du har en eller annen infeksjon**, inkl. langvarig eller lokal infeksjon, dersom du får infeksjoner ofte eller **dersom du har symptomer på infeksjon (f.eks. feber, sykdomsfølelse, tannproblemer)** er det viktig at du informerer lege. ORENCIA kan redusere kroppens evne til å bekjempe infeksjoner, og behandlingen kan gjøre deg mer utsatt for å få infeksjoner eller forverre eksisterende infeksjoner.
- **dersom du har hatt tuberkulose (TB)** eller har symptomer på tuberkulose (vedvarende hoste, vekttap, sløvhet, svak feber), **må du informere lege**. Før du får ORENCIA vil lege undersøke om du har tuberkulose eller utføre en hudtest.
- **dersom du har hatt virushepatitt**, må du informere lege. Før du får ORENCIA vil lege undersøke om du har hepatitt (leverbetennelse).
- **dersom du har kreft**, vil lege avgjøre om du likevel kan få ORENCIA.

- **dersom du har fått en vaksine nylig** eller planlegger å få en, **må du informere lege**. Noen vaksiner må ikke gis mens du får ORENCIA. **Snakk med lege før du får noen form for vaksine**. Det anbefales at pasienter med barneleddgikt om mulig får oppfrisket sine vaksiner ifølge gjeldende vaksineringsanbefalinger før behandling med ORENCIA startes. Enkelte vaksiner kan forårsake infeksjoner fra vaksinen. Dersom du fikk ORENCIA mens du var gravid, kan barnet ha høyere risiko for å få en slik infeksjon i opptil 14 uker etter den siste dosen du fikk under graviditeten. Det er viktig at du forteller barnets leger og annet helsepersonell om din bruk av ORENCIA under graviditeten, slik at de kan avgjøre når barnet ditt kan få eventuelle vaksiner.
- **dersom du bruker en blodsuktermåler** for å undersøke blodsukkernivået. ORENCIA inneholder maltose, som er en type sukker som kan gi falskt, høyt blodsukkernivå med visse blodsuktermålere. Lege kan anbefale en annen metode for å måle blodsukkernivået.

Lege kan også ønske å undersøke blodverdiene dine.

Barn og ungdom

ORENCIA pulver til konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning har ikke blitt undersøkt hos barn og ungdom under 6 år, og ORENCIA pulver til konsentrat til infusjonsvæske anbefales derfor ikke til denne pasientgruppen.

ORENCIA injeksjonsvæske, oppløsning i ferdigfylt sprøyte er tilgjengelig for subkutan bruk til pediatriske pasienter over 2 år.

Andre legemidler og ORENCIA

Snakk med lege dersom du bruker, nylig har brukt eller planlegger å bruke andre legemidler.

ORENCIA bør ikke brukes sammen med andre biologiske legemidler mot leddgikt inkludert TNF-hemmere som adalimumab, etanercept og infliksimab. Det foreligger ikke nok informasjon for å kunne anbefale at det gis sammen med anakinra og rituksimab.

ORENCIA kan brukes sammen med andre legemidler som vanligvis brukes til behandling av leddgikt, som steroider og smertestillende legemidler, f.eks. ibuprofen eller diklofenak. Snakk med lege eller apotek før du tar andre legemidler mens du bruker ORENCIA.

Graviditet og amming

Effektene av ORENCIA ved bruk under graviditet er ikke kjent. Bruk derfor ikke ORENCIA dersom du er gravid hvis ikke lege anbefaler deg å gjøre akkurat det.

- Dersom du er kvinne og kan bli gravid, må du bruke sikker prevensjon (et prevensjonsmiddel) mens du bruker ORENCIA og i inntil 14 uker etter at du har fått siste dose. Lege vil gi deg råd om egnede metoder.
- Informer lege dersom du blir gravid mens du bruker ORENCIA.

Dersom du fikk ORENCIA under graviditeten kan barnet ditt ha høyere risiko for å få en infeksjon. Det er viktig at du forteller barnets leger og annet helsepersonell om din bruk av ORENCIA under graviditeten, før barnet får eventuelle vaksiner (for mer informasjon, se avsnitt om vaksiner).

Det er ukjent om ORENCIA går over i morsmelk hos mennesker. **Du må ikke amme** mens du behandles med ORENCIA og i 14 uker etter siste dose.

Kjøring og bruk av maskiner

Bruk av ORENCIA er ikke forventet å påvirke evnen til å kjøre bil, sykle eller bruke maskiner. Dersom du imidlertid føler deg trett eller uvel etter at du har fått ORENCIA, må du ikke kjøre, sykle eller betjene maskiner.

ORENCIA inneholder natrium

Dette legemidlet inneholder 34,5 mg natrium (finnes i bordsalt) i hver maksimumsdose på 4 hetteglass (8,625 mg natrium per hetteglass). Dette tilsvarer 1,7 % av den anbefalte maksimale daglige dosen av natrium gjennom dietten for en voksen person.

3. Hvordan du bruker ORENCIA

ORENCIA vil bli gitt til deg under oppsyn av en erfaren lege.

Anbefalt dose til voksne

Den anbefalte dosen abatacept til voksne med leddgikt eller psoriasisleddgikt er basert på kroppsvekt:

Vekten din	Dose	Hetteglass
Mindre enn 60 kg	500 mg	2
60 kg - 100 kg	750 mg	3
Mer enn 100 kg	1 000 mg	4

Lege vil informere deg om behandlingsvarighet og hvilke andre legemidler, inkludert sykdomsmodifiserende legemidler, du kan fortsette å bruke mens du får ORENCIA.

ORENCIA kan brukes av personer over 65 år, uten noen endring av dosen.

Bruk av ORENCIA hos barn og ungdom

Hos barn og ungdom mellom 6 og 17 år som har barneleddgikt og som veier mindre enn 75 kg, er den anbefalte dosen av intravenøs abatacept 10 mg/kg. For barn som veier 75 kg eller mer, bør doseanbefalingene for ORENCIA pulver til konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning til voksne følges.

Hvordan du får ORENCIA

ORENCIA gis i en av blodårene (venene) dine, vanligvis i armen, i løpet av en 30 minutters periode. Denne prosessen kalles en infusjon. Helsepersonell vil overvåke deg mens du får ORENCIA-infusjonen.

ORENCIA leveres som pulver til konsentrat til infusjonsvæske. Det betyr at ORENCIA må løses i vann til injeksjonsvæsker, og deretter fortynnes ytterligere med natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) injeksjonsvæske før det gis til deg.

Hvor ofte skal du få ORENCIA

ORENCIA skal gis på nytt 2 uker og deretter 4 uker etter den første infusjonen. Deretter vil du få en dose hver 4. uke. Lege vil informere deg om behandlingsvarighet og hvilke andre legemidler du kan fortsette å bruke mens du får ORENCIA.

Dersom du får for mye av ORENCIA

Dersom dette skjer, vil lege overvåke deg for tegn og symptomer på bivirkninger og behandle disse symptomene dersom det er nødvendig.

Dersom du har glemt å få ORENCIA

Dersom du glemmer å få ORENCIA til riktig tid, må du spørre lege om når du skal få den neste dosen.

Dersom du avbryter behandling med ORENCIA

Beslutningen om å avbryte behandlingen med ORENCIA må diskuteres med lege.

Spør lege, apotek eller sykepleier dersom du har noen spørsmål om bruken av dette legemidlet.

4. Mulige bivirkninger

Som alle legemidler kan dette legemidlet forårsake bivirkninger, men ikke alle får det.

De vanligste bivirkningene av ORENCIA er øvre luftveisinfeksjoner (inkludert infeksjoner i nese og hals), hodepine og kvalme, som beskrevet under. ORENCIA kan forårsake alvorlige bivirkninger som krever behandling.

Mulige alvorlige bivirkninger er alvorlige infeksjoner, ondartede svulster (kreft) og allergiske reaksjoner, som beskrevet under.

Informér lege umiddelbart dersom du oppdager noen av følgende symptomer:

- alvorlig utslett, elveblest eller andre tegn på allergiske reaksjoner
- opphovnet ansikt, hender eller føtter
- problemer med å puste eller svelge
- feber, vedvarende hoste, vekttap, sløvhets

Informér lege snarest mulig dersom du oppdager noen av følgende symptomer:

- generell uvelhet, tannproblemer, svie ved vannlating, smertefullt hudutslett, smertefulle blemmer i huden, hoste

Symptomene beskrevet over kan være tegn på bivirkninger listet opp under, som alle har vært observert med ORENCIA i kliniske studier hos voksne:

Svært vanlige (rammer flere enn 1 av 10 brukere):

- øvre luftveisinfeksjoner (inkludert infeksjoner i nese, hals og bihuler)

Vanlige (rammer inntil 1 av 10 brukere):

- infeksjoner i lunger, urinveisinfeksjoner, smertefulle blemmer i huden (herpes), influensa
- hodepine, svimmelhet
- høyt blodtrykk
- hoste
- magesmerter, diaré, kvalme, urolig mage, munnsår, oppkast
- utslett
- kronisk utmattelse, svakhet
- unormale leverfunksjonsprøver

Mindre vanlige (rammer inntil 1 av 100 brukere):

- tanninfeksjon, soppinfeksjon i neglene, infeksjon i musklene, infeksjon i blodomløpet, ansamling av puss under huden, infeksjon i nyrer, øreinfeksjon
- lavt antall hvite blodceller
- hudkreft, hudvorter
- lavt blodplatenivå
- allergiske reaksjoner
- depresjon, angst, søvnforstyrrelser
- migrene
- nummenhet
- tørre øyne, nedsatt syn
- øyebetennelse
- hjertebank, rask puls, sakte puls
- lavt blodtrykk, hetetokter, betennelse i blodårer, rødme
- pustevansker, pipende pust, kortpustethet, akutt forverring av kols (kronisk obstruktiv lungesykdom)
- tett hals
- snue
- økt tendens til blåmerker, tørr hud, psoriasis, rødhet i huden, overdreven svetting, kviser (akne)
- hårtap, kløe, elveblest
- leddsmerter

- smerter i ekstremitetene (armer og bein)
- uteblitt menstruasjon, kraftig menstruasjon
- influensalignende sykdom, vektøkning, reaksjoner i forbindelse med infusjonen

Sjeldne (rammer inntil 1 av 1 000 brukere):

- tuberkulose
- betennelse i livmor, eggledere og/eller eggstokker
- infeksjoner i mage/tarm
- kreft i hvite blodceller, lungekreft

Barn og ungdom med barneleddgikt

Bivirkningene som er vist hos barn og ungdom med barneleddgikt er de samme som er vist hos voksne som beskrevet ovenfor, med følgende unntak:

Vanlige (rammer inntil 1 av 10 brukere):

- øvre luftveisinfeksjoner (inkludert infeksjoner i nese, bihuler og hals)
- feber

Mindre vanlige (rammer inntil 1 av 100 brukere):

- blod i urinen
- øreinfeksjon

Melding av bivirkninger

Kontakt lege, apotek eller sykepleier dersom du opplever bivirkninger. Dette gjelder også bivirkninger som ikke er nevnt i pakningsvedlegget. Du kan også melde fra om bivirkninger direkte via [det nasjonale meldesystemet](#) som beskrevet i [Appendix V](#). Ved å melde fra om bivirkninger bidrar du med informasjon om sikkerheten ved bruk av dette legemidlet.

5. Hvordan du oppbevarer ORENCIA

Oppbevares utilgjengelig for barn.

Bruk ikke dette legemidlet etter utløpsdatoen som er angitt på etiketten og esken etter EXP/Utløpsdato. Utløpsdatoen er den siste dagen i den angitte måneden.

Oppbevares i kjøleskap (2 °C - 8 °C).

Oppbevares i originalpakningen for å beskytte mot lys.

Etter rekonstituering og fortynning er infusjonsoppløsningen holdbar i 24 timer i kjøleskap. Av bakteriologiske grunner bør den imidlertid brukes umiddelbart.

Bruk ikke dette legemidlet hvis du oppdager ugjenomsiktige partikler, misfarging eller andre fremmedpartikler i infusjonsoppløsningen.

Legemidler skal ikke kastes i avløpsvann eller sammen med husholdningsavfall. Spør på apoteket hvordan du skal kaste legemidler som du ikke lenger bruker. Disse tiltakene bidrar til å beskytte miljøet.

6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

Sammensetning av ORENCIA

- Virkestoff er abatacept. Hvert hetteglass inneholder 250 mg abatacept.
- Etter rekonstituering inneholder hver ml 25 mg abatacept.

- Andre innholdsstoffer er maltose, natriumdihydrogenfosfatmonohydrat og natriumklorid (se pkt. 2 "ORENCIA inneholder natrium").

Hvordan ORENCIA ser ut og innholdet i pakningen

ORENCIA pulver til konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning er et hvitt til off-white pulver som leveres i ett stykke eller knust i biter.

ORENCIA kan fås i pakninger med 1 hetteglass og 1 silikonfri sprøyte og multipakninger som inneholder 2 eller 3 hetteglass og 2 eller 3 silikonfrie sprøyter (2 eller 3 pakninger i ett).

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

Innehaver av markedsføringstillatelsen

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

Tilvirker

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

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

Dette pakningsvedlegget ble sist oppdatert

Andre informasjonskilder

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency): <http://www.ema.europa.eu>, og på nettstedet til www.felleskatalogen.no.

Påfølgende informasjon er bare beregnet på helsepersonell:

Rekonstituering og fortynning skal gjøres i henhold til god praksis, spesielt med henblikk på aseptikk.

Dosevalg: se pkt. 3 i pakningsvedlegget: Hvordan du bruker ORENCIA.

Rekonstituering av hetteglassene: hvert hetteglass rekonstitueres aseptisk med 10 ml vann til injeksjonsvæske ved hjelp av den **silikonfrie engangssprøyten som medfølger hvert hetteglass** (se pkt. 6.2) og en nål på 18-21 gauge. Flipp-toppen fjernes fra hetteglasset og flaskestoppen tørkes med en alkoholholdig våtserviett. Nålen stikkes ned i hetteglasset gjennom gummiproppen og strålen med vann til injeksjonsvæske rettes mot flaskeveggen. Hetteglass uten vakuum skal ikke benyttes. Fjern sprøyten og kanylen etter at 10 ml vann til injeksjonsvæske har blitt injisert i hetteglasset. For å få minst mulig skumdannelse i ORENCIA-løsningen roteres flasken forsiktig til innholdet er fullstendig oppløst. **Må ikke ristes. Må ikke roteres for lenge eller for kraftig.** Når pulveret er fullstendig oppløst, skal hetteglasset luftes med en nål for å fjerne eventuell skumdannelse. Etter rekonstituering skal oppløsningen være klar og fargeløs til svakt gul. Må ikke benyttes dersom den er misfarget eller inneholder ugjennomsiktige partikler eller andre fremmedpartikler.

Tilberedning av infusjonen: umiddelbart etter rekonstituering fortynnes konsentratet ytterligere til 100 ml med natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) injeksjonsvæske. Trekk opp et volum natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) injeksjonsvæske tilsvarende volumet av de rekonstituerte hetteglassene fra en 100 ml infusjonspose eller flaske. Rekonstituert ORENCIA-løsning fra hvert hetteglass settes langsomt til infusjonsposen eller -flasken ved å benytte den samme **silikonfrie engangssprøyten som medfølger hvert hetteglass**. Blandes forsiktig. Endelig konsentrasjon av abatacept i posen eller flasken vil være avhengig av mengden tilsatt virkestoff, men vil ikke være høyere enn 10 mg/ml.

Administrasjon: når rekonstituering og fortynning gjøres aseptisk kan ORENCIA infusjonsløsning benyttes umiddelbart, eller innen 24 timer dersom den oppbevares i kjøleskap ved 2 °C til 8 °C. Av mikrobiologiske hensyn bør den imidlertid brukes umiddelbart. Før administrasjon inspiseres ORENCIA oppløsningen visuelt med tanke på partikler og misfarging. Løsningen kasseres dersom man observerer partikler eller misfarging. Hele den ferdig fortynnede ORENCIA oppløsningen skal administreres i løpet av en periode på 30 minutter, og må administreres via et infusjonssett og et sterilt, ikke-pyrogen filter med lav proteinbindingsgrad (porestørrelse 0,2 til 1,2 mikrometer). Ubrukte rester av infusjonsløsningen må ikke oppbevares for senere bruk.

Andre legemidler: ORENCIA skal ikke blandes med andre legemidler eller infunderes samtidig i samme intravenøse slange som andre legemidler. Det er ikke gjennomført fysiske eller biokjemiske forlikelighetsstudier for å undersøke samtidig administrasjon av ORENCIA med andre legemidler.

Legemidler skal ikke kastes i avløpsvann eller sammen med husholdningsavfall. Spør på apoteket hvordan du skal kaste legemidler som du ikke lenger bruker. Disse tiltakene bidrar til å beskytte miljøet.

Pakningsvedlegg: Informasjon til brukeren
ORENCIA 50 mg injeksjonsvæske, oppløsning i ferdigfylt sprøyte
ORENCIA 87,5 mg injeksjonsvæske, oppløsning i ferdigfylt sprøyte
ORENCIA 125 mg injeksjonsvæske, oppløsning i ferdigfylt sprøyte
abatacept

Les nøye gjennom dette pakningsvedlegget før du begynner å bruke dette legemidlet. Det inneholder informasjon som er viktig for deg.

- Ta vare på dette pakningsvedlegget. Du kan få behov for å lese det igjen.
- Spør lege, apotek eller sykepleier hvis du har flere spørsmål eller trenger mer informasjon.
- Dette legemidlet er skrevet ut kun til deg. Ikke gi det videre til andre. Det kan skade dem, selv om de har symptomer på sykdom som ligner dine.
- Kontakt lege, apotek eller sykepleier dersom du opplever bivirkninger inkludert mulige bivirkninger som ikke er nevnt i dette pakningsvedlegget. Se avsnitt 4.

I dette pakningsvedlegget finner du informasjon om:

1. Hva ORENCIA er og hva det brukes mot
2. Hva du må vite før du bruker ORENCIA
3. Hvordan du bruker ORENCIA
4. Mulige bivirkninger
5. Hvordan du oppbevarer ORENCIA
6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

1. Hva ORENCIA er og hva det brukes mot

ORENCIA inneholder virkestoffet abatacept, som er et protein laget i cellekulturer. ORENCIA reduserer angrepet på normalt vev av immunsystemet. Dette gjøres ved å påvirke immuncellene (såkalte T-lymfocytter) som bidrar til utviklingen av leddgikt. ORENCIA endrer aktiviteten til T-celler involvert i betennelsesresponsen til immunsystemet.

ORENCIA brukes til behandling av leddgikt (revmatoid artritt) og psoriasisleddgikt (psoriasisartritt) hos voksne, samt barneleddgikt (polyartikulær juvenil idiopatisk artritt) hos barn over 2 år.

Leddgikt

Leddgikt er en langvarig, progressiv sykdom som virker på hele kroppen og som kan ha alvorlige konsekvenser dersom den ikke blir behandlet, f.eks. ødelagte ledd, økende funksjonshemming og redusert evne til å utføre daglige aktiviteter. Hos mennesker med leddgikt angriper kroppens eget immunforsvar normalt kroppsvev, noe som medfører smerter og hevelser i leddene. Dette kan forårsake leddskader. Leddgikt påvirker hver enkelt ulikt. Hos de fleste personer utvikles leddsymptomene gradvis over flere år. Hos enkelte kan imidlertid leddgikten utvikles raskt, mens andre personer igjen kan ha leddgikt i en begrenset periode for så å gå over i en periode med bedring. Leddgikt er vanligvis en kronisk (langvarig), progressiv sykdom. Det betyr at leddgikten kan fortsette å skade leddene dine, selv om du er under behandling, og uavhengig av om du fortsatt har symptomer eller ikke. Ved å finne den riktige behandlingen for deg kan du ha mulighet til å bremse denne sykdomsutviklingen. Dette kan bidra til å redusere langtidsskader på ledd, samt smerter og kronisk utmattelse, og forbedre din generelle livskvalitet.

ORENCIA brukes til å behandle moderat til alvorlig aktiv revmatoid artritt når du ikke responderer godt nok på behandling med andre sykdomsmodifiserende legemidler eller med en annen gruppe legemidler som kalles TNF-hemmere (hemmere av tumornekrosefaktor). Det brukes sammen med et legemiddel som kalles metotreksat.

ORENCIA kan også brukes sammen med metotreksat til å behandle svært aktiv og progressiv revmatoid artritt når du ikke har vært behandlet med metotreksat tidligere.

ORENCIA brukes til å:

- bremse skadene på leddene dine
- bedre din fysiske funksjon

Psoriasisleddgikt

Psoriasisleddgikt er en betennelsessykdom i leddene som vanligvis er ledsaget av psoriasis, en betennelsessykdom i huden. Hvis du har aktiv psoriasisleddgikt, vil du få andre legemidler først. Hvis du ikke responderer godt nok på disse legemidlene, kan du få ORENCIA for å:

- Redusere tegn og symptomer på sykdommen din.
- Bremse skadene på beina og leddene dine.
- Forbedre din fysiske funksjon og evne til å utføre normale daglige aktiviteter.

ORENCIA brukes til å behandle psoriasisleddgikt alene eller i kombinasjon med metotreksat.

Barneleddgikt (polyartikulær juvenil idiopatisk artitt)

Barneleddgikt er en langvarig betennelsestilstand som påvirker ett eller flere ledd hos barn og ungdom.

ORENCIA injeksjonsvæske, oppløsning i ferdigfylt sprøyte brukes hos barn og ungdom i alderen 2 til 17 år når tidligere sykdomsmodifiserende legemidler ikke har virket godt nok eller ikke er egnet for dem. ORENCIA brukes vanligvis sammen med metotreksat, men ORENCIA kan også brukes alene dersom behandling med metotreksat ikke er egnet.

ORENCIA brukes til å:

- bremse skadene på leddene
- bedre fysisk funksjon
- bedre andre tegn og symptomer på barneleddgikt

2. Hva du må vite før du bruker ORENCIA

Bruk ikke ORENCIA

- **dersom du er allergisk** overfor abatacept eller noen av de andre innholdsstoffene i dette legemidlet (listet opp i avsnitt 6).
- **dersom du har en kraftig eller ukontrollert infeksjon**, må du ikke starte behandling med ORENCIA. Dersom du har en infeksjon, er det en risiko for at du får alvorlige bivirkninger av ORENCIA.

Advarsler og forsiktighetsregler

Snakk med lege, apotek eller sykepleier:

- **dersom du får allergiske reaksjoner**, f.eks. tetthet i brystet, pipende pust, kraftig svimmelhet eller ørhet, hevelser eller utslett, **må du informere lege umiddelbart**.
- dersom du, partneren din eller omsorgspersonen din merker **nylig oppståtte eller forverrede nevrologiske symptomer** inkludert generell muskelsvakhet, synsforstyrrelser, talevansker, en **endring i måten du går på** eller problemer med **balansen, endringer i tankegang, hukommelse og orientering** som fører til forvirring og personlighetsendringer, **kontakt lege umiddelbart** fordi dette kan være symptomer på en svært sjelden, alvorlig og potensielt dødelig hjerneinfeksjon kalt progressiv multifokal leukoencefalopati (PML).
- **dersom du har en eller annen infeksjon**, inkl. langvarig eller lokal infeksjon, dersom du får infeksjoner ofte eller **dersom du har symptomer på infeksjon (f.eks. feber, sykdomsfølelse, tannproblemer)** er det viktig at du informerer lege. ORENCIA kan redusere kroppens evne til å bekjempe infeksjoner, og behandlingen kan gjøre deg mer utsatt for å få infeksjoner eller forverre eksisterende infeksjoner.

- **dersom du har hatt tuberkulose (TB)** eller har symptomer på tuberkulose (vedvarende hoste, vekttap, sløvhet, svak feber), **må du informere lege**. Før du bruker ORENCIA vil lege undersøke om du har tuberkulose eller utføre en hudtest.
- **dersom du har hatt virushepatitt**, må du informere lege. Før du bruker ORENCIA vil lege undersøke om du har hepatitt (leverbetennelse).
- **dersom du har kreft**, vil lege avgjøre om du likevel kan få ORENCIA.
- **dersom du har fått en vaksine nylig** eller planlegger å få en, **må du informere lege**. Noen vaksiner må ikke gis mens du får ORENCIA. **Snakk med lege før du får noen form for vaksine**. Enkelte vaksiner kan forårsake infeksjoner fra vaksinen. Dersom du fikk ORENCIA mens du var gravid, kan barnet ha høyere risiko for å få en slik infeksjon i opp til 14 uker etter den siste dosen du fikk under graviditeten. Det er viktig at du forteller barnets leger og annet helsepersonell om din bruk av ORENCIA under graviditeten, slik at de kan avgjøre når barnet ditt kan få eventuelle vaksiner.

Lege kan også ønske å undersøke blodverdiene dine.

Barn og ungdom

ORENCIA injeksjonsvæske i ferdigfylt sprøyte er ikke blitt undersøkt hos barn og ungdom under 2 år. ORENCIA injeksjonsvæske i ferdigfylt sprøyte anbefales derfor ikke til bruk hos denne pasientgruppen.

Andre legemidler og ORENCIA

Snakk med lege dersom du bruker, nylig har brukt eller planlegger å bruke andre legemidler.

ORENCIA bør ikke brukes sammen med andre biologiske legemidler mot leddgikt inkludert TNF-hemmere som adalimumab, etanercept og infliksimab. Det foreligger ikke nok informasjon for å kunne anbefale at det gis sammen med anakinra og rituksimab.

ORENCIA kan brukes sammen med andre legemidler som vanligvis brukes til behandling av leddgikt, som steroider og smertestillende legemidler, f.eks. ibuprofen eller diklofenak.

Snakk med lege eller apotek før du tar andre legemidler mens du bruker ORENCIA.

Graviditet og amming

Effektene av ORENCIA ved bruk under graviditet er ikke kjent. Bruk derfor ikke ORENCIA dersom du er gravid hvis ikke lege anbefaler deg å gjøre akkurat det.

- Dersom du er kvinne og kan bli gravid, må du bruke sikker prevensjon (et prevensjonsmiddel) mens du bruker ORENCIA og i inntil 14 uker etter at du har fått siste dose. Lege vil gi deg råd om egnede metoder.
- Informer lege dersom du blir gravid mens du bruker ORENCIA.

Dersom du fikk ORENCIA under graviditeten kan barnet ditt ha høyere risiko for å få en infeksjon. Det er viktig at du forteller barnets leger og annet helsepersonell om din bruk av ORENCIA under graviditeten, før barnet får eventuelle vaksiner (for mer informasjon, se avsnitt om vaksiner).

Det er ukjent om ORENCIA går over i morsmelk hos mennesker. **Du må ikke amme** mens du behandles med ORENCIA og i inntil 14 uker etter siste dose.

Kjøring og bruk av maskiner

Bruk av ORENCIA er ikke forventet å påvirke evnen til å kjøre bil, sykle eller bruke maskiner.

Dersom du imidlertid føler deg trett eller uvel etter at du har fått ORENCIA, må du ikke kjøre, sykle eller betjene maskiner.

ORENCIA inneholder natrium

Dette legemidlet inneholder mindre enn 1 mmol (23 mg) natrium per dose, og er så godt som "natriumfritt".

3. Hvordan du bruker ORENCIA

Bruk alltid dette legemidlet nøyaktig slik lege eller apoteket har fortalt deg. Kontakt lege eller apotek hvis du er usikker.

ORENCIA injeksjonsvæske injiseres under huden (subkutan).

Anbefalt dose til voksne

Den anbefalte dosen av ORENCIA til voksne med leddgikt eller psoriasisleddgikt er 125 mg gitt hver uke uavhengig av vekt.

Lege kan starte din ORENCIA-behandling med eller uten én enkeltdose av pulver for konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning, (gis til deg i en blodåre (vene) vanligvis i armen din, i løpet en periode på 30 minutter). Dersom du får én enkelt intravenøs dose for å starte behandlingen, bør den første subkutane injeksjonen av ORENCIA gis innen én dag etter den intravenøse infusjonen, etterfulgt av de ukentlige 125 mg subkutane injeksjonene.

ORENCIA kan brukes av personer over 65 år, uten noen endring av dosen.

Bruk av ORENCIA hos barn og ungdom

Hos pasienter i alderen 2 til 17 år med barneleddgikt er anbefalt ukentlig dose av ORENCIA injeksjonsvæske i ferdigfylt penn basert på kroppsvekt:

Ukentlig dose av ORENCIA	
Pasientens kroppsvekt	Dose
10 kg til under 25 kg	50 mg
25 kg til under 50 kg	87,5 mg
50 kg eller mer	125 mg

Dersom du allerede bruker intravenøs ORENCIA-behandling og ønsker å bytte til subkutan ORENCIA-behandling, skal du motta en subkutan injeksjon istedenfor din neste intravenøse infusjon, etterfulgt av ukentlige subkutane injeksjoner av ORENCIA.

Lege vil informere deg om behandlingsvarighet og hvilke andre legemidler, inkludert sykdomsmodifiserende legemidler, du kan fortsette å bruke mens du får ORENCIA.

Ved oppstart kan lege eller sykepleieren injisere ORENCIA. Du og lege kan imidlertid bestemme at du kan injisere ORENCIA selv. I dette tilfellet vil du få opplæring i hvordan du selv skal injisere ORENCIA.

Snakk med lege dersom du har noen spørsmål om hvordan du skal gi injeksjonen selv. Du vil finne detaljerte instruksjoner for klargjøring og administrering av ORENCIA til slutt i dette pakningsvedlegget (se "**Viktige instruksjoner for bruk**").

Dersom du tar for mye av ORENCIA

Dersom dette skjer må du umiddelbart kontakte lege, som vil overvåke deg for tegn og symptomer på bivirkninger og behandle disse symptomene dersom det er nødvendig.

Dersom du har glemt å ta ORENCIA

Hold orden på din neste dose. Det er svært viktig å bruke ORENCIA nøyaktig som beskrevet av lege. Dersom du glemmer dosen din innen 3 dager etter at du egentlig skulle tatt den, skal du ta dosen din så snart du husker det og deretter følge din normale doseringsplan på din valgte dag. Dersom du har glemt dosen din for mer enn 3 dager siden, skal du spørre lege om når du skal ta din neste dose.

Dersom du avbryter behandling med ORENCIA

Beslutningen om å avbryte behandlingen med ORENCIA må diskuteres med lege.

Spør lege, apotek eller sykepleier dersom du har noen spørsmål om bruken av dette legemidlet.

4. Mulige bivirkninger

Som alle legemidler kan dette legemidlet forårsake bivirkninger, men ikke alle får det. De vanligste bivirkningene av ORENCIA er øvre luftveisinfeksjoner (inkludert infeksjoner i nese og hals), hodepine og kvalme, som beskrevet under. ORENCIA kan forårsake alvorlige bivirkninger som krever behandling.

Mulige alvorlige bivirkninger er alvorlige infeksjoner, ondartede svulster (kreft) og allergiske reaksjoner, som beskrevet under.

Informér lege umiddelbart dersom du oppdager noen av følgende symptomer:

- alvorlig utslett, elveblest eller andre tegn på allergiske reaksjoner
- opphovnet ansikt, hender eller føtter
- problemer med å puste eller svelge
- feber, vedvarende hoste, vekttap, sløvhets

Informér lege snarest mulig dersom du oppdager noen av følgende symptomer:

- generell uvelhet, tannproblemer, svie ved vannlating, smertefullt hudutslett, smertefulle blemmer i huden, hoste

Symptomene beskrevet over kan være tegn på bivirkninger listet opp under, som alle har vært observert med ORENCIA i kliniske studier hos voksne:

Oversikt over bivirkninger:

Svært vanlige (rammer flere enn 1 av 10 brukere):

- øvre luftveisinfeksjoner (inkludert infeksjoner i nese, hals og bihuler).

Vanlige (rammer inntil 1 av 10 brukere):

- infeksjoner i lunger, urinveisinfeksjoner, smertefulle blemmer i huden (herpes), influensa
- hodepine, svimmelhet
- høyt blodtrykk
- hoste
- magesmerter, diaré, kvalme, urolig mage, munnsår, oppkast
- utslett
- kronisk utmattelse, svakhet, reaksjoner på injeksjonsstedet
- unormale leverfunksjonsprøver

Mindre vanlige (rammer inntil 1 av 100 brukere):

- tanninfeksjon, soppinfeksjon i neglene, infeksjon i musklene, infeksjon i blodomløpet, ansamling av puss under huden, infeksjon i nyrer, øreinfeksjon
- lavt antall hvite blodceller
- hudkreft, hudvorter
- lavt blodplatenivå
- allergiske reaksjoner
- depresjon, angst, søvnforstyrrelser
- migrene
- nummenhet
- tørre øyne, nedsatt syn
- øyebetennelse
- hjertebank, rask puls, sakte puls
- lavt blodtrykk, hetetokter, betennelse i blodårer, rødme
- pustevansker, pipende pust, kortpustethet, akutt forverring av kols (kronisk obstruktiv lungesykdom)

- tett hals
- snue
- økt tendens til blåmerker, tørr hud, psoriasis, rødhet i huden, overdreven svetting, kviser (akne)
- hårtap, kløe, elveblest
- leddsmerter
- smerter i ekstremitetene (armer og bein)
- uteblitt menstruasjon, kraftig menstruasjon
- influensalignende sykdom, vektøkning

Sjeldne (rammer inntil 1 av 1 000 brukere):

- tuberkulose
- betennelse i livmor, eggledere og/eller eggstokker
- infeksjoner i mage/tarm
- kreft i hvite blodceller, lungekreft

Barn og ungdom med barneleddgikt

Bivirkningene som er vist hos barn og ungdom med barneleddgikt er de samme som er vist hos voksne som beskrevet ovenfor, med følgende unntak:

Vanlige (rammer inntil 1 av 10 brukere):

- øvre luftveisinfeksjoner (inkludert infeksjoner i nese, bihuler og hals)
- feber

Mindre vanlige (rammer inntil 1 av 100 brukere):

- blod i urinen
- øreinfeksjon

Melding av bivirkninger

Kontakt lege, apotek eller sykepleier dersom du opplever bivirkninger. Dette gjelder også bivirkninger som ikke er nevnt i pakningsvedlegget. Du kan også melde fra om bivirkninger direkte via [det nasjonale meldesystemet](#) som beskrevet i [Appendix V](#). Ved å melde fra om bivirkninger bidrar du med informasjon om sikkerheten ved bruk av dette legemidlet.

5. Hvordan du oppbevarer ORENCIA

Oppbevares utilgjengelig for barn.

Bruk ikke dette legemidlet etter utløpsdatoen som er angitt på etiketten og esken etter EXP/Utløpsdato. Utløpsdatoen er den siste dagen i den angitte måneden.

Oppbevares i kjøleskap (2 °C til 8 °C). Skal ikke fryses.

Oppbevares i originalpakningen for å beskytte mot lys.

Ikke bruk dette legemidlet dersom væsken er uklar eller misfarget, eller inneholder store partikler. Væsken skal være klar til svak gul.

Legemidler skal ikke kastes i avløpsvann eller sammen med husholdningsavfall. Spør på apoteket hvordan legemidler som du ikke lenger bruker skal kastes. Disse tiltakene bidrar til å beskytte miljøet.

6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

Sammensetning av ORENCIA

ORENCIA 50 mg injeksjonsvæske, oppløsning i ferdigfylt sprøyte

- Virkestoff er abatacept.
- Hver ferdigfylte sprøyte inneholder 50 mg abatacept i 0,4 ml.

ORENCIA 87,5 mg injeksjonsvæske, oppløsning i ferdigfylt sprøyte

- Virkestoff er abatacept.
- Hver ferdigfylte sprøyte inneholder 87,5 mg abatacept i 0,7 ml.

ORENCIA 125 mg injeksjonsvæske, oppløsning i ferdigfylt sprøyte

- Virkestoff er abatacept.
- Hver ferdigfylte sprøyte inneholder 125 mg abatacept i én ml.
- Andre innholdsstoffer er sukrose, poloksamer 188, natriumdihydrogenfosfatmonohydrat, dinatriumfosfat, vannfritt og vann til injeksjonsvæsker (se avsnitt 2 “ORENCIA inneholder natrium”).

Hvordan ORENCIA ser ut og innholdet i pakningen

ORENCIA injeksjonsvæske er en klar, fargeløs til svakt gul oppløsning.

ORENCIA er tilgjengelig i følgende pakninger:

ORENCIA 50 mg injeksjonsvæske, oppløsning i ferdigfylt sprøyte med hvitt stempel

- pakning med 4 ferdigfylte sprøyter med nålebeskytter

ORENCIA 87,5 mg injeksjonsvæske, oppløsning i ferdigfylt sprøyte med lyseblått stempel

- pakning med 4 ferdigfylte sprøyter med nålebeskytter

ORENCIA 125 mg injeksjonsvæske, oppløsning i ferdigfylt sprøyte med oransje stempel

- pakninger med 1 eller 4 ferdigfylte sprøyter og multipakning som inneholder 12 ferdigfylte sprøyter (3 pakninger med 4 sprøyter).
- pakninger med 1, 3 eller 4 ferdigfylte sprøyter med nålebeskytter og multipakning som inneholder 12 ferdigfylte sprøyter med nålebeskytter (3 pakninger med 4 sprøyter).

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

Innehaver av markedsføringstillatelsen

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

Tilvirker

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

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

Dette pakningsvedlegget ble sist oppdatert

Andre informasjonskilder

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency): <http://www.ema.europa.eu>, og på nettstedet til www.felleskatalogen.no.

Viktige instruksjoner for bruk. Les nøye.

HVORDAN BRUKE

ORENCIA 50 mg

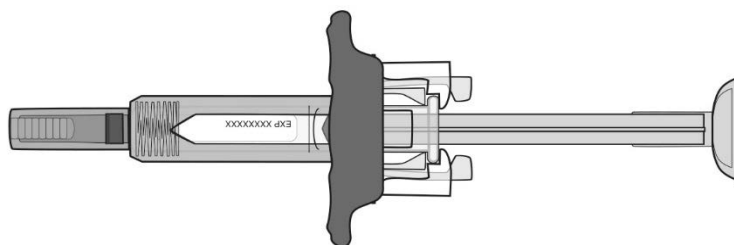
ORENCIA 87,5 mg

ORENCIA 125 mg

injeksjonsvæske, oppløsning i ferdigfylt sprøyte med nålebeskytter

Abatacept

Subkutan bruk



Les disse instruksjonene før du bruker ORENCIA ferdigfylt sprøyte.

Før du bruker den ferdigfylte sprøyten for første gang, sørg for at lege, sykepleier eller apotek viser deg riktig måte å bruke den på.

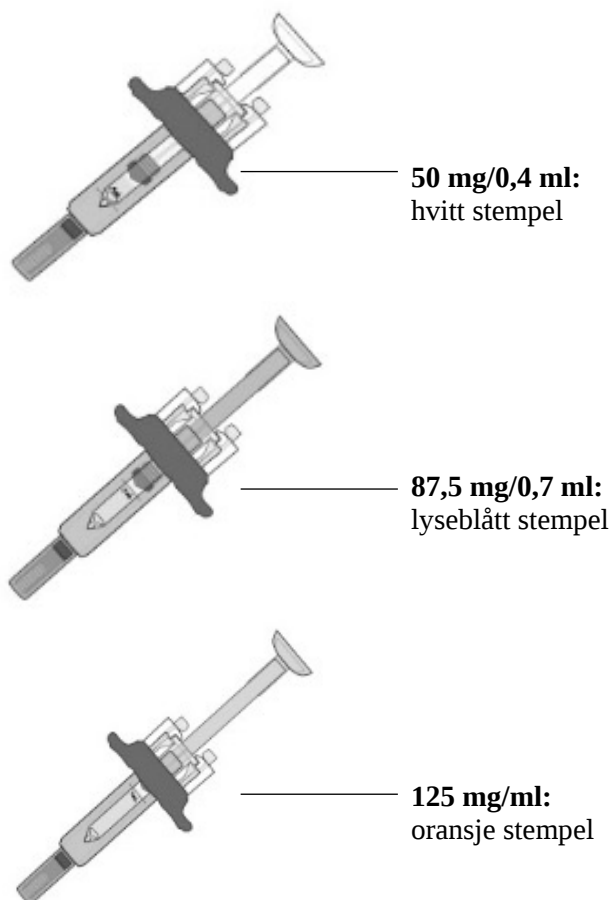
Oppbevares i kjøleskap inntil den skal brukes. SKAL IKKE FRYSES.

Dersom du har spørsmål om dette legemidlet, vennligst les pakningsvedlegget.

FØR DU STARTER:

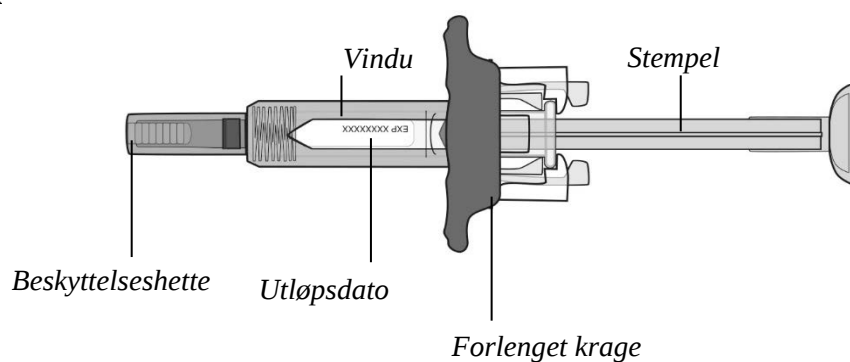
Bli kjent med din ferdigfylte sprøyte

Det er **3 typer** ferdigfylte sprøyter:

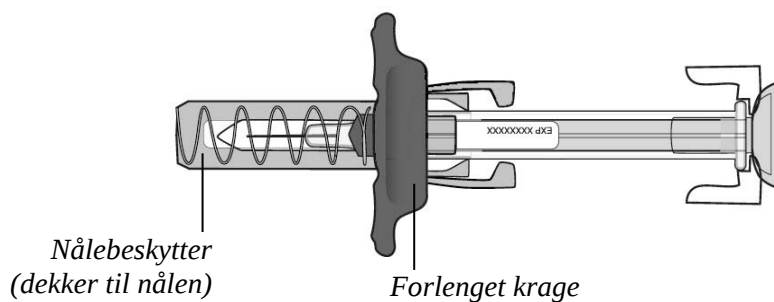


Typen ferdigfylt sprøyte som du mottar avhenger av hvilken dose legen har forskrevet til deg. 125 mg/ml ferdigfylt sprøyte er vist nedenfor.

Før bruk



Etter bruk



Den ferdigfylte sprøyten har en **forlenget krage** som gjør det enklere å holde og injisere, samt en **nålebeskytter** som automatisk dekker til nålen etter fullført injeksjon.



IKKE fjern beskyttelseheten før du er klar til å injisere.

IKKE TREKK stemplet bakover.

IKKE SETT TILBAKE beskyttelseheten da dette kan skade, bøye eller brette nålen.

Hold alltid sprøyten i sprøytekroppen.

Fortsett til trinn 1

Trinn 1: Klargjøring av en ORENCIA-injeksjon

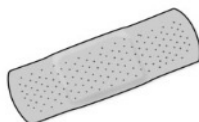
Samle utstyret for din injeksjon på en ren, plan overflate.

Kun den ferdigfylte sprøyten er inkludert i pakningen:

- Spritserviett



- Plaster



- Bomullsdott eller gasbind



- Ferdigfylt sprøyte med UltraSafe passiv nålebeskytter.

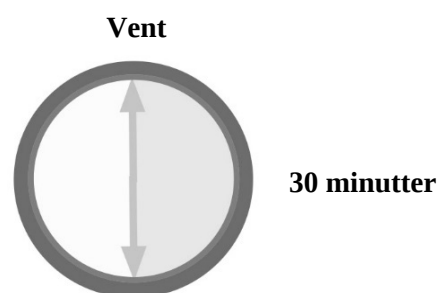


- Beholder for skarpe gjenstander

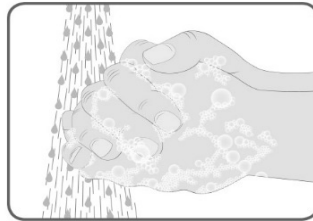
La sprøyten varme seg opp

Ta én ferdigfylt sprøyte ut fra kjøleskapet og vent i **30 minutter** for at den skal oppnå romtemperatur.

- **Ikke** forkort oppvarmingsprosessen på noen måte, som for eksempel ved å bruke mikrobølgeovn eller ved å plassere sprøyten i varmt vann.
- **IKKE** fjern beskyttelseshetten fra den ferdigfylte sprøyten mens den ligger for å oppnå romtemperatur.



Vask hendene grundig med såpe og vann for å gjøre deg klar for injeksjon.

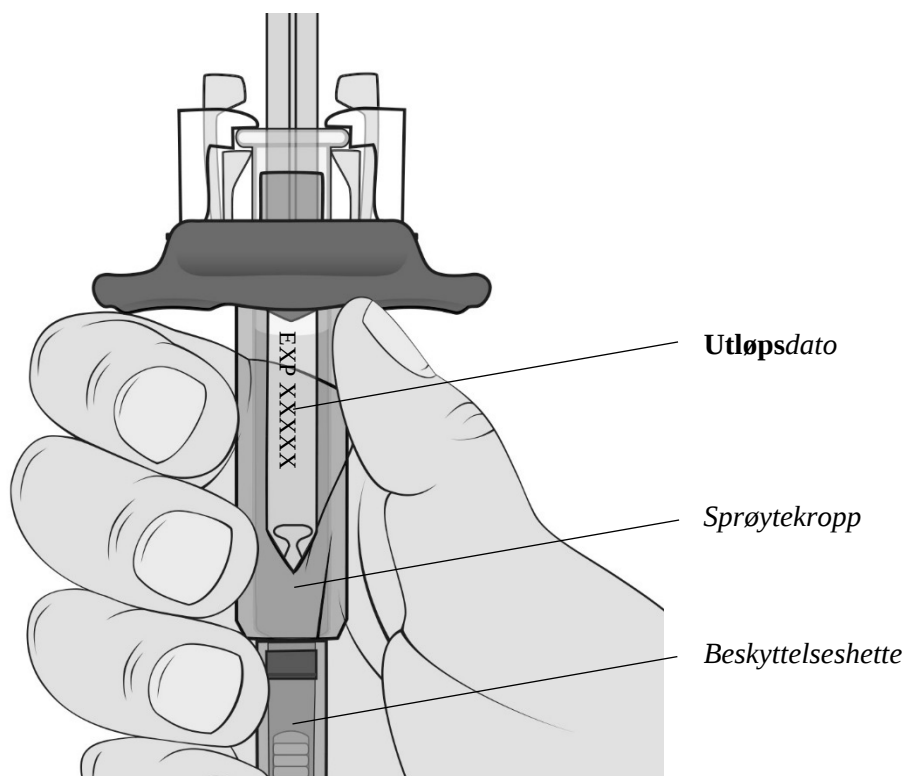


Fortsett til trinn 2

Trinn 2: Kontroller den ferdigfylte sprøyten:

Hold den ferdigfylte sprøyten i sprøytekroppen med den tildekkede nålen pekende nedover som vist.

- Sjekk utløpsdatoen som er trykket på etiketten.
Ikke bruk dersom utløpsdatoen har passert.
- Kontroller den ferdigfylte sprøyten for skader.
IKKE bruk dersom den er sprukket eller ødelagt.

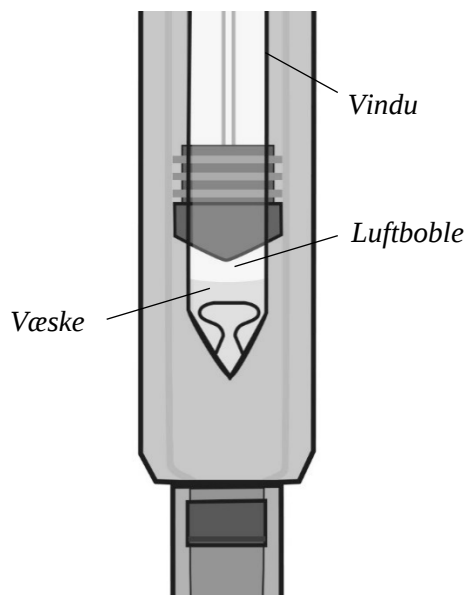


Kontroller væsken

Kontroller væsken i den ferdigfylte sprøyten gjennom sprøytevinduet. Den skal være klar og fargeløs til svakt gul.

Du kan se en liten luftboble. **Ikke** prøv å fjerne den.

Ikke injiser dersom væsken er uklar, misfarget eller inneholder partikler.

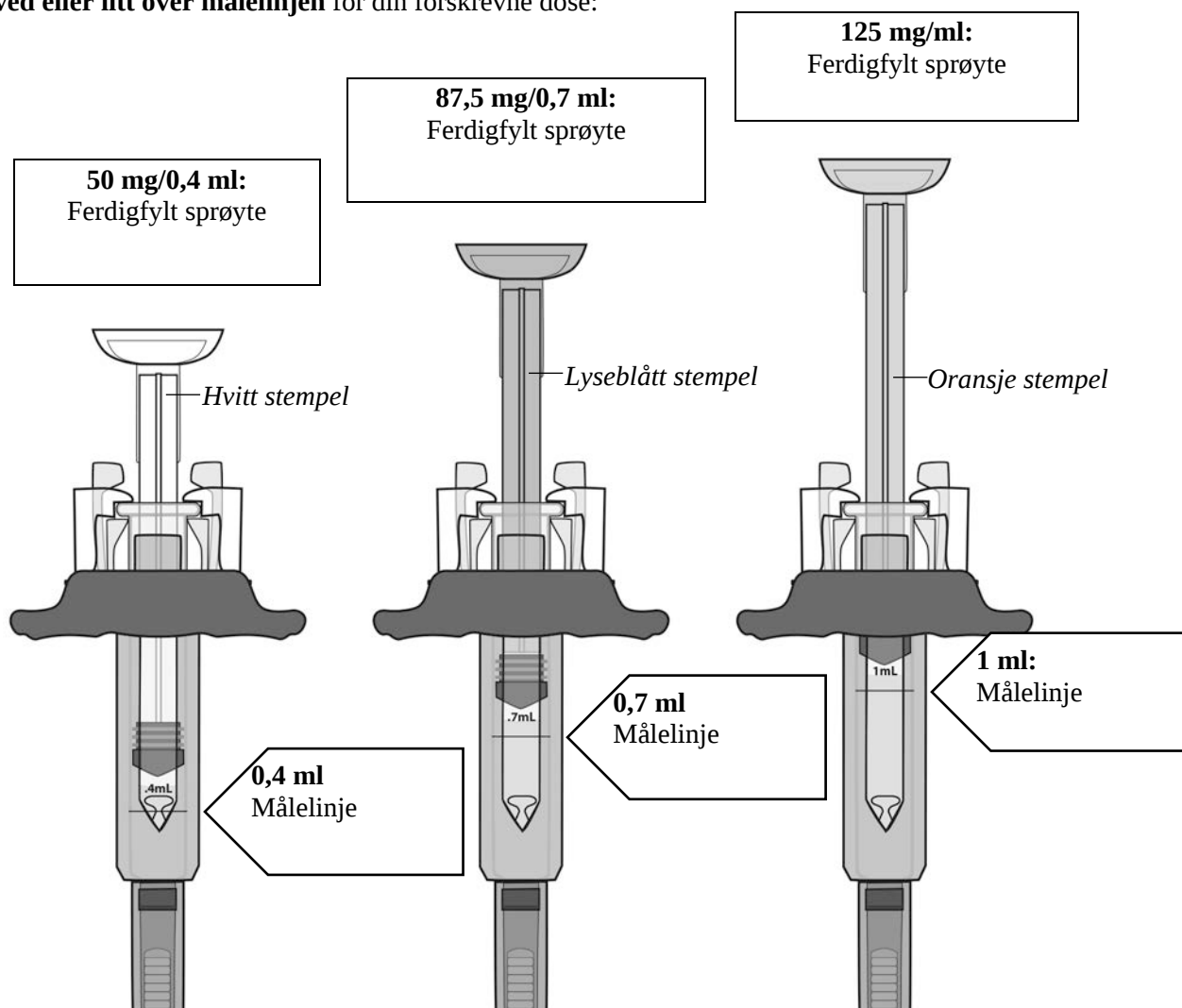


Merk: figuren viser den ferdigfylte sprøyten på 50 mg.

Fortsett til trinn 3

Trinn 3: Kontroller dosen på den ferdigfylte sprøyten.

Holdt sprøyten ved øyenivå. Se nøye etter for å sikre at mengden væske i den ferdigfylte sprøyten er **ved eller litt over målelinjen** for din forskrevne dose:



Bruk ikke den ferdigfylte sprøyten dersom den ikke har riktig mengde væske. Kontakt lege, sykepleier eller apotek for videre informasjon.

Fortsett til trinn 4

Trinn 4: Velg og klargjør injeksjonsstedet

Velg et injeksjonssted i enten **magen**, forsiden av **lårene** eller **ytre overarm** (kun dersom omsorgspersonen administrerer).

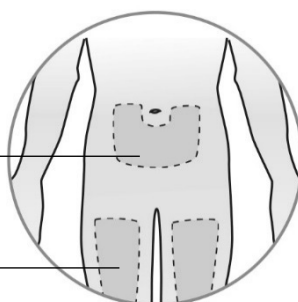
Bytt injeksjonssted

- Du kan bruke samme kroppsområde ukentlig, men bruk forskjellige injeksjonsteder innen dette området.
- **IKKE** injiser i et område hvor huden er skjør, skadet, rød, avskallende eller hard.
- **IKKE** injiser i et område hvor det er arr eller strekkmerker.
- Skriv ned dato, tidspunkt og område hvor du injiserte.

Injeksjonssteder Selvinjeksjon og omsorgsperson

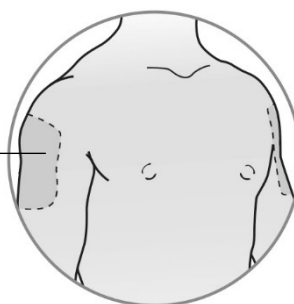
Magen, unngå 5 cm rundt navlen

Forsiden av lårene



KUN omsorgsperson

Ytre overarm



Rens injeksjonsstedet forsiktig

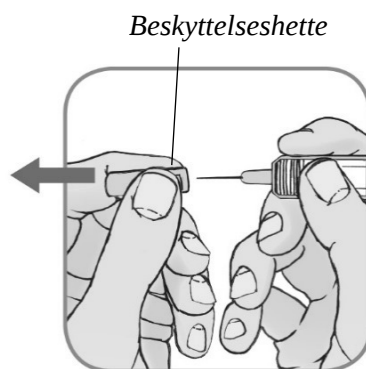
- Vask injeksjonsstedet forsiktig med en spritserviett og la huden tørke.
- **Ikke** berør injeksjonsstedet igjen før du setter injeksjonen.
- **Ikke** vift eller blås på det rene området.

Fjern beskyttelseshetten ved å holde den ferdigfylte sprøyten i sprøytekroppen med én hånd og dra hetten rett av med den andre hånden.

Ikke sett beskyttelseshetten tilbake på nålen etter at den har vært fjernet. Du kan kaste hetten i husholdningsavfallet etter injeksjonen.

- **Ikke** bruk den ferdigfylte sprøyten hvis den har falt ned etter at beskyttelseshetten er fjernet.
- **Ikke** bruk den ferdigfylte sprøyten hvis nålen er skadet eller bøyd.

Merk: Det er normalt å se en dråpe som faller fra nålen.

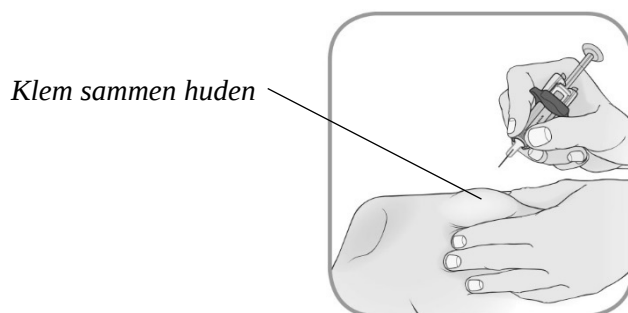


IKKE SETT TILBAKE beskyttelseshetten på den ferdigfylte sprøyten da dette kan skade nålen.

Fortsett til trinn 5

Trinn 5: Injiser din dose av ORENCIA

Hold sprøytekroppen til den ferdigfylte sprøyten med én hånd mellom tommel og pekefinger. Bruk den andre hånden til å **klemme den rensede huden sammen**.

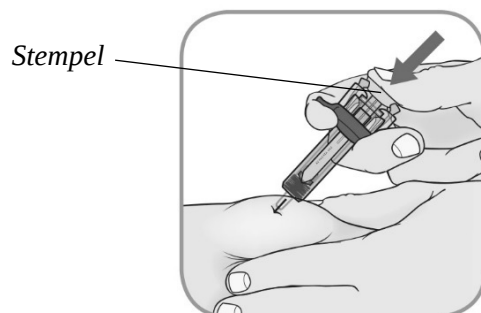


Før inn nålen

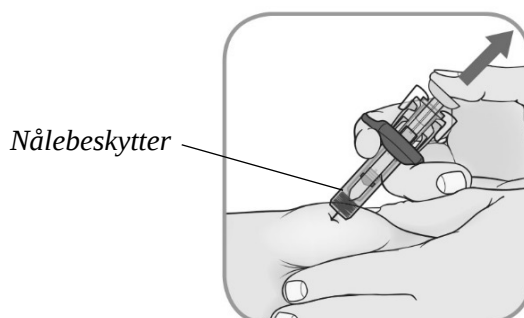
Før nålen varsomt inn i den sammenklemte huden i 45° vinkel.



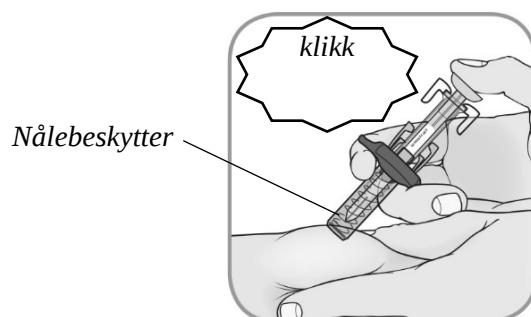
Fullfør ALLE trinnene for å få en full dose av legemidlet



Injiser: trykk stempelet ned med tommelen så langt det går.



Utløs nålebeskytteren: ta sakte bort tommelen fra stempelet for å aktivere nålebeskytteren.



Bekreft: etter en fullført injeksjon vil **nålebeskytteren dekke til nålen** og du kan høre et klikk.

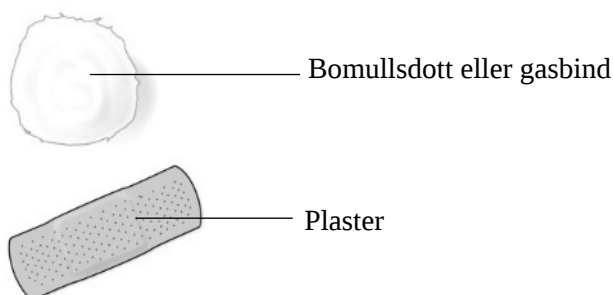
Fjern den ferdigfylte sprøyten fra injeksjonsstedet og slipp taket i den sammenklemte huden.

Fortsett til trinn 6

Trinn 6: Etter injeksjonen

Pleie av injeksjonssted:

- Det kan oppstå en liten blødning på injeksjonsstedet. Du kan presse en bomullsdott eller gasbind mot injeksjonsstedet.
- **IKKE** gni på injeksjonsstedet.
- Dersom nødvendig, kan du dekke over injeksjonsstedet med et plaster.



Kast brukte ferdigfylte sprøyter i en beholder for skarpe gjenstander umiddelbart etter bruk. Spør på apoteket dersom du har noen spørsmål.

Se **pakningsvedlegget** for tilleggsinformasjon om destruksjon.

Hvis injeksjonen din gis av en omsorgsperson, må denne personen også håndtere sprøyten forsiktig for å forhindre at man ved uhell stikker seg på nålen og mulig spredning av en infeksjon.

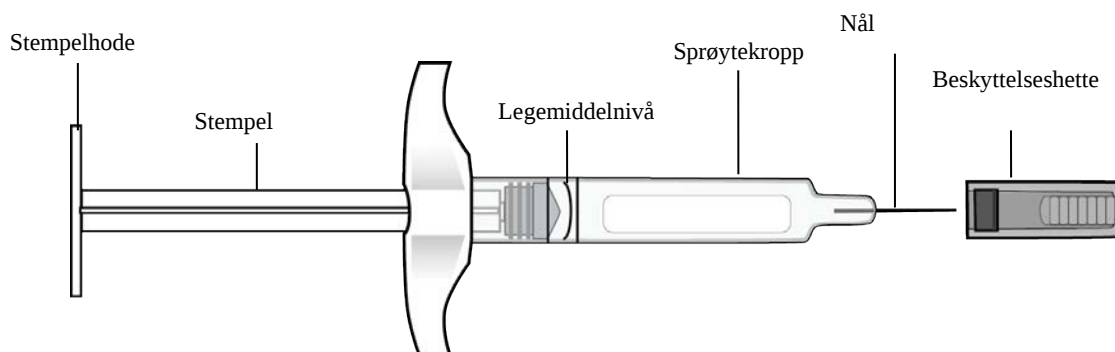
Oppbevar legemidlet og beholderen for skarpe gjenstander utilgjengelig for barn.

Viktige instruksjoner for bruk:

Les instruksjonene nøye og følg dem trinn for trinn.

Du vil bli opplært av lege eller sykepleier i hvordan du selv kan injisere ORENCIA ved hjelp av den ferdigfylte sprøyten.

Ikke forsøk selvinjeksjon før du er sikker på at du har forstått hvordan du skal forberede og gi injeksjonen. Etter korrekt opplæring kan du gi injeksjonen til deg selv, eller den kan bli gitt av en annen person, for eksempel et familiemedlem eller en venn.



Figur 1

Før du starter - hva du må gjøre og ikke gjøre

Hva du må gjøre

- ✓ Hånder alltid ORENCIA-sprøyten forsiktig, spesielt når du er i nærheten av andre mennesker og barn.
- ✓ Hold alltid sprøyten i sprøytekroppen.
- ✓ Oppbevar ubrukte sprøyter i kjøleskapet i originalpakningen.
- ✓ Ha tilleggsmaterielet for injeksjonen klart før du injiserer.
- ☑ **Utstyrssjekkliste:** spritserviett, bomullsdott eller gasbind, plaster, beholder for skarpe gjenstander. Beholderen for skarpe gjenstander er spesielle stikkresistente avfallsbeholdere som kan kjøpes på apotek.

Hva du ikke må gjøre

- ✗ Ikke fjern beskyttelseshetten før du er klar til å injisere.
- ✗ Ikke trekk stempelet tilbake på noe tidspunkt.
- ✗ Ikke rist på sprøyten, da dette kan ødelegge ORENCIA legemidlet.
- ✗ IKKE sett beskyttelseshetten tilbake på nålen.

TRINN 1: Klargjøring av sprøyten

A. Sjekk utløpsdato og batchnummer (Lot) på esken

- Utløpsdatoen er angitt på ORENCIA-esken og på hver sprøyte.
- Hvis utløpsdatoen er passert, ikke bruk sprøyten. Kontakt lege eller apotek for hjelp.

B. La sprøyten varme seg opp

- Finn et egnet sted med en ren, plan arbeidsflate.
- Ta sprøyten ut av kjøleskapet. Behold eventuelle gjenværende, ubrukte sprøyter i originalpakningen i kjøleskapet.
- Sjekk at utløpsdato og batchnummer (Lot) stemmer med det som står på esken.
- Undersøk sprøyten for synlige feil, men **ikke** ta av beskyttelseshetten.
- La sprøyten hvile i romtemperatur i 30 til 60 minutter før du injiserer.
- ✗ **Ikke** forkort oppvarmingsprosessen på noen måte, som for eksempel ved å bruke mikrobølgeovn eller ved å plassere sprøyten i varmt vann.

C. Kontroller væsken i sprøyten

- Hold sprøyten i sprøytekroppen, med den tildekkede nålen pekende nedover.



Figur 2

- Se på væsken i sprøyten (figur 2). Væsken skal være klar til svakt gul.
- ✗ **Ikke** injiser hvis væsken er uklar eller misfarget, eller inneholder synlige partikler.
- Det er normalt å se en luftboble, og det er ingen grunn til å fjerne den. Hele innholdet i sprøyten skal injiseres.

D. Finn frem tilleggsutstyret og ha det innen rekkevidde.

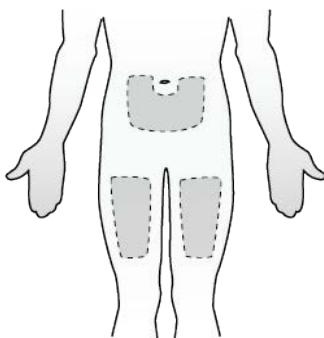
E. Vask hendene grundig med såpe og varmt vann.

TRINN 2: Velg og klargjør injeksjonsstedet

Ha sprøyten klar til bruk umiddelbart etter at du har klargjort injeksjonsstedet.

A. Velg et kroppsområde for injeksjonen (injeksjonsstedet)

- Du kan bruke:
 - forsiden av låret
 - magen, unntatt et 5 cm område rundt navlen (figur 3).



Figur 3

- Velg et nytt injeksjonssted for hver nye injeksjon. Du kan bruke det samme låret for ukentlige injeksjoner, så lenge hver injeksjon er omtrent 2,5 cm unna det stedet du sist injiserte.
- ✗ **Ikke** injiser på områder hvor huden er skjør, skadet, rød, avskallende eller hard. Unngå områder med arr eller strekkmerker.

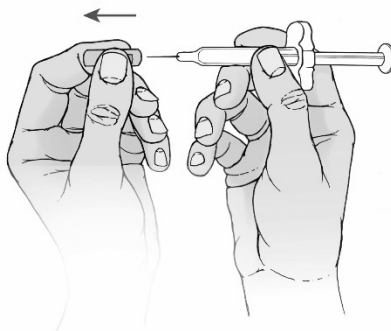
B. Forbered injeksjonsstedet

- Bruk en spritserviett og tørk av injeksjonsstedet med en sirkelbevegelse.
- La huden tørke før du injiserer.
 - × **Ikke** berør injeksjonsstedet igjen før du setter injeksjonen.
 - × **Ikke** vift eller blås på det rene området.

TRINN 3: Injiser ORENCIA

A. Ta kun av beskyttelseshetten når du er klar til å sette injeksjonen.

- Hold sprøyten i sprøytekroppen med én hånd, og trekk beskyttelseshetten rett av med den andre hånden (figur 4).



Figur 4

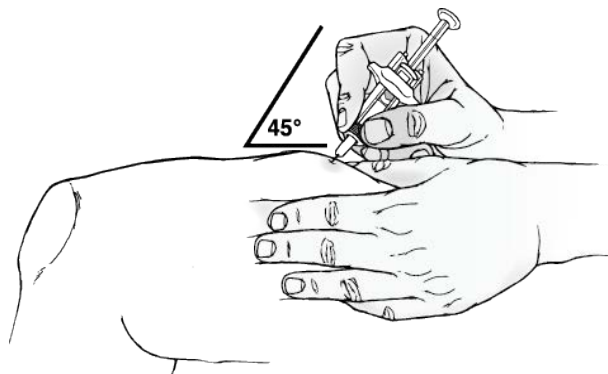
Det kan være en liten luftboble i væsken inne i sprøyten. Det er ikke nødvendig å fjerne luftboblen.

Du kan se at en væskedråpe faller fra nålen. Dette er normalt og vil ikke påvirke dosen din.

- × **Ikke** rør stempelet mens du fjerner beskyttelseshetten.
- × **Ikke fjern beskyttelseshetten før du er klar til å injisere ORENCIA.**
- × **Ikke** berør nålen eller la den berøre noen overflater.
- × **Ikke** bruk sprøyten hvis den har falt ned uten at beskyttelseshetten er på plass.
- × **Ikke** sett beskyttelseshetten tilbake på nålen etter at den har vært fjernet.
- × **Ikke** bruk nålen ved synlige tegn på skader eller hvis den er bøyd.

B. Plasser sprøyten og injiser ORENCIA

- Hold sprøyten i sprøytekroppen med én hånd, mellom tommel og pekefinger (figur 5).
 - ✗ **Ikke** trykk på stempelhodet før du starter injeksjonen.
 - ✗ **Ikke** trekk stampelet tilbake på noe tidspunkt.
- Bruk den andre hånden til å klemme forsiktig sammen det hudområdet som du renset. Hold det fast.
- Før med en rask bevegelse nålen inn i den sammenklemte huden i 45° vinkel (figur 5).



Figur 5



Figur 6

- Bruk tommelen til å trykke stempelet ned, ved å presse kraftig til stempelet ikke går videre og all medisin er injisert (figur 6).
- Fjern nålen fra huden og slipp huden rundt injeksjonsstedet.
 - ✗ **IKKE** sett beskyttelseshetten tilbake på nålen.
- Press en bomulldott over injeksjonsstedet og hold i 10 sekunder.
 - ✗ **Ikke** gni på injeksjonsstedet. Lett blødning er normalt.
- Hvis det er nødvendig kan du sette et lite plaster på injeksjonsstedet.

TRINN 4: Kast sprøyten og før oversikt

A. Kast sprøyten i en beholder for skarpe gjenstander.

- Spør lege, sykepleier eller apotek om nasjonale og lokale regler for hvordan legemidler som inneholder nåler skal kastes.
- ✓ Oppbevar **alltid** beholderen din for skarpe gjenstander utilgjengelig for barn og dyr.
- ✗ **Ikke** kast brukte sprøyter i husholdningsavfallet eller i resirkuleringsbeholdere.

B. Hold oversikt over injeksjonene dine

- Skriv ned dato, klokkeslett og hvor på kroppen din du har satt injeksjonen. Det kan også være nyttig å skrive ned eventuelle spørsmål eller bekymringer om injeksjonen, slik at du kan spørre lege, sykepleier eller apotek.

Legemidler skal ikke kastes i avløpsvann eller sammen med husholdningsavfall. Spør på apoteket hvordan du skal kaste legemidler som du ikke lenger bruker. Disse tiltakene bidrar til å beskytte miljøet.

Pakningsvedlegg: Informasjon til brukeren
ORENCIA 125 mg injeksjonsvæske, oppløsning i ferdigfylt penn
abatacept

Les nøye gjennom dette pakningsvedlegget før du begynner å bruke dette legemidlet. Det inneholder informasjon som er viktig for deg.

- Ta vare på dette pakningsvedlegget. Du kan få behov for å lese det igjen.
- Spør lege, apotek eller sykepleier hvis du har flere spørsmål eller trenger mer informasjon.
- Dette legemidlet er skrevet ut kun til deg. Ikke gi det videre til andre. Det kan skade dem, selv om de har symptomer på sykdom som ligner dine.
- Kontakt lege, apotek eller sykepleier dersom du opplever bivirkninger inkludert mulige bivirkninger som ikke er nevnt i dette pakningsvedlegget. Se avsnitt 4.

I dette pakningsvedlegget finner du informasjon om:

1. Hva ORENCIA er og hva det brukes mot
2. Hva du må vite før du bruker ORENCIA
3. Hvordan du bruker ORENCIA
4. Mulige bivirkninger
5. Hvordan du oppbevarer ORENCIA
6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

1. Hva ORENCIA er og hva det brukes mot

ORENCIA inneholder virkestoffet abatacept, som er et protein laget i cellekulturer. ORENCIA reduserer angrepet på normalt vev av immunsystemet. Dette gjøres ved å påvirke immuncellene (såkalte T-lymfocytter) som bidrar til utviklingen av leddgikt. ORENCIA endrer aktiviteten til T-celler involvert i betennelsesresponsen til immunsystemet.

ORENCIA brukes til behandling av leddgikt (revmatoid artritt) og psoriasisleddgikt (psoriasisartritt) hos voksne.

Leddgikt

Leddgikt er en langvarig, progressiv sykdom som virker på hele kroppen og som kan ha alvorlige konsekvenser dersom den ikke blir behandlet, f.eks. ødelagte ledd, økende funksjonshemming og redusert evne til å utføre daglige aktiviteter. Hos mennesker med leddgikt angriper kroppens eget immunforsvar normalt kroppsvev, noe som medfører smerter og hevelser i leddene. Dette kan forårsake leddskader. Leddgikt påvirker hver enkelt ulikt. Hos de fleste personer utvikles leddsymptomene gradvis over flere år. Hos enkelte kan imidlertid leddgikten utvikles raskt, mens andre personer igjen kan ha leddgikt i en begrenset periode for så å gå over i en periode med bedring. Leddgikt er vanligvis en kronisk (langvarig), progressiv sykdom. Det betyr at leddgikten kan fortsette å skade leddene dine, selv om du er under behandling, og uavhengig av om du fortsatt har symptomer eller ikke. Ved å finne den riktige behandlingen for deg kan du ha mulighet til å bremse denne sykdomsutviklingen. Dette kan bidra til å redusere langtidsskader på ledd, samt smerter og kronisk utmattelse, og forbedre din generelle livskvalitet.

ORENCIA brukes til å behandle moderat til alvorlig aktiv revmatoid artritt når du ikke responderer godt nok på behandling med andre sykdomsmodifiserende legemidler eller med en annen gruppe legemidler som kalles TNF-hemmere (hemmere av tumornekrosefaktor). Det brukes sammen med et legemiddel som kalles metotreksat.

ORENCIA kan også brukes sammen med metotreksat til å behandle svært aktiv og progressiv revmatoid artritt når du ikke har vært behandlet med metotreksat tidligere.

ORENCIA brukes til å:

- bremse skadene på leddene dine
- bedre din fysiske funksjon

Psoriasisleddgikt

Psoriasisleddgikt er en betennelsessykdom i leddene som vanligvis er ledsaget av psoriasis, en betennelsessykdom i huden. Hvis du har aktiv psoriasisleddgikt, vil du få andre legemidler først. Hvis du ikke responderer godt nok på disse legemidlene, kan du få ORENCIA for å:

- Redusere tegn og symptomer på sykdommen din.
- Bremse skadene på beina og leddene dine.
- Forbedre din fysiske funksjon og evne til å utføre normale daglige aktiviteter.

ORENCIA brukes til å behandle psoriasisleddgikt alene eller i kombinasjon med metotreksat.

2. Hva du må vite før du bruker ORENCIA

Bruk ikke ORENCIA

- **dersom du er allergisk** overfor abatacept eller noen av de andre innholdsstoffene i dette legemidlet (listet opp i avsnitt 6).
- **dersom du har en kraftig eller ukontrollert infeksjon**, må du ikke starte behandling med ORENCIA. Dersom du har en infeksjon, er det en risiko for at du får alvorlige bivirkninger av ORENCIA.

Advarsler og forsiktighetsregler

Snakk med lege, apotek eller sykepleier:

- **dersom du får allergiske reaksjoner**, f.eks. tetthet i brystet, pipende pust, kraftig svimmelhet eller ørhet, hevelser eller utslett, **må du informere lege umiddelbart**.
- dersom du, partneren din eller omsorgspersonen din merker **nylig oppståtte eller forverrede nevrologiske symptomer** inkludert generell muskelsvakhet, synsforstyrrelser, talevansker, en **endring i måten du går på** eller problemer med **balansen, endringer i tankegang, hukommelse og orientering** som fører til forvirring og personlighetsendringer, **kontakt lege umiddelbart** fordi dette kan være symptomer på en svært sjelden, alvorlig og potensielt dødelig hjerneinfeksjon kalt progressiv multifokal leukoencefalopati (PML).
- **dersom du har en eller annen infeksjon**, inkl. langvarig eller lokal infeksjon, dersom du får infeksjoner ofte eller **dersom du har symptomer på infeksjon (f.eks. feber, sykdomsfølelse, tannproblemer)** er det viktig at du **informerer lege**. ORENCIA kan redusere kroppens evne til å bekjempe infeksjoner, og behandlingen kan gjøre deg mer utsatt for å få infeksjoner eller forverre eksisterende infeksjoner.
- **dersom du har hatt tuberkulose (TB)** eller har symptomer på tuberkulose (vedvarende hoste, vekttap, sløvhet, svak feber), **må du informere lege**. Før du bruker ORENCIA vil lege undersøke om du har tuberkulose eller utføre en hudtest.
- **dersom du har hatt virushepatitt**, må du informere lege. Før du bruker ORENCIA vil lege undersøke om du har hepatitt (leverbetennelse).
- **dersom du har kreft**, vil lege avgjøre om du likevel kan få ORENCIA.
- **dersom du har fått en vaksine nylig** eller planlegger å få en, **må du informere lege**. Noen vaksiner må ikke gis mens du får ORENCIA. **Snakk med lege før du får noen form for vaksine**. Enkelte vaksiner kan forårsake infeksjoner fra vaksinen. Dersom du fikk ORENCIA mens du var gravid, kan barnet ha høyere risiko for å få en slik infeksjon i opptil 14 uker etter den siste dosen du fikk under graviditeten. Det er viktig at du forteller barnets leger og annet helsepersonell om din bruk av ORENCIA under graviditeten, slik at de kan avgjøre når barnet ditt skal få eventuelle vaksiner.

Lege kan også ønske å undersøke blodverdiene dine.

Barn og ungdom

ORENCIA injeksjonsvæske i ferdigfylt penn er ikke blitt undersøkt hos barn og ungdom under 18 år. ORENCIA injeksjonsvæske i ferdigfylt penn anbefales derfor ikke til bruk hos denne pasientgruppen.

ORENCIA pulver til konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning er tilgjengelig for pediatriske pasienter over 6 år.

ORENCIA injeksjonsvæske, oppløsning i ferdigfylt sprøyte er tilgjengelig for pediatriske pasienter over 2 år.

Andre legemidler og ORENCIA

Snakk med lege dersom du bruker, nylig har brukt eller planlegger å bruke andre legemidler.

ORENCIA bør ikke brukes sammen med andre biologiske legemidler mot leddgikt inkludert TNF-hemmere som adalimumab, etanercept og infliximab. Det foreligger ikke nok informasjon for å kunne anbefale at det gis sammen med anakinra og rituksimab.

ORENCIA kan brukes sammen med andre legemidler som vanligvis brukes til behandling av leddgikt, som steroider og smertestillende legemidler, f.eks. ibuprofen eller diklofenak.

Snakk med lege eller apotek før du tar andre legemidler mens du bruker ORENCIA.

Graviditet og amming

Effektene av ORENCIA ved bruk under graviditet er ikke kjent. Bruk derfor ikke ORENCIA dersom du er gravid hvis ikke lege anbefaler deg å gjøre akkurat det.

- Dersom du er kvinne og kan bli gravid, må du bruke sikker prevensjon (et prevensjonsmiddel) mens du bruker ORENCIA og i inntil 14 uker etter at du har fått siste dose. Lege vil gi deg råd om egnede metoder.
- Informer lege dersom du blir gravid mens du bruker ORENCIA.

Dersom du fikk ORENCIA under graviditeten kan barnet ditt ha høyere risiko for å få en infeksjon. Det er viktig at du forteller barnets leger og annet helsepersonell om din bruk av ORENCIA under graviditeten, før barnet får eventuelle vaksiner (for mer informasjon, se avsnitt om vaksiner).

Det er ukjent om ORENCIA går over i morsmelk hos mennesker. **Du må ikke amme** mens du behandles med ORENCIA og i inntil 14 uker etter siste dose.

Kjøring og bruk av maskiner

Bruk av ORENCIA er ikke forventet å påvirke evnen til å kjøre bil eller bruke maskiner. Dersom du imidlertid føler deg trett eller uvel etter at du har fått ORENCIA, må du ikke kjøre eller betjene maskiner.

ORENCIA inneholder natrium

Dette legemidlet inneholder mindre enn 1 mmol (23 mg) natrium per dose, og er så godt som "natriumfritt".

3. Hvordan du bruker ORENCIA

Bruk alltid dette legemidlet nøyaktig slik lege eller apoteket har fortalt deg. Kontakt lege eller apotek hvis du er usikker.

ORENCIA injeksjonsvæske injiseres under huden (subkutan).

Anbefalt dose

Den anbefalte dosen av ORENCIA til voksne med leddgikt eller psoriasisleddgikt er 125 mg abatacept gitt hver uke uavhengig av vekt.

Lege kan starte din ORENCIA-behandling med eller uten én enkeltdose av pulver for konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning, (gis til deg i en blodåre (vene) vanligvis i armen din, i løpet en periode på 30 minutter). Dersom du får én enkelt intravenøs dose for å starte behandlingen, bør den første subkutane injeksjonen av ORENCIA gis innen én dag etter den intravenøse infusjonen, etterfulgt av de ukentlige 125 mg subkutane injeksjonene.

ORENCIA kan brukes av personer over 65 år, uten noen endring av dosen.

Dersom du allerede bruker intravenøs ORENCIA-behandling og ønsker å bytte til subkutan ORENCIA-behandling, skal du motta en subkutan injeksjon istedenfor din neste intravenøse infusjon, etterfulgt av ukentlige subkutane injeksjoner av ORENCIA.

Lege vil informere deg om behandlingsvarighet og hvilke andre legemidler, inkludert sykdomsmodifiserende legemidler, du kan fortsette å bruke mens du får ORENCIA.

Ved oppstart kan lege eller sykepleieren injisere ORENCIA. Du og lege kan imidlertid bestemme at du kan injisere ORENCIA selv. I dette tilfellet vil du få opplæring i hvordan du selv skal injisere ORENCIA.

Snakk med lege dersom du har noen spørsmål om hvordan du skal gi injeksjonen selv. Du vil finne detaljerte instruksjoner for klargjøring og administrering av ORENCIA til slutt i dette pakningsvedlegget (se "**Viktige instruksjoner for bruk**").

Dersom du tar for mye av ORENCIA

Dersom dette skjer må du umiddelbart kontakte lege, som vil overvåke deg for tegn og symptomer på bivirkninger og behandle disse symptomene dersom det er nødvendig.

Dersom du har glemt å ta ORENCIA

Hold orden på din neste dose. Det er svært viktig å bruke ORENCIA nøyaktig som beskrevet av lege. Dersom du glemmer dosen din innen 3 dager etter at du egentlig skulle tatt den, skal du ta dosen din så snart du husker det og deretter følge din normale doseringsplan på din valgte dag. Dersom du har glemt dosen din for mer enn 3 dager siden, skal du spørre lege om når du skal ta din neste dose.

Dersom du avbryter behandling med ORENCIA

Beslutningen om å avbryte behandlingen med ORENCIA må diskuteres med lege.

Spør lege, apotek eller sykepleier dersom du har noen spørsmål om bruken av dette legemidlet.

4. Mulige bivirkninger

Som alle legemidler kan dette legemidlet forårsake bivirkninger, men ikke alle får det. De vanligste bivirkningene av ORENCIA er øvre luftveisinfeksjoner (inkludert infeksjoner i nese og hals), hodepine og kvalme, som beskrevet under. ORENCIA kan forårsake alvorlige bivirkninger som krever behandling.

Mulige alvorlige bivirkninger er alvorlige infeksjoner, ondartede svulster (kreft) og allergiske reaksjoner, som beskrevet under.

Informér lege umiddelbart dersom du oppdager noen av følgende symptomer:

- alvorlig utslett, elveblest eller andre tegn på allergiske reaksjoner
- opphovnet ansikt, hender eller føtter

- problemer med å puste eller svelge
- feber, vedvarende hoste, vekttap, sløvhet

Informér lege snarest mulig dersom du oppdager noen av følgende symptomer:

- generell uvelhet, tannproblemer, svie ved vannlating, smertefullt hudutslett, smertefulle blemmer i huden, hoste

Symptomene beskrevet over kan være tegn på bivirkninger listet opp under, som alle har vært observert med ORENCIA i kliniske studier hos voksne:

Oversikt over bivirkninger:

Svært vanlige (rammer flere enn 1 av 10 brukere):

- øvre luftveisinfeksjoner (inkludert infeksjoner i nese, hals og bihuler).

Vanlige (rammer inntil 1 av 10 brukere):

- infeksjoner i lunger, urinveisinfeksjoner, smertefulle blemmer i huden (herpes), influensa
- hodepine, svimmelhet
- høyt blodtrykk
- hoste
- magesmerter, diaré, kvalme, urolig mage, munnsår, oppkast
- utslett
- kronisk utmattelse, svakhet, reaksjoner på injeksjonsstedet
- unormale leverfunksjonsprøver.

Mindre vanlige (rammer inntil 1 av 100 brukere):

- tanninfeksjon, soppinfeksjon i neglene, infeksjon i musklene, infeksjon i blodomløpet, ansamling av puss under huden, infeksjon i nyrer, øreinfeksjon
- lavt antall hvite blodceller
- hudkreft, hudvorter
- lavt blodplatenivå
- allergiske reaksjoner
- depresjon, angst, søvnforstyrrelser
- migrene
- nummenhet
- tørre øyne, nedsatt syn
- øyebetennelse
- hjertebank, rask puls, sakte puls
- lavt blodtrykk, hetetokter, betennelse i blodårer, rødme
- pustevansker, pipende pust, kortpustethet, akutt forverring av kols (kronisk obstruktiv lungesykdom)
- tett hals
- snue
- økt tendens til blåmerker, tørr hud, psoriasis, rødhet i huden, overdreven svetting, kviser (akne)
- hårtap, kløe, elveblest
- leddsmerter
- smerter i ekstremitetene (armer og bein)
- uteblitt menstruasjon, kraftig menstruasjon
- influensalignende sykdom, vektøkning

Sjeldne (rammer inntil 1 av 1 000 brukere):

- tuberkulose
- betennelse i livmor, eggledere og/eller eggstokker
- infeksjoner i mage/tarm
- kreft i hvite blodceller, lungekreft

Melding av bivirkninger

Kontakt lege, apotek eller sykepleier dersom du opplever bivirkninger. Dette gjelder også bivirkninger som ikke er nevnt i pakningsvedlegget. Du kan også melde fra om bivirkninger direkte via [det nasjonale meldesystemet](#) som beskrevet i [Appendix V](#). Ved å melde fra om bivirkninger bidrar du med informasjon om sikkerheten ved bruk av dette legemidlet.

5. Hvordan du oppbevarer ORENCIA

Oppbevares utilgjengelig for barn.

Bruk ikke dette legemidlet etter utløpsdatoen som er angitt på etiketten og esken etter EXP/Utløpsdato. Utløpsdatoen er den siste dagen i den angitte måneden.

Oppbevares i kjøleskap (2 °C til 8 °C). Skal ikke fryses.

Oppbevares i originalpakningen for å beskytte mot lys.

Ikke bruk dette legemidlet dersom væsken er uklar eller misfarget, eller inneholder store partikler. Væsken skal være klar til svak gul.

Legemidler skal ikke kastes i avløpsvann eller sammen med husholdningsavfall. Spør på apoteket hvordan legemidler som du ikke lenger bruker skal kastes. Disse tiltakene bidrar til å beskytte miljøet.

6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

Sammensetning av ORENCIA

- Virkestoff er abatacept.
- Hver ferdigfylte sprøyte penn 125 mg abatacept i én ml.
- Andre innholdsstoffer er sukrose, poloksamer 188, natriumdihydrogenfosfatmonohydrat, dinatriumfosfat, vannfritt og vann til injeksjonsvæsker (se avsnitt 2 “ORENCIA inneholder natrium”).

Hvordan ORENCIA ser ut og innholdet i pakningen

ORENCIA injeksjonsvæske er en klar, fargeløs til svakt gul oppløsning, levert i en forhåndsfylt penn kalt ClickJect.

ORENCIA er tilgjengelig i følgende pakninger:

- - pakning med 4 ferdigfylte penner og multipakning som inneholder 12 ferdigfylte penner (3 pakninger á 4).

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

Innehaver av markedsføringstillatelsen

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

Tilvirker

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

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

Dette pakningsvedlegget ble sist oppdatert

Andre informasjonskilder

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency): <http://www.ema.europa.eu>, og på nettstedet til www.felleskatalogen.no.

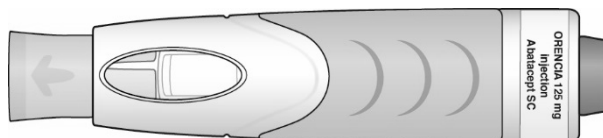
Viktige instruksjoner for bruk. Les nøye.

HVORDAN BRUKE

ORENCIA (abatacept)

ClickJect ferdigfylt penn

125 mg, injeksjonsvæske, oppløsning i ferdigfylt penn
subkutan bruk



Les disse instruksjonene før du bruker ClickJect ferdigfylt penn.

Før du bruker ClickJect penn for første gang, sørg for at lege eller sykepleier viser deg riktig måte å bruke den på.

Oppbevar pennen i kjøleskap inntil den skal brukes. **MÅ IKKE FRYSES.**

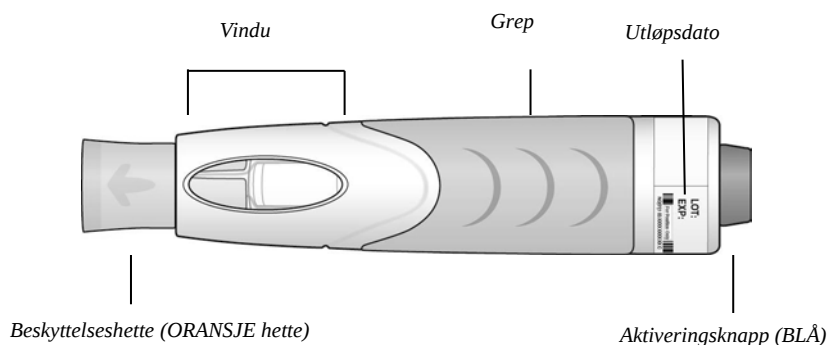
Dersom du har spørsmål om dette produktet, vennligst les pakningsvedlegget.

FØR DU STARTER

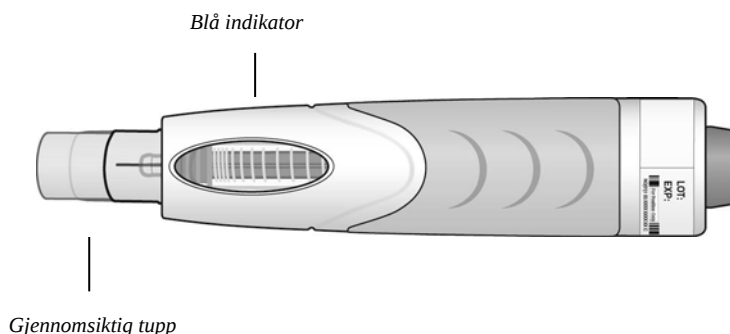
Bli kjent med ClickJect ferdigfylt penn

- Pennen gir medisinen automatisk. Den gjennomsiktige tuppen dekker over nålen så snart injeksjonen er ferdig og pennen er tatt bort fra huden.
- **IKKE fjern den oransje beskyttelsehetten før du er klar til å injisere.**

Før bruk



Etter bruk



Samle utstyret for din injeksjon på en ren, plan overflate

(kun ClickJect ferdigfylt penn er inkludert i pakningen):

- Spritserviett
- Plaster
- Bomullsdott eller gasbind

- ClickJect ferdigfylt penn
- Beholder for skarpe gjenstander

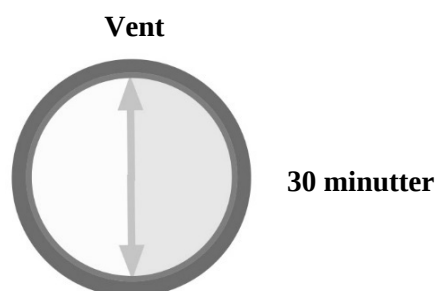
Fortsett til Trinn 1

1. KLARGJØR CLICKJECT PENN

La ClickJect penn varme seg opp.

Ta en penn ut av kjøleskapet og la den ligge i romtemperatur (rundt 25 °C) i **30 minutter**.

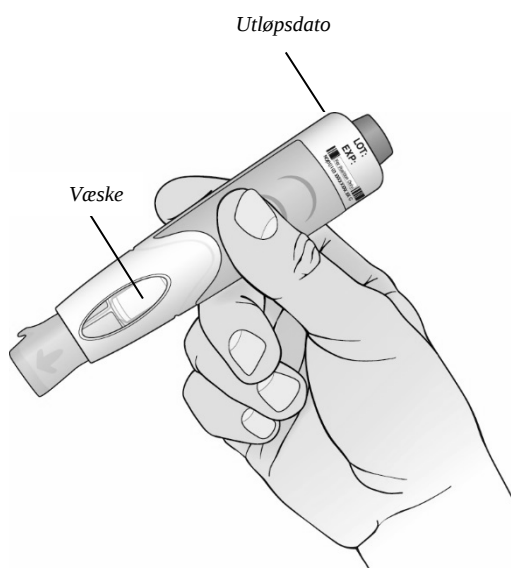
IKKE fjern beskyttelseshetten fra pennen mens den ligger for å oppnå romtemperatur.



Vask hendene grundig med såpe og vann for å gjøre deg klar for injeksjon.

Kontroller ClickJect ferdigfylt penn:

- **Sjekk utløpsdatoen som** er trykket på etiketten. **IKKE** bruk dersom utløpsdato er passert.
- **Sjekk pennen for skade.** **IKKE** bruk dersom den er sprukket eller ødelagt.
- **Sjekk væsken** gjennom vinduet. Den skal være klar til svakt gul. Du kan se en liten luftboble. Du trenger ikke fjerne den. **IKKE injiser** dersom væsken er uklar, misfarget eller inneholder synlige partikler.



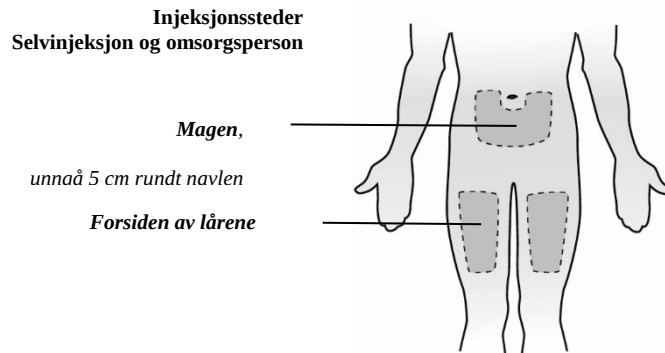
Fortsett til Trinn 2

2. KLARGJØR FOR INJEKSJON

Velg injeksjonssted på enten **magen** eller forsiden av **låret**.

Du kan bruke samme kroppsområde ukentlig, men bruk forskjellige injeksjonssteder innen dette området.

IKKE injiser i et område hvor huden er skjør, skadet, rød, avskallende eller hard. Unngå områder med arr eller strekkmerker.

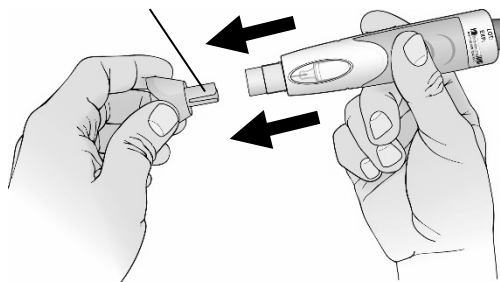


Vask injeksjonsstedet varsomt med en spritserviett og la huden tørke.

Trekk den oransje beskyttelseshetten RETT av

- **IKKE** vri beskyttelseshetten
- **IKKE** sett hetten tilbake på pennen.
Du kan kaste hetten i husholdningsavfallet etter injeksjonen.
- **IKKE** bruk pennen dersom den mistes ned etter at hetten er fjernet.
Det er normalt å se en dråpe som faller fra nålen.

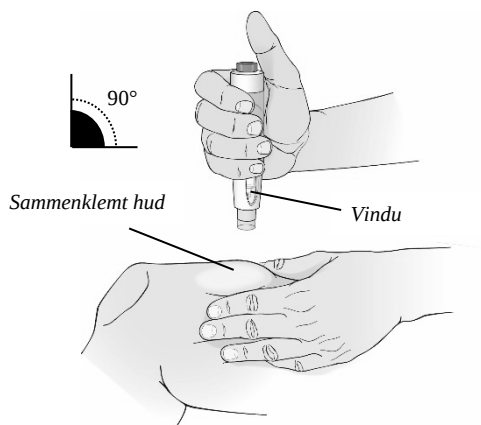
Trekk beskyttelseshetten rett av



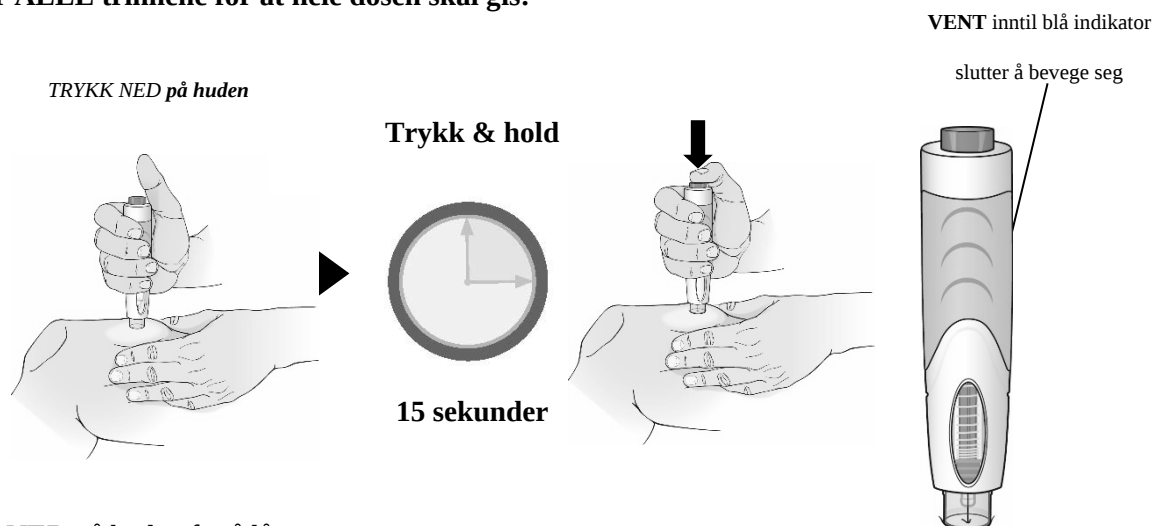
Fortsett til Trinn 3

3. INJISER DOSEN DIN

Plasser ClickJect pennen, slik at du kan se vinduet og vinkelen til injeksjonsstedet er 90°. Bruk den andre hånden til å klemme huden forsiktig sammen.



Fullfør ALLE trinnene for at hele dosen skal gis:



Trykk NED på huden for å låse opp pennen.

Trykk på knappen, HOLD i 15 sekunder OG følg med på vinduet.

- Du vil høre et klikk når injeksjonen starter.
- For at hele dosen skal gis, hold den ferdigfylte pennen på plass i 15 sekunder OG vent inntil blå indikator slutter å bevege seg i vinduet.

Ta bort ClickJect ferdigfylt penn fra injeksjonsstedet ved å løfte den rett opp. Straks du tar den bort fra huden vil den gjennomsiktige tuppen dekke over nålen. Slipp taket i den sammenklemt huden.

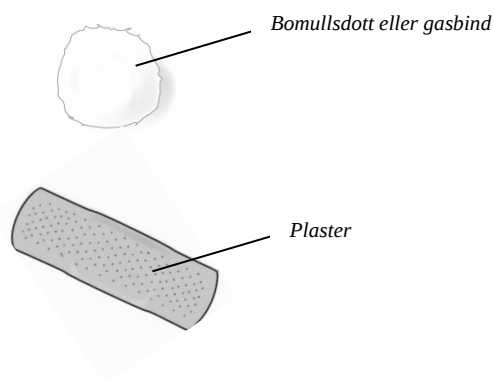
Fortsett til Trinn 4

4. ETTER INJEKSJONEN

Pleie av injeksjonssted:

- Det kan oppstå en liten blødning på injeksjonsstedet. Du kan presse en bomullsdott eller gasbind mot injeksjonsstedet.

- **IKKE** gni på injeksjonsstedet.
- Dersom nødvendig, kan du dekke over injeksjonstedet med et plaster.



Kast brukte ClickJect ferdigfylte penner i en beholder for skarpe gjenstander umiddelbart etter bruk. Spør apotek, dersom du har noen spørsmål.

- **IKKE** sett hetten tilbake på den brukte pennen.

Se pakningsvedlegget for tilleggsinformasjon om kassering.

Hvis injeksjonen din gis av en omsorgsperson, må denne personen også håndtere pennen forsiktig for å forhindre at ved uhell å stikke seg på nålen og mulig spredning av en infeksjon.

Oppbevar pennen og beholderen for skarpe gjenstander utilgjengelig for barn.

Skriv ned dato, tidspunkt og område hvor du injiserte.