

ANHANG I

ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

ORENCIA 250 mg Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Jede Durchstechflasche enthält 250 mg Abatacept.
Nach Rekonstitution enthält jeder ml 25 mg Abatacept.

Abatacept ist ein Fusionsprotein, das mittels rekombinanter DNA-Technologie aus Ovarialzellen des Chinesischen Hamsters gewonnen wird.

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung

0,375 mmol (8,625 mg) Natrium je Durchstechflasche

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung.

Das Pulver bildet einen weißen bis cremefarbenen kompletten oder zerbrochenen Klumpen.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Rheumatoide Arthritis

ORENCIA ist in Kombination mit Methotrexat (MTX) indiziert zur:

- Behandlung der mäßigen bis schweren aktiven Rheumatoiden Arthritis (RA) bei Erwachsenen, die unzureichend auf eine vorangegangene Behandlung mit einem oder mehreren krankheitsmodifizierenden Antirheumatika (DMARDs), einschließlich Methotrexat oder eines Tumornekrosefaktor (TNF)-alpha-Inhibitors ansprechen.
- Behandlung der hochaktiven und progressiven Rheumatoiden Arthritis bei Erwachsenen, die zuvor nicht mit Methotrexat behandelt worden sind.

Abatacept reduziert in Kombination mit Methotrexat die Progression der Gelenkschädigung und verbessert die körperliche Funktionsfähigkeit.

Psoriasis-Arthritis

ORENCIA ist allein oder in Kombination mit Methotrexat (MTX) indiziert zur Behandlung der aktiven Psoriasis-Arthritis (PsA) bei erwachsenen Patienten, die unzureichend auf vorangegangene DMARDs einschließlich Methotrexat ansprechen und für die eine zusätzliche systemische Therapie für psoriatische Hautläsionen nicht notwendig ist.

Polyartikuläre juvenile idiopathische Arthritis

ORENCIA ist in Kombination mit Methotrexat indiziert zur Behandlung der mäßigen bis schweren aktiven polyartikulären juvenilen idiopathischen Arthritis (pJIA) bei pädiatrischen Patienten ab 6 Jahren, wenn das Ansprechen auf eine vorherige DMARD Therapie, einschließlich MTX nicht ausreichend war.

Orencia kann als Monotherapie angewendet werden, wenn eine Intoleranz gegenüber Methotrexat besteht oder wenn eine Behandlung mit Methotrexat nicht angezeigt ist.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Die Behandlung soll von einem Facharzt eingeleitet und überwacht werden, der über Erfahrung in der Diagnose und Behandlung der Rheumatoiden Arthritis oder pJIA verfügt.

Wenn innerhalb von 6 Behandlungsmonaten kein Ansprechen auf Abatacept eintritt, muss die Fortsetzung der Behandlung nochmals sorgfältig geprüft werden (siehe Abschnitt 5.1).

Dosierung

Rheumatoide Arthritis

Erwachsene

Orencia wird als 30-minütige intravenöse Infusion in der in Tabelle 1 angegebenen Dosierung verabreicht. Nach der ersten Anwendung sollte ORENCIA 2 und 4 Wochen nach der ersten Infusion und anschließend alle 4 Wochen angewendet werden.

Tabelle 1: Dosierung von ORENCIA^a

Körpergewicht des Patienten	Dosis	Anzahl der Durchstechflaschen ^b
< 60 kg	500 mg	2
≥ 60 kg bis ≤ 100 kg	750 mg	3
> 100 kg	1.000 mg	4

^a etwa 10 mg/kg.

^b Aus jeder Durchstechflasche erhält man 250 mg Abatacept für die Infusion.

Eine Anpassung der Dosis ist nicht erforderlich bei Anwendung in Kombination mit anderen DMARDs, Glucocorticoiden, Salicylaten, nichtsteroidalen Antirheumatika (NSARs) oder Analgetika.

Psoriasis-Arthritis

Erwachsene

Orencia wird als 30-minütige intravenöse Infusion in der in Tabelle 1 angegebenen Dosierung verabreicht. Nach der ersten Anwendung sollte ORENCIA 2 und 4 Wochen nach der ersten Infusion und anschließend alle 4 Wochen angewendet werden.

Kinder und Jugendliche

Polyartikuläre juvenile idiopathische Arthritis

Die empfohlene Dosis von ORENCIA für Patienten von 6 bis 17 Jahren mit polyartikulärer juveniler idiopathischer Arthritis, die weniger als 75 kg wiegen, beträgt 10 mg/kg, errechnet auf der Grundlage des Körpergewichts des Patienten bei jeder Anwendung. Bei pädiatrischen Patienten, die 75 kg oder mehr wiegen, sollte ORENCIA nach dem Dosierungsschema für Erwachsene verabreicht werden, um die Maximaldosis von 1.000 mg nicht zu überschreiten. ORENCIA sollte als intravenöse Infusion über 30 Minuten angewendet werden. Nach der erstmaligen Anwendung sollte ORENCIA 2 und 4 Wochen nach der ersten Infusion angewendet werden und danach alle 4 Wochen.

Die Sicherheit und Wirksamkeit von intravenös angewendetem ORENCIA bei Kindern unter 6 Jahren wurde nicht untersucht und daher wird die intravenöse Anwendung von ORENCIA bei Kindern unter 6 Jahren nicht empfohlen.

Orencia Injektionslösung in einer Fertigspritze zur subkutanen Anwendung ist für Kinder ab 2 Jahren zur Behandlung von pJIA erhältlich (siehe Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels für die ORENCIA Injektionslösung in einer Fertigspritze).

Besondere Patientengruppen

Ältere Patienten

Es ist keine Dosisanpassung erforderlich (siehe Abschnitt 4.4).

Patienten mit Nieren- und Leberschäden

ORENCIA wurde bei diesen Patientengruppen nicht untersucht. Dosisempfehlungen können nicht gegeben werden.

Art der Anwendung

Zur intravenösen Anwendung.

Die gesamte, vollständig verdünnte ORENCIA-Lösung sollte innerhalb von 30 Minuten infundiert werden und muss mit Hilfe eines Infusionssets und eines sterilen, pyrogenfreien Filters mit geringer Proteinbindung (Porengröße: 0,2 bis 1,2 µm) infundiert werden. Hinweise zur Rekonstitution und Verdünnung des Arzneimittels vor der Anwendung, siehe Abschnitt 6.6.

4.3 Gegenanzeigen

Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.

Schwere und unkontrollierte Infektionen wie Sepsis und opportunistische Infektionen (siehe Abschnitt 4.4).

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Kombination mit TNF-Antagonisten

Zur Anwendung von Abatacept in Kombination mit TNF-Antagonisten liegen nur begrenzte Erfahrungen vor (siehe Abschnitt 5.1). In placebokontrollierten klinischen Studien kam es bei Patienten, die eine Kombination aus TNF-Antagonisten und Abatacept erhalten hatten, insgesamt häufiger zu Infektionen und zu schwerwiegenden Infektionen als bei Patienten, die mit TNF-Antagonisten und Placebo behandelt wurden (siehe Abschnitt 4.5). Abatacept wird nicht zur Anwendung in Kombination mit TNF-Antagonisten empfohlen.

Während der Umstellung von einer Therapie mit TNF-Antagonisten auf die Behandlung mit ORENCIA sollten die Patienten auf Anzeichen einer Infektion überwacht werden (siehe Abschnitt 5.1, Studie VII).

Allergische Reaktionen

Gelegentlich wurden in klinischen Studien, in denen die Patienten nicht notwendigerweise prophylaktisch gegen allergische Reaktionen vorbehandelt werden mussten, allergische Reaktionen im Zusammenhang mit der Anwendung von Abatacept berichtet (siehe Abschnitt 4.8). Anaphylaxie oder anaphylaktische Reaktionen können nach der ersten Infusion auftreten und lebensbedrohlich sein. Seit der Markteinführung wurde ein Fall einer tödlichen Anaphylaxie nach der ersten Infusion von ORENCIA beobachtet. Wenn es zu einer schwerwiegenden allergischen oder anaphylaktischen Reaktion kommt, ist die Behandlung mit ORENCIA, intravenös oder subkutan, sofort abzubrechen und eine geeignete Therapie einzuleiten. Die Behandlung mit ORENCIA sollte in diesem Fall beendet werden.

Auswirkungen auf das Immunsystem

Bei Arzneimitteln, die wie ORENCIA auf das Immunsystem wirken, kann die Immunabwehr gegen Infektionen und Malignome geschwächt und die Impfantwort beeinträchtigt sein.

Die gleichzeitige Anwendung von ORENCIA und immunsuppressiven oder immunmodulatorischen Biologika könnte die Wirkung von Abatacept auf das Immunsystem potenzieren (siehe Abschnitt 4.5).

Infektionen

Schwerwiegende Infektionen, unter anderem Sepsis und Pneumonie, wurden im Zusammenhang mit Abatacept berichtet (siehe Abschnitt 4.8). Einige dieser Infektionen verliefen tödlich. Viele dieser schwerwiegenden Infektionen sind bei Patienten aufgetreten, die gleichzeitig mit Immunsuppressiva behandelt wurden, was zusätzlich zur Grunderkrankung die Anfälligkeit für Infektionen erhöht haben kann. Die Behandlung mit ORENCIA darf daher bei Patienten mit aktiven Infektionen erst eingeleitet werden, wenn die Infektionen unter Kontrolle sind. Bei Patienten mit rezidivierenden Infekten oder Grunderkrankungen in ihrer Krankengeschichte, die sie für Infektionen prädisponieren könnten, ist besondere Vorsicht angezeigt, wenn der Arzt die Anwendung von ORENCIA erwägt. Patienten, bei denen während der Behandlung mit ORENCIA ein neuer Infekt auftritt, müssen engmaschig überwacht werden. Wenn ein Patient eine schwerwiegende Infektion entwickelt, ist die Anwendung von ORENCIA abzubrechen.

In den placebokontrollierten Zulassungsstudien wurde kein vermehrtes Auftreten von Tuberkulose beobachtet, allerdings wurden alle Patienten, die mit ORENCIA behandelt wurden, auf Tuberkulose getestet. Die Sicherheit von ORENCIA bei Patienten mit latenter Tuberkulose ist nicht bekannt. Es gibt Berichte über Tuberkulose bei Patienten, die mit ORENCIA behandelt wurden (siehe Abschnitt 4.8). Patienten sollten vor der Einleitung der ORENCIA-Therapie unbedingt auf latente Tuberkulose untersucht werden. Auch die entsprechenden medizinischen Richtlinien sind hierbei zu berücksichtigen.

Antirheumatische Therapien wurden mit der Reaktivierung von Hepatitis B in Verbindung gebracht. Daher muss vor Beginn der ORENCIA-Therapie eine Untersuchung auf Virushepatitis gemäß den veröffentlichten Richtlinien durchgeführt werden.

Die Behandlung mit einer immunsuppressiven Therapie wie ORENCIA kann mit progressiver multifokaler Leukoenzephalopathie (PML) in Verbindung gebracht werden. Wenn neurologische Symptome, die auf PML schließen lassen, während der Behandlung mit ORENCIA auftreten, müssen die Behandlung mit ORENCIA abgebrochen und geeignete diagnostische Maßnahmen initiiert werden.

Malignitäten

In den placebokontrollierten klinischen Studien traten Malignome bei 1,2 % der mit Abatacept behandelten Patienten bzw. bei 0,9 % der Patienten unter Placebo auf (siehe Abschnitt 4.8). Patienten mit bekannten Malignomen wurden in diese klinischen Studien nicht aufgenommen. In Studien zur Karzinogenität bei Mäusen wurde ein Anstieg an Lymphomen und Brusttumoren beobachtet. Die klinische Bedeutung dieser Beobachtung ist nicht bekannt (siehe Abschnitt 5.3). Ein möglicher Zusammenhang von Abatacept mit der Entstehung von Malignomen, einschließlich Lymphomen, beim Menschen ist nicht bekannt. Es gibt Berichte von nicht-Melanom Hautkrebs-Fällen bei Patienten, die mit ORENCIA behandelt wurden (siehe Abschnitt 4.8). Regelmäßige Hautuntersuchungen sind für alle Patienten empfohlen, vor allem diejenigen mit Hautkrebs-Risikofaktoren.

Impfungen

Patienten, die mit ORENCIA behandelt werden, dürfen gleichzeitig Impfungen erhalten. Ausgenommen sind Lebendimpfstoffe. Lebendvakzine sollten nicht gleichzeitig mit Abatacept oder innerhalb von 3 Monaten nach dessen Absetzen gegeben werden. Arzneimittel, die wie Abatacept auf das Immunsystem wirken, können die Wirksamkeit mancher Immunisierungen schwächen.

Es wird empfohlen, dass Patienten mit juveniler idiopathischer Arthritis vor Behandlungsbeginn mit ORENCIA in Übereinstimmung mit den aktuellen Impfrichtlinien geimpft werden oder ihren Impfschutz auffrischen lassen (siehe Abschnitt 4.5).

Ältere Patienten

Insgesamt 404 Patienten im Alter ab 65, darunter 67 Patienten mit 75 Jahren oder älter, erhielten Abatacept in placebokontrollierten klinischen Studien. Bei diesen Patienten wurde eine ähnliche Wirksamkeit beobachtet wie bei jüngeren Patienten. Die Häufigkeit von schwerwiegenden Infekten und Malignomen im Vergleich zu Placebo war bei mit Abatacept behandelten Patienten über 65 höher als bei denen unter 65. Da bei älteren Menschen generell eine höhere Inzidenz von Infektionen und Malignomen besteht, ist bei der Behandlung von älteren Patienten Vorsicht geboten (siehe Abschnitt 4.8).

Autoimmunprozesse

Theoretisch könnte die Behandlung mit Abatacept das Risiko von Autoimmunprozessen bei Erwachsenen und Kindern, z.B. Verschlechterung einer Multiplen Sklerose, erhöhen. In den placebokontrollierten klinischen Studien führte die Behandlung mit Abatacept im Vergleich zur Behandlung mit Placebo nicht zu einer erhöhten Bildung von Autoantikörpern wie antinukleären und Anti-dsDNA-Antikörpern (siehe Abschnitte 4.8 und 5.3).

Blutzuckerbestimmung

Maltosehaltige parenterale Arzneimittel können die Messwerte von Blutzuckertestgeräten verfälschen, die Teststreifen auf der Basis von Glucose-Dehydrogenase-Pyrrolochinolinchinon (GDH-PQQ) verwenden. Testsysteme, die auf GDH-PQQ basieren, können mit der in ORENCIA enthaltenen Maltose reagieren, so dass am Tag der Infusion fälschlicherweise erhöhte Blutzuckerwerte angezeigt werden. Patienten, die mit ORENCIA behandelt werden und deren Blutzuckerspiegel überwacht werden muss, sollten angewiesen werden, Methoden in Betracht zu ziehen, die nicht mit Maltose reagieren, wie zum Beispiel Testmethoden, die auf Glucose-Dehydrogenase-Nicotinadenindinucleotid (GDH-NAD), Glucose-Oxidase oder Glucose-Hexokinase basieren.

Patienten unter kontrollierter Natriumdiät

Dieses Arzneimittel enthält 34,5 mg Natrium pro Maximaldosis von 4 Durchstechflaschen (8,625 mg Natrium pro Durchstechflasche); entsprechend 1,7 % der von der WHO für einen Erwachsenen empfohlenen maximalen täglichen Aufnahme von 2 g Natrium.

Rückverfolgbarkeit

Um die Rückverfolgbarkeit biologischer Arzneimittel zu verbessern, müssen die Bezeichnung des Arzneimittels und die Chargenbezeichnung des angewendeten Arzneimittels eindeutig dokumentiert werden.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Kombination mit TNF-Antagonisten

Die Erfahrungen in der Anwendung von Abatacept in Kombination mit TNF-Antagonisten sind begrenzt (siehe Abschnitt 5.1). Während TNF-Antagonisten in placebokontrollierten klinischen Studien keinen Einfluss auf die Abatacept-Clearance zeigten, kam es bei Patienten, die gleichzeitig mit Abatacept und mit TNF-Antagonisten behandelt wurden, zu mehr Infektionen und zu mehr schwerwiegenden Infektionen als bei Patienten, die nur mit TNF-Antagonisten behandelt wurden. Daher wird die gleichzeitige Behandlung mit Abatacept und einem TNF-Antagonisten nicht empfohlen.

Kombination mit anderen Arzneimitteln

Populationspharmakokinetische Untersuchungen zeigten keinen Einfluss von Methotrexat, NSARs und Kortikosteroiden auf die Abatacept-Clearance (siehe Abschnitt 5.2).

Bei der Anwendung von Abatacept in Kombination mit Sulfasalazin, Hydroxychloroquin oder Leflunomid gab es keine größeren Sicherheitsbedenken.

Kombination mit anderen Arzneimitteln, die das Immunsystem beeinträchtigen, und mit Impfungen

Die gleichzeitige Anwendung von Abatacept und immunsuppressiven oder immunmodulatorischen Biologika könnte die Wirkung von Abatacept auf das Immunsystem potenzieren. Es liegen nicht genügend Daten vor, um die Sicherheit und Wirksamkeit von Abatacept in Kombination mit Anakinra oder Rituximab zu beurteilen (siehe Abschnitt 4.4).

Impfungen

Lebendvakzine sollten nicht gleichzeitig mit Abatacept oder innerhalb von 3 Monaten nach Absetzen gegeben werden. Es liegen keine Daten hinsichtlich der Sekundärübertragung von Infektionen von Personen, die Lebendvakzine erhalten, auf Patienten, die mit Abatacept behandelt werden, vor. Arzneimittel, die wie Abatacept auf das Immunsystem wirken, können die Wirksamkeit mancher Immunisierungen schwächen (siehe Abschnitte 4.4 und 4.6).

Klinische Studien, in denen der Einfluss von Abatacept auf die Antikörper-Antwort auf Impfung bei gesunden Probanden bzw. auf die Antikörper-Antwort auf Influenza- oder Pneumokokken-Impfstoff bei Patienten mit Rheumatoider Arthritis (RA) untersucht wurden, legen nahe, dass Abatacept zwar die Effektivität der Immunantwort abschwächen kann, aber die Fähigkeit, eine klinisch signifikante oder positive Immunantwort zu entwickeln, nicht signifikant hemmt.

Abatacept wurde in einer offenen Studie mit RA-Patienten untersucht, die mit dem 23-valenten Pneumokokken-Impfstoff geimpft wurden. Nach der Pneumokokken-Impfung konnten 62 der 112 mit Abatacept behandelten Patienten eine adäquate Immunantwort von mindestens einer 2-fachen Erhöhung des Antikörpertiters auf den Pneumokokken-Polysaccharid-Impfstoff aufbauen.

Abatacept wurde in einer weiteren offenen Studie mit RA-Patienten untersucht, die mit dem saisonalen trivalenten Influenza-Impfstoff geimpft wurden. Nach der Influenza-Impfung konnten 73 der 119 mit Abatacept behandelten Patienten, die vor der Impfung keine Schutz-bietenden Antikörper-Spiegel aufwiesen, eine adäquate Immunantwort von mindestens einer 4-fachen Erhöhung des Antikörpertiters auf den trivalenten Influenza-Impfstoff aufbauen.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft und Frauen im gebärfähigen Alter

Es liegen keine hinreichenden Daten für die Verwendung von Abatacept bei Schwangeren vor. In präklinischen Studien zur embryofetalen Entwicklung wurden bei Dosierungen von bis zum 29-fachen der Humandosis von 10 mg/kg basierend auf der AUC keine unerwünschten Wirkungen beobachtet. In einer Studie zur prä- und postnatalen Entwicklung bei Ratten wurden bei Dosen, die bezogen auf die AUC um das 11-fache höher waren als eine Humandosis von 10 mg/kg, begrenzte Veränderungen der Immunfunktion beobachtet (siehe Abschnitt 5.3).

ORENCIA darf während der Schwangerschaft nicht angewendet werden, es sei denn, dass eine Behandlung mit Abatacept aufgrund des klinischen Zustandes der Frau erforderlich ist. Frauen im gebärfähigen Alter müssen während der Behandlung und bis zu 14 Wochen nach der letzten Abatacept-Dosis zuverlässige Verhütungsmethoden anwenden.

Ein Übertritt über die Plazentaschranke von Abatacept in das Serum des Fötus kann bei Frauen, die während der Schwangerschaft mit Abatacept behandelt wurden, nicht ausgeschlossen werden.

Infolgedessen kann ein erhöhtes Infektionsrisiko für den Säugling bestehen. Die Sicherheit einer Impfung mit Lebendvakzinen ist für den Säugling, der *in utero* mit Abatacept in Kontakt kam, nicht bekannt. Eine Impfung mit Lebendvakzinen der betreffenden Kinder wird bis zu 14 Wochen nach der letzten Behandlung der Mutter mit Abatacept während der Schwangerschaft nicht empfohlen.

Stillzeit

Abatacept wurde in der Muttermilch von Ratten nachgewiesen.

Es ist nicht bekannt, ob Abatacept in die Muttermilch übergeht.

Ein Risiko für das Neugeborene/Kind kann nicht ausgeschlossen werden.

Das Stillen soll während der Behandlung mit ORENCIA und bis zu 14 Wochen nach der letzten Abatacept-Dosis unterbrochen werden.

Fertilität

Es wurden keine Studien zu den potenziellen Auswirkungen von Abatacept auf die menschliche Fertilität durchgeführt.

Bei Ratten zeigte Abatacept keine unerwünschten Wirkungen auf die männliche oder weibliche Fertilität (siehe Abschnitt 5.3).

4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Aufgrund des Wirkmechanismus ist zu erwarten, dass Abatacept keinen oder nur einen vernachlässigbaren Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen hat. Benommenheit und reduzierte Sehschärfe wurden jedoch als häufige bzw. gelegentliche Nebenwirkungen bei Patienten, die mit ORENCIA behandelt wurden, berichtet. Wenn Patienten solche Symptome an sich beobachten, sollten sie die aktive Teilnahme am Straßenverkehr oder das Bedienen von Maschinen vermeiden.

4.8 Nebenwirkungen

Zusammenfassung des Sicherheitsprofils bei Rheumatoider Arthritis

Abatacept wurde in placebokontrollierten klinischen Studien an Patienten mit aktiver Rheumatoider Arthritis untersucht (2.653 Patienten mit Abatacept, 1.485 mit Placebo).

In placebokontrollierten klinischen Studien mit Abatacept wurden bei 49,4 % der mit Abatacept behandelten Patienten und bei 45,8 % der mit Placebo behandelten Patienten unerwünschte Arzneimittelwirkungen (UAWs) gemeldet. Die am häufigsten gemeldeten unerwünschten Arzneimittelwirkungen (≥ 5 %) bei den mit Abatacept behandelten Patienten waren Kopfschmerzen, Übelkeit und Infektionen der oberen Atemwege (einschließlich Sinusitis). Der Anteil der Patienten, die die Behandlung aufgrund von UAWs abbrachen, lag bei 3,0 % der mit Abatacept behandelten Patienten und 2,0 % der mit Placebo behandelten Patienten.

Zusammenfassung des Sicherheitsprofils bei Psoriasis-Arthritis

Abatacept wurde bei Patienten mit aktiver Psoriasis-Arthritis in zwei placebokontrollierten klinischen Studien untersucht (341 Patienten mit Abatacept, 253 Patienten mit Placebo) (siehe Abschnitt 5.1). Während der 24-wöchigen placebokontrollierten Periode der größeren Studie PsA-II war der Anteil der Patienten mit unerwünschten Nebenwirkungen in der Abatacept- und der Placebo-Behandlungsgruppe (15,5 % bzw. 11,4 %) ähnlich. Während der 24-wöchigen placebokontrollierten Periode trat in keiner der Behandlungsgruppen eine der unerwünschten

Nebenwirkungen häufiger auf als $\geq 2\%$. Das Gesamtsicherheitsprofil war zwischen den Studien PsA-I und PsA-II vergleichbar und stimmte mit dem Sicherheitsprofil in der Rheumatoiden Arthritis überein (Tabelle 2).

Tabellarische Auflistung der unerwünschten Arzneimittelwirkungen

In Tabelle 2 werden die unerwünschten Arzneimittelwirkungen, die in klinischen Studien und seit der Markteinführung beobachtet wurden, nach Organsystem und Häufigkeit sortiert und in die folgenden Kategorien eingeteilt, aufgelistet: sehr häufig ($\geq 1/10$); häufig ($\geq 1/100$ bis $< 1/10$); gelegentlich ($\geq 1/1.000$ bis $< 1/100$); selten ($\geq 1/10.000$ bis $< 1/1.000$); sehr selten ($< 1/10.000$). Innerhalb jeder Häufigkeitsgruppe werden die Nebenwirkungen nach abnehmendem Schweregrad angegeben.

Tabelle 2: Unerwünschte Arzneimittelwirkungen

Infektionen und parasitäre Erkrankungen	Sehr häufig	Infektion der oberen Atemwege (einschließlich Tracheitis, Nasopharyngitis und Sinusitis)
	Häufig	Infektion der unteren Atemwege (einschließlich Bronchitis), Harnwegsinfekt, Herpesinfektionen (einschließlich Herpes simplex, oralem Herpes und Herpes zoster), Pneumonie, Influenza
	Gelegentlich	Zahninfektion, Onychomykose, Sepsis, muskuloskeletale Infektionen, Hautabszesse, Pyelonephritis, Rhinitis, Infektion des Ohrs
	Selten	Tuberkulose, Bakteriämie, gastrointestinale Infektion, Beckenentzündung
Gutartige, bösartige und unspezifische Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)	Gelegentlich	Basalzellkarzinom, Papillom der Haut
	Selten	Lymphom, bösartige Neubildung der Lunge, Plattenepithelkarzinom
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	Gelegentlich	Thrombozytopenie, Leukopenie
Erkrankungen des Immunsystems	Gelegentlich	Überempfindlichkeit
Psychiatrische Erkrankungen	Gelegentlich	Depression, Angstgefühl, Schlafstörung (einschließlich Schlaflosigkeit)
Erkrankungen des Nervensystems	Häufig	Kopfschmerzen, Benommenheit
	Gelegentlich	Migräne, Parästhesie

Augenerkrankungen	Gelegentlich	Konjunktivitis, trockene Augen, reduzierte Sehschärfe
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths	Gelegentlich	Vertigo
Herzerkrankungen	Gelegentlich	Herzklopfen, Tachykardie, Bradykardie
Gefäßerkrankungen	Häufig Gelegentlich	Hypertonie, erhöhter Blutdruck Hypotonie, Hitzewallungen, Flush, Vaskulitis, erniedrigter Blutdruck
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	Häufig Gelegentlich	Husten Chronisch-obstruktive Lungenerkrankung verschlimmert, Bronchospasmus, Giemen, Dyspnoe, Engegefühl in der Kehle
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Häufig Gelegentlich	Abdominalschmerzen, Diarrhöe, Übelkeit, Dyspepsie, Geschwürbildung im Mundbereich, aphthöse Stomatitis, Erbrechen Gastritis
Leber- und Gallenerkrankungen	Häufig	Leberfunktionsstörung (einschließlich erhöhter Transaminasen)
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	Häufig Gelegentlich	Hautausschlag (einschließlich Dermatitis) Erhöhte Neigung zu Blutergüssen, trockene Haut, Alopezie, Pruritus, Urtikaria, Psoriasis, Akne, Erythem, Hyperhidrosis
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	Gelegentlich	Arthralgie, Schmerzen in den Gliedmaßen
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse	Gelegentlich	Amenorrhoe, Menorrhagie
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Häufig Gelegentlich	Fatigue, Asthenie Grippeähnliche Beschwerden, Gewichtszunahme

Beschreibung ausgewählter unerwünschter Arzneimittelwirkungen

Infektionen

In den placebokontrollierten klinischen Studien mit Abatacept wurden bei 22,7 % der mit Abatacept behandelten Patienten und bei 20,5 % der mit Placebo behandelten Patienten Infektionen gemeldet, die zumindest in einem möglichen Zusammenhang mit der Behandlung stehen.

Schwerwiegende Infektionen, die zumindest in einem möglichen Zusammenhang mit der Behandlung stehen, wurden bei 1,5 % der mit Abatacept behandelten Patienten und bei 1,1 % der mit Placebo behandelten Patienten gemeldet. Die Arten der schwerwiegenden Infektionen waren bei den mit Abatacept behandelten Patienten und den mit Placebo behandelten Patienten ähnlich (siehe Abschnitt 4.4).

Die Inzidenzrate (95 % CI) für schwerwiegende Infektionen war 3,0 (2,3; 3,8) pro 100 Patientenjahren bei den mit Abatacept behandelten Patienten und 2,3 (1,5; 3,3) pro 100 Patientenjahren bei den mit Placebo behandelten Patienten in den Doppelblindstudien.

In der kumulativen Periode der klinischen Studien bei insgesamt 7.044 Patienten, die mit Abatacept behandelt wurden, lag die Inzidenz von schwerwiegenden Infektionen in 20.510 Patientenjahren bei 2,4 pro 100 Patientenjahren. Die auf das Jahr umgerechnete Inzidenz blieb stabil.

Malignitäten

Malignome wurden in placebokontrollierten klinischen Studien in 1,2 % (31/2.653) der mit Abatacept behandelten Patienten und bei 0,9 % (14/1.485) der mit Placebo behandelten Patienten berichtet. Die Inzidenzrate für Malignitäten betrug 1,3 (0,9; 1,9) pro 100 Patientenjahren für die mit Abatacept behandelten Patienten und 1,1 (0,6; 1,9) pro 100 Patientenjahren für die mit Placebo behandelten Patienten.

In der kumulativen Periode der klinischen Studien bei insgesamt 7.044 Patienten, die mit Abatacept behandelt wurden, lag die Inzidenz von Malignomen in 21.011 Patientenjahren (von denen über 1.000 mit Abatacept über 5 Jahre behandelt wurden) bei 1,2 (1,1; 1,4) pro 100 Patientenjahren und die auf das Jahr umgerechneten Inzidenzraten blieben stabil.

Die am häufigsten berichtete Malignität in den Placebo kontrollierten Studien war nicht-Melanom-Hautkrebs mit 0,6 (0,3; 1,0) pro 100 Patientenjahren für die mit Abatacept behandelten Patienten, 0,4 (0,1; 0,9) pro 100 Patientenjahren für die mit Placebo behandelten Patienten und 0,5 (0,4; 0,6) in der kumulativen Periode.

Der am häufigsten berichtete solide Tumor in den Placebo kontrollierten Studien war Lungenkrebs mit 0,17 (0,05; 0,43) pro 100 Patientenjahren für die mit Abatacept behandelten Patienten, 0 für die mit Placebo behandelten Patienten und 0,12 (0,08; 0,17) pro 100 Patientenjahren in der kumulativen Periode. Der häufigste bösartige hämatologische Tumor war das Lymphom mit 0,04 (0; 0,24) pro 100 Patientenjahren für die mit Abatacept behandelten Patienten, 0 für die mit Placebo behandelten Patienten und 0,06 (0,03; 0,1) pro 100 Patientenjahren in der kumulativen Periode.

Infusionsbedingte Reaktionen

Akute infusionsbedingte Ereignisse (Ereignisse, die innerhalb 1 Stunde nach Infusionsbeginn auftreten) waren in sieben gepoolten intravenösen Studien (für die Studien II, III, IV und V siehe Abschnitt 5.1) häufiger bei den mit Abatacept behandelten Patienten als bei den mit Placebo behandelten Patienten (5,2 % bei Abatacept, 3,7 % bei Placebo). Das am häufigsten mit Abatacept berichtete Ereignis (1-2 %) war Benommenheit.

Zu den akuten infusionsbedingten Ereignissen, die bei > 0,1 % bis ≤ 1 % der mit Abatacept behandelten Patienten auftraten, zählten kardiopulmonale Symptome wie Hypotonie, verringerter Blutdruck, Tachykardie, Bronchospasmus und Dyspnoe; weitere Symptome waren unter anderem Myalgie, Übelkeit, Erythem, Flushing, Urtikaria, Überempfindlichkeit, Juckreiz, Engegefühl in der Kehle, Brustkorbbeschwerden, Schüttelfrost, Extravasat an der Infusionsstelle, Schmerzen an der

Infusionsstelle, Schwellung an der Infusionsstelle, Reaktion im Zusammenhang mit einer Infusion und Hautausschlag. Die meisten dieser Reaktionen waren leicht bis mittelschwer.

Anaphylaxie trat während der doppelblinden und der kumulativen Periode selten auf. Überempfindlichkeit wurde gelegentlich berichtet. Andere Reaktionen, die möglicherweise in Zusammenhang mit einer Überempfindlichkeit gegenüber dem Arzneimittel stehen, wie Hypotonie, Urtikaria und Dyspnoe, die innerhalb von 24 Stunden nach einer ORENCIA-Infusion auftraten, kamen gelegentlich vor.

Zum Studienabbruch aufgrund einer akuten infusionsbedingten Reaktion kam es bei 0,3 % der Patienten, die Abatacept erhielten, und bei 0,1 % der mit Placebo behandelten Patienten.

Unerwünschte Arzneimittelwirkungen (UAWs) bei Patienten mit chronisch-obstruktiver Lungenerkrankung (COPD)

In Studie IV wurden 37 Patienten mit COPD intravenös mit Abatacept und 17 Patienten mit Placebo behandelt. Bei den COPD-Patienten, die intravenös mit Abatacept behandelt wurden, entwickelten sich häufiger unerwünschte Arzneimittelwirkungen als bei denen, die mit Placebo behandelt wurden (51,4 % im Vergleich zu 47,1 %). Zu Erkrankungen der Atemwege kam es häufiger bei mit Abatacept behandelten Patienten als bei Patienten, die mit Placebo behandelt wurden (10,8 % im Vergleich zu 5,9 %); dazu zählten eine Verschlimmerung der COPD und Dyspnoe. Der Anteil der COPD-Patienten, bei denen sich eine schwerwiegende unerwünschte Arzneimittelwirkung entwickelte, war höher bei den mit Abatacept behandelten Patienten als bei denen, die Placebo erhielten (5,4 % im Vergleich zu 0 %). Dazu zählten eine Verschlimmerung der COPD (1 von 37 Patienten [2,7 %]) und Bronchitis (1 von 37 Patienten [2,7 %]).

Autoimmunprozesse

Die Abatacept-Therapie führte im Vergleich zu Placebo nicht zu einer erhöhten Bildung von Autoantikörpern, d.h. antinukleären und Anti-dsDNA-Antikörpern.

Die Inzidenz von Autoimmunerkrankungen in mit Abatacept behandelten Patienten war während der doppelblinden Phase 8,8 (7,6; 10,1) pro 100 Patientenjahre Exposition und 9,6 (7,9; 11,5) pro 100 Patientenjahre Exposition in den mit Placebo behandelten Patienten. Die Inzidenz in mit Abatacept behandelten Patienten war 3,8 pro 100 Patientenjahre in der kumulativen Periode. Die am häufigsten berichteten Autoimmunerkrankungen abgesehen von der untersuchten Indikation während der kumulativen Periode waren Psoriasis, rheumatoide Knötchen und Sjögren-Syndrom.

Immunogenität

Die Bestimmung von Antikörpern gegen das Abatacept-Molekül wurde mit Hilfe von ELISA-Tests bei 3.985 Patienten mit Rheumatoider Arthritis durchgeführt, die bis zu 8 Jahre lang mit Abatacept behandelt wurden. Einhundertsiebenundachtzig von 3.877 (4,8 %) Patienten entwickelten während der Behandlung Anti-Abatacept Antikörper. Bei Patienten, die nach Absetzen von Abatacept (> 42 Tage nach der letzten Dosis) auf Anti-Abatacept Antikörper getestet wurden, waren 103 von 1.888 (5,5 %) seropositiv.

Proben mit nachgewiesener Bindungsaktivität an CTLA-4 wurden auf neutralisierende Antikörper untersucht. Bei zweiundzwanzig von 48 auswertbaren Patienten zeigte sich signifikante neutralisierende Aktivität. Die potenzielle klinische Bedeutung der Bildung von neutralisierenden Antikörpern ist nicht bekannt.

Insgesamt gab es keine offensichtliche Korrelation zwischen der Entwicklung von Antikörpern und dem klinischen Ansprechen oder unerwünschten Ereignissen. Allerdings war die Anzahl der Patienten, die Antikörper entwickelten, zu begrenzt für eine abschließende Bewertung. Da Untersuchungen der Immunogenität produktspezifisch sind, sind Vergleiche von Antikörper-Raten mit denen von anderen Produkten nicht aussagekräftig.

Sicherheitshinweis in Bezug auf die pharmakologische Klasse

Abatacept ist der erste selektive Costimulationsmodulator. Informationen zur relativen Sicherheit in einer klinischen Studie im Vergleich zu Infliximab sind in Abschnitt 5.1 zusammengefasst.

Kinder und Jugendliche

Abatacept wurde bei Patienten mit pJIA in zwei klinischen Studien (pJIA SC-Studie und pJIA IV-Studie) untersucht. Die pJIA SC-Studie umfasste 46 Patienten in der Kohorte im Alter von 2 bis 5 Jahren und 173 Patienten in der Kohorte im Alter von 6 bis 17 Jahren. Die pJIA IV-Studie umfasste 190 Patienten in der Kohorte im Alter von 6 bis 17 Jahren. Während der initialen 4-monatigen Open-Label Behandlungsperiode war das gesamte Sicherheitsprofil bei diesen 409 pJIA-Patienten ähnlich dem in der RA-Population, mit den folgenden Ausnahmen bei den pJIA-Patienten:

- Häufige Nebenwirkungen: Pyrexie
- Gelegentliche Nebenwirkungen: Hämaturie, Otitis (Media und Externa).

Beschreibung ausgewählter unerwünschter Arzneimittelwirkungen

Infektionen

Infektionen waren die am häufigsten berichteten Nebenwirkungen bei Patienten mit pJIA. Die Arten von Infektionen entsprachen denen, die im Allgemeinen bei ambulanten pädiatrischen Patienten beobachtet wurden. Während der initialen 4-monatigen Behandlungsperiode mit intravenös und subkutan angewendetem Abatacept bei 409 Patienten mit pJIA waren die häufigsten Nebenwirkungen Nasopharyngitis (3,7 % Patienten) und Infektionen der oberen Atemwege (2,9 % Patienten). Zwei schwerwiegende Infektionen (Varizellen und Sepsis) wurden während der 4-monatigen initialen Behandlung mit Abatacept berichtet.

Infusionsbedingte Reaktionen

Von 190 Patienten mit pJIA, die intravenös mit ORENCIA behandelt wurden, brach ein Patient (0,5 %) die Therapie ab, auf Grund von nicht aufeinander folgenden Infusionsreaktionen, nämlich Bronchospasmus und Urtikaria. Während der Phasen A, B, und C traten akute, infusionsbedingte Reaktionen mit einer Häufigkeit von 4 %, 2 % bzw. 4 % auf und entsprachen den Arten von Reaktionen, die bei Erwachsenen berichtet wurden.

Immunogenität

Antikörper, die gegen das gesamte Abatacept-Molekül oder das CTLA-4 Segment gerichtet waren, wurden durch ELISA-Assays bei Patienten mit pJIA nach wiederholter Behandlung mit intravenös angewendetem ORENCIA bestimmt. Der Anteil der Seropositivität bei Patienten, die eine Therapie mit Abatacept erhielten war 0,5 % (1/189) während Phase A; 13,0 % (7/54) während Phase B und 12,8 % (19/148) während Phase C. Für Patienten in Phase B, die in die Placebo-Gruppe randomisiert wurden (und daher bis zu 6 Monate nicht therapiert wurden) betrug der Anteil der Seropositivität 40,7 % (22/54). Im Allgemeinen gab es vorübergehend Anti-Abatacept Antikörper mit niedrigem Titer. Das Fehlen von gleichzeitig verabreichtem Methotrexat (MTX) schien nicht mit einem höheren Anteil der Seropositivität bei den Placebo-Empfängern in Phase B assoziiert zu sein. Das Vorhandensein von Antikörpern war weder mit unerwünschten Reaktionen oder Infusionsreaktionen, noch der Änderung der Wirksamkeit oder der Serumkonzentration von Abatacept assoziiert. Von den 54 Patienten, bei denen ORENCIA während der doppelblinden Phase bis zu 6 Monaten nicht angewendet wurde, zeigte keiner eine Infusionsreaktion nach Wiederaufnahme der ORENCIA Behandlung.

Langzeit Extensionsphase

Während der Extensionsphase der pJIA-Studien (20 Monate in der pJIA-SC Studie und 5 Jahre in der pJIA-IV-Studie) war das Sicherheitsprofil bei den pJIA-Patienten im Alter von 6 bis 17 Jahren mit dem bei erwachsenen Patienten vergleichbar. Bei einem Patienten wurde während der Extensionsphase der pJIA IV-Studie Multiple Sklerose diagnostiziert. Eine schwerwiegende

Nebenwirkung einer Infektion (Extremitätenabszess) wurde in der Altersgruppe der 2- bis 5-Jährigen während der 20-monatigen Extensionsphase der pJIA SC-Studie berichtet.

Langzeitdaten zur Sicherheit in der Altersgruppe der 2 bis 5-Jährigen mit pJIA waren begrenzt, doch die vorhandenen Erkenntnisse zeigten keine neuen Sicherheitsbedenken bei dieser jüngeren pädiatrischen Population. Während des 24-monatigen kumulativen Phase der pJIA SC-Studie (4-monatige Kurzzeitphase plus 20-monatiger Extensionsphase) wurde in der Altersgruppe der 2- bis 5-Jährigen (87,0 %) eine höhere Infektionsrate gemeldet als in der Altersgruppe der 6- bis 17-Jährigen (68,2 %). Dies ist vor allem auf nicht schwerwiegende Infektionen der oberen Atemwege in der Altersgruppe der 2 bis 5-Jährigen zurückzuführen.

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung über das in [Anhang V](#) aufgeführte nationale Meldesystem anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

Dosierungen von bis zu 50 mg/kg wurden ohne eine offensichtliche toxische Wirkung angewendet. Im Fall einer Überdosierung wird empfohlen, den Patienten auf Zeichen oder Symptome von Nebenwirkungen zu überwachen und eine geeignete symptomatische Therapie einzuleiten.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Immunsuppressiva, selektive Immunsuppressiva, ATC-Code: L04AA24

Abatacept ist ein Fusionsprotein aus der extrazellulären Domäne des humanen zytotoxischen T-Lymphozyten-Antigens-4 (CTLA-4) gebunden an einen modifizierten Fc-Teil des humanen Immunglobulins G1 (IgG1). Abatacept wird durch rekombinante DNA-Technologie aus Ovarialzellen des Chinesischen Hamsters gewonnen.

Wirkmechanismus

Abatacept moduliert selektiv ein wichtiges costimulatorisches Signal, das für die volle Aktivierung der CD28 exprimierenden T-Lymphozyten benötigt wird. Für die volle Aktivierung von T-Lymphozyten braucht es zwei Signale, die von antigenpräsentierenden Zellen ausgegeben werden: Das Erkennen eines spezifischen Antigens durch einen T-Zell-Rezeptor (Signal 1) und ein zweites, das costimulatorische Signal. Ein wichtiger costimulatorischer Signalweg beinhaltet die Bindung von CD80- und CD86-Molekülen auf der Oberfläche der antigenpräsentierenden Zellen an den CD28-Rezeptor auf den T-Lymphozyten (Signal 2). Abatacept hemmt diesen costimulatorischen Signalweg selektiv, indem es spezifisch an CD80 und CD86 bindet. Studien haben gezeigt, dass Abatacept die Antwort von naiven T-Lymphozyten stärker beeinträchtigt als die von T-Gedächtniszellen.

Im Rahmen von *in-vitro*-Studien und Tierversuchen wurde nachgewiesen, dass Abatacept die T-Lymphozyten-abhängige Immunantwort und Entzündung moduliert. *In vitro* schwächt Abatacept die Aktivierung von humanen T-Lymphozyten, messbar als verminderte Proliferation und Zytokin-Produktion. Abatacept verringert die antigenspezifische Produktion von TNF α , Interferon- γ und Interleukin-2 durch T-Lymphozyten.

Pharmakodynamische Wirkungen

Unter Abatacept kam es zu einer dosisabhängigen Reduktion der Serumspiegel von löslichem Interleukin-2-Rezeptor (einem Marker für die T-Lymphozyten-Aktivierung), von Serum-Interleukin-6 (einem Produkt von aktivierten synovialen Makrophagen und fibroblastenähnlichen Synoviozyten bei der Rheumatoiden Arthritis), von Rheumafaktor (einem durch Plasmazellen gebildeten Autoantikörper) und von C-reaktivem Protein (einem akute-Phase-Reaktanten bei Entzündungen). Darüber hinaus verringerten sich die Serumspiegel von Matrixmetalloproteinase-3, die Knorpelabbau und Gewebeveränderungen verursacht. Ebenfalls wurden verringerte Serumspiegel von TNF α beobachtet.

Klinische Wirksamkeit und Sicherheit bei Erwachsenen mit Rheumatoider Arthritis

Die Wirksamkeit und Sicherheit von intravenös angewendetem Abatacept wurde in randomisierten, doppelblinden, placebokontrollierten klinischen Studien mit erwachsenen Patienten mit aktiver Rheumatoider Arthritis untersucht, die gemäß den Kriterien des American College of Rheumatology (ACR) diagnostiziert worden war. In den Studien I, II, III, V und VI mussten die Patienten bei der Randomisierung mindestens 12 druckschmerzhaft und 10 geschwollene Gelenke aufweisen. Bei Studie IV war keine bestimmte Anzahl an druckschmerzhaften oder geschwollenen Gelenken vorgegeben.

In den Studien I, II und V wurden die Wirksamkeit und Sicherheit von Abatacept im Vergleich zu Placebo bei Patienten beurteilt, die auf Methotrexat unzureichend ansprachen und weiterhin ihre stabile Dosis Methotrexat erhielten. In Studie V wurden zusätzlich die Sicherheit und die Wirksamkeit von Abatacept oder Infliximab im Vergleich zu Placebo untersucht. In Studie III wurden die Sicherheit und die Wirksamkeit von Abatacept bei Patienten beurteilt, die unzureichend auf einen TNF-Antagonisten ansprachen, wobei der TNF-Antagonist vor der Randomisierung abgesetzt wurde; andere DMARDs waren zugelassen. In Studie IV wurde in erster Linie die Sicherheit bei Patienten mit aktiver Rheumatoider Arthritis beurteilt, bei denen trotz einer aktuellen Behandlung mit DMARDs und/oder Biologika eine zusätzliche Intervention erforderlich war; alle zum Zeitpunkt des Studieneintritts angewendeten DMARDs/Biologika wurden weiterhin gegeben. In Studie VI wurde die Wirksamkeit und Sicherheit von Abatacept an Methotrexat-naiven, Rheumafaktor (RF)- und/oder antizyklischen Citrullin-Peptid 2 (Anti-CCP2)-positiven Patienten untersucht. Diese Patienten hatten eine frühzeitige, erosive Rheumatoide Arthritis (≤ 2 Jahre Krankheitsdauer) und erhielten randomisiert Abatacept und Methotrexat oder Methotrexat und Placebo. In Studie SC-II wurden die relative Wirksamkeit und Sicherheit von Abatacept und Adalimumab untersucht, die beide subkutan verabreicht wurden, ohne intravenöse Aufsättigungsdosis (Loading-Dose) und mit MTX als Begleitmedikation bei Patienten mit mäßiger bis schwerer aktiver Rheumatoider Arthritis und einem nicht ausreichendem Ansprechen auf eine vorangegangene Behandlung mit MTX. In Studie SC-III wurde Abatacept subkutan in Kombination mit Methotrexat (MTX) oder als Abatacept-Monotherapie untersucht und mit einer MTX-Monotherapie im Hinblick auf die Induktion der Remission nach 12-monatiger Therapie und die mögliche Erhaltung einer medikationsfreien Remission nach dem vollständigen Absetzen der Arzneimittel verglichen. Bei den Patienten handelte es sich um erwachsene MTX-naive Patienten mit hochaktiver, früher Rheumatoider Arthritis (mittlerer DAS28-CRP von 5,4, mittlere Symptombdauer weniger als 6,7 Monate) und schlechten Prognosefaktoren für eine schnell fortschreitende Erkrankung (z.B. Antikörper gegen citrullinierte Proteine [ACPA+], gemessen durch den Anti-CCP2-Assay, und/oder RF+ und Gelenkerosionen zu Studienbeginn).

Die Patienten der Studie I erhielten randomisiert 12 Monate lang entweder 2 mg/kg Abatacept oder 10 mg/kg Abatacept, oder Placebo. Die Patienten der Studien II, III, IV und VI erhielten randomisiert über 12 Monate (Studien II, IV und VI) oder 6 Monate (Studie III) eine feste Dosis von etwa 10 mg/kg Abatacept, oder Placebo. Die Abatacept-Dosis betrug 500 mg bei Patienten mit einem Körpergewicht unter 60 kg, 750 mg bei Patienten mit einem Körpergewicht von 60 bis 100 kg, und 1.000 mg bei Patienten mit einem Körpergewicht über 100 kg. Die Patienten der Studie V erhielten 6 Monate lang randomisiert entweder genau diese stabile Dosis Abatacept oder 3 mg/kg Infliximab, oder Placebo. Studie V wurde nur mit der Abatacept- und der Infliximab-Gruppe noch 6 Monate lang weitergeführt.

In den Studien I, II, III, IV, V, VI, SC-II und SC-III wurden 339, 638, 389, 1.441, 431, 509, 646 und 351 erwachsene Patienten untersucht.

Klinisches Ansprechen

ACR-Response

Der prozentuale Anteil der mit Abatacept behandelten Patienten, die eine ACR20-, ACR50- oder ACR70-Response in Studie II (Patienten mit unzureichendem Ansprechen auf Methotrexat), Studie III (Patienten mit unzureichendem Ansprechen auf TNF-Antagonisten), und Studie VI (Methotrexat-naive Patienten) erreichten, ist in Tabelle 3 dargestellt.

Bei den mit Abatacept behandelten Patienten wurde in den Studien II und III nach der ersten Dosis (Tag 15) eine statistisch signifikante Verbesserung der ACR20-Response im Vergleich zu Placebo beobachtet und diese Verbesserung blieb über den Verlauf der Studien hinweg signifikant. In Studie VI wurde nach 29 Tagen eine statistisch signifikante Verbesserung der ACR20-Response bei mit Abatacept und Methotrexat behandelten Patienten gegenüber mit Methotrexat und Placebo behandelten Patienten beobachtet und während der Studiendauer beibehalten. In Studie II entwickelten 43 % der Patienten, bei denen nach 6 Monaten keine ACR20-Response erreicht worden war, nach 12 Monaten eine ACR20-Response.

Tabelle 3: Klinische Ansprechraten in kontrollierten Studien

	Prozent Patienten					
	MTX-Naiv		Unzureichendes Ansprechen auf MTX		Unzureichendes Ansprechen auf einen TNF-Antagonisten	
	Studie VI		Studie II		Studie III	
Ansprechraten	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						
Tag 15	24 %	18 %	23 %*	14 %	18 %**	5 %
Monat 3	64 %††	53 %	62 %***	37 %	46 %***	18 %
Monat 6	75 %†	62 %	68 %***	40 %	50 %***	20 %
Monat 12	76 %‡	62 %	73 %***	40 %	NA ^d	NA ^d
ACR 50						
Monat 3	40 %‡	23 %	32 %***	8 %	18 %**	6 %
Monat 6	53 %‡	38 %	40 %***	17 %	20 %***	4 %
Monat 12	57 %‡	42 %	48 %***	18 %	NA ^d	NA ^d
ACR 70						
Monat 3	19 %†	10 %	13 %***	3 %	6 %††	1 %
Monat 6	32 %†	20 %	20 %***	7 %	10 %**	2 %
Monat 12	43 %‡	27 %	29 %***	6 %	NA ^d	NA ^d

Prozent Patienten						
	MTX-Naiv		Unzureichendes Ansprechen auf MTX		Unzureichendes Ansprechen auf einen TNF-Antagonisten	
	Studie VI		Studie II		Studie III	
Ansprechrate	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
Bedeutsames klinisches Ansprechen^c	27 % [‡]	12 %	14 % ^{***}	2 %	NA ^d	NA ^d
DAS28-CRP Remission^e						
Monat 6	28 % [‡]	15 %	NA	NA	NA	NA
Monat 12	41 % [‡]	23 %	NA	NA	NA	NA

* p < 0,05, Abatacept vs. Placebo.

** p < 0,01, Abatacept vs. Placebo.

*** p < 0,001, Abatacept vs. Placebo.

† p < 0,01, Abatacept und MTX vs. MTX und Placebo

‡ p < 0,001, Abatacept und MTX vs. MTX und Placebo

†† p < 0,05, Abatacept und MTX vs. MTX und Placebo

^a Feste Dosis von etwa 10 mg/kg (siehe Abschnitt 4.2).

^b Zu den begleitend angewendeten DMARDs/Biologika zählten eines oder mehrere der Folgenden: Methotrexat, Chloroquin/Hydroxychloroquin, Sulfasalazin, Leflunomid, Azathioprin, Gold und Anakinra.

^c Bedeutsames klinisches Ansprechen ist definiert als Erreichen einer ACR₇₀-Response über einen kontinuierlichen Zeitraum von 6 Monaten.

^d Nach 6 Monaten erhielten die Patienten die Gelegenheit, an einer offenen Studie teilzunehmen.

^e DAS28-CRP Remission ist definiert als ein DAS28-CRP Score < 2,6

In der offenen Fortsetzung der Studien I, II, III und VI wurde eine dauerhafte und anhaltende ACR20-, ACR50- und ACR70-Response über 7 Jahre, 5 Jahre, 5 Jahre bzw. 2 Jahre der Abatacept-Therapie beobachtet. In Studie I hatten nach 7 Jahren 43 Patienten eine ACR-Response mit 72 % ACR20-, 58 % ACR50- und 44 % ACR70-Response. In Studie II wurde eine ACR-Response nach 5 Jahren bei 270 Patienten ermittelt, mit 84 % ACR20-, 61 % ACR50- und 40 % ACR70-Response. In Studie III wurde eine ACR-Response nach 5 Jahren bei 91 Patienten ermittelt, mit 74 % ACR20-, 51 % ACR50- und 23 % ACR70-Response. In Studie VI wurde eine ACR-Response nach 2 Jahren bei 232 Patienten erreicht mit 85 % ACR20-, 74 % ACR50- und 54 % ACR70-Response.

Bei anderen klinischen Kriterien zur Beurteilung der Krankheitsaktivität der Rheumatoiden Arthritis, die nicht in den ACR-Kriterien enthalten sind, z. B. Morgensteifigkeit wurden größere Verbesserungen mit Abatacept als mit Placebo beobachtet.

DAS28-Response

Die Krankheitsaktivität wurde außerdem mit dem Disease Activity Score 28 beurteilt. In den Studien II, III, V und VI wurde eine signifikante Verbesserung des DAS28 im Vergleich zu Placebo oder der Vergleichssubstanz beobachtet.

In Studie VI, in welche ausschließlich Erwachsene eingeschlossen worden sind, erreichte ein signifikant höherer Anteil der Patienten in der Abatacept und Methotrexat Gruppe (41 %) eine DAS28 (CRP)-definierte Remission (Score < 2,6) gegenüber der Methotrexat und Placebo Gruppe (23 %) nach Jahr 1. Das Ansprechen nach Jahr 1 in der Abatacept Gruppe wurde in Jahr 2 beibehalten.

Patienten, die nach 2 Jahren eine Remission erreichten (DAS28 BSG < 2,6) und die mindestens ein Jahr mit Abatacept in Studie VI behandelt wurden, waren für die Teilnahme an einer Substudie geeignet. In der Substudie wurden 108 Patienten im Verhältnis 1:1 randomisiert und doppelblind

entweder mit in etwa 10 mg/kg (ABA 10) oder 5 mg/kg (ABA 5) behandelt. Nach einem Jahr Behandlung wurde die Remissionserhaltung anhand von Krankheitsschüben beurteilt. Die Zeit bis zu einem und der Anteil der Patienten mit einem Krankheitsschub waren in beiden Gruppen vergleichbar.

Studie V: Abatacept oder Infliximab versus Placebo

Eine randomisierte, doppelblinde Studie wurde durchgeführt, um die Sicherheit und Wirksamkeit von Abatacept oder Infliximab im Vergleich zu Placebo bei Patienten mit unzureichendem Ansprechen auf Methotrexat zu beurteilen (Studie V). Der primäre Zielparameter war die mittlere Veränderung der Krankheitsaktivität bei den mit Abatacept behandelten Patienten im Vergleich zu den mit Placebo behandelten Patienten nach 6 Monaten, mit einer anschließenden doppelblinden Beurteilung der Sicherheit und Wirksamkeit von Abatacept und Infliximab nach 12 Monaten. Im placebokontrollierten Teil der Studie wurde nach sechs Monaten eine größere Verbesserung ($p < 0,001$) im DAS28 mit Abatacept und mit Infliximab als mit Placebo festgestellt; die Ergebnisse der Abatacept- und der Infliximab-Gruppe waren vergleichbar. Die ACR-Response-Raten in Studie V waren konsistent mit dem DAS28-Index. Eine weitere Verbesserung wurde nach 12 Monaten mit Abatacept beobachtet. Nach 6 Monaten waren bei 48,1 % (75) der Patienten in der Abatacept-Gruppe, bei 52,1 % (86) in der Infliximab-Gruppe und bei 51,8 % (57) in der Placebo-Gruppe Infektionen als Nebenwirkungen aufgetreten. Die Häufigkeit von schwerwiegenden Infektionen betrug 1,3 % (2) in der Abatacept-Gruppe, 4,2 % (7) in der Infliximab-Gruppe und 2,7 % (3) in der Placebo-Gruppe. Nach 12 Monaten lag die Rate der Infektionen bei 59,6 % (93) in der Abatacept-Gruppe und bei 68,5 % (113) in der Infliximab-Gruppe und die Rate der schwerwiegenden Infektionen bei 1,9 % (3) in der Abatacept-Gruppe und 8,5 % (14) in der Infliximab-Gruppe. Die offene Phase der Studie ermöglichte eine Beurteilung der Fähigkeit von Abatacept, die Wirksamkeit beizubehalten bei Patienten, die ursprünglich auf Abatacept randomisiert wurden und der Wirksamkeit bei denjenigen Patienten, die nach einer Behandlung mit Infliximab auf Abatacept umgestellt wurden. Die Verringerung vom Ausgangswert beim mittleren DAS28 Score bei Tag 365 (-3,06) wurde bis Tag 729 (-3,34) bei den Patienten beibehalten, die mit Abatacept weiterbehandelt wurden. Bei den Patienten, die zuerst Infliximab erhielten und dann auf Abatacept umgestellt wurden, war die Verringerung im mittleren DAS28 Score vom Ausgangswert 3,29 bei Tag 729 und 2,48 bei Tag 365.

Studie SC-II: Abatacept versus Adalimumab

Eine randomisierte, einfach verblindete (Prüfärzt) Nicht-Unterlegenheitsstudie wurde durchgeführt, um die Sicherheit und Wirksamkeit von 1-mal wöchentlich subkutan (SC) verabreichtem Abatacept - ohne intravenöse (IV) Aufsättigungsdosis (Loading-Dose) - mit einer alle zwei Wochen subkutan verabreichtem Adalimumab-Gabe zu vergleichen, jeweils mit MTX als Begleitmedikation, bei Patienten mit einem nicht ausreichendem Ansprechen auf eine vorangegangene Behandlung mit MTX (Studie SC-II). Der primäre Endpunkt zeigte die Nicht-Unterlegenheit (vordefinierte Grenze von 12 %) der ACR20-Response nach 12 Monaten Behandlung, 64,8 % (206/318) für die Abatacept SC-Gruppe und 63,4 % (208/328) für die Adalimumab SC-Gruppe; der Unterschied zwischen den Studienarmen der Behandlungen betrug 1,8 % [95 % Konfidenzintervall (confidence interval, CI): -5,6; 9,2]. Die Ansprechraten waren über die gesamten 24-Monate vergleichbar. Die entsprechenden Werte für den ACR 20 nach 24 Monaten Behandlung betragen 59,7 % (190/318) für die Abatacept SC-Gruppe und 60,1 % (197/328) für die Adalimumab SC-Gruppe. Die entsprechenden Werte für ACR 50 und ACR 70 nach 12 Monaten und 24 Monaten waren konsistent und für Abatacept und Adalimumab vergleichbar. Die angepassten mittleren Änderungen (Standardfehler, engl. standard error; SE) vom DAS28-CRP Ausgangswert waren nach 24 Monaten -2,35 (SE 0,08) [95 % CI: -2,51; -2,19] und -2,33 (SE 0,08) [95 % CI: -2,50; -2,17] in der Abatacept SC-Gruppe und in der Adalimumab SC-Gruppe, mit vergleichbarer Veränderung über die Zeit. Nach 24 Monaten, erreichten 50,6 % (127/251) [95 % CI: 44,4; 56,8] der Patienten in der Abatacept-Gruppe und 53,3 % (130/244) [95 % CI: 47,0; 59,5] der Patienten in der Adalimumab-Gruppe einen DAS 28 < 2,6. Die Verbesserung vom Ausgangswert, gemessen anhand der Ergebnisse des HAQ-DI (Health Assessment Questionnaire Disability Index) nach 24 Monaten und über die Zeit war vergleichbar zwischen Abatacept SC und Adalimumab SC.

Die Beurteilung von Sicherheit und strukturellen Schäden wurde nach einem und nach zwei Jahren vorgenommen. Das Gesamt-Sicherheitsprofil in Hinblick auf unerwünschte Ereignisse war über den Zeitraum von 24 Monaten in beiden Gruppen vergleichbar. Nach 24 Monaten wurde von

unerwünschten Arzneimittelwirkungen bei 41,5 % (132/318) der mit Abatacept behandelten Patienten und bei 50 % (164/328) der mit Adalimumab behandelten Patienten berichtet. Schwerwiegende unerwünschte Arzneimittelwirkungen wurden von 3,5 % (11/318) und 6,1 % (20/328) der jeweiligen Gruppe gemeldet. 20,8 % (66/318) der Abatacept-Patienten und 25,3 % (83/328) der Adalimumab-Patienten haben die Studie vor Monat 24 beendet.

In der Studie SC-II wurde in 3,8 % (12/318) der wöchentlich mit Abatacept SC behandelten Patienten von schwerwiegenden Infektionen berichtet, wovon keine zum Abbruch der Studie führte, und bei 5,8 % (19/328) der Patienten, die alle zwei Wochen mit Adalimumab behandelt wurden, was in 9 Fällen zum Abbruch der Studie während der 24-Monats-Periode führte.

Die Häufigkeit des Auftretens von Reaktionen an der Injektionsstelle betrug 3,8 % (12/318) und 9,1 % (30/328) nach 12 Monaten ($p = 0.006$) und 4,1 % (13/318) und 10,4 % (34/328) nach 24 Monaten jeweils für Abatacept SC und Adalimumab SC. Über den Studien-Zeitraum von zwei Jahren berichteten 3,8 % (12/318) und 1,5 % (5/328) von den jeweils mit Abatacept SC und Adalimumab SC behandelten Patienten von leichten bis mäßig schweren Autoimmunerkrankungen (z. B. Psoriasis, Raynaud Syndrom, Erythema nodosum).

Studie SC-III: Induktion der Remission in Methotrexat-naiven RA-Patienten

Eine randomisierte und doppelblinde Studie untersuchte Abatacept SC in Kombination mit Methotrexat (Abatacept + MTX), Abatacept SC-Monotherapie oder Methotrexat-Monotherapie (MTX-Gruppe) im Hinblick auf die Induktion der Remission nach 12-monatiger Therapie und die Erhaltung einer medikationsfreien Remission nach dem vollständigen Absetzen der Arzneimittel, in erwachsenen MTX-naiven Patienten mit hochaktiver, früher Rheumatoider Arthritis und schlechten Prognosefaktoren. Das vollständige Absetzen der Arzneimittel hatte in der Mehrheit der Patienten in allen drei Behandlungsarmen (Abatacept mit Methotrexat, Abatacept allein oder Methotrexat allein) einen Verlust der Remission zur Folge (Wiederauftreten der Krankheitsaktivität) (Tabelle 4).

Tabelle 4: Remissionsraten am Ende der medikamentösen Behandlung und in Phasen nach Absetzen der Medikation in Studie SC-III

Patientenzahl	Abatacept SC + MTX n = 119	MTX n = 116	Abatacept SC n = 116
Anteil der randomisierten Patienten mit Remissionsinduktion nach 12 Monaten Behandlung			
DAS28-Remission ^a	60,9 %	45,2 %	42,5 %
Odds Ratio (95 % CI) vs. MTX	2,01 (1,18; 3,43)	N/A	0,92 (0,55; 1,57)
p-Wert	0,010	N/A	N/A
SDAI klinische Remission ^b	42,0 %	25,0 %	29,3 %
Geschätzte Differenz (95 % CI) vs. MTX	17,02 (4,30; 29,73)	N/A	4,31 (-7,98; 16,61)
Boolean klinische Remission	37,0 %	22,4 %	26,7 %
Geschätzte Differenz (95 % CI) vs. MTX	14,56 (2,19; 26,94)	N/A	4,31 (-7,62; 16,24)
Anteil der randomisierten Patienten in Remission nach 12 Monaten und nach 18 Monaten (6 Monate vollständiges Absetzen der Medikation)			
DAS28-Remission ^a	14,8 %	7,8 %	12,4 %
Odds Ratio (95 % CI) vs. MTX	2,51 (1,02; 6,18)	N/A	2,04 (0,81; 5,14)
p-Wert	0,045	N/A	N/A

^a DAS28-definierte Remission (DAS28-CRP < 2,6)

^b SDAI Kriterium (SDAI ≤ 3,3)

In der SC-III-Studie war das Sicherheitsprofil aller drei Behandlungsgruppen insgesamt vergleichbar (Abatacept + MTX, Abatacept-Monotherapie, MTX-Gruppe). Während der 12-monatigen Behandlungsperiode wurden in der jeweiligen Behandlungsgruppe in 44,5 % (53/119), 41,4 % (48/116) und 44,0 % (51/116) der Patienten unerwünschte Arzneimittelwirkungen gemeldet und in 2,5 % (3/119), 2,6 % (3/116) und 0,9 % (1/116) der Patienten wurden schwerwiegende unerwünschte Arzneimittelwirkungen gemeldet. Schwerwiegende Infektionen wurden in 0,8 % (1/119), 3,4 % (4/116) und 0 % (0/116) der Patienten gemeldet.

Radiologische Untersuchungen

Die strukturelle Gelenkschädigung wurde in den Studien II und VI radiologisch über einen Zeitraum von zwei Jahren beurteilt. Die Ergebnisse wurden unter Verwendung des von Genant modifizierten TSS (Total-Sharp-Score) und seiner Komponenten "Ausmaß der Erosionen" und "Ausmaß der Verkleinerung des Gelenkspaltes (Joint space narrowing score, JSN)" ermittelt.

In Studie II war der mediane TSS zu Studienbeginn 31,7 bei den mit Abatacept behandelten Patienten und 33,4 bei den mit Placebo behandelten Patienten. Die Kombination Abatacept/Methotrexat verhinderte die Progression struktureller Schäden im Vergleich zu Placebo/Methotrexat nach 12-monatiger Behandlung (siehe Tabelle 5). Die Progressionsrate struktureller Schäden in Jahr 2 war bei den Patienten, die randomisiert Abatacept erhalten hatten, signifikant geringer als die in Jahr 1 ($p < 0,0001$). Patienten, die nach einem Jahr Behandlung in der doppelblinden Phase in die Langzeitverlängerung aufgenommen wurden, wurden alle mit Abatacept behandelt und die radiologische Progression wurde bis zum Jahr 5 untersucht. Die Daten wurden in einer "as-observed"-Auswertung analysiert unter Verwendung der mittleren Änderung beim Gesamt-Score der Untersuchung aus dem Vorjahr. Die mittlere Änderung war 0,41 und 0,74 von Jahr 1 zu Jahr 2 ($n = 290, 130$), 0,37 und 0,68 von Jahr 2 zu Jahr 3 ($n = 293, 130$), 0,34 und 0,43 von Jahr 3 zu Jahr 4 ($n = 290, 128$) und die Änderung war 0,26 und 0,29 ($n = 233, 114$) von Jahr 4 zu Jahr 5 für Patienten, die ursprünglich auf Abatacept plus MTX bzw. Placebo plus MTX randomisiert wurden.

Tabelle 5: Mittlere radiologische Veränderungen im Verlauf von 12 Monaten in Studie II

Parameter	Abatacept/MTX n = 391	Placebo/MTX n = 195	P-Wert ^a
Total-Sharp-Score	1,21	2,32	0,012
Ausmaß der Erosionen	0,63	1,14	0,029
JSN-Score	0,58	1,18	0,009

^a gemäß nicht-parametrischer Analyse.

In Studie VI war die mittlere Änderung des TSS nach 12 Monaten signifikant niedriger bei Patienten die mit Abatacept und Methotrexat behandelt wurden im Vergleich zu denen, die mit Methotrexat und Placebo behandelt wurden. Nach 12 Monaten hatten 61 % (148/242) der Patienten, die mit Abatacept und Methotrexat behandelt wurden und 53 % (128/242) der Patienten, die mit Methotrexat und Placebo behandelt wurden, keine Progression ($TSS \leq 0$). Die radiologische Progression war geringer bei Patienten, die kontinuierlich mit Abatacept und Methotrexat behandelt wurden (über 24 Monate), verglichen mit Patienten, die zuerst Methotrexat und Placebo (über 12 Monate) erhielten und danach für die nächsten 12 Monate auf Abatacept und Methotrexat umgestellt wurden. Unter den Patienten, die in die offene 12-monatige Phase aufgenommen wurden, hatten 59 % (125/213) der Patienten, die kontinuierlich mit Abatacept und Methotrexat behandelt wurden und 48 % (92/192) der Patienten die zuerst Methotrexat erhielten und dann auf die Kombination mit Abatacept umgestellt wurden, keine Progression.

In Studie SC-III wurde eine strukturelle Gelenkschädigung mittels Magnet-Resonanz-Imaging (MRI) untersucht. Die Abatacept + MTX Gruppe zeigte ein geringeres Fortschreiten der strukturellen

Gelenkschädigung im Vergleich zur MTX-Gruppe wie anhand des mittleren Unterschieds zwischen den Behandlungsarmen von Abatacept + MTX Gruppe versus MTX-Gruppe beschrieben (Tabelle 6).

Tabelle 6: Strukturelle und inflammatorische MRI Untersuchung in Studie SC-III

Mittlerer Unterschied zwischen den Behandlungsarmen Abatacept SC + MTX vs. MTX nach 12 Monaten (95 % CI)*

MRI Erosions-Score	-1,22 (-2,20; -0,25)
MRI Osteitis/Knochenödem-Score	-1,43 (-2,68; -0,18)
MRI Synovitis-Score	-1,60 (-2,42; -0,78)

* n = 119 für Abatacept SC + MTX; n = 116 für MTX

Auswirkungen auf körperliche Funktionsfähigkeit

Die Verbesserung der körperlichen Funktionsfähigkeit wurde anhand eines Fragebogens zur Bewertung des Gesundheitsstatus [Health Assessment Questionnaire Disability Index (HAQ-DI)] in den Studien II, III, IV, V und VI und eines modifizierten HAQ-DI in Studie I ermittelt. Die Ergebnisse aus den Studien II, III und VI sind in Tabelle 7 dargestellt.

Tabelle 7: Verbesserung der körperlichen Funktionsfähigkeit in kontrollierten Studien

HAQ ^c DI	Methotrexat-Naiv		Unzureichendes Ansprechen auf Methotrexat		Unzureichendes Ansprechen auf einen TNF-Antagonisten	
	Studie VI		Studie II		Studie III	
	Abatacept ^a + MTX	Placebo + MTX	Abatacept ^a + MTX	Placebo + MTX	Abatacept ^a + DMARDs ^b	Placebo + DMARDs ^b
Studienbeginn (Mittel)	1,7 (n = 254)	1,7 (n = 251)	1,69 (n = 422)	1,69 (n = 212)	1,83 (n = 249)	1,82 (n = 130)
Mittlere Verbesserung im Vergleich zu Studienbeginn						
Monat 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)
Monat 12	0,96 (n = 254)	0,76 (n = 251)	0,66*** (n = 422)	0,37 (n = 212)	NA ^e	NA ^e
Anteil der Patienten mit einer klinisch bedeutsamen Verbesserung ^d						
Monat 6	72 % [†]	63 %	61 %***	45 %	47 %***	23 %
Monat 12	72 % [†]	62 %	64 %***	39 %	NA ^e	NA ^e

*** p < 0,001, Abatacept vs. Placebo.

[†] p < 0,05, Abatacept und MTX vs. MTX und Placebo

^a Feste Dosis von etwa 10 mg/kg (siehe Abschnitt 4.2).

^b Zu den begleitend angewendeten DMARDs/Biologika zählten eines oder mehrere der Folgenden: Methotrexat, Chloroquin/Hydroxychloroquin, Sulfasalazin, Leflunomid, Azathioprin, Gold und Anakinra.

^c Fragebogen zur Bewertung des Gesundheitszustand (Health Assessment Questionnaire); 0 = bester Gesundheitszustand 3 = schlechtester Gesundheitszustand; 20 Fragen; 8 Domänen: Anziehen und Körperpflege, Aufstehen, Essen + Trinken, Gehen, Hygiene, Erreichen von Gegenständen, Greifen und andere Tätigkeiten.

^d Verringerung im HAQ-DI von $\geq 0,3$ Einheiten im Vergleich zu Studienbeginn.

^e Nach 6 Monaten erhielten die Patienten die Gelegenheit, an einer unverblindeten Studie teilzunehmen.

In der Studie II hielt bei 88 % der Patienten mit einer klinisch bedeutsamen Verbesserung in Monat 12 die Wirkung in Monat 18 und bei 85 % auch in Monat 24 an. Während der offenen Phasen der Studien I, II, III und VI blieb die Verbesserung der körperlichen Funktionsfähigkeit über 7 Jahre, 5 Jahre, 5 Jahre bzw. 2 Jahre bestehen.

In Studie SC-III war in Monat 12 der Anteil an Patienten mit einer HAQ-Response, welcher als Maßstab für eine klinisch bedeutsame Verbesserung der körperlichen Funktionsfähigkeit (Reduktion des HAQ-DI-Score im Vergleich zu Studienbeginn von $\geq 0,3$) dient, in der Abatacept + MTX Gruppe größer im Vergleich zu der MTX-Gruppe (65,5 % im Vergleich zu 44,0 %; Unterschied zwischen den Behandlungsarmen vs. MTX-Gruppe 21,6 % [95 % CI: 8,3; 34,9]).

Gesundheitszustand und Lebensqualität

Die gesundheitsbezogene Lebensqualität wurde anhand des SF-36-Fragebogens nach 6 Monaten in den Studien I, II und III und nach 12 Monaten in den Studien I und II bewertet. In diesen Studien wurde in der Abatacept-Gruppe im Vergleich zur Placebo-Gruppe in allen 8 Domänen des SF-36 (4 physische Domänen: körperliche Funktion, körperliche Rollenerfüllung, Schmerz, allgemeine Gesundheitswahrnehmung und 4 mentale Domänen: Vitalität, soziale Funktion, emotionale Rollenerfüllung, psychisches Wohlbefinden) sowie in der Zusammenfassung der physischen Domänen (Physical Component Summary (PCS)) und in der Zusammenfassung der mentalen Domänen (Mental Component Summary (MCS)) eine klinisch bedeutsame und statistisch signifikante Verbesserung festgestellt. In Studie VI wurde nach 12 Monaten in der Abatacept und Methotrexat Gruppe eine Verbesserung sowohl bei PCS und MCS beobachtet und über 2 Jahre aufrechterhalten.

Studie VII: Sicherheit von Abatacept bei Patienten mit oder ohne Auswaschphase der vorherigen Therapie mit TNF-blockierendem Wirkstoff

Eine Studie mit offen verabreichtem Abatacept und einer Begleitmedikation mit traditionellen krankheitsmodifizierenden Antirheumatika wurde bei Patienten mit aktiver RA durchgeführt, die unzureichend auf die vorherige (Auswaschphase über mindestens 2 Monate; n = 449) oder aktuelle (keine Auswaschphase; n = 597) Therapie mit TNF-Antagonisten (Studie VII) ansprachen. Der primäre Zielparameter, das Auftreten von unerwünschten Ereignissen, schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen und Therapieabbrüchen aufgrund von unerwünschten Ereignissen während der 6-monatigen Behandlung wie auch die Häufigkeit schwerwiegender Infektionen war ähnlich zwischen denen, die bei Studienbeginn bereits mit TNF-Antagonisten behandelt worden waren oder aktuell noch behandelt wurden.

Klinische Wirksamkeit und Sicherheit bei Erwachsenen mit Psoriasis-Arthritis

Die Wirksamkeit und Sicherheit von Abatacept wurde in 2 randomisierten, doppelblinden, placebokontrollierten klinischen Studien (Studie PsA-I und Studie PsA-II) mit erwachsenen Patienten im Alter von 18 Jahren und älter untersucht. Die Patienten hatten eine aktive PsA (≥ 3 geschwollene Gelenke und ≥ 3 druckschmerzhafte Gelenke) trotz vorangegangener DMARD-Therapie und sie hatten eine kennzeichnende psoriatische Hautläsion von mindestens 2 cm Durchmesser.

In Studie PsA-I erhielten 170 Patienten Placebo oder Abatacept intravenös an den Tagen 1, 15, 29 und dann alle 28 Tage doppelblind über 24 Wochen gefolgt von open-label Abatacept 10 mg/kg intravenös alle 28 Tage. Die Patienten erhielten randomisiert entweder Placebo oder Abatacept 3 mg/kg, 10 mg/kg oder zwei Dosen von je 30 mg/kg gefolgt von 10 mg/kg, für 24 Wochen ohne frühzeitigen Ausstieg, gefolgt von open label Abatacept 10 mg/kg intravenös jeden Monat. Den Patienten war es erlaubt während der Studie stabile Dosen von Methotrexat, niedrig dosierten

Kortikosteroiden (äquivalent zu ≤ 10 mg Prednison) und/oder NSAIDs als Begleitmedikation zu erhalten.

In Studie PsA-II wurden 424 Patienten 1:1 randomisiert um doppelblind wöchentliche Dosen subkutan Placebo oder Abatacept 125 mg ohne Aufsättigungsdosis (Loading-Dose) für 24 Wochen zu erhalten, gefolgt von open-label Abatacept 125 mg subkutan wöchentlich. Den Patienten war es erlaubt während der Studie stabile Dosen von Methotrexat, Sulfasalazin, Leflunomid, Hydroxychloroquin, niedrig dosierten Kortikosteroiden (äquivalent zu ≤ 10 mg Prednison) und/oder NSAIDs als Begleitmedikation zu erhalten. Patienten welche zu Woche 16 keine mindestens 20%ige Verbesserung in der Anzahl ihrer geschwollenen und druckschmerzhaften Gelenke im Vergleich zu Studienbeginn erreichten, wurden auf open-label Abatacept, wöchentlich 125 mg subkutan umgestellt.

Der primäre Endpunkt für beide Studien, PsA-I und PsA-II, war der Anteil an Patienten, welcher eine ACR 20-Response nach 24 Wochen erreichte (Tag 169).

Klinisches Ansprechen

Anzeichen und Symptome

Der Prozentsatz an Patienten, der eine ACR 20-, 50-, oder 70-Response mit der empfohlenen Abatacept-Dosis in den Studien PsA-I (10 mg/kg intravenös) und PsA-II (125 mg subkutan) erreichte, wird in Tabelle 8 präsentiert.

Tabelle 8: Anteil an Patienten mit ACR-Ansprechen zu Woche 24 in Studie PsA-I und PsA-II

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

* p < 0,05 vs. Placebo, p-Werte nicht für ACR 50 und ACR 70 berechnet.

^a 37 % der Patienten waren mit TNF-Inhibitoren vorbehandelt.

^b 61 % der Patienten waren mit TNF-Inhibitoren vorbehandelt.

^c Patienten welche zu Woche 16 keine mindestens 20%ige Verbesserung in der Anzahl ihrer geschwollenen und druckschmerzhaften Gelenke im Vergleich zu Studienbeginn erreichten, entsprachen den escape Kriterien und wurden als Non-Responder angesehen.

Ein signifikant höherer Anteil an Patienten erreichte eine ACR 20-Response nach der Behandlung mit 10 mg/kg Abatacept intravenös in PsA-I oder mit 125 mg Abatacept subkutan in PsA-II in Woche 24 im Vergleich zu Placebo in der gesamten Studienpopulation. Unabhängig von der Vorbehandlung mit TNF-Inhibitoren wurden mit Abatacept in beiden Studien höhere ACR 20-Responses verglichen mit Placebo beobachtet. In der kleineren PsA-I-Studie betragen die ACR 20-Responses mit Abatacept 10 mg/kg intravenös vs. Placebo in TNF-Inhibitor-naiven Patienten 55,6 % vs. 20,0 %, und in TNF-Inhibitor-vorbehandelten Patienten 30,8 % vs. 16,7 %. In Studie PsA-II betragen die ACR 20-Responses mit Abatacept 125 mg subkutan vs. Placebo in TNF-Inhibitor-naiven Patienten 44,0 % vs. 22,2 % (Schätzung der Differenz [95 % CI] 21,9 [8,3; 35,6]) und in TNF-Inhibitor-vorbehandelten Patienten 36,4 % vs. 22,3 % (Schätzung der Differenz [95 % CI] 14,0 [3,3; 24,8]).

Höhere ACR 20-Responses wurden in Studie PsA-II mit Abatacept 125 mg subkutan im Vergleich zu Placebo unabhängig von einer Begleitmedikation mit nicht biologischen DMARDs beobachtet. Die ACR 20-Responses mit Abatacept 125 mg subkutan vs. Placebo in Patienten die keine

nicht-biologischen DMARDs verwendeten, waren je 27,3 % vs. 12,1 %, (Schätzung der Differenz [95 % CI] 15,15 [1,83; 28,47]) und in Patienten welche nicht-biologische DMARDs verwendeten betrug sie je 44,9 % vs. 26,9 %, (Schätzung der Differenz [95 % CI] 18,00 [7,20; 28,81]). In den Studien PsA-I und PsA-II blieben die klinischen Ansprechraten bis zu einem Jahr erhalten oder konnten fortwährend verbessert werden.

Strukturelles Ansprechen

In der Studie PsA-II war der Anteil an Patienten mit radiologischer Nicht-Progression (≤ 0 Veränderung seit Studienbeginn) – ermittelt anhand von konventionellen Röntgenaufnahmen mithilfe des PsA-modifizierten SHS – in Woche 24 unter Abatacept (42,7 %) größer als unter Placebo (32,7 %) (Schätzung der Differenz [95 % CI] 10,0 [1,0; 19,1]).

Ansprechen der physikalischen Funktion

In Studie PsA-I war der Anteil an Patienten mit $\geq 0,30$ Rückgang im HAQ-DI Score im Vergleich zu Studienbeginn in Woche 24 45,0 % mit Abatacept intravenös vs. 19,0 % mit Placebo (Schätzung der Differenz [95 % CI] 26,1 [6,8; 45,5]). In Studie PsA-II war der Anteil an Patienten mit wenigstens $\geq 0,35$ Rückgang im HAQ-DI im Vergleich zu Studienbeginn 31,0 % mit Abatacept vs. 23,7 % mit Placebo (Schätzung der Differenz [95 % CI] 7,2 [-1,1; 15,6]). Die Verbesserung der HAQ-DI Scores konnte in beiden PsA-I und PsA-II-Studien, mit fortgeführter Abatacept-Behandlung bis zu einem Jahr erhalten oder verbessert werden.

Unter Abatacept-Behandlung wurden während der 24-wöchigen doppelblinden Periode keine signifikanten Veränderungen in den PASI Scores beobachtet. Patienten in beiden PsA-Studien hatten eine leichte bis mäßige Psoriasis mit durchschnittlichen PASI Scores von 8,6 in PsA-I und 4,5 in PsA-II. In Studie PsA-I war der Anteil an Patienten, der eine PASI 50-Response erreichte, 28,6 % mit Abatacept vs. 14,3 % mit Placebo (Schätzung der Differenz [95 % CI] 14,3 [-15,3; 43,9]) und der Anteil an Patienten der eine PASI 75-Response erreichte betrug 14,3 % mit Abatacept vs. 4,8 % mit Placebo (Schätzung der Differenz [95 % CI] 9,5 [-13,0; 32,0]). In Studie PsA-II war der Anteil an Patienten, die eine PASI 50-Response erreichten, 26,7 % mit Abatacept vs. 19,6 % mit Placebo (Schätzung der Differenz [95 % CI] 7,3 [-2,2; 16,7]) und der Anteil an Patienten, der eine PASI 75-Response erreichte betrug 16,4 % mit Abatacept vs. 10,1 % mit Placebo (Schätzung der Differenz [95 % CI] 6,4 [-1,3; 14,1]).

Kinder und Jugendliche mit polyartikulärer juveniler idiopathischer Arthritis

Kinder und Heranwachsende mit mäßiger bis schwerer aktiver pJIA im Alter von 6 bis 17 Jahren mit unzureichendem Ansprechen auf oder Unverträglichkeit gegenüber mindestens einem DMARD, zum Teil möglicherweise einschließlich Biologika, wurden aufgenommen. Die Sicherheit und Wirksamkeit von intravenös angewendetem Abatacept wurde in einer dreiteiligen Studie untersucht. Phase A war eine viermonatige initiale open-label Behandlungsphase, die konzipiert wurde, um eine PedACR30-Response hervorzurufen. Patienten, die mindestens eine PedACR30-Response am Ende von Phase A erreicht hatten, wurden in der doppelblinden Phase (Phase B) über 6 Monate oder bis zu einem pJIA-Schub gemäß der Studiendefinition entweder auf Abatacept oder Placebo randomisiert. Wenn sie nicht aus Gründen der Sicherheit die Therapie abbrechen mussten, wurde allen Patienten, die die Phase B durchlaufen oder während dieser einen Schub hatten, oder die in Phase A nicht auf die Behandlung angesprochen hatten, die Aufnahme in Phase C, der open-label Extensionsphase, angeboten, in der die Langzeitsicherheit und -wirksamkeit bewertet wurden.

In Phase A erhielten alle Patienten 10 mg/kg Abatacept an den Tagen 1, 15, 29, 57 und 85 und wurden am Tag 113 bewertet. Während der Phase A nahmen 74 % Methotrexat (mittlere Dosis bei Studienbeginn, 13,2 mg/m²/Woche) ein, daher erhielten 26 % der Patienten Abatacept als Monotherapie in Phase A. Von 190 Patienten, die in die Studie eingeschlossen wurden, wurden 57 (30 %) zuvor mit einer TNF-Antagonisten-Therapie behandelt.

PedACR30-Responder am Ende von Phase A wurden in der doppelblinden Phase B über 6 Monate oder bis zu einem JIA-Schub entweder auf Abatacept oder Placebo randomisiert.

Ein Schub wurde definiert als:

- ≥ 30 % Verschlechterung bei mindestens 3 der 6 pJIA-"core set"-Variablen,
- ≥ 30 % Verbesserung bei nicht mehr als 1 der 6 pJIA-"core set"-Variablen.
- ≥ 2 cm (möglich bis zu 10 cm) Verschlechterung musste gegeben sein, wenn die Gesamteinschätzung durch den Arzt oder die Eltern zur Definition eines Schubs verwendet wurde.
- Eine Verschlechterung bei ≥ 2 Gelenken musste gegeben sein, wenn die Anzahl aktiver Gelenke oder der Gelenke mit Bewegungseinschränkung zur Definition der Verschlechterung verwendet wurde.

Die in der Studie eingeschlossenen Patienten waren im Mittel 12,4 Jahre alt bei einer mittleren Krankheitsdauer von 4,4 Jahren. Sie hatten eine aktive Erkrankung mit einer mittleren aktiven Gelenkzahl von 16 als Ausgangswert, einer mittleren Anzahl von Gelenken mit Bewegungsverlust von 16, erhöhtem C-reaktivem Proteinspiegel (CRP) (3,2 mg/dl im Mittel) und erhöhter Blutkörperchensenkungsgeschwindigkeit (BSG) (32 mm/h im Mittel). Ihre pJIA-Subtypen bei Krankheitsbeginn waren: oligoartikulär (16 %), polyartikulär (64 %, wobei 20 % hierbei einen positiven Rheuma-Faktor hatten) und systemisch (20 %).

Von 190 eingeschlossenen Patienten durchliefen 170 die Phase A, 65 % (123/190) erreichten eine PedACR30-Response, und 122 wurden in Phase B randomisiert. Die Ansprechraten waren in allen der für pJIA untersuchten Subtypen und für Patienten mit oder ohne Anwendung von Methotrexat ähnlich. Von den 133 (70 %) Patienten ohne vorherige TNF-Antagonisten-Therapie erreichten 101 (76 %) mindestens eine PedACR30-Response; von den 57 Patienten, die mit einer TNF-Antagonisten-Therapie vorbehandelt waren, erreichten 22 (39 %) mindestens eine PedACR30-Response.

Während Phase B war die Zeit bis zum Schub für Patienten, die in die Placebo-Gruppe randomisiert wurden, signifikant kürzer als für diejenigen, die in die Abatacept-Gruppe randomisiert wurden (primärer Endpunkt, $p = 0,0002$; log-rank test). Bei signifikant mehr Patienten der Placebo-Gruppe verschlechterte sich die Krankheit während Phase B (33/62; 53 %) vs. Patienten mit einer Abatacept-Erhaltungsdosis (12/60; 20 % Chi-Quadrat $p < 0,001$). Das Risiko für einen Schub war für Patienten, die mit Abatacept weiterbehandelt wurden, weniger als ein Drittel niedriger als für mit Placebo behandelte Patienten (Risiko-Verhältnis-Abschätzung = 0,31; 95 % CI 0,16, 0,59).

Die meisten in Phase B randomisierten Patienten wurden in Phase C eingeschlossen (58/60 der Abatacept-Gruppe in Phase B; 59/62 der Placebo-Gruppe in Phase B wie auch 36 der 47 Non-Responder aus Phase A (n = 153 Patienten insgesamt).

Die Ansprechraten zum Ende von Phase A, zum Ende von Phase B und nach 5 Jahren Exposition in Phase C sind in Tabelle 9 zusammengefasst:

Tabelle 9: Anteil (%) der Polyartikulären JIA Patienten mit ACR-Response oder inaktiver Krankheit

	Ende von Phase A (Tag 113)	Ende von Phase B ^a (Tag 169)		Phase C ^b (Tag 1765)		
	Abatacept	Abatacept	Placebo	Abatacept Gruppe in Phase B	Placebo Gruppe in Phase B	Non-responder in Phase 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
Inaktive Krankheit	Nicht bestimmt	31	10	52	33	31

^a Tag 169 Last Observation Carried Forward (LOCF) für in Phase C behandelte Patienten

^b As observed

Phase C umfasste am Tag 1.765 33 der 58 Abatacept-Patienten aus Phase B, 30 der 59 Placebo-Patienten aus Phase B und 13 der 36 Non-Responder aus Phase A. Die mittlere Behandlungsdauer mit Abatacept in Phase C war 1.815 Tage (im Bereich zwischen 57 - 2.415 Tagen; fast 61 Monate). Einhundertundzwei (67 %) der Patienten hatten mindestens 1.080 Tage (~ 36 Monate) eine Behandlung mit Abatacept in Phase C erhalten. Alle Patienten hatten eine vorherige open-label Behandlung mit Abatacept über mindestens 4 Monate in Phase A erhalten.

Abatacept wurde in der subkutanen Formulierung auch bei Kindern und Jugendlichen mit mäßiger bis schwerer aktiver pJIA im Alter von 2 bis 17 Jahren mit unzureichendem Ansprechen auf oder Unverträglichkeit gegenüber mindestens einem DMARD, zum Teil möglicherweise einschließlich Biologika, untersucht. Die Sicherheit und Wirksamkeit von Abatacept in der laufenden SC-Studie entsprachen den Ergebnissen, die mit Abatacept in der IV-Studie erzielt wurden (siehe Abschnitt 5.1 der Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels für ORENCIA Injektionslösung in einer Fertigspritze für die vollständige Beschreibung der Studie und der Studienergebnisse).

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Rheumatoide Arthritis bei Erwachsenen

Nach mehreren intravenösen Infusionen (an Tag 1, 15, 30 und anschließend alle 4 Wochen) zeigte sich in der Pharmakokinetik von Abatacept bei Patienten mit Rheumatoider Arthritis proportional zur Dosis ein Anstieg der C_{max} und der AUC in einem Dosisbereich von 2 mg/kg bis 10 mg/kg. Bei 10 mg/kg betrug die mittlere terminale Halbwertszeit 13,1 Tage (Bereich 8 bis 25 Tage). Das mittlere Verteilungsvolumen (V_{ss}) betrug 0,07 l/kg (Bereich 0,02 bis 0,13 l/kg). Die systemische Clearance lag bei ca. 0,22 ml/h/kg. Die mittleren Steady-State-Trough-Konzentrationen betragen ca. 25 µg/ml, und die mittleren C_{max} -Konzentrationen lagen bei ca. 290 µg/ml. Es kam bei Patienten mit Rheumatoider Arthritis zu keiner systemischen Akkumulation von Abatacept bei der fortgesetzten wiederholten Anwendung von 10 mg/kg in monatlichen Abständen.

Populationspharmakokinetische Untersuchungen zeigten eine Tendenz zu einer höheren Abatacept-Clearance mit steigendem Körpergewicht. Alter und Geschlecht (nach Korrektur für Körpergewicht) hatten keine Auswirkungen auf die Clearance. Methotrexat, NSARs, Kortikosteroide und TNF-Antagonisten zeigten keinen Einfluss auf die Abatacept-Clearance. Studien zur Untersuchung der Auswirkungen von Nieren- oder Leberfunktionsstörungen auf die Pharmakokinetik von Abatacept wurden nicht durchgeführt.

Psoriasis-Arthritis bei Erwachsenen

In Studie PsA-I wurden Patienten randomisiert auf intravenös Placebo oder Abatacept 3 mg/kg (3/3 mg/kg), 10 mg/kg (10/10 mg/kg) oder zwei Dosen von je 30 mg/kg gefolgt von 10 mg/kg (30/10 mg/kg) an den Tagen 1, 15, 29 und dann alle 28 Tage. In dieser Studie waren die Steady-State Konzentrationen von Abatacept abhängig von der Dosis. Das geometrische Mittel (CV%) von C_{\min} zu Tag 169 betrug 7,8 µg/ml (56,3 %) für die 3/3 mg/kg, 24,3 µg/ml (40,8 %) für die 10/10 mg/kg und 26,6 µg/ml (39,0 %) für die 30/10 mg/kg Regime.

In Studie PsA-II wurde nach wöchentlichen subkutanen Gaben von 125 mg Abatacept ein Steady-State von Abatacept am Tag 57 erreicht mit einem geometrischen Mittelwert (CV%) des C_{\min} von 22,3 (54,2 %) bis 25,6 (47,7 %) µg/ml zwischen Tag 57 bis Tag 169.

Übereinstimmend mit den Beobachtungen bei RA-Patienten zeigten die pharmakokinetischen Populationsanalysen für Abatacept in PsA-Patienten, dass es einen Trend hin zu einer höheren Clearance (l/h) von Abatacept mit steigendem Körpergewicht gibt.

Kinder und Jugendliche

Populationspharmakokinetische Analysen der Daten zur Abatacept-Konzentration im Serum bei Patienten mit pJIA im Alter von 6 bis 17 Jahren nach intravenöser Anwendung von Abatacept 10 mg/kg zeigten, dass die geschätzte Clearance von Abatacept, bezogen auf das Ausgangskörpergewicht, bei pJIA Patienten (0,4 ml/h/kg für ein Kind mit einem Gewicht von 40 kg) höher war gegenüber erwachsenen Patienten mit Rheumatoider Arthritis. Typische Schätzungen des Verteilungsvolumens und der Eliminationshalbwertszeit waren 0,12 l/kg bzw. 11,4 Tage für ein Kind mit einem Gewicht von 40 kg. Als Ergebnis der höheren körperlgeichtsbezogenen Clearance und des Verteilungsvolumens bei pJIA Patienten war die vorhergesagte und beobachtete systemische Exposition von Abatacept niedriger als die bei Erwachsenen beobachtete, so dass die beobachteten durchschnittlichen Spitzen- und Minimalkonzentrationen (Bandbreite in Klammern) jeweils 204 (66 bis 595) µg/ml und 10,6 (0,15 bis 44,2) µg/ml betrug bei Patienten, die weniger als 40 kg wogen, und jeweils 229 (58 bis 700) µg/ml bzw. 13,1 (0,34 bis 44,6) µg/ml bei Patienten, die 40 kg oder mehr wogen.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

In einer Reihe von *in-vitro*-Studien wurde keine Mutagenität oder Klastogenität von Abatacept beobachtet. In einer Karzinogenitätsstudie an Mäusen kam es zu einer erhöhten Inzidenz von malignen Lymphomen und Tumoren der Brustdrüse (bei Weibchen). Die erhöhte Inzidenz von Lymphomen und Brusttumoren bei mit Abatacept behandelten Mäusen hängt möglicherweise mit der geringeren Kontrolle über das murine Leukämievirus bzw. das murine Mammakarzinomvirus bei einer langfristigen Immunmodulation zusammen. In einer einjährigen Toxizitätsstudie an Cynomolgusaffen wurde Abatacept nicht mit einer signifikanten Toxizität in Zusammenhang gebracht. Die reversiblen pharmakologischen Auswirkungen bestanden aus einer minimalen vorübergehenden Senkung des Serum-IgG und einer minimalen bis schweren lymphatischen Depletion der Keimzentren in der Milz und/oder den Lymphknoten. Es wurden keine Hinweise auf Lymphome oder präneoplastische morphologische Veränderungen beobachtet, obwohl das Lymphocryptovirus nachgewiesen wurde, ein Virus, von dem man weiß, dass es bei immunsupprimierten Affen innerhalb des Zeitrahmens dieser Studie solche Läsionen hervorruft. Die Relevanz dieser Ergebnisse für die klinische Anwendung von Abatacept ist nicht bekannt.

Bei Ratten zeigte Abatacept keine unerwünschten Wirkungen auf die männliche oder weibliche Fertilität. Studien mit Abatacept zur embryofetalen Entwicklung wurden bei Mäusen, Ratten und Kaninchen mit Dosierungen von bis zum 20- bis 30-fachen der Humandosis von 10 mg/kg durchgeführt, und es wurden beim Nachwuchs keine unerwünschten Wirkungen beobachtet. Bei Ratten und Kaninchen entsprach die Abatacept-Exposition bis zu 29 Mal der Humanexposition von 10 mg/kg basierend auf der AUC. Abatacept erwies sich bei Ratten und Kaninchen als plazentagängig. In einer Studie mit Abatacept zur prä- und postnatalen Entwicklung von Ratten wurden bei den Jungtieren von Muttertieren, die Abatacept in Dosen von bis zu 45 mg/kg, entsprechend dem 3-fachen der Humanexposition bei 10 mg/kg basierend auf der AUC, erhalten hatten, keine unerwünschten Wirkungen beobachtet. Bei einer Dosis von 200 mg/kg, entsprechend dem 11-fachen der Humanexposition bei 10 mg/kg basierend auf der AUC, wurden begrenzte Veränderungen der Immunfunktion beobachtet (ein Anstieg um das 9-fache der mittleren T-Zell-abhängigen Antikörperantwort bei weiblichen Jungtieren und eine Entzündung der Schilddrüse bei einem weiblichen Jungtier von den 10 männlichen und 10 weiblichen Jungtieren, die bei dieser Dosis beurteilt wurden).

Präklinische relevante Studien für die Anwendung bei Kindern und Jugendlichen

Studien an Ratten, denen Abatacept verabreicht wurde, haben Anomalien des Immunsystems gezeigt, einschließlich einer niedrigen Inzidenz von Infektionen mit Todesfolge (juvenile Ratten). Außerdem wurde häufig eine Entzündung der Schild- und Bauchspeicheldrüse sowohl bei juvenilen als auch erwachsenen Ratten beobachtet, denen Abatacept verabreicht wurde. Juvenile Ratten schienen bezüglich der lymphozytären Entzündung der Schilddrüse empfindlicher zu sein. Studien bei erwachsenen Mäusen und Affen haben keine ähnlichen Ergebnisse gezeigt. Es ist wahrscheinlich, dass die erhöhte Empfänglichkeit für opportunistische Infektionen, die bei juvenilen Ratten beobachtet wurde, mit der Verabreichung von Abatacept vor Entstehung der "Memory-Immunantwort" assoziiert ist. Die Relevanz dieser Ergebnisse für den Menschen ist nicht bekannt.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Maltose
Natriumdihydrogenphosphat x 1 H₂O
Natriumchlorid

6.2 Inkompatibilitäten

Da keine Kompatibilitätsstudien durchgeführt wurden, darf dieses Arzneimittel nicht mit anderen Arzneimitteln gemischt werden. ORENCIA darf nicht gleichzeitig mit anderen Arzneimitteln über dieselbe Infusionsleitung gegeben werden.

ORENCIA darf NICHT mit silikonisierten Spritzen verwendet werden (siehe Abschnitt 6.6).

6.3 Dauer der Haltbarkeit

Ungeöffnete Durchstechflasche

3 Jahre

Nach der Rekonstitution:

Die chemische und physikalische Stabilität der rekonstituierten Lösung wurde für 24 Stunden bei 2 °C - 8 °C nachgewiesen. Aus mikrobiologischer Sicht ist die rekonstituierte Lösung sofort zu verdünnen.

Nach der Verdünnung:

Sofern die rekonstituierte Lösung unverzüglich verdünnt wird, wurde die chemische und physikalische Stabilität der gebrauchsfertigen Zubereitung für 24 Stunden bei 2 °C - 8 °C nachgewiesen. Aus mikrobiologischer Sicht ist die gebrauchsfertige Zubereitung sofort zu verwenden.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Im Kühlschrank lagern (2 °C - 8 °C).

In der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

Lagerungsbedingungen nach Auflösung und Verdünnung des Arzneimittels siehe Abschnitt 6.3.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Durchstechflasche (15 ml Glas Typ 1) mit einem Stopfen (Halobutylgummi) und Flip-Off-Verschluss (Aluminium).

Einzelpackung mit 1 Durchstechflasche und 1 Silikon-freien Spritze (Polyethylen) und Mehrfachpackungen mit 2 oder 3 Durchstechflaschen und 2 oder 3 Silikon-freien Spritzen (2 oder 3 Einzelpackungen).

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Rekonstitution und Verdünnung sind gemäß den Richtlinien der guten Praxis durchzuführen, insbesondere im Hinblick auf aseptische Bedingungen.

Rekonstitution

1. Bestimmen Sie die Dosis und die Anzahl der benötigten ORENCIA-Durchstechflaschen (siehe Abschnitt 4.2).
2. Rekonstituieren Sie unter aseptischen Bedingungen jede Durchstechflasche **mit Hilfe der mit jeder Durchstechflasche mitgelieferten Silikon-freien Einmalspritze** (siehe Abschnitt 6.2) und einer 18- bis 21-G-Kanüle mit 10 ml Wasser für Injektionszwecke.
 - Nehmen Sie den Flip-Off-Verschluss von der Durchstechflasche ab und wischen Sie die obere Fläche mit einem Alkoholtupfer ab.
 - Führen Sie die Spritzenkanüle durch die Mitte des Gummistopfens in die Durchstechflasche ein und richten Sie den Strahl des Wassers für Injektionszwecke gegen die Glaswand der Durchstechflasche.
 - Die Durchstechflasche darf nicht verwendet werden, wenn kein Vakuum vorliegt.
 - Entfernen Sie die Spritze und Kanüle, nachdem Sie 10 ml Wasser für Injektionszwecke in die Durchstechflasche injiziert haben.
 - Um die Schaumbildung in den ORENCIA-Lösungen auf ein Minimum zu beschränken, sollten Sie die Durchstechflasche mit einer vorsichtigen Drehbewegung schwenken, bis der Inhalt vollständig gelöst ist. **Nicht schütteln.** Vermeiden Sie längeres oder heftiges Schwenken.
 - Wenn das Pulver vollständig aufgelöst ist, sollte die Durchstechflasche mit Hilfe einer Kanüle belüftet werden, so dass eventuell entstandener Schaum zusammenfällt.
 - Nach der Rekonstitution sollte die Lösung klar und farblos bis blassgelb sein. Sie dürfen die Lösung nicht verwenden, wenn undurchsichtige Partikel, eine Verfärbung oder andere Fremdkörper vorhanden sind.

Verdünnung

3. Unmittelbar nach der Rekonstitution muss das Konzentrat mit 0,9%-iger (9 mg/ml) Natriumchloridlösung für Injektionszwecke auf 100 ml weiter verdünnt werden.
 - Entnehmen Sie aus einem 100-ml-Infusionsbeutel oder einer Infusionsflasche die Menge 0,9%-iger (9 mg/ml) Natriumchloridlösung für Injektionszwecke, die dem Volumen der rekonstituierten Durchstechflaschen entspricht.
 - Geben Sie langsam die rekonstituierte ORENCIA-Lösung aus jeder Durchstechflasche mit derselben **mit jeder Durchstechflasche mitgelieferten Silikon-freien Einmalspritze** dem Infusionsbeutel bzw. der Infusionsflasche zu.
 - Vorsichtig mischen. Die endgültige Konzentration von Abatacept im Beutel oder in der Flasche hängt von der Menge des hinzugefügten Wirkstoffes ab, wird jedoch nicht 10 mg/ml übersteigen.
 - Nicht verwendete Restmengen in den Durchstechflaschen sind unverzüglich entsprechend den nationalen Anforderungen zu entsorgen.

4. Wenn die Rekonstitution und die Verdünnung unter aseptischen Bedingungen durchgeführt wurden, können Sie die ORENCIA-Infusionslösung entweder sofort oder auch innerhalb von 24 Stunden anwenden, sofern sie kühl bei 2 °C bis 8 °C gelagert wird. Vor der Anwendung sollten Sie die ORENCIA-Lösung visuell auf Partikel und Verfärbung untersuchen. Wenn Partikel oder eine Verfärbung entdeckt werden, müssen Sie die Lösung verwerfen.
 - Verbliebene Restmengen der Infusionslösung nicht zur weiteren Verwendung aufheben.

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

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

8. ZULASSUNGSNUMMERN

EU/1/07/389/001-003

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung: 21. Mai 2007

Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 21. Mai 2012

10. STAND DER INFORMATION

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur <http://www.ema.europa.eu> verfügbar.

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

ORENCIA 50 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze
ORENCIA 87,5 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze
ORENCIA 125 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

ORENCIA 50 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze

Jede Fertigspritze enthält 50 mg Abatacept in 0,4 ml.

ORENCIA 87,5 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze

Jede Fertigspritze enthält 87,5 mg Abatacept in 0,7 ml.

ORENCIA 125 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze

Jede Fertigspritze enthält 125 mg Abatacept in 1 ml.

Abatacept ist ein Fusionsprotein, das mittels rekombinanter DNA-Technologie aus Ovarialzellen des Chinesischen Hamsters gewonnen wird.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Injektionslösung.

Die Lösung ist klar, farblos bis blass-gelb mit einem pH von 6,8 bis 7,4.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Rheumatoide Arthritis

ORENCIA ist in Kombination mit Methotrexat (MTX) indiziert zur:

- Behandlung der mäßigen bis schweren aktiven Rheumatoiden Arthritis (RA) bei Erwachsenen, die unzureichend auf eine vorangegangene Behandlung mit einem oder mehreren krankheitsmodifizierenden Antirheumatika (DMARDs), einschließlich Methotrexat oder eines Tumornekrosefaktor (TNF)-alpha-Inhibitors ansprechen.
- Behandlung der hochaktiven und progressiven Rheumatoiden Arthritis bei Erwachsenen, die zuvor nicht mit Methotrexat behandelt worden sind.

Abatacept reduziert in Kombination mit Methotrexat die Progression der Gelenkschädigung und verbessert die körperliche Funktionsfähigkeit.

Psoriasis-Arthritis

ORENCIA ist allein oder in Kombination mit Methotrexat (MTX) indiziert zur Behandlung der aktiven Psoriasis-Arthritis (PsA) bei erwachsenen Patienten, die unzureichend auf vorangegangene DMARDs einschließlich Methotrexat ansprechen und für die eine zusätzliche systemische Therapie für psoriatische Hautläsionen nicht notwendig ist.

Polyartikuläre juvenile idiopathische Arthritis

ORENCIA ist in Kombination mit Methotrexat indiziert zur Behandlung der mäßigen bis schweren aktiven polyartikulären juvenilen idiopathischen Arthritis (pJIA) bei pädiatrischen Patienten ab 2 Jahren, wenn das Ansprechen auf eine vorherige DMARD Therapie, einschließlich MTX, nicht ausreichend war.

Orencia kann als Monotherapie angewendet werden, wenn eine Intoleranz gegenüber Methotrexat besteht oder wenn eine Behandlung mit Methotrexat nicht angezeigt ist.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Die Behandlung soll von einem Facharzt eingeleitet und überwacht werden, der über Erfahrung in der Diagnose und Behandlung der Rheumatoiden Arthritis verfügt.

Wenn innerhalb von 6 Behandlungsmonaten kein Ansprechen auf Abatacept eintritt, muss die Fortsetzung der Behandlung nochmals sorgfältig geprüft werden (siehe Abschnitt 5.1).

Dosierung

Rheumatoide Arthritis

Erwachsene

ORENCIA subkutan (SC) kann mit oder ohne intravenöse (IV) Aufsättigungsdosis (Loading-Dose) begonnen werden. ORENCIA SC sollte einmal wöchentlich mit einer Dosis von 125 mg Abatacept durch subkutane Injektion verabreicht werden, unabhängig vom Gewicht (siehe Abschnitt 5.1). Falls eine einmalige IV Infusion zum Behandlungsbeginn gegeben wird (IV Aufsättigungsdosis vor SC Verabreichung), sollte die erste subkutane Injektion von 125 mg Abatacept innerhalb eines Tages auf die intravenöse Infusion folgen. Die weiteren subkutanen Injektionen mit 125 mg Abatacept folgen dann in wöchentlichem Abstand (für die Dosierung der intravenösen Aufsättigungsdosis siehe Abschnitt 4.2 der Fachinformation von ORENCIA 250 mg Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung).

Patienten, die von intravenöser Abatacept Therapie auf die subkutane Anwendung umgestellt werden, sollten die erste subkutane Anwendung zum nächsten geplanten Zeitpunkt der intravenösen Dosis erhalten.

Eine Anpassung der Dosis ist nicht erforderlich bei Anwendung in Kombination mit anderen DMARDs, Glucocorticoiden, Salicylaten, nichtsteroidalen Antirheumatika (NSARs) oder Analgetika.

Psoriasis-Arthritis

Erwachsene

ORENCIA sollte einmal wöchentlich mit einer Dosis von 125 mg durch subkutane Injektion verabreicht werden. Eine intravenöse Aufsättigungsdosis (Loading-Dose) ist nicht notwendig.

Patienten, die von intravenöser ORENCIA Therapie auf die subkutane Anwendung umgestellt werden, sollten die erste subkutane Anwendung zum nächsten geplanten Zeitpunkt der intravenösen Dosis erhalten.

Kinder und Jugendliche

Polyartikuläre juvenile idiopathische Arthritis

Die empfohlene wöchentliche Dosis der ORENCIA Injektionslösung in einer Fertigspritze sollte für Patienten im Alter von 2 bis 17 Jahren mit polyartikulärer juveniler idiopathischer Arthritis ohne

intravenöse Aufsättigungsdosis (Loading-Dose) eingeleitet und unter Verwendung der in der nachstehenden Tabelle angegebenen Dosierung gewichtsadaptiert verabreicht werden:

Tabelle 1: Wöchentliche Dosis von ORENCIA

Körpergewicht des Patienten	Dosis
10 kg bis weniger als 25 kg	50 mg
25 kg bis weniger als 50 kg	87,5 mg
50 kg oder mehr	125 mg

Patienten, die von intravenöser Abatacept Therapie auf die subkutane Anwendung umgestellt werden, sollten die erste subkutane Anwendung zum nächsten geplanten Zeitpunkt anstelle der intravenösen Dosis erhalten.

Orencia-Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung zur intravenösen Anwendung ist für pädiatrische Patienten ab 6 Jahren zur Behandlung von pJIA erhältlich (siehe Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels für ORENCIA-Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung).

Verpasste Dosis

Wenn ein Patient eine Abatacept Injektion verpasst und dies innerhalb von 3 Tagen bemerkt, sollte er/sie angewiesen werden, die verpasste Dosis unverzüglich anzuwenden und den ursprünglichen Zeitplan einzuhalten. Wenn der Injektionstermin um mehr als 3 Tage versäumt wurde, sollte der Patient basierend auf der medizinischen Beurteilung (Zustand des Patienten, Stand der Krankheitsaktivität, etc.) instruiert werden, wann er/sie die Behandlung fortsetzen soll.

Besondere Patientengruppen

Ältere Patienten

Es ist keine Dosisanpassung erforderlich (siehe Abschnitt 4.4).

Patienten mit Nieren- und Leberschäden

ORENCIA wurde bei diesen Patientengruppen nicht untersucht. Dosisempfehlungen können nicht gegeben werden.

Kinder und Jugendliche

Die Sicherheit und Wirksamkeit von ORENCIA bei Kindern unter 2 Jahren ist nicht erwiesen. Es liegen keine Daten vor.

Es gibt keinen relevanten Nutzen von Orencia bei Kindern unter 2 Jahren.

Art der Anwendung

Zur subkutanen Anwendung.

ORENCIA sollte unter der Aufsicht medizinischen Fachpersonals angewendet werden. Nach einer entsprechenden Einweisung in die Technik der subkutanen Injektion kann ein Patient, Pflegepersonal oder Bezugspersonen die Injektionen selbst verabreichen, falls sein Arzt dies für angemessen hält.

Der gesamte Inhalt der Fertigspritze ist ausschließlich als subkutane Injektion anzuwenden. Für jede neue Injektion sollte eine andere Injektionsstelle ausgewählt werden. Die Injektion sollte niemals in Hautbereiche, die empfindlich, geschädigt, rot oder hart sind, gegeben werden.

Eine umfassende Anleitung zur Vorbereitung und Anwendung der ORENCIA Fertigspritze findet sich in der Packungsbeilage unter "Wichtige Hinweise zur Anwendung".

4.3 Gegenanzeigen

Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.

Schwere und unkontrollierte Infektionen wie Sepsis und opportunistische Infektionen (siehe Abschnitt 4.4).

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Kombination mit TNF-Antagonisten

Zur Anwendung von Abatacept in Kombination mit TNF-Antagonisten liegen nur begrenzte Erfahrungen vor (siehe Abschnitt 5.1). In placebokontrollierten klinischen Studien kam es bei Patienten, die eine Kombination aus TNF-Antagonisten und Abatacept erhalten hatten, insgesamt häufiger zu Infektionen und zu schwerwiegenden Infektionen als bei Patienten, die mit TNF-Antagonisten und Placebo behandelt wurden (siehe Abschnitt 4.5). Abatacept wird nicht zur Anwendung in Kombination mit TNF-Antagonisten empfohlen.

Während der Umstellung von einer Therapie mit TNF-Antagonisten auf die Behandlung mit ORENCIA sollten die Patienten auf Anzeichen einer Infektion überwacht werden (siehe Abschnitt 5.1, Studie VII).

Allergische Reaktionen

Gelegentlich wurden in klinischen Studien, in denen die Patienten nicht notwendigerweise prophylaktisch gegen allergische Reaktionen vorbehandelt werden mussten, allergische Reaktionen im Zusammenhang mit der Anwendung von Abatacept berichtet (siehe Abschnitt 4.8). Anaphylaxie oder anaphylaktische Reaktionen können nach der ersten Infusion auftreten und lebensbedrohlich sein. Seit der Markteinführung wurde ein Fall einer tödlichen Anaphylaxie nach der ersten Infusion von ORENCIA beobachtet. Wenn es zu einer schwerwiegenden allergischen oder anaphylaktischen Reaktion kommt, ist die Behandlung mit ORENCIA, intravenös oder subkutan, sofort abzubrechen und eine geeignete Therapie einzuleiten. Die Behandlung mit ORENCIA sollte in diesem Fall beendet werden (siehe Abschnitt 4.8).

Auswirkungen auf das Immunsystem

Bei Arzneimitteln, die wie ORENCIA auf das Immunsystem wirken, kann die Immunabwehr gegen Infektionen und Malignome geschwächt und die Impfantwort beeinträchtigt sein.

Die gleichzeitige Anwendung von ORENCIA und immunsuppressiven oder immunmodulatorischen Biologika könnte die Wirkung von Abatacept auf das Immunsystem potenzieren (siehe Abschnitt 4.5).

Infektionen

Schwerwiegende Infektionen, unter anderem Sepsis und Pneumonie, wurden im Zusammenhang mit Abatacept berichtet (siehe Abschnitt 4.8). Einige dieser Infektionen verliefen tödlich. Viele dieser schwerwiegenden Infektionen sind bei Patienten aufgetreten, die gleichzeitig mit Immunsuppressiva behandelt wurden, was zusätzlich zur Grunderkrankung die Anfälligkeit für Infektionen erhöht haben kann. Die Behandlung mit ORENCIA darf daher bei Patienten mit aktiven Infektionen erst eingeleitet werden, wenn die Infektionen unter Kontrolle sind. Bei Patienten mit rezidivierenden Infekten oder Grunderkrankungen in ihrer Krankengeschichte, die sie für Infektionen prädisponieren könnten, ist besondere Vorsicht angezeigt, wenn der Arzt die Anwendung von ORENCIA erwägt. Patienten, bei denen während der Behandlung mit ORENCIA ein neuer Infekt auftritt, müssen engmaschig

überwacht werden. Wenn ein Patient eine schwerwiegende Infektion entwickelt, ist die Anwendung von ORENCIA abzubrechen.

In den placebokontrollierten Zulassungsstudien wurde kein vermehrtes Auftreten von Tuberkulose beobachtet, allerdings wurden alle Patienten, die mit ORENCIA behandelt wurden, auf Tuberkulose getestet. Die Sicherheit von ORENCIA bei Patienten mit latenter Tuberkulose ist nicht bekannt. Es gibt Berichte über Tuberkulose bei Patienten, die mit ORENCIA behandelt wurden (siehe Abschnitt 4.8). Patienten sollten vor der Einleitung der ORENCIA-Therapie unbedingt auf latente Tuberkulose untersucht werden. Auch die entsprechenden medizinischen Richtlinien sind hierbei zu berücksichtigen.

Antirheumatische Therapien wurden mit der Reaktivierung von Hepatitis B in Verbindung gebracht. Daher muss vor Beginn der ORENCIA-Therapie eine Untersuchung auf Virushepatitis gemäß den veröffentlichten Richtlinien durchgeführt werden.

Die Behandlung mit einer immunsuppressiven Therapie wie ORENCIA kann mit progressiver multifokaler Leukoenzephalopathie (PML) in Verbindung gebracht werden. Wenn neurologische Symptome, die auf PML schließen lassen, während der Behandlung mit ORENCIA auftreten, müssen die Behandlung mit ORENCIA abgebrochen und geeignete diagnostische Maßnahmen initiiert werden.

Malignitäten

In den placebokontrollierten klinischen Studien traten Malignome bei 1,2 % der mit Abatacept behandelten Patienten bzw. bei 0,9 % der Patienten unter Placebo auf (siehe Abschnitt 4.8). Patienten mit bekannten Malignomen wurden in diese klinischen Studien nicht aufgenommen. In Studien zur Karzinogenität bei Mäusen wurde ein Anstieg an Lymphomen und Brusttumoren beobachtet. Die klinische Bedeutung dieser Beobachtung ist nicht bekannt (siehe Abschnitt 5.3). Ein möglicher Zusammenhang von Abatacept mit der Entstehung von Malignomen, einschließlich Lymphomen, beim Menschen ist nicht bekannt. Es gibt Berichte von nicht-Melanom Hautkrebs-Fällen bei Patienten, die mit ORENCIA behandelt wurden (siehe Abschnitt 4.8). Regelmäßige Hautuntersuchungen sind für alle Patienten empfohlen, vor allem für diejenigen mit Hautkrebs-Risikofaktoren.

Impfungen

Patienten, die mit ORENCIA behandelt werden, dürfen gleichzeitig Impfungen erhalten. Ausgenommen sind Lebendimpfstoffe. Lebendvakzine sollten nicht gleichzeitig mit Abatacept oder innerhalb von 3 Monaten nach dessen Absetzen gegeben werden. Arzneimittel, die wie Abatacept auf das Immunsystem wirken, können die Wirksamkeit mancher Immunisierungen schwächen (siehe Abschnitt 4.5).

Ältere Patienten

Insgesamt 404 Patienten im Alter ab 65, darunter 67 Patienten mit 75 Jahren oder älter, erhielten intravenös angewendetes Abatacept in placebokontrollierten klinischen Studien. Insgesamt 270 Patienten im Alter ab 65, darunter 46 Patienten ab 75 Jahren oder älter, erhielten subkutan angewendetes Abatacept in placebokontrollierten klinischen Studien. Die Häufigkeit von schwerwiegenden Infekten und Malignomen im Vergleich zu Placebo war bei intravenös mit Abatacept behandelten Patienten über 65 höher als bei denen unter 65. Gleichermaßen war die Häufigkeit von schwerwiegenden Infekten und Malignomen im Vergleich zu Placebo bei subkutan mit Abatacept behandelten Patienten über 65 höher als bei denen unter 65. Da bei älteren Menschen generell eine höhere Inzidenz von Infektionen und Malignomen besteht, ist bei der Behandlung von älteren Patienten Vorsicht geboten (siehe Abschnitt 4.8).

Autoimmunprozesse

Theoretisch könnte die Behandlung mit Abatacept das Risiko von Autoimmunprozessen bei Erwachsenen, z.B. Verschlechterung einer Multiplen Sklerose, erhöhen. In den placebokontrollierten klinischen Studien führte die Behandlung mit Abatacept im Vergleich zur Behandlung mit Placebo

nicht zu einer erhöhten Bildung von Autoantikörpern wie antinukleären und Anti-dsDNA-Antikörpern (siehe Abschnitte 4.8 und 5.3).

Patienten unter Natrium kontrollierter Diät

Dieses Arzneimittel enthält weniger als 1 mmol (23 mg) Natrium pro Fertigspritze, d.h. es ist nahezu „natriumfrei“.

Rückverfolgbarkeit

Um die Rückverfolgbarkeit biologischer Arzneimittel zu verbessern, müssen die Bezeichnung des Arzneimittels und die Chargenbezeichnung des angewendeten Arzneimittels eindeutig dokumentiert werden.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Kombination mit TNF-Antagonisten

Die Erfahrungen in der Anwendung von Abatacept in Kombination mit TNF-Antagonisten sind begrenzt (siehe Abschnitt 5.1). Während TNF-Antagonisten in placebokontrollierten klinischen Studien keinen Einfluss auf die Abatacept-Clearance zeigten, kam es bei Patienten, die gleichzeitig mit Abatacept und mit TNF-Antagonisten behandelt wurden, zu mehr Infektionen und zu mehr schwerwiegenden Infektionen als bei Patienten, die nur mit TNF-Antagonisten behandelt wurden. Daher wird die gleichzeitige Behandlung mit Abatacept und einem TNF-Antagonisten nicht empfohlen.

Kombination mit anderen Arzneimitteln

Populationspharmakokinetische Untersuchungen zeigten keinen Einfluss von Methotrexat, NSARs und Kortikosteroiden auf die Abatacept-Clearance (siehe Abschnitt 5.2).

Bei der Anwendung von Abatacept in Kombination mit Sulfasalazin, Hydroxychloroquin oder Leflunomid gab es keine größeren Sicherheitsbedenken.

Kombination mit anderen Arzneimitteln, die das Immunsystem beeinträchtigen, und mit Impfungen

Die gleichzeitige Anwendung von Abatacept und immunsuppressiven oder immunmodulatorischen Biologika könnte die Wirkung von Abatacept auf das Immunsystem potenzieren. Es liegen nicht genügend Daten vor, um die Sicherheit und Wirksamkeit von Abatacept in Kombination mit Anakinra oder Rituximab zu beurteilen (siehe Abschnitt 4.4).

Impfungen

Lebendvakzine sollten nicht gleichzeitig mit Abatacept oder innerhalb von 3 Monaten nach Absetzen gegeben werden. Es liegen keine Daten hinsichtlich der Sekundärübertragung von Infektionen von Personen, die Lebendvakzine erhalten, auf Patienten, die mit Abatacept behandelt werden, vor. Arzneimittel, die wie Abatacept auf das Immunsystem wirken, können die Wirksamkeit mancher Immunisierungen schwächen (siehe Abschnitte 4.4 und 4.6).

Klinische Studien, in denen der Einfluss von Abatacept auf die Antikörper-Antwort auf Impfung bei gesunden Probanden bzw. auf die Antikörper-Antwort auf Influenza- oder Pneumokokken-Impfstoff bei Patienten mit Rheumatoider Arthritis (RA) untersucht wurden, legen nahe, dass Abatacept zwar die Effektivität der Immunantwort abschwächen kann, aber die Fähigkeit, eine klinisch signifikante oder positive Immunantwort zu entwickeln, nicht signifikant hemmt.

Abatacept wurde in einer offenen Studie mit RA-Patienten untersucht, die mit dem 23-valenten Pneumokokken-Impfstoff geimpft wurden. Nach der Pneumokokken-Impfung konnten 62 der 112 mit

Abatacept behandelten Patienten eine adäquate Immunantwort von mindestens einer 2-fachen Erhöhung des Antikörpertiters auf den Pneumokokken-Polysaccharid-Impfstoff aufbauen.

Abatacept wurde in einer weiteren offenen Studie mit RA-Patienten untersucht, die mit dem saisonalen trivalenten Influenza-Impfstoff geimpft wurden. Nach der Influenza-Impfung konnten 73 der 119 mit Abatacept behandelten Patienten, die vor der Impfung keine Schutz-bietenden Antikörper-Spiegel aufwiesen, eine adäquate Immunantwort von mindestens einer 4-fachen Erhöhung des Antikörpertiters auf den trivalenten Influenza-Impfstoff aufbauen.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft und Frauen im gebärfähigen Alter

Es liegen keine hinreichenden Daten für die Verwendung von Abatacept bei Schwangeren vor. In präklinischen Studien zur embryofetalen Entwicklung wurden bei Dosierungen von bis zum 29-fachen der Humandosis von 10 mg/kg basierend auf der AUC keine unerwünschten Wirkungen beobachtet. In einer Studie zur prä- und postnatalen Entwicklung bei Ratten wurden bei Dosen, die bezogen auf die AUC um das 11-fache höher waren als eine Humandosis von 10 mg/kg, begrenzte Veränderungen der Immunfunktion beobachtet (siehe Abschnitt 5.3).

ORENCIA sollte nicht während der Schwangerschaft angewendet werden, es sei denn, dass eine Behandlung mit Abatacept aufgrund des klinischen Zustandes der Frau erforderlich ist. Frauen im gebärfähigen Alter müssen während der Behandlung und bis zu 14 Wochen nach der letzten Abatacept-Dosis zuverlässige Verhütungsmethoden anwenden.

Ein Übertritt über die Plazentaschranke von Abatacept in das Serum des Fötus kann bei Frauen, die während der Schwangerschaft mit Abatacept behandelt wurden, nicht ausgeschlossen werden. Infolgedessen kann ein erhöhtes Infektionsrisiko für den Säugling bestehen. Die Sicherheit einer Impfung mit Lebendvakzinen ist für den Säugling, der *in utero* mit Abatacept in Kontakt kam, nicht bekannt. Eine Impfung mit Lebendvakzinen der betreffenden Kinder wird bis zu 14 Wochen nach der letzten Behandlung der Mutter mit Abatacept während der Schwangerschaft nicht empfohlen.

Stillzeit

Abatacept wurde in der Muttermilch von Ratten nachgewiesen.

Es ist nicht bekannt, ob Abatacept in die Muttermilch übergeht.

Ein Risiko für das Neugeborene/Kind kann nicht ausgeschlossen werden.

Das Stillen soll während der Behandlung mit ORENCIA und bis zu 14 Wochen nach der letzten Abatacept-Dosis unterbrochen werden.

Fertilität

Es wurden keine Studien zu den potenziellen Auswirkungen von Abatacept auf die menschliche Fertilität durchgeführt.

Bei Ratten zeigte Abatacept keine unerwünschten Wirkungen auf die männliche oder weibliche Fertilität (siehe Abschnitt 5.3).

4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Aufgrund des Wirkmechanismus ist zu erwarten, dass Abatacept keinen oder nur einen vernachlässigbaren Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen hat. Benommenheit und reduzierte Sehschärfe wurden jedoch als häufige bzw. gelegentliche Nebenwirkungen bei Patienten, die mit ORENCIA behandelt wurden, berichtet. Wenn

Patienten solche Symptome an sich beobachten, sollten sie die aktive Teilnahme am Straßenverkehr oder das Bedienen von Maschinen vermeiden.

4.8 Nebenwirkungen

Zusammenfassung des Sicherheitsprofils bei Rheumatoider Arthritis

Abatacept wurde in placebokontrollierten klinischen Studien an Patienten mit aktiver Rheumatoider Arthritis untersucht (2.653 Patienten mit Abatacept, 1.485 mit Placebo).

In placebokontrollierten klinischen Studien mit Abatacept wurden bei 49,4 % der mit Abatacept behandelten Patienten und bei 45,8 % der mit Placebo behandelten Patienten unerwünschte Arzneimittelwirkungen (UAWs) gemeldet. Die am häufigsten gemeldeten unerwünschten Arzneimittelwirkungen ($\geq 5\%$) bei den mit Abatacept behandelten Patienten waren Kopfschmerzen, Übelkeit und Infektionen der oberen Atemwege (einschließlich Sinusitis). Der Anteil der Patienten, die die Behandlung aufgrund von UAWs abbrachen, lag bei 3,0 % der mit Abatacept behandelten Patienten und 2,0 % der mit Placebo behandelten Patienten.

Tabellarische Auflistung der unerwünschten Arzneimittelwirkungen

In Tabelle 2 werden die unerwünschten Arzneimittelwirkungen, die in klinischen Studien und seit der Markteinführung beobachtet wurden, nach Organsystem und Häufigkeit sortiert und in die folgenden Kategorien eingeteilt, aufgelistet: sehr häufig ($\geq 1/10$); häufig ($\geq 1/100$ bis $< 1/10$); gelegentlich ($\geq 1/1.000$ bis $< 1/100$); selten ($\geq 1/10.000$ bis $< 1/1.000$); sehr selten ($< 1/10.000$). Innerhalb jeder Häufigkeitsgruppe werden die Nebenwirkungen nach abnehmendem Schweregrad angegeben.

Tabelle 2: Unerwünschte Arzneimittelwirkungen

Infektionen und parasitäre Erkrankungen	Sehr häufig	Infektion der oberen Atemwege (einschließlich Tracheitis, Nasopharyngitis und Sinusitis)
	Häufig	Infektion der unteren Atemwege (einschließlich Bronchitis), Harnwegsinfekt, Herpesinfektionen (einschließlich Herpes simplex, oralem Herpes und Herpes zoster), Pneumonie, Influenza
	Gelegentlich	Zahninfektion, Onychomykose, Sepsis, muskuloskeletale Infektionen, Hautabszesse, Pyelonephritis, Rhinitis, Infektion des Ohrs
	Selten	Tuberkulose, Bakteriämie, gastrointestinale Infektion, Beckenentzündung
Gutartige, bösartige und unspezifische Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)	Gelegentlich	Basalzellkarzinom, Papillom der Haut
	Selten	Lymphom, bösartige Neubildung der Lunge, Plattenepithelkarzinom
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	Gelegentlich	Thrombozytopenie, Leukopenie
Erkrankungen des Immunsystems	Gelegentlich	Überempfindlichkeit

Psychiatrische Erkrankungen	Gelegentlich	Depression, Angstgefühl, Schlafstörung (einschließlich Schlaflosigkeit)
Erkrankungen des Nervensystems	Häufig	Kopfschmerzen, Benommenheit
	Gelegentlich	Migräne, Parästhesie
Augenerkrankungen	Gelegentlich	Konjunktivitis, trockene Augen, reduzierte Sehschärfe
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths	Gelegentlich	Vertigo
Herzerkrankungen	Gelegentlich	Herzklopfen, Tachykardie, Bradykardie
Gefäßerkrankungen	Häufig	Hypertonie, erhöhter Blutdruck
	Gelegentlich	Hypotonie, Hitzewallungen, Flush, Vaskulitis, erniedrigter Blutdruck
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	Häufig	Husten
	Gelegentlich	Chronisch-obstruktive Lungenerkrankung verschlimmert, Bronchospasmus, Giemen, Dyspnoe, Engegefühl in der Kehle
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Häufig	Abdominalschmerzen, Diarrhöe, Übelkeit, Dyspepsie, Geschwürbildung im Mundbereich, aphthöse Stomatitis, Erbrechen
	Gelegentlich	Gastritis
Leber- und Gallenerkrankungen	Häufig	Leberfunktionsstörung (einschließlich erhöhter Transaminasen)
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	Häufig	Hautausschlag (einschließlich Dermatitis)
	Gelegentlich	Erhöhte Neigung zu Blutergüssen, trockene Haut, Alopezie, Pruritus, Urtikaria, Psoriasis, Akne, Erythem, Hyperhidrosis
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	Gelegentlich	Arthralgie, Schmerzen in den Gliedmaßen

Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse	Gelegentlich	Amenorrhoe, Menorrhagie
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Häufig	Fatigue, Asthenie, lokale Reaktion an der Injektionsstelle, systemische Reaktionen auf die Injektion*
	Gelegentlich	Grippeähnliche Beschwerden, Gewichtszunahme

*(z.B. Pruritus, Engegefühl des Halses, Dyspnoe)

Beschreibung ausgewählter unerwünschter Arzneimittelwirkungen

Infektionen

In den placebokontrollierten klinischen Studien wurden bei 22,7 % der mit Abatacept behandelten Patienten und bei 20,5 % der mit Placebo behandelten Patienten Infektionen gemeldet, die zumindest in einem möglichen Zusammenhang mit der Behandlung stehen.

Schwerwiegende Infektionen, die zumindest in einem möglichen Zusammenhang mit der Behandlung stehen, wurden bei 1,5 % der mit Abatacept behandelten Patienten und bei 1,1 % der mit Placebo behandelten Patienten gemeldet. Die Arten der schwerwiegenden Infektionen waren bei den mit Abatacept behandelten Patienten und den mit Placebo behandelten Patienten ähnlich (siehe Abschnitt 4.4).

Die Inzidenzrate (95 % CI) für schwerwiegende Infektionen war 3,0 (2,3; 3,8) pro 100 Patientenjahre bei den mit Abatacept behandelten Patienten und 2,3 (1,5; 3,3) pro 100 Patientenjahre bei den mit Placebo behandelten Patienten in den Doppelblindstudien.

In der kumulativen Periode der klinischen Studien bei insgesamt 7.044 Patienten, die mit Abatacept behandelt wurden, lag die Inzidenz von schwerwiegenden Infektionen in 20.510 Patientenjahren bei 2,4 pro 100 Patientenjahre. Die auf das Jahr umgerechnete Inzidenz blieb stabil.

Malignitäten

Malignome wurden in placebokontrollierten klinischen Studien in 1,2 % (31/2.653) der mit Abatacept behandelten Patienten und bei 0,9 % (14/1.485) der mit Placebo behandelten Patienten berichtet. Die Inzidenzrate für Malignitäten betrug 1,3 (0,9; 1,9) pro 100 Patientenjahre für die mit Abatacept behandelten Patienten und 1,1 (0,6; 1,9) pro 100 Patientenjahre für die mit Placebo behandelten Patienten.

In der kumulativen Periode der klinischen Studien bei insgesamt 7.044 Patienten, die mit Abatacept behandelt wurden, lag die Inzidenz von Malignomen in 21.011 Patientenjahren (von denen über 1.000 mit Abatacept über 5 Jahre behandelt wurden) bei 1,2 (1,1; 1,4) pro 100 Patientenjahre und die auf das Jahr umgerechneten Inzidenzraten blieben stabil.

Die am häufigsten berichtete Malignität in den Placebo kontrollierten Studien war nicht-Melanom-Hautkrebs mit 0,6 (0,3; 1,0) pro 100 Patientenjahre für die mit Abatacept behandelten Patienten, 0,4 (0,1; 0,9) pro 100 Patientenjahre für die mit Placebo behandelten Patienten und 0,5 (0,4; 0,6) in der kumulativen Periode.

Der am häufigsten berichtete solide Tumor in den Placebo kontrollierten Studien war Lungenkrebs mit 0,17 (0,05; 0,43) pro 100 Patientenjahre für die mit Abatacept behandelten Patienten, 0 für die mit Placebo behandelten Patienten und 0,12 (0,08; 0,17) pro 100 Patientenjahre in der kumulativen Periode. Der häufigste bösartige hämatologische Tumor war das Lymphom mit 0,04 (0; 0,24) pro

100 Patientenjahre für die mit Abatacept behandelten Patienten, 0 für die mit Placebo behandelten Patienten und 0,06 (0,03; 0,1) pro 100 Patientenjahre in der kumulativen Periode.

Unerwünschte Arzneimittelwirkungen (UAWs) bei Patienten mit chronisch-obstruktiver Lungenerkrankung (COPD)

In Studie IV wurden 37 Patienten mit COPD intravenös mit Abatacept und 17 Patienten mit Placebo behandelt. Bei den COPD-Patienten, die intravenös mit Abatacept behandelt wurden, entwickelten sich häufiger unerwünschte Arzneimittelwirkungen als bei denen, die mit Placebo behandelt wurden (51,4 % im Vergleich zu 47,1 %). Zu Erkrankungen der Atemwege kam es häufiger bei mit Abatacept behandelten Patienten als bei Patienten, die mit Placebo behandelt wurden (10,8 % im Vergleich zu 5,9 %); dazu zählten eine Verschlimmerung der COPD und Dyspnoe. Der Anteil der COPD-Patienten, bei denen sich eine schwerwiegende unerwünschte Arzneimittelwirkung entwickelte, war höher bei den mit Abatacept behandelten Patienten als bei denen, die Placebo erhielten (5,4 % im Vergleich zu 0 %). Dazu zählten eine Verschlimmerung der COPD (1 von 37 Patienten [2,7 %]) und Bronchitis (1 von 37 Patienten [2,7 %]).

Autoimmunprozesse

Die Abatacept-Therapie führte im Vergleich zu Placebo nicht zu einer erhöhten Bildung von Autoantikörpern, d.h. antinukleären und Anti-dsDNA-Antikörpern.

Die Inzidenz von Autoimmunerkrankungen in mit Abatacept behandelten Patienten war während der doppelblinden Phase 8,8 (7,6; 10,1) pro 100 Patientenjahre Exposition und 9,6 (7,9; 11,5) pro 100 Patientenjahre Exposition in den mit Placebo behandelten Patienten. Die Inzidenz in mit Abatacept behandelten Patienten war 3,8 pro 100 Patientenjahre in der kumulativen Periode. Die am häufigsten berichteten Autoimmunerkrankungen abgesehen von der untersuchten Indikation während der kumulativen Periode waren Psoriasis, rheumatoide Knötchen und Sjögren-Syndrom.

Immunogenität bei Erwachsenen, die intravenös mit Abatacept behandelt wurden

Die Bestimmung von Antikörpern gegen das Abatacept-Molekül wurde mit Hilfe von ELISA-Tests bei 3.985 Patienten mit Rheumatoider Arthritis durchgeführt, die bis zu 8 Jahre lang mit Abatacept behandelt wurden. Einhundertsiebenundachtzig von 3.877 (4,8 %) Patienten entwickelten während der Behandlung Anti-Abatacept Antikörper. Bei Patienten, die nach Absetzen von Abatacept (> 42 Tage nach der letzten Dosis) auf Anti-Abatacept Antikörper getestet wurden, waren 103 von 1.888 (5,5 %) seropositiv.

Proben mit nachgewiesener Bindungsaktivität an CTLA-4 wurden auf neutralisierende Antikörper untersucht. Bei zweiundzwanzig von 48 auswertbaren Patienten zeigte sich signifikante neutralisierende Aktivität. Die potenzielle klinische Bedeutung der Bildung von neutralisierenden Antikörpern ist nicht bekannt.

Insgesamt gab es keine offensichtliche Korrelation zwischen der Entwicklung von Antikörpern und dem klinischen Ansprechen oder unerwünschten Ereignissen. Allerdings war die Anzahl der Patienten, die Antikörper entwickelten, zu begrenzt für eine abschließende Bewertung. Da Untersuchungen der Immunogenität produktspezifisch sind, sind Vergleiche von Antikörper-Raten mit denen von anderen Produkten nicht aussagekräftig.

Immunogenität bei Erwachsenen, die subkutan mit Abatacept behandelt wurden

In Studie SC-1 wurde mittels ELISA die Immunogenität gegen Abatacept nach subkutaner und intravenöser Anwendung verglichen. Während der initialen 6-monatigen Doppelblind-Phase (short-term Periode) war das Gesamtaufreten von Immunogenitätsreaktionen gegen Abatacept 1,1 % (8/725) für die subkutan und 2,3 % (16/710) für die intravenös behandelte Gruppe. Diese Rate deckt sich mit früheren Erfahrungen und es gab keinen Effekt der Immunogenität auf die Pharmakokinetik, die Sicherheit oder die Wirksamkeit.

Die Immunogenität gegen Abatacept nach subkutaner Langzeitgabe wurde mit Hilfe eines neuen Elektrochemolumineszenz- (ECL-)Tests gemessen. Ein Vergleich von Inzidenzraten, die mittels unterschiedlicher Tests ermittelt wurden, ist nicht möglich, da der ECL-Test so entwickelt wurde, dass

er sensibler und toleranter gegen Wirkstoffe ist als der vorher verwendete ELISA-Test. Das kumulative Auftreten von Immunogenitätsreaktionen gegen Abatacept, welche mittels des ECL-Tests mit mindestens einer positiven Probe in der short-term und long-term Periode zusammen ermittelt wurde, war 15,7 % (215/1.369) während der Abatacept-Therapie (mit einer durchschnittlichen Expositionsdauer von 48,8 Monaten) und 17,3 % (194/1.121) nach Beendigung der Behandlung (> 21 Tage bis zu 168 Tage nach Gabe der letzten Dosis). Die an die Exposition angepasste Inzidenzrate (ausgedrückt pro 100 Patientenjahre) blieb während der Behandlungsdauer stabil.

Übereinstimmend mit früheren Erfahrungen waren die Titer und die Persistenz der Antikörperantworten generell niedrig und stiegen mit fortlaufender Dosierung nicht an (6,8 % der Patienten waren seropositiv an 2 aufeinanderfolgenden Untersuchungsterminen). Es gab keine offensichtliche Korrelation zwischen der Entwicklung von Antikörpern einerseits und dem klinischen Ansprechen, von unerwünschten Ereignissen oder Pharmakokinetik andererseits.

In Studie SC-III wurden während der 12-monatigen Doppelblind-Phase in Patienten, welche mit Abatacept + MTX behandelt wurden, die selben Immunogenitätsraten beobachtet, wie in Patienten aus der Abatacept-Monotherapie-Gruppe (je 2,9 % (3/103) und 5,0 % (5/101)). Wie in Studie SC-I ergab sich kein Effekt der Immunogenität auf die Sicherheit oder die Wirksamkeit.

Immunogenität und Sicherheit von Abatacept nach Absetzen und Wiederaufnahme der Behandlung
Eine Studie im subkutanen Programm wurde durchgeführt, um die Auswirkung einer Unterbrechung (3 Monate) und einer Wiederaufnahme der subkutanen Behandlung mit Abatacept auf die Immunogenität zu untersuchen. Nach Absetzen der Behandlung mit subkutan verabreichtem Abatacept stimmte die erhöhte Immunogenitätsrate mit der Immunogenitätsrate nach Absetzen der Behandlung mit intravenös verabreichtem Abatacept überein. Nach Wiederaufnahme der Therapie gab es keine injektionsbedingten Reaktionen und keine anderen Sicherheitsbedenken bei Patienten deren Behandlung mit subkutan verabreichtem Abatacept bis zu 3 Monaten unterbrochen wurde verglichen mit Patienten, die durchgehend mit subkutan verabreichtem Abatacept therapiert wurden. Dies war unabhängig davon, ob die Wiederaufnahme der Therapie mit oder ohne Aufsättigungsdosis (Loading-Dose) durchgeführt wurde. Das Sicherheitsprofil im Behandlungsarm, bei dem die Wiederaufnahme der Therapie ohne intravenöse Aufsättigungsdosis durchgeführt wurde, war auch konsistent mit dem Profil in anderen Studien.

In Studie SC-III wurden erhöhte Immunogenitätsraten in Patienten sowohl aus der Abatacept + MTX Gruppe als auch der Abatacept-Monotherapie-Gruppe beobachtet, welche in den 6 Monaten nach vollständigem Absetzen der Medikation getestet wurden (je 37,7 % [29/77] und 44,1 % [27/59]), mit generell niedrigtitrigen Antikörper-Antworten. Es wurde kein klinischer Einfluss dieser Antikörper-Antworten festgestellt und es gab keine Sicherheitsbedenken nach der Wiederaufnahme der Abatacept-Therapie.

Reaktionen auf die Injektion bei subkutan mit Abatacept behandelten Erwachsenen

In Studie SC I wurde das Sicherheitsprofil von Abatacept einschließlich Reaktionen an der Injektionsstelle nach subkutaner oder intravenöser Verabreichung verglichen. Das Gesamtaufreten von Reaktionen an der Injektionsstelle war 2,6 % (19/736) im subkutanen Abatacept-Regime und 2,5 % (18/721) im subkutanen Placebo-Regime (intravenös verabreichtes Abatacept). Alle Reaktionen an der Injektionsstelle wurden als leicht bis moderat beschrieben (Hämatom, Pruritus oder Erythem) und bedingten im Allgemeinen keinen Abbruch der Behandlung. Während der kumulativen Periode der Studie in welcher alle mit Abatacept behandelten Patienten in 7 SC Studien eingeschlossen waren, war die Häufigkeit für Reaktionen an der Einstichstelle 4,6 % (116/2.538) mit einer Inzidenzrate von 1,32 pro 100 Patientenjahren.

Seit der Markteinführung wurde von systemischen Reaktionen (z.B. Pruritus, Engegefühl des Halses, Dyspnoe) auf die Injektion von subkutanem ORENCIA berichtet.

Sicherheitshinweis in Bezug auf die pharmakologische Klasse

Abatacept ist der erste selektive Costimulationsmodulator. Informationen zur relativen Sicherheit in einer klinischen Studie im Vergleich zu Infliximab sind in Abschnitt 5.1 zusammengefasst.

Zusammenfassung des Sicherheitsprofils in der Psoriasis-Arthritis

Abatacept wurde in Patienten mit aktiver Psoriasis-Arthritis in zwei placebokontrollierten klinischen Studien untersucht (341 Patienten mit Abatacept, 253 Patienten mit Placebo) (siehe Abschnitt 5.1). Während der 24-wöchigen placebokontrollierten Periode der größeren Studie PsA-II war der Anteil Patienten mit unerwünschten Nebenwirkungen ähnlich in der Abatacept- und der Placebo-Behandlungsgruppe (15,5 % bzw. 11,4 %). Keine der unerwünschten Nebenwirkungen trat häufiger als ≥ 2 % während der 24-wöchigen placebokontrollierten Periode in den Behandlungsgruppen auf. Das Gesamtsicherheitsprofil war zwischen den Studien PsA-I und PsA-II vergleichbar und stimmte mit dem Sicherheitsprofil in der Rheumatoiden Arthritis überein (Tabelle 2).

Kinder und Jugendliche

Abatacept wurde bei Patienten mit pJIA in 2 klinischen Studien (laufende pJIA SC-Studie und pJIA IV-Studie) untersucht. Die pJIA SC-Studie schloss 46 Patienten in der Kohorte im Alter von 2 bis 5 Jahren und 173 Patienten in der Kohorte im Alter von 6 bis 17 Jahren ein. Die pJIA IV-Studie umfasste 190 Patienten in der Kohorte im Alter von 6 bis 17 Jahren. Während der initialen 4-monatigen Open-Label Behandlungsperiode war das gesamte Sicherheitsprofil bei diesen 409 pJIA-Patienten ähnlich dem in der RA-Population, mit den folgenden Ausnahmen bei den pJIA-Patienten:

- Häufige Nebenwirkungen: Pyrexie
- Gelegentliche Nebenwirkungen: Hämaturie, Otitis (Media und Externa).

Beschreibung ausgewählter unerwünschter Arzneimittelwirkungen

Infektionen

Infektionen waren die am häufigsten berichteten Nebenwirkungen bei Patienten mit pJIA. Die Arten von Infektionen entsprachen denen, die im Allgemeinen bei ambulanten pädiatrischen Patienten beobachtet wurden. Während der initialen 4-monatigen Behandlungsperiode mit intravenös und subkutan angewendetem Abatacept bei 409 Patienten mit pJIA waren die häufigsten Nebenwirkungen Nasopharyngitis (3,7 % Patienten) und Infektionen der oberen Atemwege (2,9 % Patienten). Zwei schwerwiegenden Infektionen (Varizellen und Sepsis) wurden während der 4-monatigen initialen Behandlung mit Abatacept berichtet.

Reaktionen an der Injektionsstelle

Von den 219 Patienten mit pJIA, die während der initialen 4-monatigen Abatacept-Behandlung mit subkutanem Abatacept behandelt wurden, betrug die Häufigkeit der lokalen Reaktionen an der Injektionsstelle 4,6 % (10/219); Schmerzen an der Injektionsstelle und Erytheme an der Injektionsstelle waren die am häufigsten berichteten lokalen Injektionsreaktionen. Es wurden keine systemischen Überempfindlichkeitsreaktionen berichtet.

Immunogenität bei Patienten mit pJIA, die subkutan mit Abatacept behandelt wurden

Antikörper, die gegen das gesamte Abatacept-Molekül oder das CTLA-4 Segment gerichtet waren, wurden durch einen ECL-Assay bei Patienten mit pJIA nach wiederholter Behandlung mit subkutan angewendetem Abatacept bestimmt. Insgesamt zeigten 6,9 % (15/218) der Probanden (Kohorten kombiniert) eine positive Immunogenitätsreaktion im Vergleich zum Ausgangswert während der kumulativen Phase, einschließlich der 4-monatigen Kurzzeitbehandlungsphase, der 20-monatigen Extensionsbehandlungsphase und der 6-monatigen Nachbeobachtungsphase mit Abatacept. In der Altersgruppe der 6 bis 17-Jährigen betrug die Gesamtrate der Seropositivität während des kumulativen Zeitphase einschließlich der Beobachtung nach Abataceptgabe 4,7 % (8/172): 2,3 % (4/172) während der Behandlung und 13,6 % (6/44) nach der Behandlung mit Abatacept (≥ 28 Tage nach der letzten Dosis). In der Altersgruppe der 2 bis 5-Jährigen betrug die Gesamtrate der Seropositivität während des kumulativen Zeitphase einschließlich der Beobachtung nach Abatacept 15,2 % (7/46): 10,9 % (5/46) während der Behandlung und 37,5 % (3/8) nach der Behandlung von Abatacept (≥ 28 Tage nach der letzten Dosis).

Im Allgemeinen gab es vorübergehend Anti-Abatacept Antikörper mit niedrigem Titer. Das Fehlen von gleichzeitig angewendetem Methotrexat schien nicht mit einem höheren Anteil der Seropositivität assoziiert zu sein. Die Bedeutung der höheren Inzidenz in der Altersgruppe der 2- bis 5-Jährigen ist unbekannt, wenn die Unterschiede in der Menge der Stichproben berücksichtigt werden. Das Vorhandensein von Antikörpern war in keiner der beiden Kohorten mit unerwünschten Reaktionen, noch mit Änderungen der Wirksamkeit oder der Serumkonzentration von Abatacept assoziiert.

Langzeit Extensionsphase

Während der Extensionsphase der pJIA-Studien (20 Monate in der laufenden pJIA-Studie und 5 Jahre in der pJIA-IV-Studie) war das Sicherheitsprofil bei den pJIA-Patienten im Alter von 6 bis 17 Jahren mit dem bei erwachsenen Patienten vergleichbar. Bei einem Patienten wurde während der Extensionsphase der pJIA IV-Studie Multiple Sklerose diagnostiziert. Eine schwerwiegende Nebenwirkung einer Infektion (Extremitätenabszess) wurde in der Altersgruppe der 2- bis 5-Jährigen während der 20-monatigen Extensionsphase der pJIA SC-Studie berichtet.

Langzeitdaten zur Sicherheit in der Altersgruppe der 2- bis 5-Jährigen mit pJIA waren begrenzt, doch die vorhandenen Erkenntnisse zeigten keine neuen Sicherheitsbedenken bei dieser jüngeren pädiatrischen Population. Während des 24-monatigen kumulativen Zeitraums der pJIA SC-Studie (4-monatiger Kurzzeitphase plus 20-monatiger Verlängerungsphase) wurde in der Altersgruppe der 2 bis 5-Jährigen (87,0 %) eine höhere Infektionsrate gemeldet als in der Altersgruppe der 6 bis 17 Jährigen (68,2 %). Dies ist vor allem auf nicht schwerwiegende Infektionen der oberen Atemwege in der Altersgruppe der 2 bis 5-Jährigen zurückzuführen.

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung über das in [Anhang V](#) aufgeführte nationale Meldesystem anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

Dosierungen von bis zu 50 mg/kg wurden intravenös ohne eine offensichtliche toxische Wirkung angewendet. Im Fall einer Überdosierung wird empfohlen, den Patienten auf Zeichen oder Symptome von Nebenwirkungen zu überwachen und eine geeignete symptomatische Therapie einzuleiten.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Immunsuppressiva, Selektive Immunsuppressiva, ATC-Code: L04AA24

Abatacept ist ein Fusionsprotein aus der extrazellulären Domäne des humanen zytotoxischen T-Lymphozyten-Antigens-4 (CTLA-4) gebunden an einen modifizierten Fc-Teil des humanen Immunglobulins G1 (IgG1). Abatacept wird durch rekombinante DNA-Technologie aus Ovarialzellen des Chinesischen Hamsters gewonnen.

Wirkmechanismus

Abatacept moduliert selektiv ein wichtiges costimulatorisches Signal, das für die volle Aktivierung der CD28 exprimierenden T-Lymphozyten benötigt wird. Für die volle Aktivierung von T-Lymphozyten braucht es zwei Signale, die von antigenpräsentierenden Zellen ausgegeben werden: Das Erkennen eines spezifischen Antigens durch einen T-Zell-Rezeptor (Signal 1) und ein zweites, das costimulatorische Signal. Ein wichtiger costimulatorischer Signalweg beinhaltet die Bindung von

CD80- und CD86-Molekülen auf der Oberfläche der antigenpräsentierenden Zellen an den CD28-Rezeptor auf den T-Lymphozyten (Signal 2). Abatacept hemmt diesen costimulatorischen Signalweg selektiv, indem es spezifisch an CD80 und CD86 bindet. Studien haben gezeigt, dass Abatacept die Antwort von naiven T-Lymphozyten stärker beeinträchtigt als die von T-Gedächtniszellen.

Im Rahmen von *in-vitro*-Studien und Tierversuchen wurde nachgewiesen, dass Abatacept die T-Lymphozyten-abhängige Immunantwort und Entzündung moduliert. *In vitro* schwächt Abatacept die Aktivierung von humanen T-Lymphozyten, messbar als verminderte Proliferation und Zytokin-Produktion. Abatacept verringert die antigenspezifische Produktion von TNF α , Interferon- γ und Interleukin-2 durch T-Lymphozyten.

Pharmakodynamische Wirkungen

Unter Abatacept kam es zu einer dosisabhängigen Reduktion der Serumspiegel von löslichem Interleukin-2-Rezeptor (einem Marker für die T-Lymphozyten-Aktivierung), von Serum-Interleukin-6 (einem Produkt von aktivierten synovialen Makrophagen und fibroblastenähnlichen Synoviozyten bei der Rheumatoiden Arthritis), von Rheumafaktor (einem durch Plasmazellen gebildeten Autoantikörper) und von C-reaktivem Protein (einem akute-Phase-Reaktanten bei Entzündungen). Darüber hinaus verringerten sich die Serumspiegel von Matrixmetalloproteinase-3, die Knorpelabbau und Gewebeveränderungen verursacht. Ebenfalls wurden verringerte Serumspiegel von TNF α beobachtet.

Klinische Wirksamkeit und Sicherheit bei Erwachsenen mit Rheumatoider Arthritis

Die Wirksamkeit und Sicherheit von intravenös angewendetem Abatacept wurde in randomisierten, doppelblinden, placebokontrollierten klinischen Studien mit erwachsenen Patienten mit aktiver Rheumatoider Arthritis untersucht, die gemäß den Kriterien des American College of Rheumatology (ACR) diagnostiziert worden war. In den Studien I, II, III, V und VI mussten die Patienten bei der Randomisierung mindestens 12 druckschmerzhaft und 10 geschwollene Gelenke aufweisen. Bei Studie IV war keine bestimmte Anzahl an druckschmerzhaften oder geschwollenen Gelenken vorgegeben. Studie SC-I war eine randomisierte, doppelblinde, Double-Dummy, auf Nicht-Unterlegenheit angelegte Studie, in welcher die Patienten nach Körpergewicht (< 60 kg, 60 bis 100 kg, > 100 kg) stratifiziert waren. Die Studie verglich die Wirksamkeit und Sicherheit von subkutan und intravenös verabreichtem Abatacept bei Patienten mit Rheumatoider Arthritis, die zusätzlich Methotrexat (MTX) erhielten und die unzureichend auf MTX (MTX-IR) angesprochen hatten.

In den Studien I, II und V wurden die Wirksamkeit und Sicherheit von Abatacept im Vergleich zu Placebo bei Patienten beurteilt, die auf Methotrexat unzureichend ansprachen und weiterhin ihre stabile Dosis Methotrexat erhielten. In Studie V wurden zusätzlich die Sicherheit und die Wirksamkeit von Abatacept oder Infliximab im Vergleich zu Placebo untersucht. In Studie III wurden die Sicherheit und die Wirksamkeit von Abatacept bei Patienten beurteilt, die unzureichend auf einen TNF-Antagonisten ansprachen, wobei der TNF-Antagonist vor der Randomisierung abgesetzt wurde; andere DMARDs waren zugelassen. In Studie IV wurde in erster Linie die Sicherheit bei Patienten mit aktiver Rheumatoider Arthritis beurteilt, bei denen trotz einer aktuellen Behandlung mit DMARDs und/oder Biologika eine zusätzliche Intervention erforderlich war; alle zum Zeitpunkt des Studieneintritts angewendeten DMARDs/Biologika wurden weiterhin gegeben. In Studie VI wurde die Wirksamkeit und Sicherheit von Abatacept an Methotrexat-naiven, Rheumafaktor (RF)- und/oder antizyklischen Citrullin-Peptid 2 (Anti-CCP2)-positiven Patienten untersucht. Diese Patienten hatten eine frühzeitige, erosive Rheumatoide Arthritis (≤ 2 Jahre Krankheitsdauer) und erhielten randomisiert Abatacept und Methotrexat oder Methotrexat und Placebo. Das Ziel in Studie SC-I war der Nachweis der Nichtunterlegenheit in der Wirksamkeit und der Vergleichbarkeit in der Sicherheit von subkutan verabreichtem Abatacept im Vergleich zu intravenös verabreichtem Abatacept bei Patienten mit mäßiger bis schwerer aktiver RA, die unzureichend auf eine vorangegangene Behandlung mit MTX angesprochen hatten. In Studie SC-II wurden die relative Wirksamkeit und Sicherheit von Abatacept und Adalimumab untersucht, die beide subkutan verabreicht wurden, ohne intravenöse

Aufsättigungsdosis (Loading-Dose) und mit MTX als Begleitmedikation bei Patienten mit mäßiger bis schwerer aktiver Rheumatoider Arthritis und einem nicht ausreichendem Ansprechen auf eine vorangegangene Behandlung mit MTX. In Studie SC-III wurde Abatacept subkutan in Kombination mit Methotrexat (MTX) oder als Abatacept-Monotherapie untersucht und mit einer MTX-Monotherapie im Hinblick auf die Induktion der Remission nach 12-monatiger Therapie und die mögliche Erhaltung einer medikationsfreien Remission nach dem vollständigen Absetzen der Arzneimittel verglichen. Bei den Patienten handelte es sich um erwachsene MTX-naive Patienten mit hochaktiver, früher Rheumatoider Arthritis (mittlerer DAS28-CRP-CRP von 5,4, mittlere Symptombdauer weniger als 6,7 Monate) und schlechten Prognosefaktoren für eine schnell fortschreitende Erkrankung (z.B. Antikörper gegen citrullinierte Proteine [ACPA+], gemessen durch den Anti-CCP2-Assay, und/oder RF+ und Gelenkerosionen zu Studienbeginn).

Die Patienten der Studie I erhielten randomisiert 12 Monate lang entweder 2 mg/kg Abatacept oder 10 mg/kg Abatacept, oder Placebo. Die Patienten der Studien II, III, IV und VI erhielten randomisiert über 12 Monate (Studien II, IV und VI) oder 6 Monate (Studie III) eine feste Dosis von etwa 10 mg/kg Abatacept, oder Placebo. Die Abatacept-Dosis betrug 500 mg bei Patienten mit einem Körpergewicht unter 60 kg, 750 mg bei Patienten mit einem Körpergewicht von 60 bis 100 kg, und 1.000 mg bei Patienten mit einem Körpergewicht über 100 kg. In Studie SC-I wurde den Patienten nach einer intravenösen Abatacept Loading-Dose wöchentlich subkutanes Abatacept gegeben. Die Patienten erhielten im Studienverlauf weiter die Dosis MTX, die sie am Tag der Randomisierung erhalten hatten. Die Patienten der Studie V erhielten 6 Monate lang randomisiert entweder genau diese stabile Dosis Abatacept oder 3 mg/kg Infliximab, oder Placebo. Studie V wurde nur mit der Abatacept- und der Infliximab-Gruppe noch 6 Monate lang weitergeführt.

In den Studien I, II, III, IV, V, VI, SC-I, SC-II und SC-III wurden 339, 638, 389, 1.441, 431, 509, 1.371, 646 und 351 erwachsene Patienten untersucht.

Klinisches Ansprechen

ACR-Response

Der prozentuale Anteil der mit Abatacept behandelten Patienten, die eine ACR20-, ACR50- oder ACR70-Response in Studie II (Patienten mit unzureichendem Ansprechen auf Methotrexat), Studie III (Patienten mit unzureichendem Ansprechen auf TNF-Antagonisten), Studie VI (Methotrexat-naive Patienten) und Studie SC-I (subkutane Injektion) erreichten, ist in Tabelle 2 dargestellt.

Bei den mit Abatacept behandelten Patienten wurde in den Studien II und III nach der ersten Dosis (Tag 15) eine statistisch signifikante Verbesserung der ACR20-Response im Vergleich zu Placebo beobachtet und diese Verbesserung blieb über den Verlauf der Studien hinweg signifikant. In Studie VI wurde nach 29 Tagen eine statistisch signifikante Verbesserung der ACR20-Response bei mit Abatacept und Methotrexat behandelten Patienten gegenüber mit Methotrexat und Placebo behandelten Patienten beobachtet und während der Studiendauer beibehalten. In Studie II entwickelten 43 % der Patienten, bei denen nach 6 Monaten keine ACR20-Response erreicht worden war, nach 12 Monaten eine ACR20-Response.

In Studie SC-1 war das subkutane Abatacept (SC)-Regime dem intravenösen Abatacept (IV)-Regime in Bezug auf die ACR 20-Response nach 6 Monaten Behandlung nicht unterlegen. Patienten, die Abatacept subkutan erhielten, erreichten auch ACR 50 und ACR 70-Ansprechraten, die denen der Patienten im intravenösen Abatacept-Regime ähnlich waren.

Es war kein Unterschied im klinischen Ansprechen zwischen dem subkutanen und intravenösen Abatacept-Regime über alle 3 Gewichtsklassen feststellbar. In Studie SC-1 betrugen die ACR 20-Ansprechraten am Tag 169 für das subkutane bzw. intravenöse Abatacept-Regime 78,3 % (472/603 SC) bzw. 76,0 % (456/600 IV) bei Patienten < 65 Jahren und 61,1 % (55/90 SC) bzw. 74,4 % (58/78 IV) bei Patienten ≥ 65 Jahren.

Tabelle 3: Klinische Ansprechraten in kontrollierten Studien

	Prozent Patienten							
	Intravenöse Anwendung						subkutane Anwendung	
	MTX-Naiv		Unzureichendes Ansprechen auf MTX		Unzureichendes Ansprechen auf einen TNF-Antagonisten		Unzureichendes Ansprechen auf MTX	
	Studie VI		Studie II		Studie III		Studie SC-I	
Ansprechraten	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 SC + MTX n = 693	Abatacept ^f IV + MTX n = 678
ACR 20								
Tag 15	24 %	18 %	23 %*	14 %	18 %**	5 %	25 %	25 %
Monat 3	64 % ^{††}	53 %	62 %***	37 %	46 %***	18 %	68 %	69 %
Monat 6	75 % [†]	62 %	68 %***	40 %	50 %***	20 %	76 % [§]	76 %
Monat 12	76 % [‡]	62 %	73 %***	40 %	NA ^d	NA ^d	NA	NA
ACR 50								
Monat 3	40 % [‡]	23 %	32 %***	8 %	18 %**	6 %	33 %	39 %
Monat 6	53 % [‡]	38 %	40 %***	17 %	20 %***	4 %	52 %	50 %
Monat 12	57 % [‡]	42 %	48 %***	18 %	NA ^d	NA ^d	NA	NA
ACR 70								
Monat 3	19 % [†]	10 %	13 %***	3 %	6 % ^{††}	1 %	13 %	16 %
Monat 6	32 % [†]	20 %	20 %***	7 %	10 %**	2 %	26 %	25 %
Monat 12	43 % [‡]	27 %	29 %***	6 %	NA ^d	NA ^d	NA	NA
Bedeutsames klinisches Ansprechen^c	27 % [‡]	12 %	14 %***	2 %	NA ^d	NA ^d	NA	NA
DAS28-CRP Remission^e								
Monat 6	28 % [‡]	15 %	NA	NA	NA	NA	24 % ^{§§}	25 %
Monat 12	41 % [‡]	23 %	NA	NA	NA	NA	NA	NA

* p < 0,05, Abatacept vs. Placebo.

** p < 0,01, Abatacept vs. Placebo.

*** p < 0,001, Abatacept vs. Placebo.

† p < 0,01, Abatacept und MTX vs. MTX und Placebo

‡ p < 0,001, Abatacept und MTX vs. MTX und Placebo

†† p < 0,05, Abatacept und MTX vs. MTX und Placebo

§ 95 % CI: -4,2, 4,8 (basierend auf der präspezifizierten Nicht-Unterlegenheits-Grenze von -7,5 %)

§§ITT Daten sind in der Tabelle dargestellt

^a Feste Dosis von etwa 10 mg/kg (siehe Abschnitt 4.2).

^b Zu den begleitend angewendeten DMARDs/Biologika zählten eines oder mehrere der Folgenden: Methotrexat, Chloroquin/Hydroxychloroquin, Sulfasalazin, Leflunomid, Azathioprin, Gold und Anakinra.

^c Bedeutsames klinisches Ansprechen ist definiert als Erreichen einer ACR₇₀-Response über einen kontinuierlichen Zeitraum von 6 Monaten.

^d Nach 6 Monaten erhielten die Patienten die Gelegenheit, an einer offenen Studie teilzunehmen.

^e DAS28-CRP Remission ist definiert als ein DAS28-CRP Score < 2,6

^f Per-Protocol Daten sind in der Tabelle dargestellt. Für ITT ist n = 736 für Abatacept subkutan (SC) und n = 721 für Abatacept intravenös (IV)

In der offenen Fortsetzung der Studien I, II, III, VI und SC-I wurde eine dauerhafte und anhaltende ACR20-, ACR50- und ACR70-Response über 7 Jahre, 5 Jahre, 5 Jahre, 2 Jahre bzw. 5 Jahre der Abatacept-Therapie beobachtet. In Studie I hatten nach 7 Jahren 43 Patienten eine ACR-Response mit 72 % ACR20-, 58 % ACR50- und 44 % ACR70-Response. In Studie II wurde eine ACR-Response nach 5 Jahren bei 270 Patienten ermittelt, mit 84 % ACR20-, 61 % ACR50- und 40 % ACR70-Response. In Studie III wurde eine ACR-Response nach 5 Jahren bei 91 Patienten ermittelt, mit 74 % ACR20-, 51 % ACR50- und 23 % ACR70-Response. In Studie VI wurde eine ACR-Response nach 2 Jahren bei 232 Patienten erreicht mit 85 % ACR20-, 74 % ACR50- und 54 % ACR70-Response. In Studie SC-I wurde eine ACR-Response nach 5 Jahren ermittelt, mit 85 % (356/421) ACR20-Response, 66 % (277/423) ACR50-Response und 45 % (191/425) ACR70-Response.

Bei anderen klinischen Kriterien zur Beurteilung der Krankheitsaktivität der Rheumatoiden Arthritis, die nicht in den ACR-Kriterien enthalten sind, z. B. Morgensteifigkeit wurden größere Verbesserungen mit Abatacept als mit Placebo beobachtet.

DAS28-Response

Die Krankheitsaktivität wurde außerdem mit dem Disease Activity Score 28 beurteilt. In den Studien II, III, V und VI wurde eine signifikante Verbesserung des DAS28 im Vergleich zu Placebo oder der Vergleichssubstanz beobachtet.

In Studie VI, in welche ausschließlich Erwachsene eingeschlossen worden sind, erreichte ein signifikant höherer Anteil der Patienten in der Abatacept und Methotrexat Gruppe (41 %) eine DAS28 (CRP)-definierte Remission (Score < 2,6) gegenüber der Methotrexat und Placebo Gruppe (23 %) nach Jahr 1. Das Ansprechen nach Jahr 1 in der Abatacept Gruppe wurde in Jahr 2 beibehalten.

Studie V: Abatacept oder Infliximab versus Placebo

Eine randomisierte, doppelblinde Studie wurde durchgeführt, um die Sicherheit und Wirksamkeit von intravenös verabreichtem Abatacept oder Infliximab im Vergleich zu Placebo bei Patienten mit unzureichendem Ansprechen auf Methotrexat zu beurteilen (Studie V). Der primäre Zielparame-ter war die mittlere Veränderung der Krankheitsaktivität bei den mit Abatacept behandelten Patienten im Vergleich zu den mit Placebo behandelten Patienten nach 6 Monaten, mit einer anschließenden doppelblinden Beurteilung der Sicherheit und Wirksamkeit von Abatacept und Infliximab nach 12 Monaten. Im placebokontrollierten Teil der Studie wurde nach sechs Monaten eine größere Verbesserung ($p < 0,001$) im DAS28 mit Abatacept und mit Infliximab als mit Placebo festgestellt; die Ergebnisse der Abatacept- und der Infliximab-Gruppe waren vergleichbar. Die ACR-Response-Raten in Studie V waren konsistent mit dem DAS28-Index. Eine weitere Verbesserung wurde nach 12 Monaten mit Abatacept beobachtet. Nach 6 Monaten waren bei 48,1 % (75) der Patienten in der Abatacept-Gruppe, bei 52,1 % (86) in der Infliximab-Gruppe und bei 51,8 % (57) in der Placebo-Gruppe Infektionen als Nebenwirkungen aufgetreten. Die Häufigkeit von schwerwiegenden Infektionen betrug 1,3 % (2) in der Abatacept-Gruppe, 4,2 % (7) in der Infliximab-Gruppe und 2,7 % (3) in der Placebo-Gruppe. Nach 12 Monaten lag die Rate der Infektionen bei 59,6 % (93) in der Abatacept-Gruppe und bei 68,5 % (113) in der Infliximab-Gruppe und die Rate der schwerwiegenden Infektionen bei 1,9 % (3) in der Abatacept-Gruppe und 8,5 % (14) in der Infliximab-Gruppe. Die offene Phase der Studie ermöglichte eine Beurteilung der Fähigkeit von Abatacept, die Wirksamkeit beizubehalten bei Patienten, die ursprünglich auf Abatacept randomisiert wurden und der Wirksamkeit bei denjenigen Patienten, die nach einer Behandlung mit Infliximab auf Abatacept umgestellt wurden. Die Verringerung vom Ausgangswert beim mittleren DAS28 Score bei Tag 365 (-3,06) wurde bis Tag 729 (-3,34) bei den Patienten beibehalten, die mit Abatacept weiterbehandelt wurden. Bei den Patienten, die zuerst Infliximab erhielten und dann auf Abatacept umgestellt wurden, war die Verringerung im mittleren DAS28 Score vom Ausgangswert 3,29 bei Tag 729 und 2,48 bei Tag 365.

Studie SC-II: Abatacept versus Adalimumab

Eine randomisierte, einfach verblindete (Prüfärzt) Nicht-Unterlegenheitsstudie wurde durchgeführt, um die Sicherheit und Wirksamkeit von 1-mal wöchentlich subkutan (SC) verabreichtem Abatacept - ohne intravenöse (IV) Aufsättigungsdosis (Loading-Dose) - mit einer alle zwei Wochen subkutan verabreichtem Adalimumab-Gabe zu vergleichen, jeweils mit MTX als Begleitmedikation, bei

Patienten mit einem nicht ausreichendem Ansprechen auf eine vorangegangene Behandlung mit MTX (Studie SC-II). Der primäre Endpunkt zeigte die Nicht-Unterlegenheit (vordefinierte Grenze von 12 %) der ACR20-Response nach 12 Monaten Behandlung, 64,8 % (206/318) für die Abatacept SC-Gruppe und 63,4 % (208/328) für die Adalimumab SC-Gruppe; der Unterschied zwischen den Studienarmen der Behandlungen betrug 1,8 % [95 % Konfidenzintervall (confidence interval, CI): -5,6; 9,2]. Die Ansprechraten waren über die gesamten 24-Monate vergleichbar. Die entsprechenden Werte für den ACR 20 nach 24 Monaten Behandlung betrugen 59,7 % (190/318) für die Abatacept SC-Gruppe und 60,1 % (197/328) für die Adalimumab SC-Gruppe. Die entsprechenden Werte für ACR 50 und ACR 70 nach 12 Monaten und 24 Monaten waren konsistent und für Abatacept und Adalimumab vergleichbar. Die angepassten mittleren Änderungen (Standardfehler, engl. standard error; SE) vom DAS28-CRP Ausgangswert waren nach 24 Monaten -2,35 (SE 0,08) [95 % CI: -2,51; -2,19] und -2,33 (SE 0,08) [95 % CI: -2,50; -2,17] in der Abatacept SC-Gruppe und in der Adalimumab SC-Gruppe, mit vergleichbarer Veränderung über die Zeit. Nach 24 Monaten, erreichten 50,6 % (127/251) [95 % CI: 44,4; 56,8] der Patienten in der Abatacept-Gruppe und 53,3 % (130/244) [95 % CI: 47,0; 59,5] der Patienten in der Adalimumab-Gruppe einen DAS 28 < 2,6. Die Verbesserung vom Ausgangswert, gemessen anhand der Ergebnisse des HAQ-DI (Health Assessment Questionnaire Disability Index) nach 24 Monaten und über die Zeit war vergleichbar zwischen Abatacept SC und Adalimumab SC.

Die Beurteilung von Sicherheit und strukturellen Schäden wurde nach einem und nach zwei Jahren vorgenommen. Das Gesamt-Sicherheitsprofil in Hinblick auf unerwünschte Ereignisse war über den Zeitraum von 24 Monaten in beiden Gruppen vergleichbar. Nach 24 Monaten wurde von unerwünschten Arzneimittelwirkungen bei 41,5 % (132/318) der mit Abatacept behandelten Patienten und bei 50 % (164/328) der mit Adalimumab behandelten Patienten berichtet. Schwerwiegende unerwünschte Arzneimittelwirkungen wurden von 3,5 % (11/318) und 6,1 % (20/328) der jeweiligen Gruppe gemeldet. 20,8 % (66/318) der Abatacept-Patienten und 25,3 % (83/328) der Adalimumab-Patienten haben die Studie vor Monat 24 beendet.

In der Studie SC-II wurde in 3,8 % (12/318) der wöchentlich mit Abatacept SC behandelten Patienten von schwerwiegenden Infektionen berichtet, wovon keine zum Abbruch der Studie führte, und bei 5,8 % (19/328) der Patienten, die alle zwei Wochen mit Adalimumab behandelt wurden, was in 9 Fällen zum Abbruch der Studie während der 24-Monats-Periode führte.

Die Häufigkeit des Auftretens von Reaktionen an der Injektionsstelle betrug 3,8 % (12/318) und 9,1 % (30/328) nach 12 Monaten ($p = 0.006$) und 4,1 % (13/318) und 10,4 % (34/328) nach 24 Monaten jeweils für Abatacept SC und Adalimumab SC. Über den Studien-Zeitraum von zwei Jahren berichteten 3,8 % (12/318) und 1,5 % (5/328) von den jeweils mit Abatacept SC und Adalimumab SC behandelten Patienten von leichten bis mäßig schweren Autoimmunerkrankungen (z. B. Psoriasis, Raynaud Syndrom, Erythema nodosum).

Studie SC-III: Induktion der Remission in Methotrexat-naiven RA-Patienten

Eine randomisierte und doppel-blinde Studie untersuchte Abatacept SC in Kombination mit Methotrexat (Abatacept + MTX), Abatacept SC-Monotherapie oder Methotrexat-Monotherapie (MTX-Gruppe) im Hinblick auf die Induktion der Remission nach 12-monatiger Therapie und die Erhaltung einer medikationsfreien Remission nach dem vollständigen Absetzen der Arzneimittel, in erwachsenen MTX-naiven Patienten mit hochaktiver, früher Rheumatoider Arthritis und schlechten Prognosefaktoren. Das vollständige Absetzen der Arzneimittel hatte in der Mehrheit der Patienten in allen drei Behandlungsarmen (Abatacept mit Methotrexat, Abatacept allein oder Methotrexat allein) einen Verlust der Remission zur Folge (Wiederauftreten der Krankheitsaktivität) (Tabelle 4).

Tabelle 4: Remissionsraten am Ende der medikamentösen Behandlung und in Phasen nach Absetzen der Medikation in Studie SC-III

Patientenzahl	Abatacept SC + MTX n = 119	MTX n = 116	Abatacept SC n = 116
Anteil der randomisierten Patienten mit Remissionsinduktion nach 12 Monaten Behandlung			
DAS28-Remission ^a	60,9 %	45,2 %	42,5 %
Odds Ratio (95 % CI) vs. MTX	2,01 (1,18; 3,43)	N/A	0,92 (0,55; 1,57)
p-Wert	0,010	N/A	N/A
SDAI klinische Remission ^b	42,0 %	25,0 %	29,3 %
Geschätzte Differenz (95 % CI) vs. MTX	17,02 (4,30; 29,73)	N/A	4,31 (-7,98; 16,61)
Boolean klinische Remission	37,0 %	22,4 %	26,7 %
Geschätzte Differenz (95 % CI) vs. MTX	14,56 (2,19; 26,94)	N/A	4,31 (-7,62; 16,24)
Anteil der randomisierten Patienten in Remission nach 12 Monaten und nach 18 Monaten (6 Monate vollständiges Absetzen der Medikation)			
DAS28-Remission ^a	14,8 %	7,8 %	12,4 %
Odds Ratio (95 % CI) vs. MTX	2,51 (1,02; 6,18)	N/A	2,04 (0,81; 5,14)
p-Wert	0,045	N/A	N/A

^a DAS28-definierte Remission (DAS28-CRP < 2,6)

^b SDAI Kriterium (SDAI ≤ 3,3)

In der SC-III-Studie war das Sicherheitsprofil aller drei Behandlungsgruppen insgesamt vergleichbar (Abatacept + MTX, Abatacept-Monotherapie, MTX-Gruppe). Während der 12-monatigen Behandlungsperiode wurden in der jeweiligen Behandlungsgruppe in 44,5 % (53/119), 41,4 % (48/116) und 44,0 % (51/116) der Patienten unerwünschte Arzneimittelwirkungen gemeldet und in 2,5 % (3/119), 2,6 % (3/116) und 0,9 % (1/116) der Patienten wurden schwerwiegende unerwünschte Arzneimittelwirkungen gemeldet. Schwerwiegende Infektionen wurden in 0,8 % (1/119), 3,4 % (4/116) und 0 % (0/116) der Patienten gemeldet.

Radiologische Untersuchungen

Die strukturelle Gelenkschädigung wurde in den Studien II, VI und SC-II radiologisch über einen Zeitraum von zwei Jahren beurteilt. Die Ergebnisse wurden unter Verwendung des von Genant modifizierten TSS (Total-Sharp-Score) und seiner Komponenten "Ausmaß der Erosionen" und "Ausmaß der Verkleinerung des Gelenkspaltes (Joint space narrowing score, JSN)" ermittelt.

In Studie II war der mediane TSS zu Studienbeginn 31,7 bei den mit Abatacept behandelten Patienten und 33,4 bei den mit Placebo behandelten Patienten. Die Kombination Abatacept/Methotrexat verhinderte die Progression struktureller Schäden im Vergleich zu Placebo/Methotrexat nach 12-monatiger Behandlung (siehe Tabelle 5). Die Progressionsrate struktureller Schäden in Jahr 2 war bei den Patienten, die randomisiert Abatacept erhalten hatten, signifikant geringer als die in Jahr 1 ($p < 0,0001$). Patienten, die nach einem Jahr Behandlung in der doppelblinden Phase in die Langzeitverlängerung aufgenommen wurden, wurden alle mit Abatacept behandelt und die radiologische Progression wurde bis zum Jahr 5 untersucht. Die Daten wurden in einer "as-observed"-Auswertung analysiert unter Verwendung der mittleren Änderung beim Gesamt-Score der Untersuchung aus dem Vorjahr. Die mittlere Änderung war 0,41 und 0,74 von Jahr 1 zu Jahr 2 ($n = 290, 130$), 0,37 und 0,68 von Jahr 2 zu Jahr 3 ($n = 293, 130$), 0,34 und 0,43 von Jahr 3 zu Jahr 4 ($n = 290, 128$) und die Änderung war 0,26 und 0,29 ($n = 233, 114$) von Jahr 4 zu Jahr 5 für Patienten, die ursprünglich auf Abatacept plus MTX bzw. Placebo plus MTX randomisiert wurden.

Tabelle 5: Mittlere radiologische Veränderungen im Verlauf von 12 Monaten in Studie II

Parameter	Abatacept/MTX n = 391	Placebo/MTX n = 195	P-Wert ^a
Total-Sharp-Score	1,21	2,32	0,012
Ausmaß der Erosionen	0,63	1,14	0,029
JSN-Score	0,58	1,18	0,009

^a gemäß nicht-parametrischer Analyse.

In Studie VI war die mittlere Änderung des TSS nach 12 Monaten signifikant niedriger bei Patienten die mit Abatacept und Methotrexat behandelt wurden im Vergleich zu denen, die mit Methotrexat und Placebo behandelt wurden. Nach 12 Monaten hatten 61 % (148/242) der Patienten, die mit Abatacept und Methotrexat behandelt wurden und 53 % (128/242) der Patienten, die mit Methotrexat und Placebo behandelt wurden, keine Progression (TSS ≤ 0). Die radiologische Progression war geringer bei Patienten, die kontinuierlich mit Abatacept und Methotrexat behandelt wurden (über 24 Monate), verglichen mit Patienten, die zuerst Methotrexat und Placebo (über 12 Monate) erhielten und danach für die nächsten 12 Monate auf Abatacept und Methotrexat umgestellt wurden. Unter den Patienten, die in die offene 12-monatige Phase aufgenommen wurden, hatten 59 % (125/213) der Patienten, die kontinuierlich mit Abatacept und Methotrexat behandelt wurden und 48 % (92/192) der Patienten die zuerst Methotrexat erhielten und dann auf die Kombination mit Abatacept umgestellt wurden, keine Progression.

In Studie SC-II wurden strukturelle Gelenkschädigungen radiologisch untersucht und formuliert als Änderung des von van der Heijde modifizierten Total Sharp Score (mTSS) und seiner Komponenten vom Ausgangswert. In beiden Behandlungs-Gruppen wurden bis zu 24 Monate vergleichbare Hemmungen (mTSS [Mittelwert ± Standardabweichung] = 0,89 ± 4,13 im Vergleich zu 1,13 ± 8,66), Erosionsscore (0,41 ± 2,57 im Vergleich zu 0,41 ± 5,04), und Gelenkspaltverschmälerungsscore (0,48 ± 2,18 im Vergleich zu 0,72 ± 3,81)) für die Abatacept-Gruppe (n = 257) und die Adalimumab-Gruppe (n = 260) beobachtet.

In Studie SC-III wurde eine strukturelle Gelenkschädigung mittels Magnet-Resonanz-Imaging (MRI) untersucht. Die Abatacept + MTX Gruppe zeigte ein geringeres Fortschreiten der strukturellen Gelenkschädigung im Vergleich zur MTX-Gruppe wie anhand des mittleren Unterschieds zwischen den Behandlungsarmen von Abatacept + MTX Gruppe versus MTX-Gruppe beschrieben (Tabelle 6).

Tabelle 6: Strukturelle und inflammatorische MRI Untersuchung in Studie SC-III

Mittlerer Unterschied zwischen den Behandlungsarmen Abatacept SC + MTX vs. MTX nach 12 Monaten (95 % CI)*

MRI Erosions-Score	-1,22 (-2,20; -0,25)
MRI Osteitis/Knochenödem-Score	-1,43 (-2,68; -0,18)
MRI Synovitis-Score	-1,60 (-2,42; -0,78)

* n = 119 für Abatacept SC + MTX; n = 116 für MTX

Auswirkungen auf körperliche Funktionsfähigkeit

Die Verbesserung der körperlichen Funktionsfähigkeit wurde anhand eines Fragebogens zur Bewertung des Gesundheitsstatus [Health Assessment Questionnaire Disability Index (HAQ-DI)] in den Studien II, III, IV, V und VI und eines modifizierten HAQ-DI in Studie I ermittelt. In der Studie SC-I war die Verbesserung vom Ausgangswert (gemessen mit HAQ-DI) nach 6 Monaten und über die

Zeit vergleichbar zwischen dem subkutanen und dem intravenösen Abatacept-Regime. Die Ergebnisse aus den Studien II, III und VI sind in Tabelle 7 dargestellt.

Tabelle 7: Verbesserung der körperlichen Funktionsfähigkeit in kontrollierten Studien

	Methotrexat-Naiv		Unzureichendes Ansprechen auf Methotrexat		Unzureichendes Ansprechen auf einen TNF-Antagonisten	
	Studie VI		Studie II		Studie III	
HAQ ^c DI	Abatacept ^a + MTX	Placebo + MTX	Abatacept ^a + MTX	Placebo + MTX	Abatacept ^a + DMARDs ^b	Placebo + DMARDs ^b
Studienbeginn (Mittel)	1,7 (n = 254)	1,7 (n = 251)	1,69 (n = 422)	1,69 (n = 212)	1,83 (n = 249)	1,82 (n = 130)
Mittlere Verbesserung im Vergleich zu Studienbeginn						
Monat 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)
Monat 12	0,96 (n = 254)	0,76 (n = 251)	0,66*** (n = 422)	0,37 (n = 212)	NA ^e	NA ^e
Anteil der Patienten mit einer klinisch bedeutsamen Verbesserung ^d						
Monat 6	72 % [†]	63 %	61 %***	45 %	47 %***	23 %
Monat 12	72 % [†]	62 %	64 %***	39 %	NA ^e	NA ^e

*** p < 0,001, Abatacept vs. Placebo.

† p < 0,05, Abatacept und MTX vs. MTX und Placebo

^a Feste Dosis von etwa 10 mg/kg (siehe Abschnitt 4.2).

^b Zu den begleitend angewendeten DMARDs/Biologika zählten eines oder mehrere der Folgenden: Methotrexat, Chloroquin/Hydroxychloroquin, Sulfasalazin, Leflunomid, Azathioprin, Gold und Anakinra.

^c Fragebogen zur Bewertung des Gesundheitszustand (Health Assessment Questionnaire); 0 = bester Gesundheitszustand 3 = schlechtester Gesundheitszustand; 20 Fragen; 8 Domänen: Anziehen und Körperpflege, Aufstehen, Essen + Trinken, Gehen, Hygiene, Erreichen von Gegenständen, Greifen und andere Tätigkeiten.

^d Verringerung im HAQ-DI von ≥ 0,3 Einheiten im Vergleich zu Studienbeginn.

^e Nach 6 Monaten erhielten die Patienten die Gelegenheit, an einer unverblindeten Studie teilzunehmen.

In der Studie II hielt bei 88 % der Patienten mit einer klinisch bedeutsamen Verbesserung in Monat 12 die Wirkung in Monat 18 und bei 85 % auch in Monat 24 an. Während der offenen Phasen der Studien I, II, III und VI blieb die Verbesserung der körperlichen Funktionsfähigkeit über 7 Jahre, 5 Jahre, 5 Jahre bzw. 2 Jahre bestehen.

In Studie SC-III war in Monat 12 der Anteil an Patienten mit einer HAQ-Response, welcher als Maßstab für eine klinisch bedeutsame Verbesserung der körperlichen Funktionsfähigkeit (Reduktion des HAQ-DI-Score im Vergleich zu Studienbeginn von ≥ 0,3) dient, in der Abatacept + MTX Gruppe größer im Vergleich zu der MTX-Gruppe (65,5 % im Vergleich zu 44,0 %; Unterschied zwischen den Behandlungsarmen vs. MTX-Gruppe 21,6 % [95 % CI: 8,3; 34,9]).

Gesundheitszustand und Lebensqualität

Die gesundheitsbezogene Lebensqualität wurde anhand des SF-36-Fragebogens nach 6 Monaten in den Studien I, II und III und nach 12 Monaten in den Studien I und II bewertet. In diesen Studien wurde in der Abatacept-Gruppe im Vergleich zur Placebo-Gruppe in allen 8 Domänen des SF-36 (4 physische Domänen: körperliche Funktion, körperliche Rollenerfüllung, Schmerz, allgemeine Gesundheitswahrnehmung und 4 mentale Domänen: Vitalität, soziale Funktion, emotionale Rollenerfüllung, psychisches Wohlbefinden) sowie in der Zusammenfassung der physischen Domänen (Physical Component Summary (PCS)) und in der Zusammenfassung der mentalen Domänen (Mental Component Summary (MCS)) eine klinisch bedeutsame und statistisch signifikante Verbesserung festgestellt. In Studie VI wurde nach 12 Monaten in der Abatacept und Methotrexat Gruppe eine Verbesserung sowohl bei PCS und MCS beobachtet und über 2 Jahre aufrechterhalten.

Studie VII: Sicherheit von Abatacept bei Patienten mit oder ohne Auswaschphase der vorherigen Therapie mit TNF-blockierendem Wirkstoff

Eine Studie mit offen verabreichtem intravenös gegebenem Abatacept und einer Begleitmedikation mit traditionellen krankheitsmodifizierenden Antirheumatika wurde bei Patienten mit aktiver RA durchgeführt, die unzureichend auf die vorherige (Auswaschphase über mindestens 2 Monate; n = 449) oder aktuelle (keine Auswaschphase; n = 597) Therapie mit TNF-Antagonisten (Studie VII) ansprachen. Der primäre Zielparame-ter, das Auftreten von unerwünschten Ereignissen, schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen und Therapieabbrüchen aufgrund von unerwünschten Ereignissen während der 6-monatigen Behandlung wie auch die Häufigkeit schwerwiegender Infektionen war ähnlich zwischen denen, die bei Studienbeginn bereits mit TNF-Antagonisten behandelt worden waren oder aktuell noch behandelt wurden.

Klinische Wirksamkeit und Sicherheit bei Erwachsenen mit Psoriasis-Arthritis

Die Wirksamkeit und Sicherheit von Abatacept wurde in 2 randomisierten, doppelblinden, placebokontrollierten klinischen Studien (Studie PsA-I und Studie PsA-II) mit erwachsenen Patienten im Alter von 18 Jahren und älter untersucht. Die Patienten hatten eine aktive PsA (≥ 3 geschwollene Gelenke und ≥ 3 druckschmerzhaft Gelenke) trotz vorangegangener DMARD-Therapie und sie hatten eine kennzeichnende psoriatische Hautläsion von mindestens 2 cm Durchmesser.

In Studie PsA-I erhielten 170 Patienten Placebo oder Abatacept intravenös an den Tagen 1, 15, 29 und dann alle 28 Tage doppelblind über 24 Wochen gefolgt von open-label Abatacept 10 mg/kg intravenös alle 28 Tage. Die Patienten erhielten randomisiert entweder Placebo oder Abatacept 3 mg/kg, 10 mg/kg oder zwei Dosen von je 30 mg/kg gefolgt von 10 mg/kg, für 24 Wochen ohne frühzeitigen Ausstieg, gefolgt von open label Abatacept 10 mg/kg intravenös jeden Monat. Den Patienten war es erlaubt während der Studie stabile Dosen von Methotrexat, niedrig dosierten Kortikosteroiden (äquivalent zu ≤ 10 mg Prednison) und/oder NSAIDs als Begleitmedikation zu erhalten.

In Studie PsA-II wurden 424 Patienten 1:1 randomisiert um doppelblind wöchentliche Dosen subkutan Placebo oder Abatacept 125 mg ohne Aufsättigungsdosis (Loading-Dose) für 24 Wochen zu erhalten, gefolgt von open-label Abatacept 125 mg subkutan wöchentlich. Den Patienten war es erlaubt während der Studie stabile Dosen von Methotrexat, Sulfasalazin, Leflunomid, Hydroxychloroquin, niedrig dosierten Kortikosteroiden (äquivalent zu ≤ 10 mg Prednison) und/oder NSAIDs als Begleitmedikation zu erhalten. Patienten welche zu Woche 16 keine mindestens 20%ige Verbesserung in der Anzahl ihrer geschwollenen und druckschmerzhaften Gelenke im Vergleich zu Studienbeginn erreichten, wurden auf open-label Abatacept, wöchentlich 125 mg SC umgestellt.

Der primäre Endpunkt für beide Studien, PsA-I und PsA-II, war der Anteil an Patienten, welcher eine ACR 20-Response nach 24 Wochen erreichte (Tag 169).

Klinisches Ansprechen

Anzeichen und Symptome

Der Prozentsatz an Patienten, der eine ACR 20-, 50-, oder 70-Response mit der empfohlenen Abatacept-Dosis in den Studien PsA-I (10 mg/kg intravenös) und PsA-II (125 mg subkutan) erreichte, wird in Tabelle 8 präsentiert.

Tabelle 8: Anteil an Patienten mit ACR-Ansprechen zu Woche 24 in Studie PsA-I und PsA-II

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

* p < 0,05 vs. Placebo, p-Werte nicht für ACR 50 und ACR 70 berechnet.

^a 37 % der Patienten waren mit TNF-Inhibitoren vorbehandelt.

^b 61 % der Patienten waren mit TNF-Inhibitoren vorbehandelt.

^c Patienten welche zu Woche 16 keine mindestens 20%ige Verbesserung in der Anzahl ihrer geschwollenen und druckschmerzhaften Gelenke im Vergleich zu Studienbeginn erreichten, entsprachen den escape Kriterien und wurden als Non-Responder angesehen.

Ein signifikant höherer Anteil an Patienten erreichte eine ACR 20-Response nach der Behandlung mit 10 mg/kg Abatacept intravenös in PsA-I oder mit 125 mg Abatacept subkutan in PsA-II in Woche 24 im Vergleich zu Placebo in der gesamten Studienpopulation. Unabhängig von der Vorbehandlung mit TNF-Inhibitoren wurden mit Abatacept in beiden Studien höhere ACR 20-Responses verglichen mit Placebo beobachtet. In der kleineren PsA-I-Studie betragen die ACR 20-Responses mit Abatacept 10 mg/kg intravenös vs. Placebo in TNF-Inhibitor-naiven Patienten 55,6 % vs. 20,0 %, und in TNF-Inhibitor-vorbehandelten Patienten 30,8 % vs. 16,7 %. In Studie PsA-II betragen die ACR 20-Responses mit Abatacept 125 mg subkutan vs. Placebo in TNF-Inhibitor-naiven Patienten 44,0 % vs. 22,2 % (Schätzung der Differenz [95 % CI] 21,9 [8,3; 35,6]) und in TNF-Inhibitor-vorbehandelten Patienten 36,4 % vs. 22,3 % (Schätzung der Differenz [95 % CI] 14,0 [3,3; 24,8]).

Höhere ACR 20-Responses wurden in Studie PsA-II mit Abatacept 125 mg subkutan im Vergleich zu Placebo unabhängig von einer Begleitmedikation mit nicht biologischen DMARDs beobachtet. Die ACR 20-Responses mit Abatacept 125 mg subkutan vs. Placebo in Patienten die keine nicht-biologischen DMARDs verwendeten, waren je 27,3 % vs. 12,1 %, (Schätzung der Differenz [95 % CI] 15,15 [1,83; 28,47]) und in Patienten welche nicht-biologische DMARDs verwendeten betragen sie je 44,9 % vs. 26,9 %, (Schätzung der Differenz [95 % CI] 18,00 [7,20; 28,81]). In den Studien PsA-I und PsA-II blieben die klinischen Ansprechraten bis zu einem Jahr erhalten oder konnten fortwährend verbessert werden.

Strukturelles Ansprechen

In Studie PsA-II war der Anteil an Patienten mit radiologischer Nicht-Progression (≤ 0 Veränderung seit Studienbeginn) ermittelt am gesamten PsA-modifizierten SHS anhand Röntgenaufnahmen in Woche 24 unter Abatacept 125 mg subkutan (42,7 %) größer als unter Placebo (32,7 %) (Schätzung der Differenz [95 % CI] 10,0 [1,0; 19,1]).

Ansprechen der physikalischen Funktion

In Studie PsA-I war der Anteil an Patienten mit $\geq 0,30$ Rückgang im HAQ-DI Score im Vergleich zu Studienbeginn in Woche 24 45,0 % mit Abatacept intravenös vs. 19,0 % mit Placebo (Schätzung der Differenz [95 % CI] 26,1 [6,8; 45,5]). In Studie PsA-II war der Anteil an Patienten mit wenigstens $\geq 0,35$ Rückgang im HAQ-DI im Vergleich zu Studienbeginn 31,0 % mit Abatacept vs. 23,7 % mit Placebo (Schätzung der Differenz [95 % CI] 7,2 [-1,1; 15,6]). Die Verbesserung der HAQ-DI Scores konnte in beiden PsA-I und PsA-II-Studien, mit fortgeführter Abatacept-Behandlung bis zu einem Jahr erhalten oder verbessert werden.

Unter Abatacept-Behandlung wurden während der 24-wöchigen doppelblinden Periode keine signifikanten Veränderungen in den PASI Scores beobachtet. Patienten in beiden PsA-Studien hatten eine leichte bis mäßige Psoriasis mit durchschnittlichen PASI Scores von 8,6 in PsA-I und 4,5 in PsA-II. In Studie PsA-I war der Anteil an Patienten, der eine PASI 50-Response erreichte, 28,6 % mit Abatacept vs. 14,3 % mit Placebo (Schätzung der Differenz [95 % CI] 14,3 [-15,3; 43,9]) und der Anteil an Patienten der eine PASI 75-Response erreichte betrug 14,3 % mit Abatacept vs. 4,8 % mit Placebo (Schätzung der Differenz [95 % CI] 9,5 [-13,0; 32,0]). In Studie PsA-II war der Anteil an Patienten, die eine PASI 50-Response erreichten, 26,7 % mit Abatacept vs. 19,6 % mit Placebo (Schätzung der Differenz [95 % CI] 7,3 [-2,2; 16,7]) und der Anteil an Patienten, der eine PASI 75-Response erreichte betrug 16,4 % mit Abatacept vs. 10,1 % mit Placebo (Schätzung der Differenz [95 % CI] 6,4 [-1,3; 14,1]).

Kinder und Jugendliche mit polyartikulärer juveniler idiopathischer Arthritis

Subkutan

Die Wirksamkeit von subkutan angewendetem Abatacept bei Kindern im Alter von 2 bis 17 Jahren basiert auf der pharmakokinetischen Exposition und Extrapolation der etablierten Wirksamkeit von intravenös angewendetem Abatacept bei pJIA-Patienten und von subkutan angewendetem Abatacept bei erwachsenen Patienten mit RA und wird durch Daten aus einer laufenden klinischen Studie gestützt. In dieser Studie wurden Kinder und Jugendliche mit mäßig bis stark aktiver pJIA in der Altersgruppe der 2 bis 17-Jährigen (46 Patienten in der Altersgruppe der 2 bis 5-Jährigen und 173 Patienten in der Altersgruppe der 6 bis 17-Jährigen) mit unzureichendem Ansprechen oder Unverträglichkeit auf mindestens einem DMARD, möglicherweise einschließlich einem Biologika, behandelt. Die Sicherheit und Wirksamkeit von subkutan angewendetem Abatacept wurden in einer einarmigen, unverblindeten Studie mit dem primären Endpunkt der Steady-State-Talkonzentration (C_{Min}) bei 4 Monaten (Kurzzeitperiode) in der Altersgruppe der 6 bis 17-Jährigen untersucht. Die Patienten setzten die Behandlung mit Abatacept in einer laufenden offenen Verlängerungsphase fort, die die langfristige Sicherheit und Wirksamkeit für weitere 20 Monate bewertete.

Zu Studienbeginn wurden 79 % der 219 in die Studie aufgenommenen Patienten mit Methotrexat (mittlere Dosis bei Studieneintritt, 12,3 mg/m²/Woche) behandelt und 21 % der Patienten erhielten eine Abatacept Monotherapie. Von den 219 Patienten, die an der Studie teilnahmen, waren 56 (25,6 %) zuvor mit einer biologischen DMARD-Therapie (einschließlich TNF-Hemmern und Tocilizumab) behandelt worden.

Die in der Studie eingeschlossenen Patienten waren im Mittel 10,6 Jahre alt bei einer mittleren Krankheitsdauer von 2,4 Jahren. Sie hatten eine aktive Erkrankung mit einer mittleren Anzahl von 11,8 aktiven Gelenken, im Mittel 10,3 Gelenke mit Bewegungsverlust, und ein mittleres erhöhten C-reaktiven Protein (CRP)-Level von 1,24 mg/dl zu Studienbeginn.

Von den 219 behandelten Patienten beendeten 205 die erste Studienphase und 200 traten in die laufende langfristige Verlängerungsphase ein. In der Altersgruppe der 2 bis 5-Jährigen beendeten 39 Patienten (84,8 %) die 2-jährige Studie. In der Altersgruppe der 6 bis 17-Jährigen beendeten 132 Patienten (76,3 %) die 2-jährige Studie.

Die Ansprechraten zum Ende der erste Studienphase sind in Tabelle 9 zusammengefasst:

Tabelle 9: Anteil (%) der polyartikulären JIA--Patienten mit ACRP-Reaktionen oder inaktiver Erkrankung am Ende der ersten Studienphase (4 Monate)

	Alter 2 bis 17 Jahre
	n = 219
ACRP30	84,5 %
ACRP50	75,3 %
ACRP70	57,1 %
ACRP90	34,7 %
ACRP100	20,1 %
Inaktive Krankheit*	34,2 %

* Keine Gelenke mit aktiver Erkrankung, globale Beurteilung des Krankheitsschweregrads ≤ 10 mm durch den Arzt und CRP $\leq 0,6$ mg/dl.

Die ACRP-Reaktionen und der Status inaktive Erkrankung wurden über 2 Jahre hinweg aufrechterhalten.

Intravenös

Kinder und Heranwachsende mit mäßiger bis schwerer aktiver pJIA im Alter von 6 bis 17 Jahren mit unzureichendem Ansprechen auf oder Unverträglichkeit gegenüber mindestens einem DMARD, zum Teil möglicherweise einschließlich Biologika, wurden aufgenommen. Die Sicherheit und Wirksamkeit von intravenösem Abatacept wurde in einer dreiteiligen Studie untersucht. Phase A war eine viermonatige initiale open-label Behandlungsphase, die konzipiert wurde, um eine PedACR30-Response hervorzurufen. Patienten, die mindestens eine PedACR30-Response am Ende von Phase A erreicht hatten, wurden in der doppelblinden Phase (Phase B) über 6 Monate oder bis zu einem pJIA-Schub gemäß der Studiendefinition entweder auf Abatacept oder Placebo randomisiert. Wenn sie nicht aus Gründen der Sicherheit die Therapie abbrechen mussten, wurde allen Patienten, die die Phase B durchlaufen oder während dieser einen Schub hatten, oder die in Phase A nicht auf die Behandlung angesprochen hatten, die Aufnahme in Phase C, der open-label Extensionsphase, angeboten, in der die Langzeitsicherheit und -wirksamkeit bewertet wurden.

In Phase A erhielten alle Patienten 10 mg/kg Abatacept an den Tagen 1, 15, 29, 57 und 85 und wurden am Tag 113 bewertet. Während der Phase A nahmen 74 % Methotrexat (mittlere Dosis bei Studienbeginn, 13,2 mg/m²/Woche) ein, daher erhielten 26 % der Patienten Abatacept als Monotherapie in Phase A. Von 190 Patienten, die in die Studie eingeschlossen wurden, wurden 57 (30 %) zuvor mit einer TNF-Antagonisten-Therapie behandelt.

Ein PedACR30-Ansprechen am Ende von Phase A wurden in der doppelblinden Phase B über 6 Monate oder bis zu einem JIA-Schub entweder auf Abatacept oder Placebo randomisiert.

Ein Schub wurde definiert als:

- ≥ 30 % Verschlechterung bei mindestens 3 der 6 pJIA-"core set"-Variablen,
- ≥ 30 % Verbesserung bei nicht mehr als 1 der 6 pJIA-"core set"-Variablen.
- ≥ 2 cm (möglich bis zu 10 cm) Verschlechterung musste vorhanden sein, wenn die Gesamteinschätzung durch den Arzt oder die Eltern zur Definition eines Schubs verwendet wurde.
- Eine Verschlechterung bei ≥ 2 Gelenken musste gegeben sein, wenn die Anzahl aktiver Gelenke oder der Gelenke mit Bewegungseinschränkung zur Definition der Verschlechterung verwendet wurde.

Die in der Studie eingeschlossenen Patienten waren im Mittel 12,4 Jahre alt bei einer mittleren Krankheitsdauer von 4,4 Jahren. Sie hatten eine aktive Erkrankung mit einer mittleren aktiven Gelenkzahl von 16 als Ausgangswert, einer mittleren Anzahl von Gelenken mit Bewegungsverlust von 16, erhöhtem C-reaktivem Proteinspiegel (CRP) (3,2 mg/dl im Mittel) und erhöhter

Blutkörperchensenkungsgeschwindigkeit (BSG) (32 mm/h im Mittel). Ihre pJIA-Subtypen bei Krankheitsbeginn waren: oligoartikulär (16 %), polyartikulär (64 %, wobei 20 % hierbei einen positiven Rheuma-Faktor hatten) und systemisch (20 %).

Von 190 eingeschlossenen Patienten durchliefen 170 die Phase A, 65 % (123/190) erreichten ein PedACR30-Ansprechen, und 122 wurden in Phase B randomisiert. Die Ansprechraten waren in allen der für pJIA untersuchten Subtypen und für Patienten mit oder ohne Anwendung von Methotrexat ähnlich. Von den 133 (70 %) Patienten ohne vorherige TNF-Antagonisten-Therapie erreichten 101 (76 %) mindestens ein PedACR30-Ansprechen; von den 57 Patienten, die mit einer TNF-Antagonisten-Therapie vorbehandelt waren, erreichten 22 (39 %) mindestens eine PedACR30-Response.

Während Phase B war die Zeit bis zum Schub für Patienten, die in die Placebo-Gruppe randomisiert wurden, signifikant kürzer als für diejenigen, die in die Abatacept-Gruppe randomisiert wurden (primärer Endpunkt, $p = 0,0002$; log-rank test). Bei signifikant mehr Patienten der Placebo-Gruppe verschlechterte sich die Krankheit während Phase B (33/62; 53 %) vs. Patienten mit einer Abatacept-Erhaltungsdosis (12/60; 20 % Chi-Quadrat $p < 0,001$). Das Risiko für einen Schub war für Patienten, die mit Abatacept weiterbehandelt wurden, weniger als ein Drittel des Risikos für Placebo-behandelte Patienten (Risiko-Verhältnis-Abschätzung = 0,31; 95 % CI 0,16, 0,59).

Die meisten in Phase B randomisierten Patienten wurden in Phase C eingeschlossen (58/60 der Abatacept-Gruppe in Phase B; 59/62 der Placebo-Gruppe in Phase B wie auch 36 der 47 Non-Responder aus Phase A (n = 153 Patienten insgesamt).

Die Ansprechraten zum Ende von Phase A, zum Ende von Phase B und nach 5 Jahren Exposition in Phase C sind in Tabelle 10 zusammengefasst:

Tabelle 10: Anteil (%) der Polyartikulären JIA Patienten mit ACR-Ansprechen oder inaktiver Krankheit

	Ende von Phase A (Tag 113)	Ende von Phase B ^a (Tag 169)		Phase C ^b (Tag 1765)		
	Abatacept	Abatacept	Placebo	Abatacept Gruppe in Phase B	Placebo Gruppe in Phase B	Non-responder in Phase 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
Inaktive Krankheit	Nicht bestimmt	31	10	52	33	31

^a Tag 169 Last Observation Carried Forward (LOCF) für in Phase C behandelte Patienten

^b As observed

Phase C umfasste am Tag 1.765 33 der 58 Abatacept-Patienten aus Phase B, 30 der 59 Placebo-Patienten aus Phase B und 13 der 36 Non-Responder aus Phase A. Die mittlere Behandlungsdauer mit Abatacept in Phase C war 1.815 Tage (im Bereich zwischen 57 - 2.415 Tagen; fast 61 Monate). Einhundertzwei (67 %) Patienten hatten mindestens 1.080 Tage (~ 36 Monate) eine Behandlung mit Abatacept in Phase C erhalten. Alle Patienten hatten eine vorherige open-label Behandlung mit Abatacept über mindestens 4 Monate in Phase A erhalten.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Rheumatoide Arthritis bei Erwachsenen

Das geometrische Mittel (90 % Konfidenzintervall) für die Abschätzung der relativen Bioverfügbarkeit (subkutan vs. intravenös) beträgt 78,6 % (64,7 %, 95,6 %). Im Steady State nach 85 Tagen betrug C_{\min} im Mittel 32,5 µg/ml (Spanne 6,6 bis 113,8 µg/ml) und C_{\max} 48,1 µg/ml (Spanne 9,8 bis 132,4 µg/ml). Die mittleren Schätzwerte für die systemische Clearance (0,28 ml/h/kg), Verteilungsvolumen (0,11 l/kg) und terminale Halbwertszeit (14,3 Tage) waren vergleichbar zwischen der subkutanen und der intravenösen Anwendung.

Es wurde eine Studie durchgeführt, um den Einfluss einer Abatacept Monotherapie auf die Immunogenität nach einer subkutanen Anwendung ohne intravenöse Loading-Dose zu untersuchen. Wenn keine intravenöse Loading-Dose gegeben wurde, wurde die mittlere Trough-Konzentration (12,6 µg/ml) nach 2 Wochen Therapie erreicht. Die Wirksamkeit über die Zeit in dieser Studie schien vergleichbar zu sein, mit der Wirksamkeit, die in Studien mit intravenöser Loading-Dose beobachtet wurde. Der Einfluss der fehlenden intravenösen Loading-Dose auf den Wirkeintritt wurde jedoch nicht systematisch untersucht.

Analog den Daten zu intravenös verabreichtem Abatacept, zeigten populationspharmakokinetische Untersuchungen bei subkutaner Anwendung eine Tendenz zu einer höheren Abatacept-Clearance mit steigendem Körpergewicht. Alter und Geschlecht (nach Korrektur für Körpergewicht) hatten keine Auswirkungen auf die apparente Clearance. Gleichzeitig gegebenes MTX, NSARs, Kortikosteroide und TNF-Antagonisten zeigten keinen Einfluss auf die apparente Abatacept-Clearance.

Psoriasis-Arthritis bei Erwachsenen

In Studie PsA-I wurden Patienten randomisiert auf intravenös Placebo oder Abatacept 3 mg/kg (3/3 mg/kg), 10 mg/kg (10/10 mg/kg) oder zwei Dosen von je 30 mg/kg gefolgt von 10 mg/kg (30/10 mg/kg) an den Tagen 1, 15, 29 und dann alle 28 Tage. In dieser Studie waren die Steady-State Konzentrationen von Abatacept abhängig von der Dosis. Das geometrische Mittel (CV%) von C_{\min} zu Tag 169 betrug 7,8 µg/ml (56,3 %) für die 3/3 mg/kg, 24,3 µg/ml (40,8 %) für die 10/10 mg/kg und 26,6 µg/ml (39,0 %) für die 30/10 mg/kg Regime.

In Studie PsA-II wurde nach wöchentlichen subkutanen Gaben von 125 mg Abatacept ein Steady-State von Abatacept am Tag 57 erreicht mit einem geometrischen Mittelwert (CV%) des C_{\min} von 22,3 (54,2 %) bis 25,6 (47,7 %) µg/ml zwischen Tag 57 bis Tag 169.

Übereinstimmend mit den Beobachtungen bei RA-Patienten zeigten die pharmakokinetischen Populationsanalysen für Abatacept in PsA-Patienten, dass es einen Trend hin zu einer höheren Clearance (l/h) von Abatacept mit steigendem Körpergewicht gibt.

Pädiatrische pJIA-Population

Die Pharmakokinetik von Abatacept zur subkutanen Injektion wurde bei Patienten im Alter von 2 bis 17 Jahren untersucht.

Steady State von Abatacept wurde nach wöchentlicher subkutaner gewichtsadaptierter Abatacept-Dosierung zum Tag 85 erreicht. Durch das subkutane gewichtsadaptierte Dosierungsschema wurden vergleichbare Talkonzentrationen über die Gewichtsstufen und Altersgruppen hinweg erreicht. Die mittlere Talkonzentration (Schwankungsbereich) von Abatacept am Tag 113 betrug 46,2 µg/ml (13,4 bis 96,2 µg/ml), 48,0 µg/ml (22,4 bis 122,1 µg/ml) und 38,5 µg/ml (9,3 bis 73,2 µg/ml) bei pädiatrischen pJIA-Patienten mit einem Gewicht von 10 bis < 25 kg, 25 bis < 50 kg bzw. \geq 50 kg.

Die Pharmakokinetik von Abatacept ist bei erwachsenen RA- und pädiatrischen pJIA-Patienten mit Ausnahme der höheren SC-Resorption bei pJIA-Patienten ähnlich. Die SC-Bioverfügbarkeit (F) stieg um 28 %, und die Resorptionsratenkonstante (KA) war bei pJIA-Patienten höher als bei RA-Patienten.

Analog den Daten zu intravenös angewendetem Abatacept, zeigten populationspharmakokinetische Untersuchungen bei subkutaner Anwendung bei Patienten mit pJIA eine Tendenz zu einer höheren Abatacept-Clearance mit steigendem Körpergewicht. Alter und Geschlecht (nach Korrektur für Körpergewicht) hatten keine Auswirkungen auf die scheinbare Clearance. Gleichzeitig gegebene Arzneimittel wie Methotrexat, Kortikosteroide und NSARs hatten keinen Einfluss auf die scheinbare Abatacept-Clearance.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

In einer Reihe von *in-vitro*-Studien wurde keine Mutagenität oder Klastogenität von Abatacept beobachtet. In einer Karzinogenitätsstudie an Mäusen kam es zu einer erhöhten Inzidenz von malignen Lymphomen und Tumoren der Brustdrüse (bei Weibchen). Die erhöhte Inzidenz von Lymphomen und Brusttumoren bei mit Abatacept behandelten Mäusen hängt möglicherweise mit der geringeren Kontrolle über das murine Leukämievirus bzw. das murine Mammakarzinomvirus bei einer langfristigen Immunmodulation zusammen. In einer einjährigen Toxizitätsstudie an Cynomolgusaffen wurde Abatacept nicht mit einer signifikanten Toxizität in Zusammenhang gebracht. Die reversiblen pharmakologischen Auswirkungen bestanden aus einer minimalen vorübergehenden Senkung des Serum-IgG und einer minimalen bis schweren lymphatischen Depletion der Keimzentren in der Milz und/oder den Lymphknoten. Es wurden keine Hinweise auf Lymphome oder präneoplastische morphologische Veränderungen beobachtet, obwohl das Lymphocryptovirus nachgewiesen wurde, ein Virus, von dem man weiß, dass es bei immunsupprimierten Affen innerhalb des Zeitrahmens dieser Studie solche Läsionen hervorruft. Die Relevanz dieser Ergebnisse für die klinische Anwendung von Abatacept ist nicht bekannt.

Bei Ratten zeigte Abatacept keine unerwünschten Wirkungen auf die männliche oder weibliche Fertilität. Studien mit Abatacept zur embryofetalen Entwicklung wurden bei Mäusen, Ratten und Kaninchen mit Dosierungen von bis zum 20- bis 30-fachen der Humandosis von 10 mg/kg durchgeführt, und es wurden beim Nachwuchs keine unerwünschten Wirkungen beobachtet. Bei Ratten und Kaninchen entsprach die Abatacept-Exposition bis zu 29 Mal der Humanexposition von 10 mg/kg basierend auf der AUC. Abatacept erwies sich bei Ratten und Kaninchen als plazentagängig. In einer Studie mit Abatacept zur prä- und postnatalen Entwicklung von Ratten wurden bei den Jungtieren von Muttertieren, die Abatacept in Dosen von bis zu 45 mg/kg, entsprechend dem 3-fachen der Humanexposition bei 10 mg/kg basierend auf der AUC, erhalten hatten, keine unerwünschten Wirkungen beobachtet. Bei einer Dosis von 200 mg/kg, entsprechend dem 11-fachen der Humanexposition bei 10 mg/kg basierend auf der AUC, wurden begrenzte Veränderungen der Immunfunktion beobachtet (ein Anstieg um das 9-fache der mittleren T-Zell-abhängigen Antikörperantwort bei weiblichen Jungtieren und eine Entzündung der Schilddrüse bei einem weiblichen Jungtier von den 10 männlichen und 10 weiblichen Jungtieren, die bei dieser Dosis beurteilt wurden).

Präklinische relevante Studien für die Anwendung bei Kindern und Jugendlichen

Studien an Ratten, denen Abatacept verabreicht wurde, haben Anomalien des Immunsystems gezeigt, einschließlich einer niedrigen Inzidenz von Infektionen mit Todesfolge (juvenile Ratten). Außerdem wurde häufig eine Entzündung der Schild- und Bauchspeicheldrüse sowohl bei juvenilen als auch erwachsenen Ratten beobachtet, denen Abatacept verabreicht wurde. Juvenile Ratten schienen bezüglich der lymphozytären Entzündung der Schilddrüse empfindlicher zu sein. Studien bei erwachsenen Mäusen und Affen haben keine ähnlichen Ergebnisse gezeigt. Es ist wahrscheinlich, dass die erhöhte Empfänglichkeit für opportunistische Infektionen, die bei juvenilen Ratten beobachtet wurde, mit der Verabreichung von Abatacept vor Entstehung der "Memory-Immunantwort" assoziiert ist. Die Relevanz dieser Ergebnisse für den Menschen ist nicht bekannt.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Sucrose
Poloxamer 188
Natriumdihydrogenphosphat x 1 H₂O
Dinatriumhydrogenphosphat
Wasser für Injektionszwecke.

6.2 Inkompatibilitäten

Da keine Kompatibilitätsstudien durchgeführt wurden, darf dieses Arzneimittel nicht mit anderen Arzneimitteln gemischt werden.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

2 Jahre

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Im Kühlschrank lagern (2 °C - 8 °C). Nicht einfrieren.
In der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

ORENCIA 50 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze

0,4 ml Fertigspritzen (Glas Typ 1) mit automatischem Stickschutz-System und Spritzenflügel (weißer Kolben).
Packungen mit 4 Fertigspritzen mit Stickschutz-System.

ORENCIA 87,5 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze

0,7 ml Fertigspritze (Glas Typ 1) mit automatischem Stickschutz-System und Spritzenflügel (hellblauer Kolben).
Packungen mit 4 Fertigspritzen mit Stickschutz-System.

ORENCIA 125 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze

1 ml Fertigspritzen (Glas Typ 1) mit Spritzenflügel oder 1 ml Fertigspritzen mit automatischem Stickschutz-System und Spritzenflügel (orange-farbener Kolben).
Packungen mit 1 oder 4 Fertigspritzen und Mehrfachpackung mit 12 Fertigspritzen (3 Packungen mit je 4 Fertigspritzen).
Packungen mit 1, 3 oder 4 Fertigspritzen mit Stickschutz-System und Mehrfachpackung mit 12 Fertigspritzen mit Stickschutz-System (3 Packungen mit je 4 Fertigspritzen).

Die Fertigspritze (Glas Typ 1) hat einen beschichteten Stopfen aus Bromobutyl und eine befestigte Kanüle aus rostfreiem Stahl mit einem festen Kanülenschutz.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Dieses Arzneimittel ist nur zur Einmalanwendung vorgesehen. Nachdem die Fertigspritze aus dem Kühlschrank entnommen wurde, sollte 30 Minuten gewartet werden bis die Spritze Raumtemperatur erreicht hat, bevor ORENCIA injiziert wird. Die Spritze darf nicht geschüttelt werden.

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

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

8. ZULASSUNGSNUMMERN

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

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung: 21. Mai 2007
Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 21. Mai 2012

10. STAND DER INFORMATION

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur <http://www.ema.europa.eu> verfügbar.

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

ORENCIA 125 mg Injektionslösung im Fertigpen

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Jeder Fertigpen enthält in einem ml 125 mg Abatacept.

Abatacept ist ein Fusionsprotein, das mittels rekombinanter DNA-Technologie aus Ovarialzellen des Chinesischen Hamsters gewonnen wird.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Injektionslösung im Fertigpen (ClickJect).

Die Lösung ist klar, farblos bis blass-gelb mit einem pH von 6,8 bis 7,4.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Rheumatoide Arthritis

ORENCIA ist in Kombination mit Methotrexat (MTX) indiziert zur:

- Behandlung der mäßigen bis schweren aktiven Rheumatoiden Arthritis (RA) bei Erwachsenen, die unzureichend auf eine vorangegangene Behandlung mit einem oder mehreren krankheitsmodifizierenden Antirheumatika (DMARDs), einschließlich Methotrexat oder eines Tumornekrosefaktor (TNF)-alpha-Inhibitors ansprechen.
- Behandlung der hochaktiven und progressiven Rheumatoiden Arthritis bei Erwachsenen, die zuvor nicht mit Methotrexat behandelt worden sind.

Abatacept reduziert in Kombination mit Methotrexat die Progression der Gelenkschädigung und verbessert die körperliche Funktionsfähigkeit.

Psoriasis-Arthritis

ORENCIA ist allein oder in Kombination mit Methotrexat (MTX) indiziert zur Behandlung der aktiven Psoriasis-Arthritis (PsA) bei erwachsenen Patienten, die unzureichend auf vorangegangene DMARDs einschließlich Methotrexat ansprechen und für die eine zusätzliche systemische Therapie für psoriatische Hautläsionen nicht notwendig ist.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Die Behandlung soll von einem Facharzt eingeleitet und überwacht werden, der über Erfahrung in der Diagnose und Behandlung der Rheumatoiden Arthritis verfügt.

Wenn innerhalb von 6 Behandlungsmonaten kein Ansprechen auf Abatacept eintritt, muss die Fortsetzung der Behandlung nochmals sorgfältig geprüft werden (siehe Abschnitt 5.1).

Dosierung

Rheumatoide Arthritis

Erwachsene

ORENCIA subkutan (SC) kann mit oder ohne intravenöse (IV) Aufsättigungsdosis (Loading-Dose) begonnen werden. ORENCIA SC sollte einmal wöchentlich mit einer Dosis von 125 mg durch subkutane Injektion verabreicht werden, unabhängig vom Gewicht (siehe Abschnitt 5.1). Falls eine einmalige IV Infusion zum Behandlungsbeginn gegeben wird (IV Aufsättigungsdosis vor SC Verabreichung), sollte die erste subkutane Injektion von 125 mg Abatacept innerhalb eines Tages auf die intravenöse Infusion folgen. Die weiteren subkutanen Injektionen mit 125 mg Abatacept folgen dann in wöchentlichem Abstand (für die Dosierung der intravenösen Aufsättigungsdosis siehe Abschnitt 4.2 der Fachinformation von ORENCIA 250 mg Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung).

Patienten, die von intravenöser ORENCIA Therapie auf die subkutane Anwendung umgestellt werden, sollten die erste subkutane Anwendung zum nächsten geplanten Zeitpunkt der intravenösen Dosis erhalten.

Eine Anpassung der Dosis ist nicht erforderlich bei Anwendung in Kombination mit anderen DMARDs, Glucocorticoiden, Salicylaten, nichtsteroidalen Antirheumatika (NSARs) oder Analgetika.

Psoriasis-Arthritis

Erwachsene

ORENCIA sollte einmal wöchentlich mit einer Dosis von 125 mg durch subkutane Injektion verabreicht werden. Eine intravenöse Aufsättigungsdosis (Loading-Dose) ist nicht notwendig. Patienten, die von intravenöser ORENCIA Therapie auf die subkutane Anwendung umgestellt werden, sollten die erste subkutane Anwendung zum nächsten geplanten Zeitpunkt der intravenösen Dosis erhalten.

Verpasste Dosis

Wenn ein Patient eine ORENCIA Injektion verpasst und dies innerhalb von 3 Tagen bemerkt, sollte er/sie angewiesen werden, die verpasste Dosis unverzüglich anzuwenden und den ursprünglichen Zeitplan einzuhalten. Wenn der Injektionstermin um mehr als 3 Tage versäumt wurde, sollte der Patient basierend auf der medizinischen Beurteilung (Zustand des Patienten, Stand der Krankheitsaktivität, etc.) instruiert werden, wann er/sie die Behandlung fortsetzen soll.

Besondere Patientengruppen

Ältere Patienten

Es ist keine Dosisanpassung erforderlich (siehe Abschnitt 4.4).

Patienten mit Nieren- und Leberschäden

ORENCIA wurde bei diesen Patientengruppen nicht untersucht. Dosisempfehlungen können nicht gegeben werden.

Kinder und Jugendliche

Die Sicherheit und Wirksamkeit der ORENCIA Injektionslösung im Fertigen bei Kindern im Alter unter 18 Jahren ist nicht erwiesen. Es liegen keine Daten vor.

Orencia Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung ist für pädiatrische Patienten ab 6 Jahren zur Behandlung von pJIA verfügbar (siehe Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels für ORENCIA Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung).

Orencia Injektionslösung in einer Fertigspritze zur subkutanen Anwendung ist für Kinder ab 2 Jahren zur Behandlung von pJIA erhältlich (siehe Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels für die ORENCIA Injektionslösung in einer Fertigspritze).

Art der Anwendung

Zur subkutanen Anwendung.

ORENCIA sollte unter der Aufsicht medizinischen Fachpersonals angewandt werden. Nach einer entsprechenden Einweisung in die Technik der subkutanen Injektion kann ein Patient sich die Injektionen selbst verabreichen, falls sein Arzt dies für angemessen hält.

Der gesamte Inhalt des Fertigpens (1 ml) ist ausschließlich als subkutane Injektion anzuwenden. Für jede neue Injektion sollte eine andere Injektionsstelle ausgewählt werden. Die Injektion sollte niemals in Hautbereiche, die empfindlich, geschädigt, rot oder hart sind, gegeben werden.

Eine umfassende Anleitung zur Vorbereitung und Anwendung des ORENCIA Fertigpens findet sich in der Packungsbeilage und unter "Wichtige Hinweise zur Anwendung". Hinweise zur Vorbereitung des Arzneimittels vor der Anwendung siehe Abschnitt 6.6.

4.3 Gegenanzeigen

Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.

Schwere und unkontrollierte Infektionen wie Sepsis und opportunistische Infektionen (siehe Abschnitt 4.4).

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Kombination mit TNF-Antagonisten

Zur Anwendung von Abatacept in Kombination mit TNF-Antagonisten liegen nur begrenzte Erfahrungen vor (siehe Abschnitt 5.1). In placebokontrollierten klinischen Studien kam es bei Patienten, die eine Kombination aus TNF-Antagonisten und Abatacept erhalten hatten, insgesamt häufiger zu Infektionen und zu schwerwiegenden Infektionen als bei Patienten, die mit TNF-Antagonisten und Placebo behandelt wurden (siehe Abschnitt 4.5). Abatacept wird nicht zur Anwendung in Kombination mit TNF-Antagonisten empfohlen.

Während der Umstellung von einer Therapie mit TNF-Antagonisten auf die Behandlung mit ORENCIA sollten die Patienten auf Anzeichen einer Infektion überwacht werden (siehe Abschnitt 5.1, Studie VII).

Allergische Reaktionen

Gelegentlich wurden in klinischen Studien, in denen die Patienten nicht notwendigerweise prophylaktisch gegen allergische Reaktionen vorbehandelt werden mussten, allergische Reaktionen im Zusammenhang mit der Anwendung von Abatacept berichtet (siehe Abschnitt 4.8). Anaphylaxie oder anaphylaktische Reaktionen können nach der ersten Infusion auftreten und lebensbedrohlich sein. Seit der Markteinführung wurde ein Fall einer tödlichen Anaphylaxie nach der ersten Infusion von ORENCIA beobachtet. Wenn es zu einer schwerwiegenden allergischen oder anaphylaktischen Reaktion kommt, ist die Behandlung mit ORENCIA, intravenös oder subkutan, sofort abzubrechen und eine geeignete Therapie einzuleiten. Die Behandlung mit ORENCIA sollte in diesem Fall beendet werden (siehe Abschnitt 4.8).

Auswirkungen auf das Immunsystem

Bei Arzneimitteln, die wie ORENCIA auf das Immunsystem wirken, kann die Immunabwehr gegen Infektionen und Malignome geschwächt und die Impfantwort beeinträchtigt sein.

Die gleichzeitige Anwendung von ORENCIA und immunsuppressiven oder immunmodulatorischen Biologika könnte die Wirkung von Abatacept auf das Immunsystem potenzieren (siehe Abschnitt 4.5).

Infektionen

Schwerwiegende Infektionen, unter anderem Sepsis und Pneumonie, wurden im Zusammenhang mit Abatacept berichtet (siehe Abschnitt 4.8). Einige dieser Infektionen verliefen tödlich. Viele dieser schwerwiegenden Infektionen sind bei Patienten aufgetreten, die gleichzeitig mit Immunsuppressiva behandelt wurden, was zusätzlich zur Grunderkrankung die Anfälligkeit für Infektionen erhöht haben kann. Die Behandlung mit ORENCIA darf daher bei Patienten mit aktiven Infektionen erst eingeleitet werden, wenn die Infektionen unter Kontrolle sind. Bei Patienten mit rezidivierenden Infekten oder Grunderkrankungen in ihrer Krankengeschichte, die sie für Infektionen prädisponieren könnten, ist besondere Vorsicht angezeigt, wenn der Arzt die Anwendung von ORENCIA erwägt. Patienten, bei denen während der Behandlung mit ORENCIA ein neuer Infekt auftritt, müssen engmaschig überwacht werden. Wenn ein Patient eine schwerwiegende Infektion entwickelt, ist die Anwendung von ORENCIA abzubrechen.

In den placebokontrollierten Zulassungsstudien wurde kein vermehrtes Auftreten von Tuberkulose beobachtet, allerdings wurden alle Patienten, die mit ORENCIA behandelt wurden, auf Tuberkulose getestet. Die Sicherheit von ORENCIA bei Patienten mit latenter Tuberkulose ist nicht bekannt. Es gibt Berichte über Tuberkulose bei Patienten, die mit ORENCIA behandelt wurden (siehe Abschnitt 4.8). Patienten sollten vor der Einleitung der ORENCIA-Therapie unbedingt auf latente Tuberkulose untersucht werden. Auch die entsprechenden medizinischen Richtlinien sind hierbei zu berücksichtigen.

Antirheumatische Therapien wurden mit der Reaktivierung von Hepatitis B in Verbindung gebracht. Daher muss vor Beginn der ORENCIA-Therapie eine Untersuchung auf Virushepatitis gemäß den veröffentlichten Richtlinien durchgeführt werden.

Die Behandlung mit einer immunsuppressiven Therapie wie ORENCIA kann mit progressiver multifokaler Leukoenzephalopathie (PML) in Verbindung gebracht werden. Wenn neurologische Symptome, die auf PML schließen lassen, während der Behandlung mit ORENCIA auftreten, müssen die Behandlung mit ORENCIA abgebrochen und geeignete diagnostische Maßnahmen initiiert werden.

Malignitäten

In den placebokontrollierten klinischen Studien traten Malignome bei 1,2 % der mit Abatacept behandelten Patienten bzw. bei 0,9 % der Patienten unter Placebo auf (siehe Abschnitt 4.8). Patienten mit bekannten Malignomen wurden in diese klinischen Studien nicht aufgenommen. In Studien zur Karzinogenität bei Mäusen wurde ein Anstieg an Lymphomen und Brusttumoren beobachtet. Die klinische Bedeutung dieser Beobachtung ist nicht bekannt (siehe Abschnitt 5.3). Ein möglicher Zusammenhang von Abatacept mit der Entstehung von Malignomen, einschließlich Lymphomen, beim Menschen ist nicht bekannt. Es gibt Berichte von nicht-Melanom Hautkrebs-Fällen bei Patienten, die mit ORENCIA behandelt wurden (siehe Abschnitt 4.8). Regelmäßige Hautuntersuchungen sind für alle Patienten empfohlen, vor allem für diejenigen mit Hautkrebs-Risikofaktoren.

Impfungen

Patienten, die mit ORENCIA behandelt werden, dürfen gleichzeitig Impfungen erhalten. Ausgenommen sind Lebendimpfstoffe. Lebendvakzine sollten nicht gleichzeitig mit Abatacept oder innerhalb von 3 Monaten nach dessen Absetzen gegeben werden. Arzneimittel, die wie Abatacept auf das Immunsystem wirken, können die Wirksamkeit mancher Immunisierungen schwächen (siehe Abschnitt 4.5).

Ältere Patienten

Insgesamt 404 Patienten im Alter ab 65, darunter 67 Patienten mit 75 Jahren oder älter, erhielten intravenös verabreichtes Abatacept in placebokontrollierten klinischen Studien. Insgesamt 270 Patienten im Alter ab 65, darunter 46 Patienten mit 75 Jahren oder älter, erhielten subkutan verabreichtes Abatacept in placebokontrollierten klinischen Studien. Die Häufigkeit von schwerwiegenden Infekten und Malignomen im Vergleich zu Placebo war bei intravenös mit Abatacept behandelten Patienten über 65 höher als bei denen unter 65. Gleichermaßen war die Häufigkeit von schwerwiegenden Infekten und Malignomen im Vergleich zu Placebo bei subkutan mit Abatacept behandelten Patienten über 65 höher als bei denen unter 65. Da bei älteren Menschen generell eine höhere Inzidenz von Infektionen und Malignomen besteht, ist bei der Behandlung von älteren Patienten Vorsicht geboten (siehe Abschnitt 4.8).

Autoimmunprozesse

Theoretisch könnte die Behandlung mit Abatacept das Risiko von Autoimmunprozessen bei Erwachsenen, z.B. Verschlechterung einer Multiplen Sklerose, erhöhen. In den placebokontrollierten klinischen Studien führte die Behandlung mit Abatacept im Vergleich zur Behandlung mit Placebo nicht zu einer erhöhten Bildung von Autoantikörpern wie antinukleären und Anti-dsDNA-Antikörpern (siehe Abschnitte 4.8 und 5.3).

Patienten unter Natrium kontrollierter Diät

Dieses Arzneimittel enthält 0,014 mmol (0,322 mg) Natrium pro Fertigen, d.h. es ist nahezu „natriumfrei“.

Rückverfolgbarkeit

Um die Rückverfolgbarkeit biologischer Arzneimittel zu verbessern, müssen die Bezeichnung des Arzneimittels und die Chargenbezeichnung des angewendeten Arzneimittels eindeutig dokumentiert werden.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Kombination mit TNF-Antagonisten

Die Erfahrungen in der Anwendung von Abatacept in Kombination mit TNF-Antagonisten sind begrenzt (siehe Abschnitt 5.1). Während TNF-Antagonisten in placebokontrollierten klinischen Studien keinen Einfluss auf die Abatacept-Clearance zeigten, kam es bei Patienten, die gleichzeitig mit Abatacept und mit TNF-Antagonisten behandelt wurden, zu mehr Infektionen und zu mehr schwerwiegenden Infektionen als bei Patienten, die nur mit TNF-Antagonisten behandelt wurden. Daher wird die gleichzeitige Behandlung mit Abatacept und einem TNF-Antagonisten nicht empfohlen.

Kombination mit anderen Arzneimitteln

Populationspharmakokinetische Untersuchungen zeigten keinen Einfluss von Methotrexat, NSARs und Kortikosteroiden auf die Abatacept-Clearance (siehe Abschnitt 5.2).

Bei der Anwendung von Abatacept in Kombination mit Sulfasalazin, Hydroxychloroquin oder Leflunomid gab es keine größeren Sicherheitsbedenken.

Kombination mit anderen Arzneimitteln, die das Immunsystem beeinträchtigen, und mit Impfungen

Die gleichzeitige Anwendung von Abatacept und immunsuppressiven oder immunmodulatorischen Biologika könnte die Wirkung von Abatacept auf das Immunsystem potenzieren. Es liegen nicht

genügend Daten vor, um die Sicherheit und Wirksamkeit von Abatacept in Kombination mit Anakinra oder Rituximab zu beurteilen (siehe Abschnitt 4.4).

Impfungen

Lebendvakzine sollten nicht gleichzeitig mit Abatacept oder innerhalb von 3 Monaten nach Absetzen gegeben werden. Es liegen keine Daten hinsichtlich der Sekundärübertragung von Infektionen von Personen, die Lebendvakzine erhalten, auf Patienten, die mit Abatacept behandelt werden, vor. Arzneimittel, die wie Abatacept auf das Immunsystem wirken, können die Wirksamkeit mancher Immunisierungen schwächen (siehe Abschnitte 4.4 und 4.6).

Klinische Studien, in denen der Einfluss von Abatacept auf die Antikörper-Antwort auf Impfung bei gesunden Probanden bzw. auf die Antikörper-Antwort auf Influenza- oder Pneumokokken-Impfstoff bei Patienten mit Rheumatoider Arthritis (RA) untersucht wurden, legen nahe, dass Abatacept zwar die Effektivität der Immunantwort abschwächen kann, aber die Fähigkeit, eine klinisch signifikante oder positive Immunantwort zu entwickeln, nicht signifikant hemmt.

Abatacept wurde in einer offenen Studie mit RA-Patienten untersucht, die mit dem 23-valenten Pneumokokken-Impfstoff geimpft wurden. Nach der Pneumokokken-Impfung konnten 62 der 112 mit Abatacept behandelten Patienten eine adäquate Immunantwort von mindestens einer 2-fachen Erhöhung des Antikörpertiters auf den Pneumokokken-Polysaccharid-Impfstoff aufbauen.

Abatacept wurde in einer weiteren offenen Studie mit RA-Patienten untersucht, die mit dem saisonalen trivalenten Influenza-Impfstoff geimpft wurden. Nach der Influenza-Impfung konnten 73 der 119 mit Abatacept behandelten Patienten, die vor der Impfung keine Schutz-bietenden Antikörper-Spiegel aufwiesen, eine adäquate Immunantwort von mindestens einer 4-fachen Erhöhung des Antikörpertiters auf den trivalenten Influenza-Impfstoff aufbauen.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft und Frauen im gebärfähigen Alter

Es liegen keine hinreichenden Daten für die Verwendung von Abatacept bei Schwangeren vor. In präklinischen Studien zur embryofetalen Entwicklung wurden bei Dosierungen von bis zum 29-fachen der Humandosis von 10 mg/kg basierend auf der AUC keine unerwünschten Wirkungen beobachtet. In einer Studie zur prä- und postnatalen Entwicklung bei Ratten wurden bei Dosen, die bezogen auf die AUC um das 11-fache höher waren als eine Humandosis von 10 mg/kg, begrenzte Veränderungen der Immunfunktion beobachtet (siehe Abschnitt 5.3).

ORENCIA darf während der Schwangerschaft nicht angewendet werden, es sei denn, daß eine Behandlung mit Abatacept aufgrund des klinischen Zustandes der Frau erforderlich ist.

Frauen im gebärfähigen Alter müssen während der Behandlung und bis zu 14 Wochen nach der letzten Abatacept-Dosis zuverlässige Verhütungsmethoden anwenden.

Ein Übertritt über die Plazentaschranke von Abatacept in das Serum des Fötus kann bei Frauen, die während der Schwangerschaft mit Abatacept behandelt wurden, nicht ausgeschlossen werden. Infolgedessen kann ein erhöhtes Infektionsrisiko für den Säugling bestehen. Die Sicherheit einer Impfung mit Lebendvakzinen ist für den Säugling, der *in utero* mit Abatacept in Kontakt kam, nicht bekannt. Eine Impfung mit Lebendvakzinen der betreffenden Kinder wird bis zu 14 Wochen nach der letzten Behandlung der Mutter mit Abatacept während der Schwangerschaft nicht empfohlen.

Stillzeit

Abatacept wurde in der Muttermilch von Ratten nachgewiesen.

Es ist nicht bekannt, ob Abatacept in die Muttermilch übergeht.

Ein Risiko für das Neugeborene/Kind kann nicht ausgeschlossen werden.

Das Stillen soll während der Behandlung mit ORENCIA und bis zu 14 Wochen nach der letzten Abatacept-Dosis unterbrochen werden.

Fertilität

Es wurden keine Studien zu den potenziellen Auswirkungen von Abatacept auf die menschliche Fertilität durchgeführt.

Bei Ratten zeigte Abatacept keine unerwünschten Wirkungen auf die männliche oder weibliche Fertilität (siehe Abschnitt 5.3).

4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Aufgrund des Wirkmechanismus ist zu erwarten, dass Abatacept keinen oder nur einen vernachlässigbaren Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen hat. Benommenheit und reduzierte Sehschärfe wurden jedoch als häufige bzw. gelegentliche Nebenwirkungen bei Patienten, die mit ORENCIA behandelt wurden, berichtet. Wenn Patienten solche Symptome an sich beobachten, sollten sie die aktive Teilnahme am Straßenverkehr oder das Bedienen von Maschinen vermeiden.

4.8 Nebenwirkungen

Zusammenfassung des Sicherheitsprofils bei Rheumatoider Arthritis

Abatacept wurde in placebokontrollierten klinischen Studien an Patienten mit aktiver Rheumatoider Arthritis untersucht (2.653 Patienten mit Abatacept, 1.485 mit Placebo).

In placebokontrollierten klinischen Studien mit Abatacept wurden bei 49,4 % der mit Abatacept behandelten Patienten und bei 45,8 % der mit Placebo behandelten Patienten unerwünschte Arzneimittelwirkungen (UAWs) gemeldet. Die am häufigsten gemeldeten unerwünschten Arzneimittelwirkungen ($\geq 5\%$) bei den mit Abatacept behandelten Patienten waren Kopfschmerzen, Übelkeit und Infektionen der oberen Atemwege (einschließlich Sinusitis). Der Anteil der Patienten, die die Behandlung aufgrund von UAWs abbrachen, lag bei 3,0 % der mit Abatacept behandelten Patienten und 2,0 % der mit Placebo behandelten Patienten.

Tabellarische Auflistung der unerwünschten Arzneimittelwirkungen

In Tabelle 1 werden die unerwünschten Arzneimittelwirkungen, die in klinischen Studien und seit der Markteinführung beobachtet wurden, nach Organsystem und Häufigkeit sortiert und in die folgenden Kategorien eingeteilt, aufgelistet: sehr häufig ($\geq 1/10$); häufig ($\geq 1/100$ bis $< 1/10$); gelegentlich ($\geq 1/1.000$ bis $< 1/100$); selten ($\geq 1/10.000$ bis $< 1/1.000$); sehr selten ($< 1/10.000$). Innerhalb jeder Häufigkeitsgruppe werden die Nebenwirkungen nach abnehmendem Schweregrad angegeben.

Tabelle 1: Unerwünschte Arzneimittelwirkungen

Infektionen und parasitäre Erkrankungen	Sehr häufig	Infektion der oberen Atemwege (einschließlich Tracheitis, Nasopharyngitis und Sinusitis)
	Häufig	Infektion der unteren Atemwege (einschließlich Bronchitis), Harnwegsinfekt, Herpesinfektionen (einschließlich Herpes simplex, oralem Herpes und Herpes zoster), Pneumonie, Influenza
	Gelegentlich	Zahninfektion, Onychomykose, Sepsis, muskuloskeletale Infektionen, Hautabszesse, Pyelonephritis, Rhinitis, Infektion des Ohrs
	Selten	Tuberkulose, Bakteriämie, gastrointestinale Infektion, Beckenentzündung
Gutartige, bösartige und unspezifische Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)	Gelegentlich	Basalzellkarzinom, Papillom der Haut
	Selten	Lymphom, bösartige Neubildung der Lunge, Plattenepithelkarzinom
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	Gelegentlich	Thrombozytopenie, Leukopenie
Erkrankungen des Immunsystems	Gelegentlich	Überempfindlichkeit
Psychiatrische Erkrankungen	Gelegentlich	Depression, Angstgefühl, Schlafstörung (einschließlich Schlaflosigkeit)
Erkrankungen des Nervensystems	Häufig	Kopfschmerzen, Benommenheit
	Gelegentlich	Migräne, Parästhesie
Augenerkrankungen	Gelegentlich	Konjunktivitis, trockene Augen, reduzierte Sehschärfe
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths	Gelegentlich	Vertigo
Herzerkrankungen	Gelegentlich	Herzklopfen, Tachykardie, Bradykardie
Gefäßerkrankungen	Häufig	Hypertonie, erhöhter Blutdruck
	Gelegentlich	Hypotonie, Hitzewallungen, Flush, Vaskulitis, erniedrigter Blutdruck

Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	Häufig Gelegentlich	Husten Chronisch-obstruktive Lungenerkrankung verschlimmert, Bronchospasmus, Giemen, Dyspnoe, Engegefühl in der Kehle
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Häufig Gelegentlich	Abdominalschmerzen, Diarrhöe, Übelkeit, Dyspepsie, Geschwürbildung im Mundbereich, aphthöse Stomatitis, Erbrechen Gastritis
Leber- und Gallenerkrankungen	Häufig	Leberfunktionsstörung (einschließlich erhöhter Transaminasen)
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	Häufig Gelegentlich	Hautausschlag (einschließlich Dermatitis) Erhöhte Neigung zu Blutergüssen, trockene Haut, Alopezie, Pruritus, Urtikaria, Psoriasis, Akne, Erythem, Hyperhidrosis
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	Gelegentlich	Arthralgie, Schmerzen in den Gliedmaßen
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse	Gelegentlich	Amenorrhoe, Menorrhagie
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Häufig Gelegentlich	Fatigue, Asthenie, lokale Reaktion an der Injektionsstelle, systemische Reaktionen auf die Injektion* Grippeähnliche Beschwerden, Gewichtszunahme

*(z.B. Pruritus, Engegefühl des Halses, Dyspnoe)

Beschreibung ausgewählter unerwünschter Arzneimittelwirkungen

Infektionen

In den placebokontrollierten klinischen Studien wurden bei 22,7 % der mit Abatacept behandelten Patienten und bei 20,5 % der mit Placebo behandelten Patienten Infektionen gemeldet, die zumindest in einem möglichen Zusammenhang mit der Behandlung stehen.

Schwerwiegende Infektionen, die zumindest in einem möglichen Zusammenhang mit der Behandlung stehen, wurden bei 1,5 % der mit Abatacept behandelten Patienten und bei 1,1 % der mit Placebo behandelten Patienten gemeldet. Die Arten der schwerwiegenden Infektionen waren bei den mit Abatacept behandelten Patienten und den mit Placebo behandelten Patienten ähnlich (siehe Abschnitt 4.4).

Die Inzidenzrate (95 % CI) für schwerwiegende Infektionen war 3,0 (2,3; 3,8) pro 100 Patientenjahre bei den mit Abatacept behandelten Patienten und 2,3 (1,5; 3,3) pro 100 Patientenjahre bei den mit Placebo behandelten Patienten in den Doppelblindstudien.

In der kumulativen Periode der klinischen Studien bei insgesamt 7.044 Patienten, die mit Abatacept behandelt wurden, lag die Inzidenz von schwerwiegenden Infektionen in 20.510 Patientenjahren bei 2,4 pro 100 Patientenjahren. Die auf das Jahr umgerechnete Inzidenz blieb stabil.

Malignitäten

Malignome wurden in placebokontrollierten klinischen Studien in 1,2 % (31/2.653) der mit Abatacept behandelten Patienten und bei 0,9 % (14/1.485) der mit Placebo behandelten Patienten berichtet. Die Inzidenzrate für Malignitäten betrug 1,3 (0,9; 1,9) pro 100 Patientenjahren für die mit Abatacept behandelten Patienten und 1,1 (0,6; 1,9) pro 100 Patientenjahren für die mit Placebo behandelten Patienten.

In der kumulativen Periode der klinischen Studien bei insgesamt 7.044 Patienten, die mit Abatacept behandelt wurden, lag die Inzidenz von Malignomen in 21.011 Patientenjahren (von denen über 1.000 mit Abatacept über 5 Jahre behandelt wurden) bei 1,2 (1,1; 1,4) pro 100 Patientenjahren und die auf das Jahr umgerechneten Inzidenzraten blieben stabil.

Die am häufigsten berichtete Malignität in den Placebo kontrollierten Studien war nicht-Melanom-Hautkrebs mit 0,6 (0,3; 1,0) pro 100 Patientenjahren für die mit Abatacept behandelten Patienten, 0,4 (0,1; 0,9) pro 100 Patientenjahren für die mit Placebo behandelten Patienten und 0,5 (0,4; 0,6) in der kumulativen Periode.

Der am häufigsten berichtete solide Tumor in den Placebo kontrollierten Studien war Lungenkrebs mit 0,17 (0,05; 0,43) pro 100 Patientenjahren für die mit Abatacept behandelten Patienten, 0 für die mit Placebo behandelten Patienten und 0,12 (0,08; 0,17) pro 100 Patientenjahren in der kumulativen Periode. Der häufigste bösartige hämatologische Tumor war das Lymphom mit 0,04 (0; 0,24) pro 100 Patientenjahren für die mit Abatacept behandelten Patienten, 0 für die mit Placebo behandelten Patienten und 0,06 (0,03; 0,1) pro 100 Patientenjahren in der kumulativen Periode.

Unerwünschte Arzneimittelwirkungen (UAWs) bei Patienten mit chronisch-obstruktiver Lungenerkrankung (COPD)

In Studie IV waren im Abatacept-Arm 37 Patienten und im Placebo-Arm 17 Patienten mit COPD eingeschlossen. Bei den COPD-Patienten, die intravenös mit Abatacept behandelt wurden, entwickelten sich häufiger unerwünschte Arzneimittelwirkungen als bei denen, die mit Placebo behandelt wurden (51,4 % im Vergleich zu 47,1 %). Zu Erkrankungen der Atemwege kam es häufiger bei mit Abatacept behandelten Patienten als bei Patienten, die mit Placebo behandelt wurden (10,8 % im Vergleich zu 5,9 %); dazu zählten eine Verschlimmerung der COPD und Dyspnoe. Der Anteil der COPD-Patienten, bei denen sich eine schwerwiegende unerwünschte Arzneimittelwirkung entwickelte, war höher bei den mit Abatacept behandelten Patienten als bei denen, die Placebo erhielten (5,4 % im Vergleich zu 0 %). Dazu zählten eine Verschlimmerung der COPD (1 von 37 Patienten [2,7 %]) und Bronchitis (1 von 37 Patienten [2,7 %]).

Autoimmunprozesse

Die Abatacept-Therapie führte im Vergleich zu Placebo nicht zu einer erhöhten Bildung von Autoantikörpern, d.h. antinukleären und Anti-dsDNA-Antikörpern.

Die Inzidenz von Autoimmunerkrankungen in mit Abatacept behandelten Patienten war während der doppelblinden Phase 8,8 (7,6; 10,1) pro 100 Patientenjahren Exposition und 9,6 (7,9; 11,5) pro 100 Patientenjahren Exposition in den mit Placebo behandelten Patienten. Die Inzidenz in mit Abatacept behandelten Patienten war 3,8 pro 100 Patientenjahren in der kumulativen Periode. Die am häufigsten berichteten Autoimmunerkrankungen abgesehen von der untersuchten Indikation während der kumulativen Periode waren Psoriasis, rheumatoide Knötchen und Sjögren-Syndrom.

Immunogenität bei Erwachsenen, die intravenös mit Abatacept behandelt wurden

Die Bestimmung von Antikörpern gegen das Abatacept-Molekül wurde mit Hilfe von ELISA-Tests bei 3.985 Patienten mit Rheumatoider Arthritis durchgeführt, die bis zu 8 Jahre lang mit Abatacept behandelt wurden. Einhundertsiebenundachtzig von 3.877 (4,8 %) Patienten entwickelten während der Behandlung Anti-Abatacept Antikörper. Bei Patienten, die nach Absetzen von Abatacept (> 42 Tage

nach der letzten Dosis) auf Anti-Abatacept Antikörper getestet wurden, waren 103 von 1.888 (5,5 %) seropositiv.

Proben mit nachgewiesener Bindungsaktivität an CTLA-4 wurden auf neutralisierende Antikörper untersucht. Bei zweiundzwanzig von 48 auswertbaren Patienten zeigte sich signifikante neutralisierende Aktivität. Die potenzielle klinische Bedeutung der Bildung von neutralisierenden Antikörpern ist nicht bekannt.

Insgesamt gab es keine offensichtliche Korrelation zwischen der Entwicklung von Antikörpern und dem klinischen Ansprechen oder unerwünschten Ereignissen. Allerdings war die Anzahl der Patienten, die Antikörper entwickelten, zu begrenzt für eine abschließende Bewertung. Da Untersuchungen der Immunogenität produktspezifisch sind, sind Vergleiche von Antikörper-Raten mit denen von anderen Produkten nicht aussagekräftig.

Immunogenität bei Erwachsenen, die subkutan mit Abatacept behandelt wurden

In Studie SC-1 wurde mittels ELISA die Immunogenität gegen Abatacept nach subkutaner und intravenöser Anwendung verglichen. Während der initialen 6-monatigen Doppelblind-Phase (short-term Periode) war das Gesamtaufreten von Immunogenitätsreaktionen gegen Abatacept 1,1 % (8/725) für die subkutan und 2,3 % (16/710) für die intravenös behandelte Gruppe. Diese Rate deckt sich mit früheren Erfahrungen und es gab keinen Effekt der Immunogenität auf die Pharmakokinetik, die Sicherheit oder die Wirksamkeit.

Die Immunogenität gegen Abatacept nach subkutaner Langzeitgabe wurde mit Hilfe eines neuen Elektrochemoluminiszenz- (ECL-)Tests gemessen. Ein Vergleich von Inzidenzraten, die mittels unterschiedlicher Tests ermittelt wurden, ist nicht möglich, da der ECL-Test so entwickelt wurde, dass er sensibler und toleranter gegen Wirkstoffe ist als der vorher verwendete ELISA-Test. Das kumulative Auftreten von Immunogenitätsreaktionen gegen Abatacept, welche mittels des ECL-Tests mit mindestens einer positiven Probe in der short-term und long-term Periode zusammen ermittelt wurde, war 15,7 % (215/1.369) während der Abatacept-Therapie (mit einer durchschnittlichen Expositionsdauer von 48,8 Monaten) und 17,3 % (194/1.121) nach Beendigung der Behandlung (> 21 Tage bis zu 168 Tage nach Gabe der letzten Dosis). Die an die Exposition angepasste Inzidenzrate (ausgedrückt pro 100 Patientenjahren) blieb während der Behandlungsdauer stabil.

Übereinstimmend mit früheren Erfahrungen waren die Titer und die Persistenz der Antikörperantworten generell niedrig und stiegen mit fortlaufender Dosierung nicht an (6,8 % der Patienten waren seropositiv an 2 aufeinanderfolgenden Untersuchungsterminen). Es gab keine offensichtliche Korrelation zwischen der Entwicklung von Antikörpern einerseits und dem klinischen Ansprechen, von unerwünschten Ereignissen oder Pharmakokinetik andererseits.

In Studie SC-III wurden während der 12-monatigen Doppelblind-Phase in Patienten, welche mit Abatacept + MTX behandelt wurden, die selben Immunogenitätsraten beobachtet, wie in Patienten aus der Abatacept-Monotherapie-Gruppe (je 2,9 % (3/103) und 5,0 % (5/101)). Wie in Studie SC-I ergab sich kein Effekt der Immunogenität auf die Sicherheit oder die Wirksamkeit.

Immunogenität und Sicherheit von Abatacept nach Absetzen und Wiederaufnahme der Behandlung

Eine Studie im subkutanen Programm wurde durchgeführt, um die Auswirkung einer Unterbrechung (3 Monate) und einer Wiederaufnahme der subkutanen Behandlung mit Abatacept auf die Immunogenität zu untersuchen. Nach Absetzen der Behandlung mit subkutan verabreichtem Abatacept stimmte die erhöhte Immunogenitätsrate mit der Immunogenitätsrate nach Absetzen der Behandlung mit intravenös verabreichtem Abatacept überein. Nach Wiederaufnahme der Therapie gab es keine injektionsbedingten Reaktionen und keine anderen Sicherheitsbedenken bei Patienten deren Behandlung mit subkutan verabreichtem Abatacept bis zu 3 Monaten unterbrochen wurde verglichen mit Patienten, die durchgehend mit subkutan verabreichtem Abatacept therapiert wurden. Dies war unabhängig davon, ob die Wiederaufnahme der Therapie mit oder ohne Aufsättigungsdosis (Loading-Dose) durchgeführt wurde. Das Sicherheitsprofil im Behandlungsarm, bei dem die Wiederaufnahme der Therapie ohne intravenöse Aufsättigungsdosis durchgeführt wurde, war auch konsistent mit dem Profil in anderen Studien.

In Studie SC-III wurden erhöhte Immunogenitätsraten in Patienten sowohl aus der Abatacept + MTX Gruppe als auch der Abatacept-Monotherapie-Gruppe beobachtet, welche in den 6 Monaten nach vollständigem Absetzen der Medikation getestet wurden (je 37,7 % [29/77] und 44,1 % [27/59]), mit generell niedrigtitrigen Antikörper-Antworten. Es wurde kein klinischer Einfluss dieser Antikörper-Antworten festgestellt und es gab keine Sicherheitsbedenken nach der Wiederaufnahme der Abatacept-Therapie.

Reaktionen auf die Injektion bei subkutan mit Abatacept behandelten Erwachsenen

In Studie SC I wurde das Sicherheitsprofil von Abatacept einschließlich Reaktionen an der Injektionsstelle nach subkutaner oder intravenöser Verabreichung verglichen. Das Gesamtaufreten von Reaktionen an der Injektionsstelle war 2,6 % (19/736) im subkutanen Abatacept-Regime und 2,5 % (18/721) im subkutanen Placebo-Regime (intravenös verabreichtes Abatacept). Alle Reaktionen an der Injektionsstelle wurden als leicht bis moderat beschrieben (Hämatom, Pruritus oder Erythem) und bedingten im Allgemeinen keinen Abbruch der Behandlung. Während der kumulativen Periode der Studie in welcher alle mit Abatacept behandelten Patienten in 7 SC Studien eingeschlossen waren, war die Häufigkeit für Reaktionen an der Einstichstelle 4,6 % (116/2.538) mit einer Inzidenzrate von 1,32 pro 100 Patientenjahren. Seit der Markteinführung wurde von systemischen Reaktionen (z.B. Pruritus, Engegefühl des Halses, Dyspnoe) auf die Injektion von subkutanem ORENCIA berichtet.

Sicherheitshinweis in Bezug auf die pharmakologische Klasse

Abatacept ist der erste selektive Costimulationsmodulator. Informationen zur relativen Sicherheit in einer klinischen Studie im Vergleich zu Infliximab sind in Abschnitt 5.1 zusammengefasst.

Zusammenfassung des Sicherheitsprofils in der Psoriasis-Arthritis

Abatacept wurde in Patienten mit aktiver Psoriasis-Arthritis in zwei placebokontrollierten klinischen Studien untersucht (341 Patienten mit Abatacept, 253 Patienten mit Placebo) (siehe Abschnitt 5.1). Während der 24-wöchigen placebokontrollierten Periode der größeren Studie PsA-II war der Anteil Patienten mit unerwünschten Nebenwirkungen ähnlich in der Abatacept- und der Placebo-Behandlungsgruppe (15,5 % bzw. 11,4 %). Keine der unerwünschten Nebenwirkungen trat häufiger als ≥ 2 % während der 24-wöchigen placebokontrollierten Periode in den Behandlungsgruppen auf. Das Gesamtsicherheitsprofil war zwischen den Studien PsA-I und PsA-II vergleichbar und stimmte mit dem Sicherheitsprofil in der Rheumatoiden Arthritis überein (Tabelle 1).

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung über das in [Anhang V](#) aufgeführte nationale Meldesystem anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

Dosierungen von bis zu 50 mg/kg wurden intravenös ohne eine offensichtliche toxische Wirkung angewendet. Im Fall einer Überdosierung wird empfohlen, den Patienten auf Zeichen oder Symptome von Nebenwirkungen zu überwachen und eine geeignete symptomatische Therapie einzuleiten.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Immunsuppressiva, Selektive Immunsuppressiva, ATC-Code: L04AA24

Abatacept ist ein Fusionsprotein aus der extrazellulären Domäne des humanen zytotoxischen T-Lymphozyten-Antigens-4 (CTLA-4) gebunden an einen modifizierten Fc-Teil des humanen Immunglobulins G1 (IgG1). Abatacept wird durch rekombinante DNA-Technologie aus Ovarialzellen des Chinesischen Hamsters gewonnen.

Wirkmechanismus

Abatacept moduliert selektiv ein wichtiges costimulatorisches Signal, das für die volle Aktivierung der CD28 exprimierenden T-Lymphozyten benötigt wird. Für die volle Aktivierung von T-Lymphozyten braucht es zwei Signale, die von antigenpräsentierenden Zellen ausgegeben werden: Das Erkennen eines spezifischen Antigens durch einen T-Zell-Rezeptor (Signal 1) und ein zweites, das costimulatorische Signal. Ein wichtiger costimulatorischer Signalweg beinhaltet die Bindung von CD80- und CD86-Molekülen auf der Oberfläche der antigenpräsentierenden Zellen an den CD28-Rezeptor auf den T-Lymphozyten (Signal 2). Abatacept hemmt diesen costimulatorischen Signalweg selektiv, indem es spezifisch an CD80 und CD86 bindet. Studien haben gezeigt, dass Abatacept die Antwort von naiven T-Lymphozyten stärker beeinträchtigt als die von T-Gedächtniszellen.

Im Rahmen von *in-vitro*-Studien und Tierversuchen wurde nachgewiesen, dass Abatacept die T-Lymphozyten-abhängige Immunantwort und Entzündung moduliert. *In vitro* schwächt Abatacept die Aktivierung von humanen T-Lymphozyten, messbar als verminderte Proliferation und Zytokin-Produktion. Abatacept verringert die antigenspezifische Produktion von TNF α , Interferon- γ und Interleukin-2 durch T-Lymphozyten.

Pharmakodynamische Wirkungen

Unter Abatacept kam es zu einer dosisabhängigen Reduktion der Serumspiegel von löslichem Interleukin-2-Rezeptor (einem Marker für die T-Lymphozyten-Aktivierung), von Serum-Interleukin-6 (einem Produkt von aktivierten synovialen Makrophagen und fibroblastenähnlichen Synoviozyten bei der Rheumatoiden Arthritis), von Rheumafaktor (einem durch Plasmazellen gebildeten Autoantikörper) und von C-reaktivem Protein (einem akute-Phase-Reaktanten bei Entzündungen). Darüber hinaus verringerten sich die Serumspiegel von Matrixmetalloproteinase-3, die Knorpelabbau und Gewebeveränderungen verursacht. Ebenfalls wurden verringerte Serumspiegel von TNF α beobachtet.

Klinische Wirksamkeit und Sicherheit bei Erwachsenen mit Rheumatoider Arthritis

Die Wirksamkeit und Sicherheit von intravenös verabreichtem Abatacept wurde in randomisierten, doppelblinden, placebokontrollierten klinischen Studien mit erwachsenen Patienten mit aktiver Rheumatoider Arthritis untersucht, die gemäß den Kriterien des American College of Rheumatology (ACR) diagnostiziert worden war. In den Studien I, II, III, V und VI mussten die Patienten bei der Randomisierung mindestens 12 druckschmerzhafte und 10 geschwollene Gelenke aufweisen. Bei Studie IV war keine bestimmte Anzahl an druckschmerzhaften oder geschwollenen Gelenken vorgegeben. Studie SC-I war eine randomisierte, doppelblinde, Double-Dummy, auf Nicht-Unterlegenheit angelegte Studie, in welcher die Patienten nach Körpergewicht (< 60 kg, 60 bis 100 kg, > 100 kg) stratifiziert waren. Die Studie verglich die Wirksamkeit und Sicherheit von subkutan und intravenös verabreichtem Abatacept bei Patienten mit Rheumatoider Arthritis, die zusätzlich Methotrexat (MTX) erhielten und die unzureichend auf MTX (MTX-IR) angesprochen hatten.

In den Studien I, II und V wurden die Wirksamkeit und Sicherheit von Abatacept im Vergleich zu Placebo bei Patienten beurteilt, die auf Methotrexat unzureichend ansprachen und weiterhin ihre stabile Dosis Methotrexat erhielten. In Studie V wurden zusätzlich die Sicherheit und die Wirksamkeit von Abatacept oder Infliximab im Vergleich zu Placebo untersucht. In Studie III wurden die Sicherheit und die Wirksamkeit von Abatacept bei Patienten beurteilt, die unzureichend auf einen TNF-Antagonisten ansprachen, wobei der TNF-Antagonist vor der Randomisierung abgesetzt wurde; andere DMARDs waren zugelassen. In Studie IV wurde in erster Linie die Sicherheit bei Patienten mit

aktiver Rheumatoider Arthritis beurteilt, bei denen trotz einer aktuellen Behandlung mit DMARDs und/oder Biologika eine zusätzliche Intervention erforderlich war; alle zum Zeitpunkt des Studieneintritts angewendeten DMARDs/Biologika wurden weiterhin gegeben. In Studie VI wurde die Wirksamkeit und Sicherheit von Abatacept an Methotrexat-naiven, Rheumafaktor (RF)- und/oder antizyklischen Citrullin-Peptid 2 (Anti-CCP2)-positiven Patienten untersucht. Diese Patienten hatten eine frühzeitige, erosive Rheumatoide Arthritis (≤ 2 Jahre Krankheitsdauer) und erhielten randomisiert Abatacept und Methotrexat oder Methotrexat und Placebo. Das Ziel in Studie SC-1 war der Nachweis der Nichtunterlegenheit in der Wirksamkeit und der Vergleichbarkeit in der Sicherheit von subkutan verabreichtem Abatacept im Vergleich zu intravenös verabreichtem Abatacept bei Patienten mit mäßiger bis schwerer aktiver RA, die unzureichend auf eine vorangegangene Behandlung mit MTX angesprochen hatten. In Studie SC-II wurden die relative Wirksamkeit und Sicherheit von Abatacept und Adalimumab untersucht, die beide subkutan verabreicht wurden, ohne intravenöse Aufsättigungsdosis (Loading-Dose) und mit MTX als Begleitmedikation bei Patienten mit mäßiger bis schwerer aktiver Rheumatoider Arthritis und einem nicht ausreichendem Ansprechen auf eine vorangegangene Behandlung mit MTX. In Studie SC-III wurde Abatacept subkutan in Kombination mit Methotrexat (MTX) oder als Abatacept-Monotherapie untersucht und mit einer MTX-Monotherapie im Hinblick auf die Induktion der Remission nach 12-monatiger Therapie und die mögliche Erhaltung einer medikationsfreien Remission nach dem vollständigen Absetzen der Arzneimittel verglichen. Bei den Patienten handelte es sich um erwachsene MTX-naive Patienten mit hochaktiver, früher Rheumatoider Arthritis (mittlerer DAS28-CRP-CRP von 5,4, mittlere Symptombdauer weniger als 6,7 Monate) und schlechten Prognosefaktoren für eine schnell fortschreitende Erkrankung (z.B. Antikörper gegen citrullinierte Proteine [ACPA+], gemessen durch den Anti-CCP2-Assay, und/oder RF+ und Gelenkerosionen zu Studienbeginn).

Die Patienten der Studie I erhielten randomisiert 12 Monate lang entweder 2 mg/kg Abatacept oder 10 mg/kg Abatacept, oder Placebo. Die Patienten der Studien II, III, IV und VI erhielten randomisiert über 12 Monate (Studien II, IV und VI) oder 6 Monate (Studie III) eine feste Dosis von etwa 10 mg/kg Abatacept, oder Placebo. Die Abatacept-Dosis betrug 500 mg bei Patienten mit einem Körpergewicht unter 60 kg, 750 mg bei Patienten mit einem Körpergewicht von 60 bis 100 kg, und 1.000 mg bei Patienten mit einem Körpergewicht über 100 kg. In Studie SC-I wurde den Patienten nach einer intravenösen Abatacept Loading-Dose wöchentlich subkutanes Abatacept gegeben. Die Patienten erhielten im Studienverlauf weiter die Dosis MTX, die sie am Tag der Randomisierung erhalten hatten. Die Patienten der Studie V erhielten 6 Monate lang randomisiert entweder genau diese stabile Dosis Abatacept oder 3 mg/kg Infliximab, oder Placebo. Studie V wurde nur mit der Abatacept- und der Infliximab-Gruppe noch 6 Monate lang weitergeführt.

In den Studien I, II, III, IV, V, VI, SC-I, SC-II und SC-III wurden 339, 638, 389, 1.441, 431, 509, 1.371, 646 und 351 erwachsene Patienten untersucht.

Klinisches Ansprechen

ACR-Response

Der prozentuale Anteil der mit Abatacept behandelten Patienten, die eine ACR20-, ACR50- oder ACR70-Response in Studie II (Patienten mit unzureichendem Ansprechen auf Methotrexat), Studie III (Patienten mit unzureichendem Ansprechen auf TNF-Antagonisten), Studie VI (Methotrexat-naive Patienten) und Studie SC-I (subkutane Injektion) erreichten, ist in Tabelle 2 dargestellt.

Bei den mit Abatacept behandelten Patienten wurde in den Studien II und III nach der ersten Dosis (Tag 15) eine statistisch signifikante Verbesserung der ACR20-Response im Vergleich zu Placebo beobachtet und diese Verbesserung blieb über den Verlauf der Studien hinweg signifikant. In Studie VI wurde nach 29 Tagen eine statistisch signifikante Verbesserung der ACR20-Response bei mit Abatacept und Methotrexat behandelten Patienten gegenüber mit Methotrexat und Placebo behandelten Patienten beobachtet und während der Studiendauer beibehalten. In Studie II entwickelten 43 % der Patienten, bei denen nach 6 Monaten keine ACR20-Response erreicht worden war, nach 12 Monaten eine ACR20-Response.

In Studie SC-1 war das subkutane Abatacept (SC)-Regime dem intravenösen Abatacept (IV)-Regime in Bezug auf die ACR 20-Response nach 6 Monaten Behandlung nicht unterlegen. Patienten, die Abatacept subkutan erhielten, erreichten auch ACR 50 und ACR 70-Ansprechraten, die denen der Patienten im intravenösen Abatacept-Regime ähnlich waren.

Es war kein Unterschied im klinischen Ansprechen zwischen dem subkutanen und intravenösen Abatacept-Regime über alle 3 Gewichtsklassen feststellbar. In Studie SC-I betrug die ACR 20-Ansprechraten am Tag 169 für das subkutane bzw. intravenöse Abatacept-Regime 78,3 % (472/603 SC) bzw. 76,0 % (456/600 IV) bei Patienten < 65 Jahren und 61,1 % (55/90 SC) bzw. 74,4 % (58/78 IV) bei Patienten ≥ 65 Jahren.

Tabelle 2: Klinische Ansprechraten in kontrollierten Studien

Ansprechraten	Prozent Patienten							
	Intravenöse Anwendung						subkutane Anwendung	
	MTX-Naiv		Unzureichendes Ansprechen auf MTX		Unzureichendes Ansprechen auf einen TNF-Antagonisten		Unzureichendes Ansprechen auf 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 SC + MTX n = 693	Abatacept ^f IV + MTX n = 678
ACR 20								
Tag 15	24 %	18 %	23 %*	14 %	18 %**	5 %	25 %	25 %
Monat 3	64 %††	53 %	62 %***	37 %	46 %***	18 %	68 %	69 %
Monat 6	75 %†	62 %	68 %***	40 %	50 %***	20 %	76 %§	76 %
Monat 12	76 %‡	62 %	73 %***	40 %	NA ^d	NA ^d	NA	NA
ACR 50								
Monat 3	40 %‡	23 %	32 %***	8 %	18 %**	6 %	33 %	39 %
Monat 6	53 %‡	38 %	40 %***	17 %	20 %***	4 %	52 %	50 %
Monat 12	57 %‡	42 %	48 %***	18 %	NA ^d	NA ^d	NA	NA
ACR 70								
Monat 3	19 %†	10 %	13 %***	3 %	6 %††	1 %	13 %	16 %
Monat 6	32 %†	20 %	20 %***	7 %	10 %**	2 %	26 %	25 %
Monat 12	43 %‡	27 %	29 %***	6 %	NA ^d	NA ^d	NA	NA
Bedeutsames klinisches Ansprechen^c	27 %‡	12 %	14 %***	2 %	NA ^d	NA ^d	NA	NA
DAS28-CRP Remission^e								
Monat 6	28 %‡	15 %	NA	NA	NA	NA	24 %§§	25 %
Monat 12	41 %‡	23 %	NA	NA	NA	NA	NA	NA

* p < 0,05, Abatacept vs. Placebo.

** p < 0,01, Abatacept vs. Placebo.

*** p < 0,001, Abatacept vs. Placebo.

† p < 0,01, Abatacept und MTX vs. MTX und Placebo

‡ p < 0,001, Abatacept und MTX vs. MTX und Placebo

†† p < 0,05, Abatacept und MTX vs. MTX und Placebo

§ 95 % CI: -4,2, 4,8 (basierend auf der präspezifizierten Nicht-Unterlegenheits-Grenze von -7,5 %)

§§ITT Daten sind in der Tabelle dargestellt

^a Feste Dosis von etwa 10 mg/kg (siehe Abschnitt 4.2).

^b Zu den begleitend angewendeten DMARDs/Biologika zählten eines oder mehrere der Folgenden: Methotrexat, Chloroquin/Hydroxychloroquin, Sulfasalazin, Leflunomid, Azathioprin, Gold und Anakinra.

^c Bedeutsames klinisches Ansprechen ist definiert als Erreichen einer ACR₇₀-Response über einen kontinuierlichen Zeitraum von 6 Monaten.

^d Nach 6 Monaten erhielten die Patienten die Gelegenheit, an einer offenen Studie teilzunehmen.

^e DAS28-CRP Remission ist definiert als ein DAS28-CRP Score < 2,6

^f Per-Protocol Daten sind in der Tabelle dargestellt. Für ITT ist n = 736 für Abatacept subkutan (SC) und n = 721 für Abatacept intravenös (IV)

In der offenen Fortsetzung der Studien I, II, III, VI und SC-I wurde eine dauerhafte und anhaltende ACR₂₀-, ACR₅₀- und ACR₇₀-Response über 7 Jahre, 5 Jahre, 5 Jahre, 2 Jahre bzw. 5 Jahre der Abatacept-Therapie beobachtet. In Studie I hatten nach 7 Jahren 43 Patienten eine ACR-Response mit 72 % ACR₂₀-, 58 % ACR₅₀- und 44 % ACR₇₀-Response. In Studie II wurde eine ACR-Response nach 5 Jahren bei 270 Patienten ermittelt, mit 84 % ACR₂₀-, 61 % ACR₅₀- und 40 % ACR₇₀-Response. In Studie III wurde eine ACR-Response nach 5 Jahren bei 91 Patienten ermittelt, mit 74 % ACR₂₀-, 51 % ACR₅₀- und 23 % ACR₇₀-Response. In Studie VI wurde eine ACR-Response nach 2 Jahren bei 232 Patienten erreicht mit 85 % ACR₂₀-, 74 % ACR₅₀- und 54 % ACR₇₀-Response. In Studie SC-I wurde eine ACR-Response nach 5 Jahren ermittelt, mit 85 % (356/421) ACR₂₀-Response, 66 % (277/423) ACR₅₀-Response und 45 % (191/425) ACR₇₀-Response.

Bei anderen klinischen Kriterien zur Beurteilung der Krankheitsaktivität der Rheumatoiden Arthritis, die nicht in den ACR-Kriterien enthalten sind, z. B. Morgensteifigkeit wurden größere Verbesserungen mit Abatacept als mit Placebo beobachtet.

DAS28-Response

Die Krankheitsaktivität wurde außerdem mit dem Disease Activity Score 28 beurteilt. In den Studien II, III, V und VI wurde eine signifikante Verbesserung des DAS28 im Vergleich zu Placebo oder der Vergleichssubstanz beobachtet.

In Studie VI, in welche ausschließlich Erwachsene eingeschlossen worden sind, erreichte ein signifikant höherer Anteil der Patienten in der Abatacept und Methotrexat Gruppe (41 %) eine DAS28 (CRP)-definierte Remission (Score < 2,6) gegenüber der Methotrexat und Placebo Gruppe (23 %) nach Jahr 1. Das Ansprechen nach Jahr 1 in der Abatacept Gruppe wurde in Jahr 2 beibehalten.

Studie V: Abatacept oder Infliximab versus Placebo

Eine randomisierte, doppelblinde Studie wurde durchgeführt, um die Sicherheit und Wirksamkeit von intravenös verabreichtem Abatacept oder Infliximab im Vergleich zu Placebo bei Patienten mit unzureichendem Ansprechen auf Methotrexat zu beurteilen (Studie V). Der primäre Zielparameter war die mittlere Veränderung der Krankheitsaktivität bei den mit Abatacept behandelten Patienten im Vergleich zu den mit Placebo behandelten Patienten nach 6 Monaten, mit einer anschließenden doppelblinden Beurteilung der Sicherheit und Wirksamkeit von Abatacept und Infliximab nach 12 Monaten. Im placebokontrollierten Teil der Studie wurde nach sechs Monaten eine größere Verbesserung ($p < 0,001$) im DAS28 mit Abatacept und mit Infliximab als mit Placebo festgestellt; die Ergebnisse der Abatacept- und der Infliximab-Gruppe waren vergleichbar. Die ACR-Response-Raten in Studie V waren konsistent mit dem DAS28-Index. Eine weitere Verbesserung wurde nach 12 Monaten mit Abatacept beobachtet. Nach 6 Monaten waren bei 48,1 % (75) der Patienten in der Abatacept-Gruppe, bei 52,1 % (86) in der Infliximab-Gruppe und bei 51,8 % (57) in der Placebo-Gruppe Infektionen als Nebenwirkungen aufgetreten. Die Häufigkeit von schwerwiegenden Infektionen betrug 1,3 % (2) in der Abatacept-Gruppe, 4,2 % (7) in der Infliximab-Gruppe und 2,7 % (3) in der Placebo-Gruppe. Nach 12 Monaten lag die Rate der Infektionen bei 59,6 % (93) in der Abatacept-Gruppe und bei 68,5 % (113) in der Infliximab-Gruppe und die Rate der schwerwiegenden Infektionen bei 1,9 % (3) in der Abatacept-Gruppe und 8,5 % (14) in der Infliximab-Gruppe. Die offene Phase der Studie ermöglichte eine Beurteilung der Fähigkeit von Abatacept, die Wirksamkeit beizubehalten bei Patienten, die ursprünglich auf Abatacept randomisiert wurden und der Wirksamkeit bei denjenigen Patienten, die nach einer Behandlung mit Infliximab auf Abatacept umgestellt wurden. Die Verringerung vom Ausgangswert beim mittleren DAS28 Score bei Tag 365 (-3,06) wurde bis Tag 729 (-3,34) bei den Patienten beibehalten, die mit Abatacept weiterbehandelt wurden. Bei den Patienten, die zuerst Infliximab erhielten und dann auf Abatacept umgestellt wurden, war die Verringerung im mittleren DAS28 Score vom Ausgangswert 3,29 bei Tag 729 und 2,48 bei Tag 365.

Studie SC-II: Abatacept versus Adalimumab

Eine randomisierte, einfach verblindete (Prüfärzt) Nicht-Unterlegenheitsstudie wurde durchgeführt, um die Sicherheit und Wirksamkeit von 1-mal wöchentlich subkutan (SC) verabreichtem Abatacept - ohne intravenöse (IV) Aufsättigungsdosis (Loading-Dose) - mit einer alle zwei Wochen subkutan verabreichtem Adalimumab-Gabe zu vergleichen, jeweils mit MTX als Begleitmedikation, bei Patienten mit einem nicht ausreichendem Ansprechen auf eine vorangegangene Behandlung mit MTX (Studie SC-II). Der primäre Endpunkt zeigte die Nicht-Unterlegenheit (vordefinierte Grenze von 12 %) der ACR20-Response nach 12 Monaten Behandlung, 64,8 % (206/318) für die Abatacept SC-Gruppe und 63,4 % (208/328) für die Adalimumab SC-Gruppe; der Unterschied zwischen den Studienarmen der Behandlungen betrug 1,8 % [95 % Konfidenzintervall (confidence interval, CI): -5,6; 9,2]. Die Ansprechraten waren über die gesamten 24-Monate vergleichbar. Die entsprechenden Werte für den ACR 20 nach 24 Monaten Behandlung betrugen 59,7 % (190/318) für die Abatacept SC-Gruppe und 60,1 % (197/328) für die Adalimumab SC-Gruppe. Die entsprechenden Werte für ACR 50 und ACR 70 nach 12 Monaten und 24 Monaten waren konsistent und für Abatacept und Adalimumab vergleichbar. Die angepassten mittleren Änderungen (Standardfehler, engl. standard error; SE) vom DAS28-CRP Ausgangswert waren nach 24 Monaten -2,35 (SE 0,08) [95 % CI: -2,51; -2,19] und -2,33 (SE 0,08) [95 % CI: -2,50; -2,17] in der Abatacept SC-Gruppe und in der Adalimumab SC-Gruppe, mit vergleichbarer Veränderung über die Zeit. Nach 24 Monaten, erreichten 50,6 % (127/251) [95 % CI: 44,4; 56,8] der Patienten in der Abatacept-Gruppe und 53,3 % (130/244) [95 % CI: 47,0; 59,5] der Patienten in der Adalimumab-Gruppe einen DAS 28 < 2,6. Die Verbesserung vom Ausgangswert, gemessen anhand der Ergebnisse des HAQ-DI (Health Assessment Questionnaire Disability Index) nach 24 Monaten und über die Zeit war vergleichbar zwischen Abatacept SC und Adalimumab SC.

Die Beurteilung von Sicherheit und strukturellen Schäden wurde nach einem und nach zwei Jahren vorgenommen. Das Gesamt-Sicherheitsprofil in Hinblick auf unerwünschte Ereignisse war über den Zeitraum von 24 Monaten in beiden Gruppen vergleichbar. Nach 24 Monaten wurde von unerwünschten Arzneimittelwirkungen bei 41,5 % (132/318) der mit Abatacept behandelten Patienten und bei 50 % (164/328) der mit Adalimumab behandelten Patienten berichtet. Schwerwiegende unerwünschte Arzneimittelwirkungen wurden von 3,5 % (11/318) und 6,1 % (20/328) der jeweiligen Gruppe gemeldet. 20,8 % (66/318) der Abatacept-Patienten und 25,3 % (83/328) der Adalimumab-Patienten haben die Studie vor Monat 24 beendet.

In der Studie SC-II wurde in 3,8 % (12/318) der wöchentlich mit Abatacept SC behandelten Patienten von schwerwiegenden Infektionen berichtet, wovon keine zum Abbruch der Studie führte, und bei 5,8 % (19/328) der Patienten, die alle zwei Wochen mit Adalimumab behandelt wurden, was in 9 Fällen zum Abbruch der Studie während der 24-Monats-Periode führte.

Die Häufigkeit des Auftretens von Reaktionen an der Injektionsstelle betrug 3,8 % (12/318) und 9,1 % (30/328) nach 12 Monaten ($p = 0.006$) und 4,1 % (13/318) und 10,4 % (34/328) nach 24 Monaten jeweils für Abatacept SC und Adalimumab SC. Über den Studien-Zeitraum von zwei Jahren berichteten 3,8 % (12/318) und 1,5 % (5/328) von den jeweils mit Abatacept SC und Adalimumab SC behandelten Patienten von leichten bis mäßig schweren Autoimmunerkrankungen (z. B. Psoriasis, Raynaud Syndrom, Erythema nodosum).

Studie SC-III: Induktion der Remission in Methotrexat-naiven RA-Patienten

Eine randomisierte und doppel-blinde Studie untersuchte Abatacept SC in Kombination mit Methotrexat (Abatacept + MTX), Abatacept SC-Monotherapie oder Methotrexat-Monotherapie (MTX-Gruppe) im Hinblick auf die Induktion der Remission nach 12-monatiger Therapie und die Erhaltung einer medikationsfreien Remission nach dem vollständigen Absetzen der Arzneimittel, in erwachsenen MTX-naiven Patienten mit hochaktiver, früher Rheumatoider Arthritis und schlechten Prognosefaktoren. Das vollständige Absetzen der Arzneimittel hatte in der Mehrheit der Patienten in allen drei Behandlungsarmen (Abatacept mit Methotrexat, Abatacept allein oder Methotrexat allein) einen Verlust der Remission zur Folge (Wiederauftreten der Krankheitsaktivität) (Tabelle 3).

Tabelle 3: Remissionsraten am Ende der medikamentösen Behandlung und in Phasen nach Absetzen der Medikation in Studie SC-III

Patientenzahl	Abatacept SC + MTX n = 119	MTX n = 116	Abatacept SC n = 116
Anteil der randomisierten Patienten mit Remissionsinduktion nach 12 Monaten Behandlung			
DAS28-Remission ^a	60,9 %	45,2 %	42,5 %
Odds Ratio (95 % CI) vs. MTX	2,01 (1,18; 3,43)	N/A	0,92 (0,55; 1,57)
p-Wert	0,010	N/A	N/A
SDAI klinische Remission ^b	42,0 %	25,0 %	29,3 %
Geschätzte Differenz (95 % CI) vs. MTX	17,02 (4,30; 29,73)	N/A	4,31 (-7,98; 16,61)
Boolean klinische Remission	37,0 %	22,4 %	26,7 %
Geschätzte Differenz (95 % CI) vs. MTX	14,56 (2,19; 26,94)	N/A	4,31 (-7,62; 16,24)
Anteil der randomisierten Patienten in Remission nach 12 Monaten und nach 18 Monaten (6 Monate vollständiges Absetzen der Medikation)			
DAS28-Remission ^a	14,8 %	7,8 %	12,4 %
Odds Ratio (95 % CI) vs. MTX	2,51 (1,02; 6,18)	N/A	2,04 (0,81; 5,14)
p-Wert	0,045	N/A	N/A

^a DAS28-definierte Remission (DAS28-CRP < 2,6)

^b SDAI Kriterium (SDAI ≤ 3,3)

In der SC-III-Studie war das Sicherheitsprofil aller drei Behandlungsgruppen insgesamt vergleichbar (Abatacept + MTX, Abatacept-Monotherapie, MTX-Gruppe). Während der 12-monatigen Behandlungsperiode wurden in der jeweiligen Behandlungsgruppe in 44,5 % (53/119), 41,4 % (48/116) und 44,0 % (51/116) der Patienten unerwünschte Arzneimittelwirkungen gemeldet und in 2,5 % (3/119), 2,6 % (3/116) und 0,9 % (1/116) der Patienten wurden schwerwiegende unerwünschte Arzneimittelwirkungen gemeldet. Schwerwiegende Infektionen wurden in 0,8 % (1/119), 3,4 % (4/116) und 0 % (0/116) der Patienten gemeldet.

Radiologische Untersuchungen

Die strukturelle Gelenkschädigung wurde in den Studien II, VI und SC-II radiologisch über einen Zeitraum von zwei Jahren beurteilt. Die Ergebnisse wurden unter Verwendung des von Genant modifizierten TSS (Total-Sharp-Score) und seiner Komponenten "Ausmaß der Erosionen" und "Ausmaß der Verkleinerung des Gelenkspaltes (Joint space narrowing score, JSN)" ermittelt.

In Studie II war der mediane TSS zu Studienbeginn 31,7 bei den mit Abatacept behandelten Patienten und 33,4 bei den mit Placebo behandelten Patienten. Die Kombination Abatacept/Methotrexat verhinderte die Progression struktureller Schäden im Vergleich zu Placebo/Methotrexat nach 12-monatiger Behandlung (siehe Tabelle 4). Die Progressionsrate struktureller Schäden in Jahr 2 war bei den Patienten, die randomisiert Abatacept erhalten hatten, signifikant geringer als die in Jahr 1 ($p < 0,0001$). Patienten, die nach einem Jahr Behandlung in der doppelblinden Phase in die Langzeitverlängerung aufgenommen wurden, wurden alle mit Abatacept behandelt und die radiologische Progression wurde bis zum Jahr 5 untersucht. Die Daten wurden in einer "as-observed"-Auswertung analysiert unter Verwendung der mittleren Änderung beim Gesamt-Score der Untersuchung aus dem Vorjahr. Die mittlere Änderung war 0,41 und 0,74 von Jahr 1 zu Jahr 2 ($n = 290, 130$), 0,37 und 0,68 von Jahr 2 zu Jahr 3 ($n = 293, 130$), 0,34 und 0,43 von Jahr 3 zu Jahr 4 ($n = 290, 128$) und die Änderung war 0,26 und 0,29 ($n = 233, 114$) von Jahr 4 zu Jahr 5 für Patienten, die ursprünglich auf Abatacept plus MTX bzw. Placebo plus MTX randomisiert wurden.

Tabelle 4: Mittlere radiologische Veränderungen im Verlauf von 12 Monaten in Studie II

Parameter	Abatacept/MTX n = 391	Placebo/MTX n = 195	P-Wert ^a
Total-Sharp-Score	1,21	2,32	0,012
Ausmaß der Erosionen	0,63	1,14	0,029
JSN-Score	0,58	1,18	0,009

^a gemäß nicht-parametrischer Analyse.

In Studie VI war die mittlere Änderung des TSS nach 12 Monaten signifikant niedriger bei Patienten die mit Abatacept und Methotrexat behandelt wurden im Vergleich zu denen, die mit Methotrexat und Placebo behandelt wurden. Nach 12 Monaten hatten 61 % (148/242) der Patienten, die mit Abatacept und Methotrexat behandelt wurden und 53 % (128/242) der Patienten, die mit Methotrexat und Placebo behandelt wurden, keine Progression (TSS ≤ 0). Die radiologische Progression war geringer bei Patienten, die kontinuierlich mit Abatacept und Methotrexat behandelt wurden (über 24 Monate), verglichen mit Patienten, die zuerst Methotrexat und Placebo (über 12 Monate) erhielten und danach für die nächsten 12 Monate auf Abatacept und Methotrexat umgestellt wurden. Unter den Patienten, die in die offene 12-monatige Phase aufgenommen wurden, hatten 59 % (125/213) der Patienten, die kontinuierlich mit Abatacept und Methotrexat behandelt wurden und 48 % (92/192) der Patienten die zuerst Methotrexat erhielten und dann auf die Kombination mit Abatacept umgestellt wurden, keine Progression.

In Studie SC-II wurden strukturelle Gelenkschädigungen radiologisch untersucht und formuliert als Änderung des von van der Heijde modifizierten Total Sharp Score (mTSS) und seiner Komponenten vom Ausgangswert. In beiden Behandlungs-Gruppen wurden bis zu 24 Monate vergleichbare Hemmungen (mTSS [Mittelwert ± Standardabweichung] = 0,89 ± 4,13 im Vergleich zu 1,13 ± 8,66), Erosionsscore (0,41 ± 2,57 im Vergleich zu 0,41 ± 5,04), und Gelenkspaltverschmälerungsscore (0,48 ± 2,18 im Vergleich zu 0,72 ± 3,81) für die Abatacept-Gruppe (n = 257) und die Adalimumab-Gruppe (n = 260) beobachtet.

In Studie SC-III wurde eine strukturelle Gelenkschädigung mittels Magnet-Resonanz-Imaging (MRI) untersucht. Die Abatacept + MTX Gruppe zeigte ein geringeres Fortschreiten der strukturellen Gelenkschädigung im Vergleich zur MTX-Gruppe wie anhand des mittleren Unterschieds zwischen den Behandlungsarmen von Abatacept + MTX Gruppe versus MTX-Gruppe beschrieben (Tabelle 5).

Tabelle 5: Strukturelle und inflammatorische MRI Untersuchung in Studie SC-III

Mittlerer Unterschied zwischen den Behandlungsarmen Abatacept SC + MTX vs. MTX nach 12 Monaten (95 % CI)*	
MRI Erosions-Score	-1,22 (-2,20; -0,25)
MRI Osteitis/Knochenödem-Score	-1,43 (-2,68; -0,18)
MRI Synovitis-Score	-1,60 (-2,42; -0,78)

* n = 119 für Abatacept SC + MTX; n = 116 für MTX

Auswirkungen auf körperliche Funktionsfähigkeit

Die Verbesserung der körperlichen Funktionsfähigkeit wurde anhand eines Fragebogens zur Bewertung des Gesundheitsstatus [Health Assessment Questionnaire Disability Index (HAQ-DI)] in den Studien II, III, IV, V und VI und eines modifizierten HAQ-DI in Studie I ermittelt. In der Studie SC-I war die Verbesserung vom Ausgangswert (gemessen mit HAQ-DI) nach 6 Monaten und über die Zeit vergleichbar zwischen dem subkutanen und dem intravenösen Abatacept-Regime. Die Ergebnisse aus den Studien II, III und VI sind in Tabelle 6 dargestellt.

Tabelle 6: Verbesserung der körperlichen Funktionsfähigkeit in kontrollierten Studien

	Methotrexat-Naiv		Unzureichendes Ansprechen auf Methotrexat		Unzureichendes Ansprechen auf einen TNF-Antagonisten	
	Studie VI		Studie II		Studie III	
HAQ ^c DI	Abatacept ^a + MTX	Placebo + MTX	Abatacept ^a + MTX	Placebo + MTX	Abatacept ^a + DMARDs ^b	Placebo + DMARDs ^b
Studienbeginn (Mittel)	1,7 (n = 254)	1,7 (n = 251)	1,69 (n = 422)	1,69 (n = 212)	1,83 (n = 249)	1,82 (n = 130)
Mittlere Verbesserung im Vergleich zu Studienbeginn						
Monat 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)
Monat 12	0,96 (n = 254)	0,76 (n = 251)	0,66*** (n = 422)	0,37 (n = 212)	NA ^e	NA ^e
Anteil der Patienten mit einer klinisch bedeutsamen Verbesserung ^d						
Monat 6	72 % [†]	63 %	61 %***	45 %	47 %***	23 %
Monat 12	72 % [†]	62 %	64 %***	39 %	NA ^e	NA ^e

*** p < 0,001, Abatacept vs. Placebo.

[†] p < 0,05, Abatacept und MTX vs. MTX und Placebo

^a Feste Dosis von etwa 10 mg/kg (siehe Abschnitt 4.2).

^b Zu den begleitend angewendeten DMARDs/Biologika zählten eines oder mehrere der Folgenden: Methotrexat, Chloroquin/Hydroxychloroquin, Sulfasalazin, Leflunomid, Azathioprin, Gold und Anakinra.

^c Fragebogen zur Bewertung des Gesundheitszustand (Health Assessment Questionnaire); 0 = bester Gesundheitszustand 3 = schlechtester Gesundheitszustand; 20 Fragen; 8 Domänen: Anziehen und Körperpflege, Aufstehen, Essen + Trinken, Gehen, Hygiene, Erreichen von Gegenständen, Greifen und andere Tätigkeiten.

^d Verringerung im HAQ-DI von $\geq 0,3$ Einheiten im Vergleich zu Studienbeginn.

^e Nach 6 Monaten erhielten die Patienten die Gelegenheit, an einer unverblindeten Studie teilzunehmen.

In der Studie II hielt bei 88 % der Patienten mit einer klinisch bedeutsamen Verbesserung in Monat 12 die Wirkung in Monat 18 und bei 85 % auch in Monat 24 an. Während der offenen Phasen der Studien I, II, III und VI blieb die Verbesserung der körperlichen Funktionsfähigkeit über 7 Jahre, 5 Jahre, 5 Jahre bzw. 2 Jahre bestehen.

In Studie SC-III war in Monat 12 der Anteil an Patienten mit einer HAQ-Response, welcher als Maßstab für eine klinisch bedeutsame Verbesserung der körperlichen Funktionsfähigkeit (Reduktion des HAQ-D1-Score im Vergleich zu Studienbeginn von $\geq 0,3$) dient, in der Abatacept + MTX Gruppe größer im Vergleich zu der MTX-Gruppe (65,5 % im Vergleich zu 44,0 %; Unterschied zwischen den Behandlungsarmen vs. MTX-Gruppe 21,6 % [95 % CI: 8,3; 34,9]).

Gesundheitszustand und Lebensqualität

Die gesundheitsbezogene Lebensqualität wurde anhand des SF-36-Fragebogens nach 6 Monaten in den Studien I, II und III und nach 12 Monaten in den Studien I und II bewertet. In diesen Studien wurde in der Abatacept-Gruppe im Vergleich zur Placebo-Gruppe in allen 8 Domänen des SF-36 (4 physische Domänen: körperliche Funktion, körperliche Rollenerfüllung, Schmerz, allgemeine Gesundheitswahrnehmung und 4 mentale Domänen: Vitalität, soziale Funktion, emotionale Rollenerfüllung, psychisches Wohlbefinden) sowie in der Zusammenfassung der physischen Domänen (Physical Component Summary (PCS)) und in der Zusammenfassung der mentalen Domänen (Mental Component Summary (MCS)) eine klinisch bedeutsame und statistisch signifikante Verbesserung

festgestellt. In Studie VI wurde nach 12 Monaten in der Abatacept und Methotrexat Gruppe eine Verbesserung sowohl bei PCS und MCS beobachtet und über 2 Jahre aufrechterhalten.

Studie VII: Sicherheit von Abatacept bei Patienten mit oder ohne Auswaschphase der vorherigen Therapie mit TNF-blockierendem Wirkstoff

Eine Studie mit offen verabreichtem intravenös gegebenem Abatacept und einer Begleitmedikation mit traditionellen krankheitsmodifizierenden Antirheumatika wurde bei Patienten mit aktiver RA durchgeführt, die unzureichend auf die vorherige (Auswaschphase über mindestens 2 Monate; n = 449) oder aktuelle (keine Auswaschphase; n = 597) Therapie mit TNF-Antagonisten (Studie VII) ansprachen. Der primäre Zielparamester, das Auftreten von unerwünschten Ereignissen, schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen und Therapieabbrüchen aufgrund von unerwünschten Ereignissen während der 6-monatigen Behandlung wie auch die Häufigkeit schwerwiegender Infektionen war ähnlich zwischen denen, die bei Studienbeginn bereits mit TNF-Antagonisten behandelt worden waren oder aktuell noch behandelt wurden.

Studie SC-I: Fertigen Substudie

Patienten in der Substudie (n = 117) der open-label Extensionsphase der SC-I Studie erhielten für mindestens 4 Monate wöchentlich 125 mg subkutanes Abatacept mit der Fertigspritze, und wurden dann auf den Fertigen umgestellt, mit dem ihnen für 12 Wochen wöchentlich 125 mg SC Abatacept verabreicht wurde. Das adjustierte geometrische Mittel der Steady State Trough-Konzentration (C_{min}) von Abatacept betrug 25,3 µg/ml für den subkutanen Fertigen und 27,8 µg/ml für die subkutane Fertigspritze (Verhältnis von 0,91 [90 % CI: 0,83; 1,00]). Während der 12-wöchigen Fertigen-Phase der Substudie gab es keine Todesfälle oder schwerwiegende unerwünschte Ereignisse, die mit der Behandlung in Verbindung standen. Drei Patienten hatten schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (postoperative Wundinfektion, H1N1 Influenza und Myokardischämie jeweils in einem Patienten), die als nicht mit der Studienmedikation in Verbindung stehend bewertet wurden. Es gab sechs Studienabbrüche insgesamt, wovon nur einer aus einem unerwünschten Ereignis resultierte (dem schwerwiegenden unerwünschten Ereignis der postoperativen Wundinfektion). Zwei Patienten (2/117; 1,7 %) die den Fertigen zur subkutanen Injektion verwendeten, erlitten lokale Reaktionen an der Injektionsstelle.

Klinische Wirksamkeit und Sicherheit bei Erwachsenen mit Psoriasis-Arthritis

Die Wirksamkeit und Sicherheit von Abatacept wurde in 2 randomisierten, doppelblinden, placebokontrollierten klinischen Studien (Studie PsA-I und Studie PsA-II) mit erwachsenen Patienten im Alter von 18 Jahren und älter untersucht. Die Patienten hatten eine aktive PsA (≥ 3 geschwollene Gelenke und ≥ 3 druckschmerzhafte Gelenke) trotz vorangegangener DMARD-Therapie und sie hatten eine kennzeichnende psoriatische Hautläsion von mindestens 2 cm Durchmesser.

In Studie PsA-I erhielten 170 Patienten Placebo oder Abatacept intravenös an den Tagen 1, 15, 29 und dann alle 28 Tage doppelblind über 24 Wochen gefolgt von open-label Abatacept 10 mg/kg intravenös alle 28 Tage. Die Patienten erhielten randomisiert entweder Placebo oder Abatacept 3 mg/kg, 10 mg/kg oder zwei Dosen von je 30 mg/kg gefolgt von 10 mg/kg, für 24 Wochen ohne frühzeitigen Ausstieg, gefolgt von open label Abatacept 10 mg/kg intravenös jeden Monat. Den Patienten war es erlaubt während der Studie stabile Dosen von Methotrexat, niedrig dosierten Kortikosteroiden (äquivalent zu ≤ 10 mg Prednison) und/oder NSAIDs als Begleitmedikation zu erhalten.

In Studie PsA-II wurden 424 Patienten 1:1 randomisiert um doppelblind wöchentliche Dosen subkutanes Placebo oder Abatacept 125 mg ohne Aufsättigungsdosis (Loading-Dose) für 24 Wochen zu erhalten, gefolgt von open-label Abatacept 125 mg subkutan wöchentlich. Den Patienten war es erlaubt während der Studie stabile Dosen von Methotrexat, Sulfasalazin, Leflunomid, Hydroxychloroquin, niedrig dosierten Kortikosteroiden (äquivalent zu ≤ 10 mg Prednison) und/oder NSAIDs als Begleitmedikation zu erhalten. Patienten welche zu Woche 16 keine mindestens 20%ige

Verbesserung in der Anzahl ihrer geschwollenen und druckschmerzhaften Gelenke im Vergleich zu Studienbeginn erreichten, wurden auf open-label Abatacept, wöchentlich 125 mg subkutan umgestellt.

Der primäre Endpunkt für beide Studien, PsA-I und PsA-II, war der Anteil an Patienten, welcher eine ACR 20-Response nach 24 Wochen erreichte (Tag 169).

Klinisches Ansprechen

Anzeichen und Symptome

Der Prozentsatz an Patienten, der eine ACR 20-, 50-, oder 70-Response mit der empfohlenen Abatacept-Dosis in den Studien PsA-I (10 mg/kg intravenös) und PsA-II (125 mg subkutan) erreichte, wird in Tabelle 7 präsentiert.

Tabelle 7: Anteil an Patienten mit ACR-Ansprechen zu Woche 24 in Studie PsA-I und PsA-II

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

* p < 0,05 vs. Placebo, p-Werte nicht für ACR 50 und ACR 70 berechnet.

^a 37 % der Patienten waren mit TNF-Inhibitoren vorbehandelt.

^b 61 % der Patienten waren mit TNF-Inhibitoren vorbehandelt.

^c Patienten welche zu Woche 16 keine mindestens 20%ige Verbesserung in der Anzahl ihrer geschwollenen und druckschmerzhaften Gelenke im Vergleich zu Studienbeginn erreichten, entsprachen den escape Kriterien und wurden als Non-Responder angesehen.

Ein signifikant höherer Anteil an Patienten erreichte eine ACR 20-Response nach der Behandlung mit 10 mg/kg Abatacept intravenös in PsA-I oder mit 125 mg Abatacept subkutan in PsA-II in Woche 24 im Vergleich zu Placebo in der gesamten Studienpopulation. Unabhängig von der Vorbehandlung mit TNF-Inhibitoren wurden mit Abatacept in beiden Studien höhere ACR 20-Responses verglichen mit Placebo beobachtet. In der kleineren PsA-I-Studie betragen die ACR 20-Responses mit Abatacept 10 mg/kg intravenös vs. Placebo in TNF-Inhibitor-naiven Patienten 55,6 % vs. 20,0 %, und in TNF-Inhibitor-vorbehandelten Patienten 30,8 % vs. 16,7 %. In Studie PsA-II betragen die ACR 20-Responses mit Abatacept 125 mg subkutan vs. Placebo in TNF-Inhibitor-naiven Patienten 44,0 % vs. 22,2 % (Schätzung der Differenz [95 % CI] 21,9 [8,3; 35,6]) und in TNF-Inhibitor-vorbehandelten Patienten 36,4 % vs. 22,3 % (Schätzung der Differenz [95 % CI] 14,0 [3,3; 24,8]).

Höhere ACR 20-Responses wurden in Studie PsA-II mit Abatacept 125 mg subkutan im Vergleich zu Placebo unabhängig von einer Begleitmedikation mit nicht biologischen DMARDs beobachtet. Die ACR 20-Responses mit Abatacept 125 mg subkutan vs. Placebo in Patienten die keine nicht-biologischen DMARDs verwendeten, waren je 27,3 % vs. 12,1 %, (Schätzung der Differenz [95 % CI] 15,15 [1,83; 28,47]) und in Patienten welche nicht-biologische DMARDs verwendeten betragen sie je 44,9 % vs. 26,9 %, (Schätzung der Differenz [95 % CI] 18,00 [7,20; 28,81]). In den Studien PsA-I und PsA-II blieben die klinischen Ansprechraten bis zu einem Jahr erhalten oder konnten fortwährend verbessert werden.

Strukturelles Ansprechen

In Studie PsA-II war der Anteil an Patienten mit radiologischer Nicht-Progression (≤ 0 Veränderung seit Studienbeginn) ermittelt am gesamten PsA-modifizierten SHS anhand Röntgenaufnahmen in Woche 24 unter Abatacept 125 mg subkutan (42,7 %) größer als unter Placebo (32,7 %) (Schätzung der Differenz [95 % CI] 10,0 [1,0; 19,1]).

Ansprechen der physikalischen Funktion

In Studie PsA-I war der Anteil an Patienten mit $\geq 0,30$ Rückgang im HAQ-DI Score im Vergleich zu Studienbeginn in Woche 24 45,0 % mit Abatacept intravenös vs. 19,0 % mit Placebo (Schätzung der Differenz [95 % CI] 26,1 [6,8; 45,5]). In Studie PsA-II war der Anteil an Patienten mit wenigstens $\geq 0,35$ Rückgang im HAQ-DI im Vergleich zu Studienbeginn 31,0 % mit Abatacept vs. 23,7 % mit Placebo (Schätzung der Differenz [95 % CI] 7,2 [-1,1; 15,6]). Die Verbesserung der HAQ-DI Scores konnte in beiden PsA-I und PsA-II-Studien, mit fortgeführter Abatacept-Behandlung bis zu einem Jahr erhalten oder verbessert werden.

Unter Abatacept-Behandlung wurden während der 24-wöchigen doppelblinden Periode keine signifikanten Veränderungen in den PASI Scores beobachtet. Patienten in beiden PsA-Studien hatten eine leichte bis mäßige Psoriasis mit durchschnittlichen PASI Scores von 8,6 in PsA-I und 4,5 in PsA-II. In Studie PsA-I war der Anteil an Patienten, der eine PASI 50-Response erreichte, 28,6 % mit Abatacept vs. 14,3 % mit Placebo (Schätzung der Differenz [95 % CI] 14,3 [-15,3; 43,9]) und der Anteil an Patienten, die eine PASI 75-Response erreichte betrug 14,3 % mit Abatacept vs. 4,8 % mit Placebo (Schätzung der Differenz [95 % CI] 9,5 [-13,0; 32,0]). In Studie PsA-II war der Anteil an Patienten, die eine PASI 50-Response erreichten, 26,7 % mit Abatacept vs. 19,6 % mit Placebo (Schätzung der Differenz [95 % CI] 7,3 [-2,2; 16,7]) und der Anteil an Patienten, die eine PASI 75-Response erreichte betrug 16,4 % mit Abatacept vs. 10,1 % mit Placebo (Schätzung der Differenz [95 % CI] 6,4 [-1,3; 14,1]).

Kinder und Jugendliche

Orencia Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung und ORENCIA Injektionslösung in einer Fertigspritze sind bei pädiatrischen Patienten mit pJIA zugelassen. Bitte beachten Sie die Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels für ORENCIA 250 mg Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung und für ORENCIA 125 mg, 87,5 mg und 50 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Rheumatoide Arthritis bei Erwachsenen

Das geometrische Mittel (90 % Konfidenzintervall) für die Abschätzung der relativen Bioverfügbarkeit (subkutan vs. intravenös) beträgt 78,6 % (64,7 %, 95,6 %). Im Steady State nach 85 Tagen betrug C_{\min} im Mittel 32,5 $\mu\text{g/ml}$ (Spanne 6,6 bis 113,8 $\mu\text{g/ml}$) und C_{\max} 48,1 $\mu\text{g/ml}$ (Spanne 9,8 bis 132,4 $\mu\text{g/ml}$). Die mittleren Schätzwerte für die systemische Clearance (0,28 ml/h/kg), Verteilungsvolumen (0,11 l/kg) und terminale Halbwertszeit (14,3 Tage) waren vergleichbar zwischen der subkutanen und der intravenösen Anwendung.

Es wurde eine Studie durchgeführt, um den Einfluss einer Abatacept Monotherapie auf die Immunogenität nach einer subkutanen Anwendung ohne intravenöse Loading-Dose zu untersuchen. Wenn keine intravenöse Loading-Dose gegeben wurde, wurde die mittlere Trough-Konzentration (12,6 $\mu\text{g/ml}$) nach 2 Wochen Therapie erreicht. Die Wirksamkeit über die Zeit in dieser Studie schien vergleichbar zu sein, mit der Wirksamkeit, die in Studien mit intravenöser Loading-Dose beobachtet wurde. Der Einfluss der fehlenden intravenösen Loading-Dose auf den Wirkeintritt wurde jedoch nicht systematisch untersucht.

Analog den Daten zu intravenös verabreichtem Abatacept, zeigten populationspharmakokinetische Untersuchungen bei subkutaner Anwendung eine Tendenz zu einer höheren Abatacept-Clearance mit steigendem Körpergewicht. Alter und Geschlecht (nach Korrektur für Körpergewicht) hatten keine Auswirkungen auf die apparente Clearance. Gleichzeitig gegebenes MTX, NSARs, Kortikosteroide und TNF-Antagonisten zeigten keinen Einfluss auf die apparente Abatacept-Clearance.

Psoriasis-Arthritis bei Erwachsenen

In Studie PsA-I wurden Patienten randomisiert auf intravenös angewendetes Placebo oder Abatacept 3 mg/kg (3/3 mg/kg), 10 mg/kg (10/10 mg/kg) oder zwei Dosen von je 30 mg/kg gefolgt von 10 mg/kg (30/10 mg/kg) an den Tagen 1, 15, 29 und dann alle 28 Tage. In dieser Studie waren die Steady-State Konzentrationen von Abatacept abhängig von der Dosis. Das geometrische Mittel (CV%) von C_{\min} zu Tag 169 betrug 7,8 µg/ml (56,3 %) für die 3/3 mg/kg, 24,3 µg/ml (40,8 %) für die 10/10 mg/kg und 26,6 µg/ml (39,0 %) für die 30/10 mg/kg Regime.

In Studie PsA-II wurde nach wöchentlichen subkutanen Gaben von 125 mg Abatacept ein Steady-State von Abatacept am Tag 57 erreicht mit einem geometrischen Mittelwert (CV%) des C_{\min} von 22,3 (54,2 %) bis 25,6 (47,7 %) µg/ml zwischen Tag 57 bis Tag 169.

Übereinstimmend mit den Beobachtungen bei RA-Patienten zeigten die pharmakokinetischen Populationsanalysen für Abatacept in PsA-Patienten, dass es einen Trend hin zu einer höheren Clearance (l/h) von Abatacept mit steigendem Körpergewicht gibt.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

In einer Reihe von *in-vitro*-Studien wurde keine Mutagenität oder Klastogenität von Abatacept beobachtet. In einer Karzinogenitätsstudie an Mäusen kam es zu einer erhöhten Inzidenz von malignen Lymphomen und Tumoren der Brustdrüse (bei Weibchen). Die erhöhte Inzidenz von Lymphomen und Brusttumoren bei mit Abatacept behandelten Mäusen hängt möglicherweise mit der geringeren Kontrolle über das murine Leukämievirus bzw. das murine Mammakarzinomvirus bei einer langfristigen Immunmodulation zusammen. In einer einjährigen Toxizitätsstudie an Cynomolgusaffen wurde Abatacept nicht mit einer signifikanten Toxizität in Zusammenhang gebracht. Die reversiblen pharmakologischen Auswirkungen bestanden aus einer minimalen vorübergehenden Senkung des Serum-IgG und einer minimalen bis schweren lymphatischen Depletion der Keimzentren in der Milz und/oder den Lymphknoten. Es wurden keine Hinweise auf Lymphome oder präneoplastische morphologische Veränderungen beobachtet, obwohl das Lymphocryptovirus nachgewiesen wurde, ein Virus, von dem man weiß, dass es bei immunsupprimierten Affen innerhalb des Zeitrahmens dieser Studie solche Läsionen hervorruft. Die Relevanz dieser Ergebnisse für die klinische Anwendung von Abatacept ist nicht bekannt.

Bei Ratten zeigte Abatacept keine unerwünschten Wirkungen auf die männliche oder weibliche Fertilität. Studien mit Abatacept zur embryofetalen Entwicklung wurden bei Mäusen, Ratten und Kaninchen mit Dosierungen von bis zum 20- bis 30-fachen der Humandosis von 10 mg/kg durchgeführt, und es wurden beim Nachwuchs keine unerwünschten Wirkungen beobachtet. Bei Ratten und Kaninchen entsprach die Abatacept-Exposition bis zu 29 Mal der Humanexposition von 10 mg/kg basierend auf der AUC. Abatacept erwies sich bei Ratten und Kaninchen als plazentagängig. In einer Studie mit Abatacept zur prä- und postnatalen Entwicklung von Ratten wurden bei den Jungtieren von Muttertieren, die Abatacept in Dosen von bis zu 45 mg/kg, entsprechend dem 3-fachen der Humanexposition bei 10 mg/kg basierend auf der AUC, erhalten hatten, keine unerwünschten Wirkungen beobachtet. Bei einer Dosis von 200 mg/kg, entsprechend dem 11-fachen der Humanexposition bei 10 mg/kg basierend auf der AUC, wurden begrenzte Veränderungen der Immunfunktion beobachtet (ein Anstieg um das 9-fache der mittleren T-Zell-abhängigen Antikörperantwort bei weiblichen Jungtieren und eine Entzündung der Schilddrüse bei einem weiblichen Jungtier von den 10 männlichen und 10 weiblichen Jungtieren, die bei dieser Dosis beurteilt wurden).

Präklinische relevante Studien für die Anwendung bei Kindern und Jugendlichen

Studien an Ratten, denen Abatacept verabreicht wurde, haben Anomalien des Immunsystems gezeigt, einschließlich einer niedrigen Inzidenz von Infektionen mit Todesfolge (juvenile Ratten). Außerdem wurde häufig eine Entzündung der Schild- und Bauchspeicheldrüse sowohl bei juvenilen als auch erwachsenen Ratten beobachtet, denen Abatacept verabreicht wurde. Juvenile Ratten schienen bezüglich der lymphozytären Entzündung der Schilddrüse empfindlicher zu sein. Studien bei erwachsenen Mäusen und Affen haben keine ähnlichen Ergebnisse gezeigt. Es ist wahrscheinlich, dass die erhöhte Empfänglichkeit für opportunistische Infektionen, die bei juvenilen Ratten beobachtet wurde, mit der Verabreichung von Abatacept vor Entstehung der "Memory-Immunantwort" assoziiert ist. Die Relevanz dieser Ergebnisse für den Menschen ist nicht bekannt.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Sucrose
Poloxamer 188
Natriumdihydrogenphosphat x 1 H₂O
Dinatriumhydrogenphosphat
Wasser für Injektionszwecke.

6.2 Inkompatibilitäten

Da keine Kompatibilitätsstudien durchgeführt wurden, darf dieses Arzneimittel nicht mit anderen Arzneimitteln gemischt werden.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

2 Jahre

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Im Kühlschrank lagern (2 °C - 8 °C). Nicht einfrieren.
In der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

1 ml Fertigspritze (Glas Typ 1) in einem Fertigpen. Die Fertigspritze (Glas Typ 1) hat einen beschichteten Stopfen und eine befestigte Kanüle aus rostfreiem Stahl mit einem festen Kanülenschutz.

Packung mit 4 Fertigpens und Mehrfachpackung mit 12 Fertigpens (3 Packungen mit je 4 Fertigpens)

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Dieses Arzneimittel ist nur zur Einmalanwendung vorgesehen. Nachdem der Fertigpen aus dem Kühlschrank entnommen wurde, sollte 30 Minuten gewartet werden bis der Pen Raumtemperatur erreicht hat, bevor ORENCIA injiziert wird. Der Pen darf nicht geschüttelt werden.

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

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

8. ZULASSUNGSNUMMERN

EU/1/07/389/011-012

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung: 21. Mai 2007
Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 21. Mai 2012

10. STAND DER INFORMATION

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur <http://www.ema.europa.eu> verfügbar.

ANNEX II

- A. HERSTELLER DES WIRKSTOFFS BIOLOGISCHEN URSPRUNGS UND HERSTELLER, DER FÜR DIE CHARGENFREIGABE VERANTWORTLICH IST**
- B. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE ABGABE UND DEN GEBRAUCH**
- C. SONSTIGE BEDINGUNGEN UND AUFLAGEN DER GENEHMIGUNG FÜR DAS INVERKEHRBRINGEN**
- D. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE SICHERE UND WIRKSAME ANWENDUNG DES ARZNEIMITTELS**

A. HERSTELLER DES WIRKSTOFFS BIOLOGISCHEN URSPRUNGS UND HERSTELLER, DER FÜR DIE CHARGENFREIGABE VERANTWORTLICH IST

Name und Anschrift der Hersteller des Wirkstoffs biologischen Ursprungs

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

Name und Anschrift der Hersteller, die für die Chargenfreigabe verantwortlich sind

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

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

In der Druckversion der Packungsbeilage des Arzneimittels müssen Name und Anschrift des Herstellers, der für die Freigabe der betreffenden Charge verantwortlich ist, angegeben werden.

B. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE ABGABE UND DEN GEBRAUCH

Arzneimittel auf eingeschränkte ärztliche Verschreibung (siehe Anhang I: Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels, Abschnitt 4.2).

C. SONSTIGE BEDINGUNGEN UND AUFLAGEN DER GENEHMIGUNG FÜR DAS INVERKEHRBRINGEN

- **Regelmäßig aktualisierte Unbedenklichkeitsberichte [Periodic Safety Update Reports (PSURs)]**

Die Anforderungen an die Einreichung von PSURs für dieses Arzneimittel sind in der nach Artikel 107 c Absatz 7 der Richtlinie 2001/83/EG vorgesehenen und im europäischen Internetportal für Arzneimittel veröffentlichten Liste der in der Union festgelegten Stichtage (EURD-Liste) - und allen künftigen Aktualisierungen - festgelegt.

D. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE SICHERE UND WIRKSAME ANWENDUNG DES ARZNEIMITTELS

- **Risikomanagement-Plan (RMP)**

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen (MAH) führt die notwendigen, im vereinbarten RMP beschriebenen und in Modul 1.8.2 der Zulassung dargelegten Pharmakovigilanzaktivitäten und Maßnahmen sowie alle künftigen vereinbarten Aktualisierungen des RMP durch.

Ein aktualisierter RMP ist einzureichen:

- nach Aufforderung durch die Europäische Arzneimittel-Agentur;
- Jedes Mal wenn das Risikomanagement-System geändert wird, insbesondere infolge neuer eingegangener Informationen, die zu einer wesentlichen Änderung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses führen können oder infolge des Erreichens eines wichtigen Meilensteins (in Bezug auf Pharmakovigilanz oder Risikominimierung).

- **Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung**

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen (MAH) stellt sicher, dass in jedem Mitgliedsstaat, in dem ORENCIA vermarktet wird, alle Patienten, die ORENCIA verwenden, Zugang zum Patientenpass haben (jeder Medikamentenpackung beigelegt).

- **Patientenpass:**

- Eine Warnmeldung für Ärzte und das medizinische Fachpersonal, die den Patienten jederzeit, auch im Notfall, behandeln, dass der Patient ORENCIA verwendet.
- Dass eine Behandlung mit ORENCIA das Risiko von Infektionen und allergischen Reaktionen erhöhen kann.
- Anzeichen oder Symptome von Sicherheitsrisiken und wann die Unterstützung eines Arztes erforderlich ist.
- Kontaktdaten des ORENCIA-Verordners.
- Eine Warnhinweis für Patienten, die ORENCIA während der Schwangerschaft erhalten haben, um das medizinische Fachpersonal zu informieren, bevor eine Impfung des Babies erfolgt, da ein potenzielles Risiko einer schweren Infektion durch Impfung mit Lebendimpfstoffen besteht.

ANHANG III
ETIKETTIERUNG UND PACKUNGSBEILAGE

A. ETIKETTIERUNG

ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG

UMKARTON FÜR PACKUNG MIT 1 DURCHSTECHFLASCHE

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

ORENCIA 250 mg Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung
Abatacept

2. WIRKSTOFF(E)

Jede Durchstechflasche enthält 250 mg Abatacept.

3. SONSTIGE BESTANDTEILE

Sonstige Bestandteile: Maltose, Natriumdihydrogenphosphat 1 H₂O, Natriumchlorid

4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung

1 Durchstechflasche
1 Silikon-freie Spritze

5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Packungsbeilage beachten.
Intravenöse Anwendung nach Rekonstitution und Verdünnung.

Zur einmaligen Anwendung.
Verwenden Sie zur Rekonstitution die Silikon-freie Einmalspritze, die in der Packung enthalten ist.

6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNZUGÄNGLICH AUFZUBEWAHREN IST

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

8. VERFALLDATUM

Verwendbar bis:

Beachten Sie die Packungsbeilage hinsichtlich der Haltbarkeit des rekonstituierten Arzneimittels.

9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG

Im Kühlschrank lagern.
In der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

10. GEBEENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN

Nicht verwendete Lösung verwerfen.

11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

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

12. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/07/389/001 1 Durchstechflasche und 1 Silikon-freie Spritze

13. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.

14. VERKAUFSABGRENZUNG

15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH

16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT

Der Begründung, keine Angaben in Blindenschrift aufzunehmen, wird zugestimmt.

17. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – 2D-BARCODE

2D-Barcode mit individuellem Erkennungsmerkmal.

18. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – VOM MENSCHEN LESBARES FORMAT

PC
SN
NN

ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG

UMKARTON FÜR MEHRFACHPACKUNGEN (EINSCHLIESSLICH BLUE BOX)

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

ORENCIA 250 mg Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung
Abatacept

2. WIRKSTOFF(E)

Jede Durchstechflasche enthält 250 mg Abatacept.

3. SONSTIGE BESTANDTEILE

Sonstige Bestandteile: Maltose, Natriumdihydrogenphosphat 1 H₂O, Natriumchlorid

4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung

Mehrfachpackung: 2 Durchstechflaschen und 2 Silikon-freie Spritzen (2 Einzelpackungen)

Mehrfachpackung: 3 Durchstechflaschen und 3 Silikon-freie Spritzen (3 Einzelpackungen)

5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Packungsbeilage beachten.

Intravenöse Anwendung nach Rekonstitution und Verdünnung.

Zur einmaligen Anwendung.

Verwenden Sie zur Rekonstitution die Silikon-freie Einmalspritze, die in der Packung enthalten ist.

6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNZUGÄNGLICH AUFZUBEWAHREN IST

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

8. VERFALLDATUM

Verwendbar bis

Beachten Sie die Packungsbeilage hinsichtlich der Haltbarkeit des rekonstituierten Arzneimittels.

9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG

Im Kühlschrank lagern.
In der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

10. GEBEENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN

Nicht verwendete Lösung verwerfen.

11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

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

12. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/07/389/002 2 Durchstechflaschen und 2 Silikon-freie Spritzen (2 Einzelpackungen)
EU/1/07/389/003 3 Durchstechflaschen und 3 Silikon-freie Spritzen (3 Einzelpackungen)

13. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.

14. VERKAUFSABGRENZUNG

15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH

16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT

Der Begründung, keine Angaben in Blindenschrift aufzunehmen, wird zugestimmt.

17. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – 2D-BARCODE

2D-Barcode mit individuellem Erkennungsmerkmal.

18. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – VOM MENSCHEN LESBARES FORMAT

PC
SN
NN

ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG

UMKARTON ALS ZWISCHENPACKUNG (OHNE BLUE BOX)

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

ORENCIA 250 mg Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung
Abatacept

2. WIRKSTOFF(E)

Jede Durchstechflasche enthält 250 mg Abatacept.

3. SONSTIGE BESTANDTEILE

Sonstige Bestandteile: Maltose, Natriumdihydrogenphosphat 1 H₂O, Natriumchlorid

4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung

1 Durchstechflasche
1 Silikon-freie Spritze

Bestandteil einer Mehrfachpackung. Einzelverkauf unzulässig.

5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Packungsbeilage beachten.
Intravenöse Anwendung nach Rekonstitution und Verdünnung.

Zur einmaligen Anwendung.
Verwenden Sie zur Rekonstitution die Silikon-freie Einmalspritze, die in der Packung enthalten ist.

6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNERREICHBAR UND NICHT SICHTBAR AUFZUBEWAHREN IST

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

8. VERFALLDATUM

Verwendbar bis

Beachten Sie die Packungsbeilage hinsichtlich der Haltbarkeit des rekonstituierten Arzneimittels.

9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG

Im Kühlschrank lagern.

In der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN

Nicht verwendete Lösung verwerfen.

11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

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

12. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/07/389/002 2 Durchstechflaschen und 2 Silikon-freie Spritzen (2 Einzelpackungen)
EU/1/07/389/003 3 Durchstechflaschen und 3 Silikon-freie Spritzen (3 Einzelpackungen)

13. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.

14. VERKAUFSABGRENZUNG**15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH****16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT**

Der Begründung, keine Angaben in Blindenschrift aufzunehmen, wird zugestimmt.

17. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – 2D-BARCODE

**18. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – VOM MENSCHEN LESBARES
FORMAT**

MINDESTANGABEN AUF KLEINEN BEHÄLTNISSEN

TEXT FÜR DAS ETIKETT DER DURCHSTECHFLASCHE

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS SOWIE ART(EN) DER ANWENDUNG

ORENCIA 250 mg Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung
Abatacept
Zur intravenösen Anwendung

2. HINWEISE ZUR ANWENDUNG

3. VERFALLDATUM

EXP

4. CHARGENBEZEICHNUNG

Lot

5. INHALT NACH GEWICHT, VOLUMEN ODER EINHEITEN

6. WEITERE ANGABEN

Verwenden Sie zur Rekonstitution die Silikon-freie Einmalspritze, die in der Packung enthalten ist.

ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG

UMKARTON FÜR PACKUNG MIT 4 FERTIGSPRITZEN MIT STICHSCHUTZ-SYSTEM

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

ORENCIA 50 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze
Abatacept

2. WIRKSTOFF(E)

Eine Fertigspritze enthält 50 mg Abatacept in 0,4 ml.

3. SONSTIGE BESTANDTEILE

Sonstige Bestandteile: Sucrose, Poloxamer 188, Natriumdihydrogenphosphat 1 H₂O,
Dinatriumhydrogenphosphat, Wasser für Injektionszwecke.

4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

Injektionslösung in einer Fertigspritze

4 Fertigspritzen mit Stichschutz-System

5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Packungsbeilage beachten.
Subkutane Anwendung.

6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNERREICHBAR UND NICHT SICHTBAR AUFZUBEWAHREN IST

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

8. VERFALLDATUM

Verwendbar bis

9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG

Im Kühlschrank lagern.

Nicht einfrieren.

In der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN

11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG

Plaza 254

Blanchardstown Corporate Park 2

Dublin 15, D15 T867

Irland

12. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/07/389/013 4 Fertigspritzen mit Stichschutz-System

13. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.

14. VERKAUFSABGRENZUNG

15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH

16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT

ORENCIA 50 mg

17. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – 2D-BARCODE

2D-Barcode mit individuellem Erkennungsmerkmal.

18. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – VOM MENSCHEN LESBARES FORMAT

PC
SN
NN

MINDESTANGABEN AUF KLEINEN BEHÄLTNISSEN

TEXT FÜR DAS ETIKETT DER FERTIGSPRITZE

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS SOWIE ART(EN) DER ANWENDUNG

ORENCIA 50 mg Injektionslösung
Abatacept
s.c.

2. HINWEISE DER ANWENDUNG

3. VERFALLDATUM

EXP

4. CHARGENBEZEICHNUNG

Lot

5. INHALT NACH GEWICHT, VOLUMEN ODER EINHEITEN

6. WEITERE ANGABEN

ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG

UMKARTON FÜR PACKUNG MIT 4 FERTIGSPRITZEN MIT STICHSCHUTZ-SYSTEM

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

ORENCIA 87,5 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze
Abatacept

2. WIRKSTOFF(E)

Eine Fertigspritze enthält 87,5 mg Abatacept in 0,7 ml.

3. SONSTIGE BESTANDTEILE

Sonstige Bestandteile: Sucrose, Poloxamer 188, Natriumdihydrogenphosphat 1 H₂O,
Dinatriumhydrogenphosphat, Wasser für Injektionszwecke.

4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

Injektionslösung in einer Fertigspritze

4 Fertigspritzen mit Stichschutz-System

5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Packungsbeilage beachten.
Subkutane Anwendung.

6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNERREICHBAR UND NICHT SICHTBAR AUFZUBEWAHREN IST

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

8. VERFALLDATUM

Verwendbar bis

9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG

Im Kühlschrank lagern.

Nicht einfrieren.

In der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN

11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG

Plaza 254

Blanchardstown Corporate Park 2

Dublin 15, D15 T867

Irland

12. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/07/389/014 4 Fertigspritzen mit Stichschutz-System

13. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.

14. VERKAUFSABGRENZUNG

15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH

16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT

ORENCIA 87,5 mg

17. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – 2D-BARCODE

2D-Barcode mit individuellem Erkennungsmerkmal.

18. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – VOM MENSCHEN LESBARES FORMAT

PC
SN
NN

MINDESTANGABEN AUF KLEINEN BEHÄLTNISSEN

TEXT FÜR DAS ETIKETT DER FERTIGSPRITZE

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS SOWIE ART(EN) DER ANWENDUNG

ORENCIA 87,5 mg Injektionslösung
Abatacept
s.c.

2. HINWEISE ZUR ANWENDUNG

3. VERFALLDATUM

EXP

4. CHARGENBEZEICHNUNG

Lot

5. INHALT NACH GEWICHT, VOLUMEN ODER EINHEITEN

6. WEITERE ANGABEN

ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG

UMKARTON FÜR PACKUNGEN MIT 1, 3 UND 4 FERTIGSPRITZEN MIT STICHSCHUTZ-SYSTEM

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

ORENCIA 125 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze
Abatacept

2. WIRKSTOFF(E)

Eine Fertigspritze enthält 125 mg Abatacept in einem ml.

3. SONSTIGE BESTANDTEILE

Sonstige Bestandteile: Sucrose, Poloxamer 188, Natriumdihydrogenphosphat 1 H₂O, Dinatriumhydrogenphosphat, Wasser für Injektionszwecke.

4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

Injektionslösung in einer Fertigspritze

1 Fertigspritze mit Stichschutz-System

3 Fertigspritzen mit Stichschutz-System

4 Fertigspritzen mit Stichschutz-System

5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Packungsbeilage beachten.
Subkutane Anwendung

6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNZUGÄNGLICH AUFZUBEWAHREN IST

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

8. VERFALLDATUM

Verwendbar bis

9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG

Im Kühlschrank lagern.
Nicht einfrieren.
In der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN

11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

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

12. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/07/389/007 1 Fertigspritze mit Stickschutz-System
EU/1/07/389/008 4 Fertigspritzen mit Stickschutz-System
EU/1/07/389/010 3 Fertigspritzen mit Stickschutz-System

13. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.

14. VERKAUFSABGRENZUNG

15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH

16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT

ORENCIA 125 mg

17. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – 2D-BARCODE

2D-Barcode mit individuellem Erkennungsmerkmal.

18. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – VOM MENSCHEN LESBARES FORMAT

PC
SN
NN

ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG

UMKARTON FÜR MEHRFACHPACKUNG(EINSCHLIESSLICH BLUE BOX)

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

ORENCIA 125 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze
Abatacept

2. WIRKSTOFF(E)

Eine Fertigspritze enthält 125 mg Abatacept in einem ml.

3. SONSTIGE BESTANDTEILE

Sonstige Bestandteile: Sucrose, Poloxamer 188, Natriumdihydrogenphosphat 1 H₂O,
Dinatriumhydrogenphosphat, Wasser für Injektionszwecke.

4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

Injektionslösung in einer Fertigspritze

Mehrfachpackung: 12 Fertigspritzen mit Stichschutz-System (3 Packungen mit je 4 Fertigspritzen)

5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Packungsbeilage beachten.
Subkutane Anwendung.

**6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNZUGÄNGLICH
AUFZUBEWAHREN IST**

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

8. VERFALLDATUM

Verwendbar bis

9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG

Im Kühlschrank lagern.

Nicht einfrieren.

In der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN

11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG

Plaza 254

Blanchardstown Corporate Park 2

Dublin 15, D15 T867

Irland

12. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/07/389/009 12 Fertigspritzen mit Stichschutz-System (3 Packungen mit je 4 Fertigspritzen)

13. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.

14. VERKAUFSABGRENZUNG

15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH

16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT

ORENCIA 125 mg

17. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – 2D-BARCODE

2D-Barcode mit individuellem Erkennungsmerkmal.

18. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – VOM MENSCHEN LESBARES FORMAT

PC
SN
NN

ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG

UMKARTON ALS ZWISCHENVERPACKUNG (OHNE BLUE BOX)

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

ORENCIA 125 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze
Abatacept

2. WIRKSTOFF(E)

Eine Fertigspritze enthält 125 mg Abatacept in einem ml.

3. SONSTIGE BESTANDTEILE

Sonstige Bestandteile: Sucrose, Poloxamer 188, Natriumdihydrogenphosphat 1 H₂O,
Dinatriumhydrogenphosphat, Wasser für Injektionszwecke.

4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

Injektionslösung in einer Fertigspritze

4 Fertigspritzen mit Stichschutz-System

Bestandteil einer Mehrfachpackung, Einzelverkauf unzulässig.

5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Subkutane Anwendung.
Packungsbeilage beachten.

6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNZUGÄNGLICH AUFZUBEWAHREN IST

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

8. VERFALLDATUM

Verwendbar bis

9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG

Im Kühlschrank lagern.
Nicht einfrieren.
In der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN

11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

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

12. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/07/389/009 12 Fertigspritzen mit Stichschutz-System (3 Packungen mit je 4 Fertigspritzen)

13. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.

14. VERKAUFSABGRENZUNG

15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH

16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT

ORENCIA 125 mg

17. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – 2D-BARCODE

18. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – VOM MENSCHEN LESBARES FORMAT

MINDESTANGABEN AUF KLEINEN BEHÄLTNISSEN

TEXT FÜR DAS ETIKETT DER FERTIGSPRITZE

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS SOWIE ART(EN) DER ANWENDUNG

ORENCIA 125 mg Injektionslösung
Abatacept
s.c.

2. HINWEISE ZUR ANWENDUNG

3. VERFALLDATUM

EXP

4. CHARGENBEZEICHNUNG

Lot

5. INHALT NACH GEWICHT, VOLUMEN ODER EINHEITEN

6. WEITERE ANGABEN

ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG

UMKARTON FÜR PACKUNGEN MIT 1 UND 4 FERTIGSPRITZEN

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

ORENCIA 125 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze
Abatacept

2. WIRKSTOFF(E)

Eine Fertigspritze enthält 125 mg Abatacept in einem ml.

3. SONSTIGE BESTANDTEILE

Sonstige Bestandteile: Sucrose, Poloxamer 188, Natriumdihydrogenphosphat 1 H₂O,
Dinatriumhydrogenphosphat, Wasser für Injektionszwecke.

4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

Injektionslösung in einer Fertigspritze

1 Fertigspritze

4 Fertigspritzen

5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Packungsbeilage beachten.
Subkutane Anwendung

**6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNZUGÄNGLICH
AUFZUBEWAHREN IST**

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

8. VERFALLDATUM

Verwendbar bis

9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG

Im Kühlschrank lagern.
Nicht einfrieren.
In der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN

11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

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

12. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/07/389/004 1 Fertigspritze
EU/1/07/389/005 4 Fertigspritzen

13. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.

14. VERKAUFSABGRENZUNG

15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH

16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT

ORENCIA 125 mg

17. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – 2D-BARCODE

2D-Barcode mit individuellem Erkennungsmerkmal.

18. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – VOM MENSCHEN LESBARES FORMAT

PC
SN
NN

ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG

UMKARTON FÜR MEHRFACHPACKUNG (EINSCHLIESSLICH BLUE BOX)

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

ORENCIA 125 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze
Abatacept

2. WIRKSTOFF(E)

Eine Fertigspritze enthält 125 mg Abatacept in einem ml.

3. SONSTIGE BESTANDTEILE

Sonstige Bestandteile: Sucrose, Poloxamer 188, Natriumdihydrogenphosphat 1 H₂O,
Dinatriumhydrogenphosphat, Wasser für Injektionszwecke.

4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

Injektionslösung in einer Fertigspritze

Mehrfachpackung: 12 Fertigspritzen (3 Packungen mit je 4 Fertigspritzen)

5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Packungsbeilage beachten.
Subkutane Anwendung.

**6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNZUGÄNGLICH
AUFZUBEWAHREN IST**

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

8. VERFALLDATUM

Verwendbar bis

9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG

Im Kühlschrank lagern.

Nicht einfrieren.

In der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN

11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG

Plaza 254

Blanchardstown Corporate Park 2

Dublin 15, D15 T867

Irland

12. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/07/389/006 12 Fertigspritzen (3 Packungen mit je 4 Fertigspritzen)

13. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.

14. VERKAUFSABGRENZUNG

15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH

16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT

ORENCIA 125 mg

17. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – 2D-BARCODE

2D-Barcode mit individuellem Erkennungsmerkmal.

18. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – VOM MENSCHEN LESBARES FORMAT

PC
SN
NN

ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG

UMKARTONALS ZWISCHENPACKUNG (OHNE BLUE BOX)

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

ORENCIA 125 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze
Abatacept

2. WIRKSTOFF(E)

Eine Fertigspritze enthält 125 mg Abatacept in einem ml.

3. SONSTIGE BESTANDTEILE

Sonstige Bestandteile: Sucrose, Poloxamer 188, Natriumdihydrogenphosphat 1 H₂O,
Dinatriumhydrogenphosphat, Wasser für Injektionszwecke.

4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

Injektionslösung in einer Fertigspritze

4 Fertigspritzen

Bestandteil einer Mehrfachpackung, Einzelverkauf unzulässig.

5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Packungsbeilage beachten.
Subkutane Anwendung.

6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNZUGÄNGLICH AUFZUBEWAHREN IST

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

8. VERFALLDATUM

Verwendbar bis

9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG

Im Kühlschrank lagern.
Nicht einfrieren.
In der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN

11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

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

12. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/07/389/006 12 Fertigspritzen (3 Packungen mit je 4 Fertigspritzen)

13. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.

14. VERKAUFSABGRENZUNG

15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH

16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT

ORENCIA 125 mg

17. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – 2D-BARCODE

18. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – VOM MENSCHEN LESBARES FORMAT

ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG

UMKARTON FÜR PACKUNGEN MIT 4 FERTIGPENS

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

ORENCIA 125 mg Injektionslösung im Fertigpen
Abatacept

2. WIRKSTOFF(E)

Ein Fertigpen enthält 125 mg Abatacept in einem ml.

3. SONSTIGE BESTANDTEILE

Sonstige Bestandteile: Sucrose, Poloxamer 188, Natriumdihydrogenphosphat 1 H₂O,
Dinatriumhydrogenphosphat, Wasser für Injektionszwecke.

4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

Injektionslösung im Fertigpen (ClickJect)

4 ClickJect Fertigpens

5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Packungsbeilage beachten.
Subkutane Anwendung.

**6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNZUGÄNGLICH
AUFZUBEWAHREN IST**

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

8. VERFALLDATUM

Verwendbar bis

9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG

Im Kühlschrank lagern.
Nicht einfrieren.
In der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN

11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

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

12. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/07/389/011 4 Fertigspritzen

13. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.

14. VERKAUFSABGRENZUNG

15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH

16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT

ORENCIA 125 mg

17. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – 2D-BARCODE

2D-Barcode mit individuellem Erkennungsmerkmal.

18. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – VOM MENSCHEN LESBARES FORMAT

PC
SN
NN

ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG

UMKARTON FÜR MEHRFACHPACKUNG (EINSCHLIESSLICH BLUE BOX)

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

ORENCIA 125 mg Injektionslösung im Fertigpen
Abatacept

2. WIRKSTOFF(E)

Ein Fertigpen enthält 125 mg Abatacept in einem ml.

3. SONSTIGE BESTANDTEILE

Sonstige Bestandteile: Sucrose, Poloxamer 188, Natriumdihydrogenphosphat 1 H₂O,
Dinatriumhydrogenphosphat, Wasser für Injektionszwecke.

4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

Injektionslösung im Fertigpen (ClickJect)

Mehrfachpackung: 12 ClickJect Fertigpens (3 Packungen mit je 4 Fertigpens)

5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Packungsbeilage beachten.
Subkutane Anwendung.

6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNZUGÄNGLICH AUFZUBEWAHREN IST

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

8. VERFALLDATUM

Verwendbar bis

9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG

Im Kühlschrank lagern.

Nicht einfrieren.

In der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN

11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG

Plaza 254

Blanchardstown Corporate Park 2

Dublin 15, D15 T867

Irland

12. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/07/389/012 12 Fertigspritzen (3 Packungen mit je 4 Fertigspritzen)

13. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.

14. VERKAUFSABGRENZUNG

15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH

16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT

ORENCIA 125 mg

17. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – 2D-BARCODE

2D-Barcode mit individuellem Erkennungsmerkmal.

18. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – VOM MENSCHEN LESBARES FORMAT

PC
SN
NN

ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG

UMKARTON ALS ZWISCHENVERPACKUNG (OHNE BLUE BOX)

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

ORENCIA 125 mg Injektionslösung im Fertigpen
Abatacept

2. WIRKSTOFF(E)

Ein Fertigpen enthält 125 mg Abatacept in einem ml.

3. SONSTIGE BESTANDTEILE

Sonstige Bestandteile: Sucrose, Poloxamer 188, Natriumdihydrogenphosphat 1 H₂O,
Dinatriumhydrogenphosphat, Wasser für Injektionszwecke.

4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

Injektionslösung im Fertigpen (ClickJect)

4 ClickJect Fertigpens

Bestandteil einer Mehrfachpackung, Einzelverkauf unzulässig.

5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Packungsbeilage beachten.
Subkutane Anwendung.

6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNZUGÄNGLICH AUFZUBEWAHREN IST

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

8. VERFALLDATUM

Verwendbar bis

9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG

Im Kühlschrank lagern.

Nicht einfrieren.

In der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN

11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG

Plaza 254

Blanchardstown Corporate Park 2

Dublin 15, D15 T867

Irland

12. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/07/389/012 12 Fertigspritzen (3 Packungen mit je 4 Fertigspritzen)

13. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.

14. VERKAUFSABGRENZUNG

15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH

16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT

ORENCIA 125 mg

17. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – 2D-BARCODE

18. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – VOM MENSCHEN LESBARES FORMAT

MINDESTANGABEN AUF KLEINEN BEHÄLTNISSEN

ETIKETT DES FERTIGPENS

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS SOWIE ART(EN) DER ANWENDUNG

ORENCIA 125 mg Injektionslösung
Abatacept
Subkutane Anwendung.

2. HINWEISE ZUR ANWENDUNG

3. VERFALLDATUM

EXP

4. CHARGENBEZEICHNUNG

Lot

5. INHALT NACH GEWICHT, VOLUMEN ODER EINHEITEN

6. WEITERE ANGABEN

ORENCIA IV PATIENTENPASS

<p style="text-align: center;">ORENCIA –Patientenpass</p> <p>Dieser Pass enthält wichtige Informationen zu Ihrer Sicherheit, die Ihnen bekannt sein müssen, bevor und während Sie mit ORENCIA behandelt werden.</p> <ul style="list-style-type: none">• Zeigen Sie diesen Pass allen Ärzten, in deren Behandlung Sie sind. <p>Infektionen</p> <p>ORENCIA erhöht das Risiko einer Infektion.</p> <ul style="list-style-type: none">- Wenn Sie an einer schweren Infektion leiden, dürfen Sie nicht mit ORENCIA behandelt werden.- Vor der Einleitung der Therapie mit ORENCIA müssen Sie auf bestimmte Infektionen untersucht werden. <p>Tuberkulose (Tbc): Sie müssen vor Beginn einer ORENCIA-Behandlung auf Tuberkulose untersucht werden. Es ist sehr wichtig, dass Sie Ihren Arzt darüber informieren, wenn Sie früher einmal eine Tuberkulose hatten oder wenn Sie jemals in engem Kontakt mit jemandem standen, der Tuberkulose hatte.</p> <p>Hepatitis: Antirheumatische Therapien wurden mit der Reaktivierung von Hepatitis B in Verbindung gebracht. Daher müssen Sie auf Virushepatitis gemäß den veröffentlichten Richtlinien untersucht werden.</p>	<p>Infektionen</p> <ul style="list-style-type: none">- Wenn bei Ihnen Symptome auftreten, die auf eine Infektion hindeuten, wie z. B. Fieber, anhaltender Husten, Gewichtsabnahme oder Schwäche, wenden Sie sich bitte unverzüglich an einen Arzt. <p>Allergische Reaktionen</p> <p>Allergische Reaktionen können nach der Anwendung von ORENCIA auftreten. Wenn Sie bei sich Symptome wie z. B. Engegefühl in der Brust, keuchender Atem, schweres Schwindelgefühl oder Benommenheit feststellen, wenden Sie sich bitte unverzüglich an einen Arzt.</p> <p>Daten der Behandlung mit ORENCIA:</p> <p>Beginn der Behandlung: _____</p> <p>Letzte Behandlung: _____</p> <ul style="list-style-type: none">• Weitere Informationen entnehmen Sie bitte der Packungsbeilage zu ORENCIA.• Bitte bringen Sie zu jedem Arztbesuch eine Liste mit allen Ihren sonstigen Arzneimitteln mit. <p>Name des Patienten: _____</p> <p>Name des Arztes: _____</p> <p>Tel.-Nr. des Arztes: _____</p> <p>Tragen Sie diese Karte bitte während der 3 Monate nach der letzten Anwendung von ORENCIA ständig bei sich. Nebenwirkungen können auch noch längere Zeit nach der letzten Anwendung von ORENCIA auftreten. ORENCIA sollte schwangeren Frauen nicht verabreicht werden, außer wenn es zwingend notwendig ist. Falls Sie während Ihrer Schwangerschaft mit ORENCIA behandelt wurden, müssen Sie den Arzt Ihres Kindes darüber informieren bevor Ihr Baby eine Impfung erhält. Bis 14 Wochen nach Ihrer letzten ORENCIA Verabreichung könnte für Ihr Baby das Risiko einer schweren Infektion verursacht durch einen Lebendimpfstoff bestehen.</p> <p style="text-align: right;">[Mmm YYYY]</p>
---	--

ORENCIA SC PATIENTENPASS

<p style="text-align: center;">ORENCIA-Patientenpass</p> <p>Dieser Pass enthält wichtige Informationen zu Ihrer Sicherheit, die Ihnen bekannt sein müssen, bevor und während Sie mit ORENCIA behandelt werden.</p> <ul style="list-style-type: none">• Zeigen Sie diesen Pass allen Ärzten, in deren Behandlung Sie sind. <p>Infektionen</p> <p>ORENCIA erhöht das Risiko einer Infektion.</p> <ul style="list-style-type: none">- Wenn Sie an einer schweren Infektion leiden, dürfen Sie nicht mit ORENCIA behandelt werden.- Vor der Einleitung der Therapie mit ORENCIA müssen Sie auf bestimmte Infektionen untersucht werden. <p>Tuberkulose (Tbc): Sie müssen vor Beginn einer ORENCIA-Behandlung auf Tuberkulose untersucht werden. Es ist sehr wichtig, dass Sie Ihren Arzt darüber informieren, wenn Sie früher einmal eine Tuberkulose hatten oder wenn Sie jemals in engem Kontakt mit jemandem standen, der Tuberkulose hatte.</p> <p>Hepatitis: Antirheumatische Therapien wurden mit der Reaktivierung von Hepatitis B in Verbindung gebracht. Daher müssen Sie auf Virushepatitis gemäß den veröffentlichten Richtlinien untersucht werden.</p>	<p>Infektionen</p> <ul style="list-style-type: none">- Wenn bei Ihnen Symptome auftreten, die auf eine Infektion hindeuten, wie z. B. Fieber, anhaltender Husten, Gewichtsabnahme oder Schwäche, wenden Sie sich bitte unverzüglich an einen Arzt. <p>Allergische Reaktionen</p> <p>Allergische Reaktionen können nach der Anwendung von ORENCIA auftreten. Wenn Sie bei sich Symptome wie z. B. Engegefühl in der Brust, keuchender Atem, schweres Schwindelgefühl oder Benommenheit feststellen, wenden Sie sich bitte unverzüglich an einen Arzt.</p> <p>Beginn der Behandlung mit ORENCIA:</p> <p>_____</p> <ul style="list-style-type: none">• Weitere Informationen entnehmen Sie bitte der Packungsbeilage zu ORENCIA.• Bitte bringen Sie zu jedem Arztbesuch eine Liste mit allen Ihren sonstigen Arzneimitteln mit. <p>Name des Patienten: _____</p> <p>Name des Arztes: _____</p> <p>Tel.-Nr. des Arztes: _____</p> <p>Tragen Sie diese Karte bitte während der 3 Monate nach der letzten Anwendung von ORENCIA ständig bei sich.</p> <p>Nebenwirkungen können auch noch längere Zeit nach der letzten Anwendung von ORENCIA auftreten. ORENCIA sollte schwangeren Frauen nicht verabreicht werden, außer wenn es zwingend notwendig ist. Falls Sie während Ihrer Schwangerschaft mit ORENCIA behandelt wurden, müssen Sie den Arzt Ihres Kindes darüber informieren bevor Ihr Baby eine Impfung erhält. Bis 14 Wochen nach Ihrer letzten ORENCIA Verabreichung könnte für Ihr Baby das Risiko einer schweren Infektion verursacht durch einen Lebendimpfstoff bestehen.</p> <p style="text-align: right;">[Mmm YYYY]</p>
--	---

B. PACKUNGSBEILAGE

Gebrauchsinformation: Information für Patienten
ORENCIA 250 mg Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung
Abatacept

Lesen Sie die gesamte Packungsbeilage sorgfältig durch, bevor dieses Arzneimittel angewendet wird, denn sie enthält wichtige Informationen.

- Heben Sie die Packungsbeilage auf. Vielleicht möchten Sie diese später nochmals lesen.
- Wenn Sie weitere Fragen haben, wenden Sie sich an Ihren Arzt, Apotheker oder das medizinische Fachpersonal.
- Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt, Apotheker oder das medizinische Fachpersonal. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Siehe Abschnitt 4.

Was in dieser Packungsbeilage steht:

1. Was ist ORENCIA und wofür wird es angewendet?
2. Was sollten Sie vor der Anwendung von ORENCIA beachten?
3. Wie ist ORENCIA anzuwenden?
4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?
5. Wie ist ORENCIA aufzubewahren?
6. Inhalt der Packung und weitere Informationen?

1. Was ist ORENCIA und wofür wird es angewendet?

ORENCIA enthält den Wirkstoff Abatacept, ein Protein, das in Zellkulturen hergestellt wird. ORENCIA vermindert den Angriff des körpereigenen Immunsystems auf normales Gewebe, indem es auf bestimmte Immunzellen (den so genannten T-Lymphozyten) wirkt, die eine wichtige Rolle bei der Entstehung der Rheumatoiden Arthritis spielen. ORENCIA moduliert selektiv die Aktivierung der T-Zellen, welche an der Entzündungsreaktion des Immunsystems beteiligt sind.

ORENCIA wird angewendet zur Behandlung der Rheumatoiden Arthritis (RA) und der Psoriasis-Arthritis (PsA) bei Erwachsenen und zur Behandlung der polyartikulären juvenilen idiopathischen Arthritis bei Kindern ab 6 Jahren.

Rheumatoide Arthritis

Die Rheumatoide Arthritis ist eine fortschreitende systemische Langzeiterkrankung, die unbehandelt schwerwiegende Folgen wie Gelenkzerstörung, fortschreitende Behinderung und eine Beeinträchtigung in den Aktivitäten des täglichen Lebens haben kann. Bei Menschen mit Rheumatoider Arthritis greift das körpereigene Immunsystem normales Körpergewebe an, was zu Schmerzen und Schwellungen der Gelenke führt. In der Folge kann es zu Gelenkschäden kommen. Eine Rheumatoide Arthritis ist bei jedem anders ausgeprägt. Bei den meisten Personen entwickeln sich Gelenksymptome fortschreitend über mehrere Jahre. Bei anderen Patienten dagegen schreitet die RA rapide voran und bei wieder anderen Patienten tritt die RA nur für eine begrenzte Zeit auf und geht anschließend in eine Remissionsperiode über. RA ist im Allgemeinen eine chronische (Langzeit-), fortschreitende Krankheit. Das heißt, dass auch wenn Sie in Behandlung sind, unabhängig davon ob Sie noch Symptome aufweisen, die RA weiterhin Ihre Gelenke zerstören kann. Indem die richtige Behandlung für Sie gefunden wird, ist es möglich das Fortschreiten der Krankheit zu verlangsamen, was zu einer Reduzierung der Langzeit-Gelenkzerstörung beitragen kann ebenso wie zu einer Reduzierung von Schmerzen und Ermüdung und insgesamt zu einer Verbesserung Ihrer Lebensqualität.

ORENCIA wird zur Behandlung mäßiger bis schwerer aktiver Rheumatoider Arthritis eingesetzt, wenn Sie nicht genügend auf die Behandlung mit anderen krankheitsmodifizierenden Antirheumatika oder mit einer anderen Gruppe von Arzneimitteln, den so genannten TNF-Blockern, ansprechen. Es wird in Kombination mit dem Wirkstoff Methotrexat angewendet.

ORENCIA kann in Kombination mit Methotrexat auch zur Behandlung der hochaktiven und fortschreitenden (progressiven) Rheumatoiden Arthritis ohne vorherige Methotrexat-Behandlung eingesetzt werden.

Psoriasis-Arthritis

Die Psoriasis-Arthritis ist eine entzündliche Erkrankung der Gelenke, welche häufig mit einer Psoriasis einhergeht, einer entzündlichen Erkrankung der Haut. Falls Sie eine aktive Psoriasis-Arthritis haben, werden Sie zunächst andere Arzneimittel erhalten. Falls Sie nicht ausreichend auf diese Arzneimittel ansprechen, werden Sie ORENCIA verabreicht bekommen um:

- die Anzeichen und Symptome Ihrer Krankheit zu reduzieren
- die Schädigung Ihrer Knochen und Gelenke zu verlangsamen
- Ihre körperliche Funktionsfähigkeit und Ihre Fähigkeit an normalen täglichen Aktivitäten teilzunehmen zu verbessern

ORENCIA wird allein oder in Kombination mit Methotrexat angewendet zur Behandlung der Psoriasis-Arthritis.

Polyartikuläre juvenile idiopathische Arthritis

Polyartikuläre juvenile idiopathische Arthritis ist eine ein oder mehrere Gelenke betreffende, lang anhaltende entzündliche Erkrankung bei Kindern und Jugendlichen.

ORENCIA, Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung, wird bei Kindern und Jugendlichen im Alter von 6 bis 17 Jahren angewendet, wenn ein vorher angewendetes krankheitsmodifizierendes Arzneimittel nicht gut genug gewirkt hat oder für eine Behandlung nicht geeignet ist. ORENCIA wird in der Regel in Kombination mit Methotrexat angewendet, obwohl ORENCIA auch alleine angewendet werden kann, wenn eine Intoleranz gegenüber Methotrexat besteht oder eine Behandlung mit Methotrexat nicht angebracht ist.

ORENCIA wird angewendet, um:

- die Schädigung der Gelenke zu verlangsamen
- die körperliche Funktionsfähigkeit zu verbessern
- sonstige Anzeichen und Symptome einer polyartikulären juvenilen idiopathischen Arthritis zu verbessern.

2. Was sollten Sie vor der Anwendung von ORENCIA beachten?

ORENCIA darf nicht angewendet werden,

- **wenn Sie allergisch** gegen Abatacept oder einen der in Abschnitt 6. genannten sonstigen Bestandteile dieses Arzneimittels sind.
- **wenn Sie eine schwere oder unkontrollierte Infektion haben**, darf die Therapie mit ORENCIA nicht eingeleitet werden. Wenn Sie eine Infektion haben, besteht mit ORENCIA das mögliche Risiko von schweren Nebenwirkungen.

Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen

Bitte sprechen Sie mit Ihrem Arzt, Apotheker oder dem medizinischen Fachpersonal:

- **Wenn allergische Reaktionen auftreten**, wie zum Beispiel Engegefühl in der Brust, keuchender Atem, schweres Schwindelgefühl oder Benommenheit, Schwellungen oder Hautausschlag, **informieren Sie bitte unverzüglich Ihren Arzt.**
- **Wenn Sie irgendeine Art von Infektion haben**, einschließlich lang andauernder oder lokalisierter Infektionen, oder wenn Sie zu Infektionen neigen, oder **wenn Sie Anzeichen einer Infektion bemerken (z. B. Fieber, Unwohlsein, Zahnbeschwerden) sollten Sie Ihren Arzt informieren.** ORENCIA kann die Fähigkeit Ihres Körpers zur Bekämpfung von Infektionen einschränken. Aufgrund der Behandlung ist das Risiko, dass Sie sich eine Infektion zuziehen oder bereits bestehende Infektionen sich verschlimmern, erhöht.
- **Wenn Sie in der Vergangenheit Tuberkulose (Tbc) hatten** oder Symptome einer Tuberkulose haben (anhaltender Husten, Gewichtsverlust, Antriebslosigkeit, leichtes Fieber), **informieren Sie Ihren Arzt.** Bevor Sie mit ORENCIA behandelt werden, wird Sie Ihr Arzt auf Tuberkulose untersuchen oder einen Hauttest durchführen.

- **Wenn Sie an Virushepatitis leiden**, informieren Sie Ihren Arzt. Bevor Sie mit ORENCIA behandelt werden, wird Sie Ihr Arzt möglicherweise auf Hepatitis untersuchen.
- **Wenn Sie Krebs haben**, wird Ihr Arzt entscheiden, ob Sie dennoch mit ORENCIA behandelt werden können.
- **Wenn Sie kürzlich eine Impfung erhalten haben** oder eine Impfung geplant ist, **informieren Sie bitte Ihren Arzt**. Manche Impfstoffe sollen nicht angewendet werden, während Sie ORENCIA erhalten. **Bitte beraten Sie sich mit Ihrem Arzt, bevor Sie irgendwelche Impfungen erhalten**. Es wird empfohlen, dass Patienten mit polyartikulärer juveniler idiopathischer Arthritis, wenn möglich, vor Behandlungsbeginn mit ORENCIA in Übereinstimmung mit den aktuellen Impfrichtlinien geimpft werden oder ihren Impfschutz auffrischen lassen. Bestimmte Impfungen können zu durch den Impfstoff ausgelösten Infektionen führen. Falls Sie während Ihrer Schwangerschaft mit ORENCIA behandelt wurden, könnte für Ihr Baby ein erhöhtes Risiko für derartige Infektionen bestehen. Dieses erhöhte Risiko besteht bis zu ungefähr 14 Wochen nach der letzten Dosis, die Sie während der Schwangerschaft erhielten. Es ist wichtig, dass Sie die Ärzte Ihres Kindes und anderes medizinisches Fachpersonal über Ihre Behandlung mit ORENCIA während der Schwangerschaft informieren, damit diese entscheiden können, wann Ihr Baby geimpft werden sollte.
- **Wenn Sie ein Blutzuckertestgerät verwenden**, um Ihre Blutzuckerwerte zu überprüfen. ORENCIA enthält Maltose, eine Zuckerart, die bei bestimmten Arten von Blutzuckertestgeräten zu falsch erhöhten Blutzuckerwerten führen kann. Ihr Arzt wird Ihnen möglicherweise eine andere Methode zur Überwachung Ihres Blutzuckerspiegels empfehlen.

Ihr Arzt wird eventuell auch Untersuchungen durchführen, um Ihre Blutwerte zu bestimmen.

Kinder und Jugendliche

ORENCIA, Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung, wurde bei Kindern unter 6 Jahren nicht untersucht. Daher wird die Anwendung von ORENCIA, Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung, für diese Patientengruppe nicht empfohlen.

ORENCIA Injektionslösung in einer Fertigspritze ist zur subkutanen Anwendung bei Kindern ab 2 Jahren erhältlich.

Anwendung von ORENCIA zusammen mit anderen Arzneimitteln

Informieren Sie Ihren Arzt, wenn Sie andere Arzneimittel einnehmen / anwenden, kürzlich andere Arzneimittel eingenommen / angewendet haben oder beabsichtigen andere Arzneimittel einzunehmen / anzuwenden.

ORENCIA darf nicht zusammen mit anderen Biologika zur Behandlung der Rheumatoiden Arthritis angewendet werden, einschließlich TNF-Blockern wie Adalimumab, Etanercept und Infliximab. Es liegen nicht genügend Daten vor, um eine gleichzeitige Anwendung mit Anakinra und Rituximab zu empfehlen.

ORENCIA kann zusammen mit anderen Arzneimitteln angewendet werden, die üblicherweise zur Behandlung der Rheumatoiden Arthritis eingesetzt werden, wie Steroide oder Schmerzmittel einschließlich nichtsteroidaler entzündungshemmender Arzneimittel wie Ibuprofen oder Diclofenac. Fragen Sie vor der Einnahme von anderen Arzneimitteln während der Anwendung von ORENCIA Ihren Arzt oder Apotheker um Rat.

Schwangerschaft und Stillzeit

Die Auswirkungen von ORENCIA während der Schwangerschaft sind nicht bekannt. Wenn Sie schwanger sind, sollte ORENCIA deshalb bei Ihnen nur angewendet werden, wenn Ihr Arzt dies ausdrücklich empfiehlt.

- wenn Sie eine Frau sind, die schwanger werden könnte, müssen Sie während der Anwendung von ORENCIA und bis zu 14 Wochen nach der letzten Dosis geeignete

Empfängnisverhütungsmaßnahmen treffen. Ihr Arzt wird Sie über geeignete Methoden informieren.

- Sollten Sie während der Anwendung von ORENCIA schwanger werden, informieren Sie Ihren Arzt.

Falls Sie während Ihrer Schwangerschaft mit ORENCIA behandelt wurden, könnte für Ihr Baby ein erhöhtes Infektionsrisiko bestehen. Es ist wichtig, dass Sie die Ärzte Ihres Kindes und anderes medizinisches Fachpersonal über Ihre Behandlung mit ORENCIA während der Schwangerschaft informieren bevor Ihr Baby einen Impfstoff verabreicht bekommt (für weitere Informationen siehe Abschnitt zu Impfungen).

Es ist nicht bekannt, ob ORENCIA beim Menschen in die Muttermilch übergeht. Während der Behandlung mit ORENCIA und für bis zu 14 Wochen nach der letzten Dosis **dürfen Sie Ihr Kind nicht weiter stillen.**

Verkehrstüchtigkeit und Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Es ist nicht zu erwarten, dass ORENCIA Ihre Verkehrstüchtigkeit oder Ihre Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen beeinträchtigt. Wenn Sie sich jedoch müde oder unwohl fühlen, nachdem Sie ORENCIA erhalten haben, dürfen Sie nicht aktiv am Straßenverkehr teilnehmen oder Maschinen bedienen.

ORENCIA enthält Natrium

Dieses Arzneimittel enthält 34,5 mg Natrium (Hauptbestandteil von Kochsalz/Speisesalz) pro Maximaldosis von 4 Durchstechflaschen (8,625 mg Natrium pro Durchstechflasche). Dies entspricht 1,7 % der für einen Erwachsenen empfohlenen maximalen täglichen Natriumaufnahme mit der Nahrung.

3. Wie ist ORENCIA anzuwenden?

ORENCIA wird Ihnen unter der Aufsicht eines erfahrenen Arztes gegeben.

Empfohlene Dosis bei Erwachsenen

Die empfohlene Dosis Abatacept für Erwachsene mit Rheumatoider Arthritis oder Psoriasis-Arthritis hängt vom Körpergewicht ab:

Ihr Gewicht	Empfohlene Dosis	Anzahl an Durchstechflaschen
Unter 60 kg	500 mg	2
60 kg – 100 kg	750 mg	3
Über 100 kg	1.000 mg	4

Ihr Arzt wird Sie hinsichtlich der Dauer der Behandlung und anderer Arzneimittel einschließlich eventueller anderer krankheitsmodifizierender Antirheumatika beraten, die Sie während der ORENCIA-Therapie weiterhin anwenden können.

ORENCIA kann von Patienten über 65 Jahren ohne Dosisänderung angewendet werden.

Anwendung bei Kindern und Jugendlichen

Für Kinder und Jugendliche im Alter von 6 bis 17 Jahren mit polyartikulärer juveniler idiopathischer Arthritis, die weniger als 75 kg wiegen, beträgt die empfohlene Dosis von intravenös verabreichtem Abatacept 10 mg/kg. Bei Kindern, die 75 kg oder mehr wiegen, sollte ORENCIA Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung nach dem Dosierungsschema für Erwachsene angewendet werden.

Wie wird Ihnen ORENCIA gegeben?

Sie erhalten ORENCIA über eine Vene, meist im Arm, über einen Zeitraum von 30 Minuten. Dieses Verfahren nennt man Infusion. Medizinisches Fachpersonal überwacht Sie, während Sie Ihre ORENCIA-Infusion erhalten.

ORENCIA wird als Pulver zur Herstellung einer Infusionslösung geliefert. Dies bedeutet, dass ORENCIA, bevor es bei Ihnen angewendet wird, erst in Wasser für Injektionszwecke aufgelöst und dann mit Natriumchlorid 9 mg/ml (0,9 %) Injektionslösung für Injektionszwecke weiter verdünnt wird.

Wie oft wird Ihnen ORENCIA gegeben?

ORENCIA sollte Ihnen 2 und dann 4 Wochen nach der ersten Infusion erneut gegeben werden. Anschließend werden Sie alle 4 Wochen eine Dosis erhalten. Ihr Arzt wird Sie hinsichtlich der Dauer der Behandlung und anderer Arzneimittel beraten, die Sie während der ORENCIA-Therapie weiterhin anwenden können.

Wenn Ihnen eine größere Menge von ORENCIA gegeben wurde, als vorgesehen

Wenn das passiert, wird Sie Ihr Arzt auf Anzeichen oder Symptome von Nebenwirkungen beobachten und diese Symptome, falls erforderlich, behandeln.

Wenn die Anwendung von ORENCIA vergessen wurde

Wenn Sie eine geplante ORENCIA-Infusion versäumt haben, fragen Sie Ihren Arzt, wann Sie Ihre nächste Dosis erhalten sollen.

Wenn Sie die Anwendung von ORENCIA abbrechen

Die Entscheidung, die Anwendung von ORENCIA abzubrechen, sollten Sie unbedingt mit Ihrem Arzt besprechen.

Wenn Sie weitere Fragen zur Anwendung dieses Arzneimittels haben, wenden Sie sich an Ihren Arzt, Apotheker oder das medizinische Fachpersonal.

4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?

Wie alle Arzneimittel kann auch dieses Arzneimittel Nebenwirkungen haben, die aber nicht bei jedem auftreten müssen.

Die häufigsten Nebenwirkungen von ORENCIA sind, wie unten aufgeführt, Infektionen der oberen Atemwege (einschließlich Infektionen der Nase und des Rachens), Kopfschmerzen und Übelkeit. ORENCIA kann zu schwerwiegenden Nebenwirkungen führen, die möglicherweise behandelt werden müssen.

Zu den möglichen schwerwiegenden Nebenwirkungen zählen, wie unten aufgeführt, schwerwiegende Infektionen, Malignome (Krebs) und allergische Reaktionen.

Wenn Sie eine der folgenden Nebenwirkungen bei sich feststellen, **informieren Sie bitte unverzüglich Ihren Arzt:**

- starker Hautausschlag, Nesselausschlag oder andere Anzeichen einer allergischen Reaktion
- Schwellungen an Gesicht, Händen oder Füßen
- Atem- oder Schluckbeschwerden
- Fieber, andauernder Husten, Gewichtsverlust, Antriebslosigkeit

Wenn Sie eine der folgenden Nebenwirkungen bei sich feststellen, **informieren Sie bitte so bald wie möglich Ihren Arzt:**

- Unwohlsein, Zahnbeschwerden, Brennen beim Wasserlassen, schmerzhafter Hautausschlag, schmerzhaftes Blasen auf der Haut, Husten

Die oben beschriebenen Symptome können Anzeichen für die unten aufgeführten Nebenwirkungen sein, welche alle in Erwachsenenstudien mit ORENCIA beobachtet wurden:

Sehr häufig (kann mehr als 1 von 10 Behandelten betreffen):

- Infektionen der oberen Atemwege (einschließlich Infektionen der Nase, des Rachens und der Nebenhöhlen)

Häufig (kann bis zu 1 von 10 Behandelten betreffen):

- Infektionen der Lunge, Harnwegsinfekte, schmerzhafte Blasen auf der Haut (Herpes), Grippe
- Kopfschmerzen, Benommenheit
- Bluthochdruck
- Husten
- Bauchschmerzen, Durchfall, Übelkeit, Magenverstimmung, Mundgeschwüre, Erbrechen
- Hautausschlag
- Müdigkeit, Schwächegefühl
- erhöhte Leberwerte

Gelegentlich (kann bis zu 1 von 100 Behandelten betreffen):

- Zahninfektion, Pilzinfektion der Nägel, Infektion in den Muskeln, Blutvergiftung, Ansammlung von Eiter unter der Haut, Niereninfektion, Infektion des Ohrs
- geringe Anzahl an weißen Blutkörperchen
- Hautkrebs, Hautwarzen
- geringe Anzahl an Blutplättchen
- allergische Reaktionen
- Depressionen, Angstgefühl, Schlafstörungen
- Migräne
- Taubheitsgefühl
- trockene Augen, reduziertes Sehvermögen
- Augenentzündung
- Herzklopfen, Herzrasen, verlangsamter Herzschlag
- niedriger Blutdruck, Hitzewallungen, Entzündung der Blutgefäße, Erröten (Flushing)
- Atembeschwerden, pfeifender Atem, Kurzatmigkeit, akute Verschlechterung einer Lungenerkrankung welche als chronisch obstruktive Lungenerkrankung (englisch chronic obstructive pulmonary disease, Abkürzung: COPD) bezeichnet wird
- Engegefühl des Halses
- Schnupfen
- erhöhte Neigung zu Blutergüssen, trockene Haut, Schuppenflechte, Hautrötungen, übermäßiges Schwitzen, Akne
- Haarausfall, Jucken, Nesselausschlag
- Gelenkschmerzen
- Gliederschmerzen
- Ausbleiben der Monatsblutung, übermäßige Monatsblutung
- grippeähnliche Beschwerden, Gewichtszunahme, infusionsbedingte Reaktionen

Selten (kann bis zu 1 von 1.000 Behandelten betreffen):

- Tuberkulose
- Entzündung der Gebärmutter, des Eileiters und/oder der Eierstöcke
- Infektion des Magen-Darm-Traktes
- Blutkrebs, Lungenkrebs

Nebenwirkungen bei Kindern und Jugendlichen mit polyartikulärer juveniler idiopathischer Arthritis

Die Nebenwirkungen bei Kindern und Jugendlichen mit polyartikulärer juveniler idiopathischer Arthritis sind ähnlich zu denen, die bei Erwachsenen, wie oben beschrieben beobachtet wurden, mit den folgenden Ausnahmen:

Häufig (kann bis zu 1 von 10 Behandelten betreffen):

- Infektion der oberen Atemwege (einschließlich Infektionen von Nase, Nasennebenhöhlen und Hals)
- Fieber

Gelegentlich (kann bis zu 1 von 100 Behandelten betreffen):

- Blut im Urin
- Ohrinfektion

Meldung von Nebenwirkungen

Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt, Apotheker oder das medizinische Fachpersonal. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Sie können Nebenwirkungen auch direkt über [das in Anhang V](#) aufgeführte nationale Meldesystem anzeigen. Indem Sie Nebenwirkungen melden, können Sie dazu beitragen, dass mehr Informationen über die Sicherheit dieses Arzneimittels zur Verfügung gestellt werden können.

5. Wie ist ORENCIA aufzubewahren?

Bewahren Sie dieses Arzneimittel für Kinder unzugänglich auf.

Sie dürfen dieses Arzneimittel nach dem auf dem Etikett und dem Umkarton angegebenen Verfalldatum nicht mehr verwenden. Das Verfalldatum bezieht sich auf den letzten Tag des angegebenen Monats.

Im Kühlschrank lagern (2 °C bis 8 °C).

In der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

Nach dem Auflösen und Verdünnen ist die Infusionslösung im Kühlschrank 24 Stunden lang haltbar, ist aber aus bakteriologischen Gründen sofort zu verwenden.

Sie dürfen dieses Arzneimittel nicht verwenden, wenn Sie Folgendes bemerken: undurchsichtige Partikel, eine Verfärbung oder andere Fremdkörper in der Infusionslösung.

Entsorgen Sie Arzneimittel nicht im Abwasser oder Haushaltsabfall. Fragen Sie Ihren Apotheker, wie das Arzneimittel zu entsorgen ist, wenn Sie es nicht mehr verwenden. Sie tragen damit zum Schutz der Umwelt bei.

6. Inhalt der Packung und weitere Informationen?

Was ORENCIA enthält

- Der Wirkstoff ist Abatacept. Jede Durchstechflasche enthält 250 mg Abatacept.
- Nach dem Auflösen enthält jeder ml 25 mg Abatacept.
- Die sonstigen Bestandteile sind Maltose, Natriumdihydrogenphosphat 1 H₂O und Natriumchlorid (siehe Abschnitt 2 "ORENCIA enthält Natrium").

Wie ORENCIA aussieht und Inhalt der Packung

ORENCIA Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung ist ein weißes bis cremefarbenes Pulver, das zu einem oder mehreren Klumpen verbacken ist.

ORENCIA ist erhältlich in Packungen mit entweder 1 Durchstechflasche und 1 Silikon-freien Spritze oder in Mehrfachpackungen mit 2 oder 3 Durchstechflaschen und 2 oder 3 Silikon-freien Spritzen (2 oder 3 Einzelpackungen).

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

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

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

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

Diese Packungsbeilage wurde zuletzt überarbeitet im

Weitere Informationsquellen

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur <http://www.ema.europa.eu> verfügbar.

Die folgenden Informationen sind für medizinisches Fachpersonal bestimmt:

Rekonstitution und Verdünnung sind gemäß den Richtlinien der guten Praxis durchzuführen, insbesondere im Hinblick auf aseptische Bedingungen.

Dosiswahl: siehe Abschnitt 3. "Wie ist ORENCIA anzuwenden?" dieser Packungsbeilage.

Rekonstitution der Durchstechflaschen: Rekonstituieren Sie unter aseptischen Bedingungen jede Durchstechflasche **mit Hilfe der mit jeder Durchstechflasche mitgelieferten Silikon-freien Einmalspritze** und einer 18- bis 21-G-Kanüle mit 10 ml Wasser für Injektionszwecke. Nehmen Sie den Flip-Off-Verschluss von der Durchstechflasche ab und wischen Sie die obere Fläche mit einem Alkoholtupfer ab. Führen Sie die Spritzenkanüle durch die Mitte des Gummistopfens in die Durchstechflasche ein und richten Sie den Strahl des Wassers für Injektionszwecke gegen die Glaswand der Durchstechflasche. Die Durchstechflasche darf nicht verwendet werden, wenn kein Vakuum vorliegt. Entfernen Sie die Spritze und Kanüle, nachdem Sie 10 ml Wasser für Injektionszwecke in die Durchstechflasche injiziert haben. Um die Schaumbildung in den ORENCIA-Lösungen auf ein Minimum zu beschränken, sollten Sie die Durchstechflasche mit einer vorsichtigen Drehbewegung schwenken, bis der Inhalt vollständig gelöst ist. **Nicht schütteln.** **Vermeiden Sie längeres oder heftiges Schwenken.** Wenn das Pulver vollständig aufgelöst ist, sollte die Durchstechflasche mit Hilfe einer Kanüle belüftet werden, so dass eventuell entstandener Schaum zusammenfällt. Nach der Rekonstitution sollte die Lösung klar und farblos bis blassgelb sein. Sie dürfen die Lösung nicht verwenden, wenn undurchsichtige Partikel, eine Verfärbung oder andere Fremdkörper vorhanden sind.

Vorbereitung der Infusion: Unmittelbar nach der Rekonstitution muss das Konzentrat mit 0,9%-iger (9 mg/ml) Natriumchloridlösung für Injektionszwecke auf 100 ml weiter verdünnt werden. Entnehmen Sie aus einem 100-ml-Infusionsbeutel oder einer Infusionsflasche die Menge 0,9%-iger (9 mg/ml) Natriumchloridlösung für Injektionszwecke, die dem Volumen der rekonstituierten ORENCIA-Durchstechflaschen entspricht. Geben Sie langsam die rekonstituierte ORENCIA-Lösung aus jeder Durchstechflasche mit derselben **mit jeder Durchstechflasche mitgelieferten Silikon-freien Einmalspritze** dem Infusionsbeutel bzw. der Infusionsflasche zu. Vorsichtig mischen.

Die endgültige Konzentration von Abatacept im Beutel oder in der Flasche hängt von der Menge des hinzugefügten Wirkstoffes ab, wird jedoch nicht 10 mg/ml übersteigen.

Anwendung: Wenn die Rekonstitution und die Verdünnung unter aseptischen Bedingungen durchgeführt wurden, können Sie die ORENCIA-Infusionslösung entweder sofort oder auch innerhalb von 24 Stunden anwenden, sofern sie kühl bei 2 °C bis 8 °C gelagert wird. Aus mikrobiologischen Gründen ist sie jedoch sofort zu verwenden. Vor der Anwendung sollten Sie die ORENCIA-Lösung visuell auf Partikel und Verfärbung untersuchen. Wenn Partikel oder eine Verfärbung entdeckt werden, müssen Sie die Lösung verwerfen. Die gesamte, vollständig verdünnte ORENCIA-Lösung muss innerhalb von 30 Minuten, mit Hilfe eines Infusionssets und eines sterilen, pyrogenfreien Filters mit geringer Proteinbindung (Porengröße: 0,2 bis 1,2 µm) infundiert werden. Verbliebene Restmengen der Infusionslösung nicht zur weiteren Verwendung aufheben.

Bei Anwendung von ORENCIA mit anderen Arzneimitteln: ORENCIA darf nicht mit anderen Arzneimitteln gemischt oder gleichzeitig mit anderen Arzneimitteln über dieselbe Infusionsleitung verabreicht werden. Es wurden keine Studien zur physikalischen oder biochemischen Kompatibilität bei einer gleichzeitigen Anwendung von ORENCIA mit anderen Arzneimitteln durchgeführt.

Entsorgen Sie Arzneimittel nicht im Abwasser oder Haushaltsabfall. Fragen Sie Ihren Apotheker, wie das Arzneimittel zu entsorgen ist, wenn Sie es nicht mehr verwenden. Sie tragen damit zum Schutz der Umwelt bei.

Gebrauchsinformation: Information für Patienten
ORENCIA 50 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze
ORENCIA 87,5 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze
ORENCIA 125 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze
Abatacept

Lesen Sie die gesamte Packungsbeilage sorgfältig durch, bevor Sie mit der Anwendung dieses Arzneimittels beginnen, denn sie enthält wichtige Informationen.

- Heben Sie die Packungsbeilage auf. Vielleicht möchten Sie diese später nochmals lesen.
- Wenn Sie weitere Fragen haben, wenden Sie sich an Ihren Arzt, Apotheker oder das medizinische Fachpersonal.
- Dieses Arzneimittel wurde Ihnen persönlich verschrieben. Geben Sie es nicht an Dritte weiter. Es kann anderen Menschen schaden, auch wenn diese die gleichen Beschwerden haben wie Sie.
- Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt, Apotheker oder das medizinische Fachpersonal. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Siehe Abschnitt 4.

Was in dieser Packungsbeilage steht:

1. Was ist ORENCIA und wofür wird es angewendet?
2. Was sollten Sie vor der Anwendung von ORENCIA beachten?
3. Wie ist ORENCIA anzuwenden?
4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?
5. Wie ist ORENCIA aufzubewahren?
6. Inhalt der Packung und weitere Informationen?

1. Was ist ORENCIA und wofür wird es angewendet?

ORENCIA enthält den Wirkstoff Abatacept, ein Protein, das in Zellkulturen hergestellt wird. ORENCIA vermindert den Angriff des körpereigenen Immunsystems auf normales Gewebe, indem es auf bestimmte Immunzellen (den so genannten T-Lymphozyten) wirkt, die eine wichtige Rolle bei der Entstehung der Rheumatoiden Arthritis spielen. ORENCIA moduliert selektiv die Aktivierung der T-Zellen, welche an der Entzündungsreaktion des Immunsystems beteiligt sind.

ORENCIA wird angewendet zur Behandlung der Rheumatoiden Arthritis (RA) und der Psoriasis-Arthritis (PsA) bei Erwachsenen und zur Behandlung der polyartikulären juvenilen idiopathischen Arthritis bei Kindern ab 2 Jahren.

Rheumatoide Arthritis

Die Rheumatoide Arthritis ist eine fortschreitende systemische Langzeiterkrankung, die unbehandelt schwerwiegende Folgen wie Gelenkzerstörung, fortschreitende Behinderung und eine Beeinträchtigung in den Aktivitäten des täglichen Lebens haben kann. Bei Menschen mit Rheumatoider Arthritis greift das körpereigene Immunsystem normales Körpergewebe an, was zu Schmerzen und Schwellungen der Gelenke führt. In der Folge kann es zu Gelenkschäden kommen. Eine Rheumatoide Arthritis ist bei jedem anders ausgeprägt. Bei den meisten Personen entwickeln sich Gelenksymptome fortschreitend über mehrere Jahre. Bei anderen Patienten dagegen schreitet die RA rapide voran und bei wieder anderen Patienten tritt die RA nur für eine begrenzte Zeit auf und geht anschließend in eine Remissionsperiode über. RA ist im Allgemeinen eine chronische (Langzeit-), fortschreitende Krankheit. Das heißt, dass auch wenn Sie in Behandlung sind, unabhängig davon ob Sie noch Symptome aufweisen, die RA weiterhin Ihre Gelenke zerstören kann. Indem die richtige Behandlung für Sie gefunden wird, ist es möglich das Fortschreiten der Krankheit zu verlangsamen, was zu einer Reduzierung der Langzeit-Gelenkzerstörung beitragen kann ebenso wie zu einer Reduzierung von Schmerzen und Ermüdung und insgesamt zu einer Verbesserung Ihrer Lebensqualität.

ORENCIA wird zur Behandlung mäßiger bis schwerer aktiver Rheumatoider Arthritis eingesetzt, wenn Sie nicht genügend auf die Behandlung mit anderen krankheitsmodifizierenden Antirheumatika oder mit einer anderen Gruppe von Arzneimitteln, den so genannten TNF-Blockern, ansprechen. Es wird in Kombination mit dem Wirkstoff Methotrexat angewendet.

ORENCIA kann in Kombination mit Methotrexat auch zur Behandlung der hochaktiven und fortschreitenden (progressiven) Rheumatoiden Arthritis ohne vorherige Methotrexat-Behandlung eingesetzt werden.

ORENCIA wird angewendet, um:

- die Schädigung Ihrer Gelenke zu verlangsamen
- Ihre körperliche Funktionsfähigkeit zu verbessern

Psoriasis-Arthritis

Die Psoriasis-Arthritis ist eine entzündliche Erkrankung der Gelenke, welche häufig mit einer Psoriasis einhergeht, einer entzündlichen Erkrankung der Haut. Falls Sie eine aktive Psoriasis-Arthritis haben, werden Sie zunächst andere Arzneimittel erhalten. Falls Sie nicht ausreichend auf diese Arzneimittel ansprechen, werden Sie ORENCIA verabreicht bekommen um:

- die Anzeichen und Symptome Ihrer Krankheit zu reduzieren
- die Schädigung Ihrer Knochen und Gelenke zu verlangsamen
- Ihre körperliche Funktionsfähigkeit und Ihre Fähigkeit an normalen täglichen Aktivitäten teilzunehmen zu verbessern

ORENCIA wird allein oder in Kombination mit Methotrexat angewendet zur Behandlung der Psoriasis-Arthritis.

Polyartikuläre juvenile idiopathische Arthritis

Polyartikuläre juvenile idiopathische Arthritis ist eine ein oder mehrere Gelenke betreffende, lang anhaltende entzündliche Erkrankung bei Kindern und Jugendlichen.

ORENCIA-Lösung zur Injektion in einer Fertigspritze wird bei Kindern und Jugendlichen im Alter von 2 bis 17 Jahren angewendet, wenn ein vorher angewendetes krankheitsmodifizierendes Arzneimittel nicht gut gewirkt hat oder für eine Behandlung nicht geeignet ist. ORENCIA wird in der Regel in Kombination mit Methotrexat angewendet, obwohl ORENCIA auch alleine angewendet werden kann, wenn eine Behandlung mit Methotrexat nicht angebracht ist.

ORENCIA wird angewendet, um:

- die Schädigung der Gelenke zu verlangsamen
- die körperliche Funktionsfähigkeit zu verbessern
- sonstige Anzeichen und Symptome einer polyartikulären juvenilen idiopathischen Arthritis zu verbessern.

2. Was sollten Sie vor der Anwendung von ORENCIA beachten?

ORENCIA darf nicht angewendet werden,

- **wenn Sie allergisch** gegen Abatacept oder einen der in Abschnitt 6 genannten sonstigen Bestandteile dieses Arzneimittels sind.
- **wenn Sie eine schwere oder unkontrollierte Infektion haben**, darf die Therapie mit ORENCIA nicht eingeleitet werden. Wenn Sie eine Infektion haben, besteht mit ORENCIA das mögliche Risiko von schweren Nebenwirkungen.

Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen

Bitte sprechen Sie mit Ihrem Arzt, Apotheker oder dem medizinischen Fachpersonal:

- **Wenn allergische Reaktionen auftreten**, wie zum Beispiel Engegefühl in der Brust, keuchender Atem, schweres Schwindelgefühl oder Benommenheit, Schwellungen oder Hautausschlag, **informieren Sie bitte unverzüglich Ihren Arzt.**
- **Wenn Sie irgendeine Art von Infektion haben**, einschließlich lang andauernder oder lokalisierter Infektionen, oder wenn Sie zu Infektionen neigen, oder **wenn Sie Anzeichen einer Infektion bemerken (z. B. Fieber, Unwohlsein, Zahnbeschwerden) sollten Sie Ihren Arzt informieren.** ORENCIA kann die Fähigkeit Ihres Körpers zur Bekämpfung von Infektionen einschränken. Aufgrund der Behandlung ist das Risiko, dass Sie sich eine Infektion zuziehen oder bereits bestehende Infektionen sich verschlimmern, erhöht.
- **Wenn Sie in der Vergangenheit Tuberkulose (Tbc) hatten** oder Symptome einer Tuberkulose haben (anhaltender Husten, Gewichtsverlust, Antriebslosigkeit, leichtes Fieber), **informieren Sie Ihren Arzt.** Bevor Sie ORENCIA anwenden, wird Sie Ihr Arzt auf Tuberkulose untersuchen oder einen Hauttest durchführen.
- **Wenn Sie an Virushepatitis leiden**, informieren Sie Ihren Arzt. Bevor Sie ORENCIA anwenden, wird Sie Ihr Arzt möglicherweise auf Hepatitis untersuchen.
- **Wenn Sie Krebs haben**, wird Ihr Arzt entscheiden, ob Sie dennoch ORENCIA anwenden können.
- **Wenn Sie kürzlich eine Impfung erhalten haben** oder eine Impfung geplant ist, **informieren Sie bitte Ihren Arzt.** Manche Impfstoffe sollen nicht angewendet werden, während Sie ORENCIA erhalten. **Bitte beraten Sie sich mit Ihrem Arzt, bevor Sie irgendwelche Impfungen erhalten.** Bestimmte Impfungen können zu durch den Impfstoff ausgelösten Infektionen führen. Falls Sie während Ihrer Schwangerschaft mit ORENCIA behandelt wurden, könnte für Ihr Baby ein erhöhtes Risiko für derartige Infektionen bestehen. Dieses erhöhte Risiko besteht bis zu ungefähr 14 Wochen nach der letzten Dosis, die Sie während der Schwangerschaft erhielten. Es ist wichtig, dass Sie die Ärzte Ihres Kindes und anderes medizinisches Fachpersonal über Ihre Behandlung mit ORENCIA während der Schwangerschaft informieren, damit diese entscheiden können, wann Ihr Baby geimpft werden sollte.

Ihr Arzt wird eventuell auch Untersuchungen durchführen, um Ihre Blutwerte zu bestimmen.

Kinder und Jugendliche

ORENCIA Injektionslösung in einer Fertigspritze wurde bei Kindern und Jugendlichen unter 2 Jahren nicht untersucht. Daher wird die Anwendung von ORENCIA Injektionslösung in einer Fertigspritze für diese Patientengruppe nicht empfohlen.

Anwendung von ORENCIA zusammen mit anderen Arzneimitteln

Informieren Sie Ihren Arzt, wenn Sie andere Arzneimittel einnehmen / anwenden, kürzlich andere Arzneimittel eingenommen / angewendet haben oder beabsichtigen andere Arzneimittel einzunehmen / anzuwenden.

ORENCIA darf nicht zusammen mit anderen Biologika zur Behandlung der Rheumatoiden Arthritis angewendet werden, einschließlich TNF-Blockern wie Adalimumab, Etanercept und Infliximab. Es liegen nicht genügend Daten vor, um eine gleichzeitige Anwendung mit Anakinra und Rituximab zu empfehlen.

ORENCIA kann zusammen mit anderen Arzneimitteln angewendet werden, die üblicherweise zur Behandlung der Rheumatoiden Arthritis eingesetzt werden, wie Steroide oder Schmerzmittel einschließlich nichtsteroidaler entzündungshemmender Arzneimittel wie Ibuprofen oder Diclofenac. Fragen Sie vor der Einnahme von anderen Arzneimitteln während der Anwendung von ORENCIA Ihren Arzt oder Apotheker um Rat.

Schwangerschaft und Stillzeit

Die Auswirkungen von ORENCIA während der Schwangerschaft sind nicht bekannt. Wenn Sie schwanger sind, sollten Sie ORENCIA nur anwenden, wenn Ihr Arzt dies ausdrücklich empfiehlt.

- wenn Sie eine Frau sind, die schwanger werden könnte, müssen Sie während der Anwendung von ORENCIA und bis zu 14 Wochen nach der letzten Dosis geeignete Empfängnisverhütungsmaßnahmen treffen. Ihr Arzt wird Sie über geeignete Methoden informieren.
- Sollten Sie während der Anwendung von ORENCIA schwanger werden, informieren Sie Ihren Arzt.

Falls Sie während Ihrer Schwangerschaft mit ORENCIA behandelt wurden, könnte für Ihr Baby ein erhöhtes Infektionsrisiko bestehen. Es ist wichtig, dass Sie die Ärzte Ihres Kindes und anderes medizinisches Fachpersonal über Ihre Behandlung mit ORENCIA während der Schwangerschaft informieren bevor Ihr Baby einen Impfstoff verabreicht bekommt (für weitere Informationen siehe Abschnitt zu Impfungen).

Es ist nicht bekannt, ob ORENCIA beim Menschen in die Muttermilch übergeht. Während der Behandlung mit ORENCIA und für bis zu 14 Wochen nach der letzten Dosis **dürfen Sie Ihr Kind nicht weiter stillen.**

Verkehrstüchtigkeit und Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Es ist nicht zu erwarten, dass ORENCIA die Verkehrstüchtigkeit, die Fähigkeit zum Fahrrad fahren oder die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen beeinträchtigt. Wenn Sie sich jedoch müde oder unwohl fühlen, nachdem Sie ORENCIA erhalten haben, dürfen Sie nicht aktiv am Straßenverkehr teilnehmen, nicht Fahrrad fahren oder Maschinen bedienen.

ORENCIA enthält Natrium

Dieses Arzneimittel enthält weniger als 1 mmol Natrium (23 mg) pro Dosis, d.h. es ist nahezu 'natriumfrei'.

3. Wie ist ORENCIA anzuwenden?

Wenden Sie dieses Arzneimittel immer genau nach Absprache mit Ihrem Arzt oder Apotheker an. Fragen Sie bei Ihrem Arzt oder Apotheker nach, wenn Sie sich nicht sicher sind.

ORENCIA Injektionslösung wird unter die Haut injiziert (subkutane Anwendung).

Empfohlene Dosis bei Erwachsenen

Die empfohlene Dosis ORENCIA für Erwachsene mit Rheumatoider Arthritis oder Psoriasis-Arthritis beträgt 125 mg Abatacept, die einmal pro Woche verabreicht wird unabhängig vom Körpergewicht.

Ihr Arzt kann Ihre Behandlung mit ORENCIA mit oder ohne einer einmaligen Dosis des Pulvers zur Herstellung einer Infusionslösung beginnen (verabreicht über eine Vene, meist im Arm, über einen Zeitraum von 30 Minuten). Wird eine einmalige intravenöse Dosis zum Behandlungsbeginn gegeben, sollte die erste subkutane Injektion von ORENCIA innerhalb eines Tages auf die intravenöse Infusion folgen. Die weiteren subkutanen Injektionen mit 125 mg ORENCIA folgen dann in wöchentlichem Abstand.

ORENCIA kann von Patienten über 65 Jahren ohne Dosisänderung angewendet werden.

Anwendung bei Kindern und Jugendlichen

Bei Patienten im Alter von 2 bis 17 Jahren mit polyartikulärer juveniler idiopathischer Arthritis basiert die empfohlene wöchentliche Dosis von ORENCIA Injektionslösung in einer Fertigspritze auf dem Körpergewicht:

Wöchentliche Dosis von ORENCIA

Körpergewicht des Patienten	Dosis
10 kg bis weniger als 25 kg	50 mg
25 kg bis weniger als 50 kg	87,5 mg
50 kg oder mehr	125 mg

Falls Sie bereits mit intravenös verabreichtem ORENCIA behandelt werden und auf subkutan verabreichtes ORENCIA umgestellt werden, sollten Sie anstelle Ihrer nächsten intravenösen Infusion eine subkutane Injektion erhalten. Die weiteren subkutanen Injektionen mit ORENCIA folgen dann in wöchentlichem Abstand.

Ihr Arzt wird Sie hinsichtlich der Dauer der Behandlung und anderer Arzneimittel einschließlich eventueller anderer krankheitsmodifizierender Antirheumatika beraten, die Sie während der ORENCIA-Therapie weiterhin anwenden können.

Zu Beginn wird Ihnen Ihr Arzt oder das medizinische Fachpersonal ORENCIA injizieren. Jedoch werden Sie und Ihr Arzt möglicherweise entscheiden, dass Sie sich ORENCIA selbst injizieren können. In diesem Fall werden Sie eine Einweisung bekommen, wie Sie sich ORENCIA selbst injizieren können.

Sprechen Sie mit Ihrem Arzt wenn Sie Fragen zur Selbstinjektion haben. Detaillierte Anweisungen zur Vorbereitung und Anwendung von ORENCIA finden Sie am Ende dieser Packungsbeilage (siehe "Wichtige Hinweise zur Anwendung").

Wenn Sie eine größere Menge von ORENCIA angewendet haben, als Sie sollten

Wenn das passiert, kontaktieren Sie sofort Ihren Arzt, der Sie auf Anzeichen oder Symptome von Nebenwirkungen beobachten und diese Symptome gegebenenfalls behandeln wird.

Wenn Sie die Anwendung von ORENCIA vergessen haben

Halten Sie sich bei Ihrer nächsten Dosis an Ihren Behandlungsplan. Es ist sehr wichtig, dass Sie ORENCIA exakt so anwenden, wie es Ihnen Ihr Arzt verordnet hat. Wenn Sie innerhalb von 3 Tagen nachdem Sie Ihre Dosis anwenden sollten feststellen, dass Sie diese vergessen haben, holen Sie die Anwendung umgehend nach. Ist es bereits mehr als drei Tage her, dass Sie ihre Dosis vergessen haben, fragen Sie ihren Arzt wann Sie Ihre nächste Dosis anwenden sollen.

Wenn Sie die Anwendung von ORENCIA abbrechen

Die Entscheidung, die Anwendung von ORENCIA abzubrechen, sollten Sie unbedingt mit Ihrem Arzt besprechen.

Wenn Sie weitere Fragen zur Anwendung dieses Arzneimittels haben, **wenden Sie sich an Ihren Arzt, Apotheker oder das medizinische Fachpersonal.**

4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?

Wie alle Arzneimittel kann auch dieses Arzneimittel Nebenwirkungen haben, die aber nicht bei jedem auftreten müssen. Die häufigsten Nebenwirkungen von ORENCIA sind, wie unten aufgeführt, Infektionen der oberen Atemwege (einschließlich Infektionen der Nase und des Rachens), Kopfschmerzen und Übelkeit. ORENCIA kann zu schwerwiegenden Nebenwirkungen führen, die möglicherweise behandelt werden müssen.

Zu den möglichen schwerwiegenden Nebenwirkungen zählen, wie unten aufgeführt, schwerwiegende Infektionen, Malignome (Krebs) und allergische Reaktionen.

Wenn Sie eine der folgenden Nebenwirkungen bei sich feststellen, **informieren Sie bitte unverzüglich Ihren Arzt:**

- starker Hautausschlag, Nesselausschlag oder andere Anzeichen einer allergischen Reaktion
- Schwellungen an Gesicht, Händen oder Füßen
- Atem- oder Schluckbeschwerden
- Fieber, andauernder Husten, Gewichtsverlust, Antriebslosigkeit

Wenn Sie eine der folgenden Nebenwirkungen bei sich feststellen, **informieren Sie bitte so bald wie möglich Ihren Arzt:**

- Unwohlsein, Zahnbeschwerden, Brennen beim Wasserlassen, schmerzhafter Hautausschlag, schmerzhaftes Blasen auf der Haut, Husten

Die oben beschriebenen Symptome können Anzeichen für die unten aufgeführten Nebenwirkungen sein, welche alle in Erwachsenenstudien mit ORENCIA beobachtet wurden:

Auflistung der Nebenwirkungen:

Sehr häufig (kann mehr als 1 von 10 Behandelten betreffen):

- Infektionen der oberen Atemwege (einschließlich Infektionen der Nase, des Rachens und der Nebenhöhlen)

Häufig (kann bis zu 1 von 10 Behandelten betreffen):

- Infektionen der Lunge, Harnwegsinfekte, schmerzhaftes Blasen auf der Haut (Herpes), Grippe
- Kopfschmerzen, Benommenheit
- Bluthochdruck
- Husten
- Bauchschmerzen, Durchfall, Übelkeit, Magenverstimmung, Mundgeschwüre, Erbrechen
- Hautausschlag
- Müdigkeit, Schwächegefühl, Reaktionen an der Einstichstelle
- erhöhte Leberwerte

Gelegentlich (kann bis zu 1 von 100 Behandelten betreffen):

- Zahninfektion, Pilzinfektion der Nägel, Infektion in den Muskeln, Blutvergiftung, Ansammlung von Eiter unter der Haut, Niereninfektion, Infektion des Ohrs
- geringe Anzahl an weißen Blutkörperchen
- Hautkrebs, Hautwarzen
- geringe Anzahl an Blutplättchen
- allergische Reaktionen
- Depressionen, Angstgefühl, Schlafstörungen
- Migräne
- Taubheitsgefühl
- trockene Augen, reduziertes Sehvermögen
- Augenentzündung
- Herzklopfen, Herzrasen, verlangsamter Herzschlag
- niedriger Blutdruck, Hitzewallungen, Entzündung der Blutgefäße, Erröten (Flushing)
- Atembeschwerden, pfeifender Atem, Kurzatmigkeit, akute Verschlechterung einer Lungenerkrankung welche als chronisch obstruktive Lungenerkrankung (englisch chronic obstructive pulmonary disease, Abkürzung: COPD) bezeichnet wird
- Engegefühl des Halses
- Schnupfen
- erhöhte Neigung zu Blutergüssen, trockene Haut, Schuppenflechte, Hautrötungen, übermäßiges Schwitzen, Akne
- Haarausfall, Jucken, Nesselausschlag
- Gelenkschmerzen
- Gliederschmerzen
- Ausbleiben der Monatsblutung, übermäßige Monatsblutung
- grippeähnliche Beschwerden, Gewichtszunahme

Selten (kann bis zu 1 von 1.000 Behandelten betreffen):

- Tuberkulose
- Entzündung der Gebärmutter, des Eileiters und/oder der Eierstöcke
- Infektion des Magen-Darm-Traktes
- Blutkrebs, Lungenkrebs

Nebenwirkungen bei Kindern und Jugendlichen mit polyartikulärer juveniler idiopathischer Arthritis

Die Nebenwirkungen bei Kindern und Jugendlichen mit polyartikulärer juveniler idiopathischer Arthritis sind ähnlich zu denen, die bei Erwachsenen mit Rheumatoider Arthritis beobachtet wurden, mit den folgenden Ausnahmen:

Häufig (kann bis zu 1 von 10 Behandelten betreffen):

- Infektion der oberen Atemwege (einschließlich Infektionen von Nase, Nasennebenhöhlen und Hals)
- Fieber

Gelegentlich (kann bis zu 1 von 100 Behandelten betreffen):

- Blut im Urin
- Ohrinfektion

Meldung von Nebenwirkungen

Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt, Apotheker oder das medizinische Fachpersonal. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Sie können Nebenwirkungen auch direkt über das in [Anhang V](#) aufgeführte nationale Meldesystem anzeigen. Indem Sie Nebenwirkungen melden, können Sie dazu beitragen, dass mehr Informationen über die Sicherheit dieses Arzneimittels zur Verfügung gestellt werden können.

5. Wie ist ORENCIA aufzubewahren?

Bewahren Sie dieses Arzneimittel für Kinder unzugänglich auf.

Sie dürfen dieses Arzneimittel nach dem auf dem Etikett und dem Umkarton angegebenen Verfalldatum nicht mehr verwenden. Das Verfalldatum bezieht sich auf den letzten Tag des angegebenen Monats.

Im Kühlschrank lagern (2 °C bis 8 °C). Nicht einfrieren.

In der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

Die Lösung darf nicht verwendet werden, wenn sie trüb oder verfärbt ist oder größere Partikel enthält. Die Lösung muss klar bis blassgelb sein.

Entsorgen Sie Arzneimittel nicht im Abwasser oder Haushaltsabfall. Fragen Sie Ihren Apotheker, wie das Arzneimittel zu entsorgen ist, wenn Sie es nicht mehr verwenden. Sie tragen damit zum Schutz der Umwelt bei.

6. Inhalt der Packung und weitere Informationen?

Was ORENCIA enthält

ORENCIA 50 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze

- Der Wirkstoff ist Abatacept.
- Jede Fertigspritze enthält 50 mg Abatacept in 0,4 ml.

ORENCIA 87,5 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze

- Der Wirkstoff ist Abatacept.
- Jede Fertigspritze enthält 87,5 mg Abatacept in 0,7 ml.

ORENCIA 125 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze

- Der Wirkstoff ist Abatacept.
- Jede Fertigspritze enthält 125 mg Abatacept in einem ml.
- Die sonstigen Bestandteile sind Sucrose, Poloxamer 188, Natriumdihydrogenphosphat 1 H₂O, Dinatriumhydrogenphosphat und Wasser für Injektionszwecke (siehe Abschnitt 2 "ORENCIA enthält Natrium").

Wie ORENCIA aussieht und Inhalt der Packung

ORENCIA Injektionslösung ist eine klare, farblose bis blassgelbe Lösung

ORENCIA ist in folgenden Packungsgrößen erhältlich:

ORENCIA 50 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze mit weißem Kolben

- Packung mit 4 Fertigspritzen mit Stichschutz-System.

Orencia 87,5 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze mit hellblauem Kolben

- Packung mit 4 Fertigspritzen mit Stichschutz-System

ORENCIA 125 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze mit orange-farbenem Kolben

- - Packungen mit 1 oder 4 Fertigspritzen und Mehrfachpackungen mit 12 Fertigspritzen (3 Packungen mit je 4 Fertigspritzen).
- Packungen mit 1, 3 oder 4 Fertigspritzen mit Stichschutz-System und Mehrfachpackung mit 12 Fertigspritzen mit Stichschutz-System (3 Packungen mit je 4 Fertigspritzen).

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

Pharmazeutischer Unternehmer

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

Hersteller:

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

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

Diese Packungsbeilage wurde zuletzt überarbeitet im

Weitere Informationsquellen

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur <http://www.ema.europa.eu> verfügbar.

Wichtige Hinweise zur Anwendung. Lesen Sie sorgfältig durch.

Wie ist ORENCIA anzuwenden?

ORENCIA 50 mg

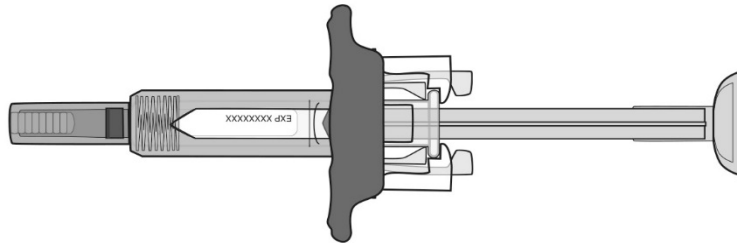
ORENCIA 87,5 mg

ORENCIA 125 mg

Injektionslösung in einer Fertigspritze mit Nadelschutz

Abatacept

Zur subkutanen Anwendung



Lesen Sie diese Anleitung, bevor Sie die ORENCIA-Fertigspritze verwenden.

Bevor Sie die Fertigspritze zum ersten Mal verwenden, vergewissern Sie sich, dass Ihr Arzt, das medizinische Fachpersonal oder Ihr Apotheker Ihnen die richtige Anwendung zeigt.

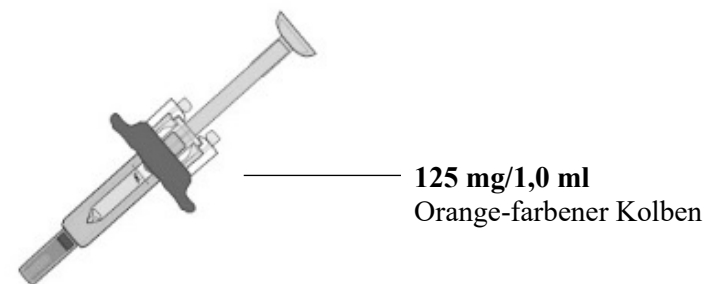
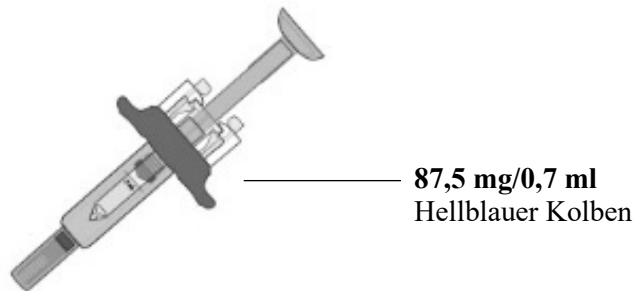
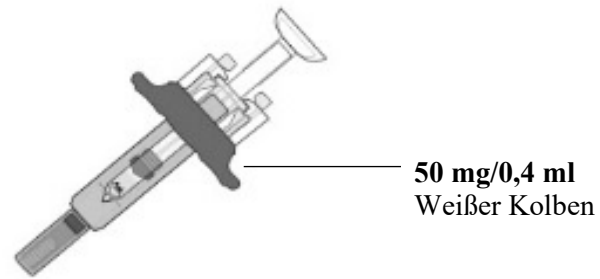
Bis zur Anwendung im Kühlschrank aufbewahren. NICHT EINFRIEREN.

Falls Sie Fragen zu diesem Arzneimittel haben, lesen Sie bitte die Packungsbeilage.

BEVOR SIE BEGINNEN:

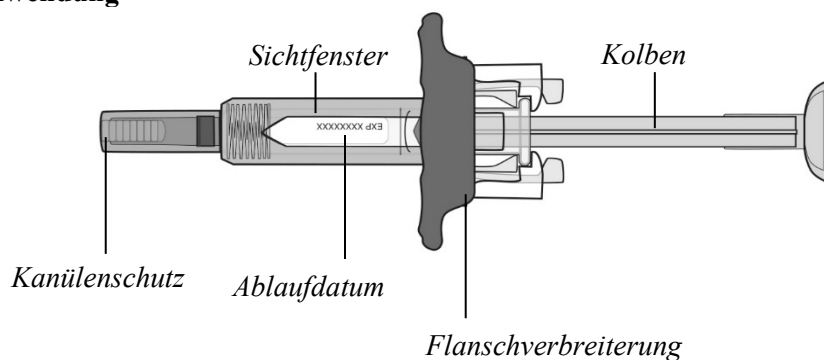
Machen Sie sich mit Ihrer Fertigspritze vertraut

Es gibt **3 Arten** von Fertigspritzen:

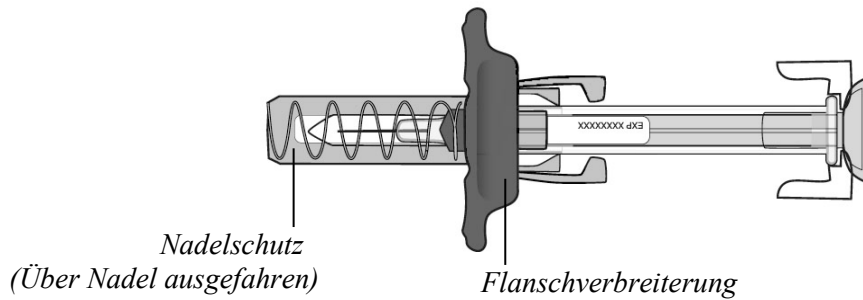


Die Art der Fertigspritze, die Sie erhalten, hängt von der von Ihrem Arzt verordneten Dosis ab. Die Fertigspritze mit 125 mg/ml ist unten dargestellt.

Vor der Anwendung



Nach der Anwendung



Die Fertigspritze verfügt über eine **Flanschverbreiterung**, die es einfacher macht diese zu halten und zu injizieren, und über einen **Nadelschutz**, der die Nadel nach einer vollständigen Injektion automatisch bedeckt.



Entfernen Sie den Nadelschutz **nicht**, bevor Sie bereit für die Injektion sind.
Ziehen Sie den Kolben zu **keinem** Zeitpunkt zurück.
Verschließen Sie die Fertigspritze zu **keinem** Zeitpunkt wieder, da dies die Nadel beschädigen, verbiegen oder brechen kann.
Halten Sie die Spritze immer am Spritzenkörper.
Fahren Sie mit Schritt 1 fort

Schritt 1: Vorbereitung auf eine ORENCIA-Injektion

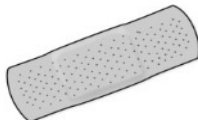
Legen Sie für die Injektion die folgenden Gegenstände auf einer sauberen und ebenen Fläche bereit.

Nur die Fertigspritze ist in der Packung enthalten:

- Alkoholtupfer



- Pflaster



- Wattebausch oder Mull



- Fertigspritze mit UltraSafe passivem Nadelschutz



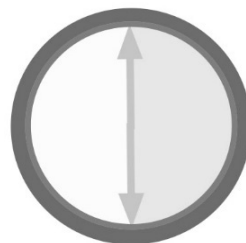
- Spritzenentsorgungsbehälter

Lassen Sie Ihrer Fertigspritze Zeit, sich zu erwärmen.

Nehmen Sie eine Fertigspritze aus dem Kühlschrank und warten Sie **30 Minuten**, damit diese Raumtemperatur erreicht.

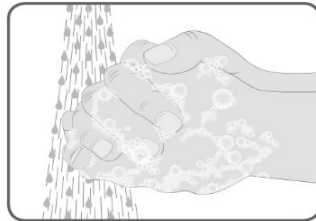
- Versuchen Sie **auf keinen Fall** die Erwärmung zu beschleunigen indem Sie z. B. eine Mikrowelle verwenden oder die Spritze in warmes Wasser stellen.
- Entfernen Sie **NICHT** die Schutzkappe der Fertigspritze während dieser Erwärmungsphase.

Warten Sie



30 Minuten

Waschen Sie sich vor der Injektion gründlich Ihre Hände mit Seife und Wasser.

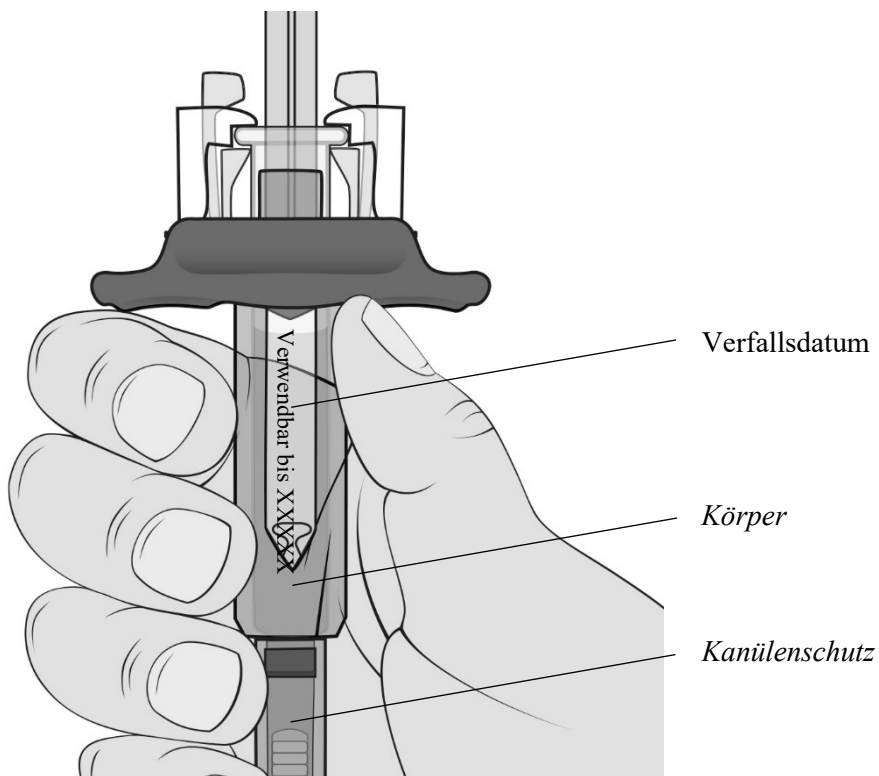


Fahren Sie mit Schritt 2 fort

Schritt 2: Kontrollieren Sie die Fertigspritze

Halten Sie die Fertigspritze am Körper, wobei die Nadelabdeckung nach unten zeigt, wie in der Abbildung dargestellt.

- Überprüfen Sie das Verfallsdatum auf dem Etikett.
Nicht verwenden, wenn das Verfallsdatum überschritten ist.
- Überprüfen Sie die Fertigspritze auf Beschädigungen.
Benutzen Sie sie **NICHT**, wenn sie beschädigt oder zerbrochen ist.

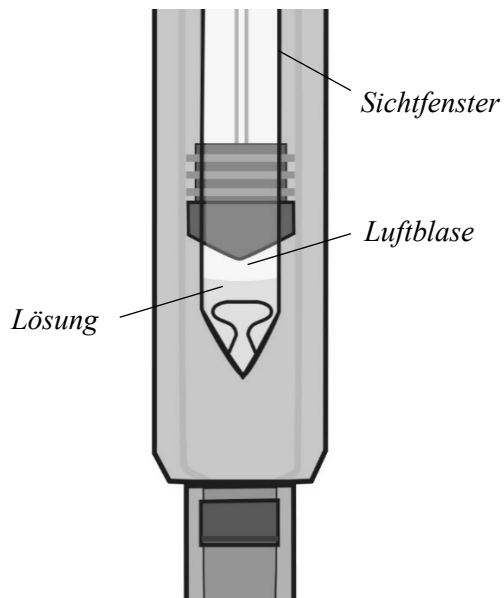


Kontrollieren Sie die Flüssigkeit

Kontrollieren Sie die Flüssigkeit in der Fertigspritze durch das Sichtfenster. Sie sollte klar und farblos bis blassgelb sein.

Es ist möglich, dass Sie eine kleine Luftblase sehen. Diese muss **nicht entfernt werden**.

Injizieren Sie die Lösung nicht, wenn sie trüb oder verfärbt ist oder sichtbare Partikel enthält.

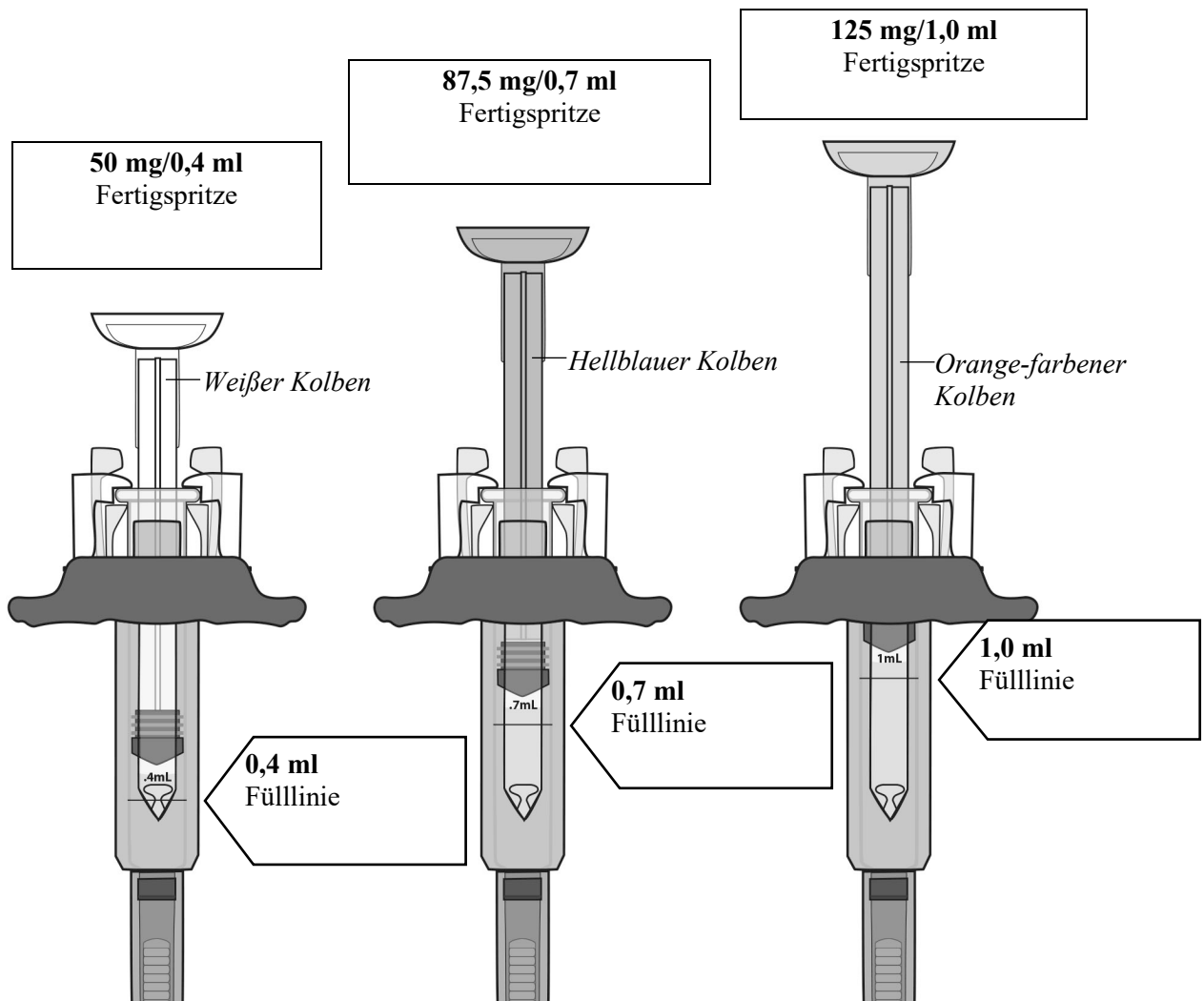


Hinweis: Die Abbildung zeigt die 50-mg-Fertigspritze

Fahren Sie mit Schritt 3 fort

Schritt 3: Kontrollieren Sie die Dosis in der Fertigspritze

Halten Sie die Spritze auf Augenhöhe. Achten Sie genau darauf, dass sich die in der Fertigspritze enthaltene Flüssigkeitsmenge **an oder direkt über der Fülllinie** für Ihre verordnete Dosis befindet:



Verwenden Sie die Fertigspritze nicht, wenn sie nicht die richtige Flüssigkeitsmenge enthält. Erkundigen Sie sich bei Ihrem Arzt, Ihrem medizinischen Fachpersonal oder Ihrem Apotheker nach der weiteren Vorgehensweise.

Fahren Sie mit Schritt 4 fort

Schritt 4: Wählen Sie eine Injektionsstelle aus und bereiten Sie diese vor

Wählen Sie Ihre Injektionsstelle entweder am **Bauch**, an der Vorderseite des **Oberschenkels**, oder im äußeren Bereich des **Oberarmes** (Nur bei Anwendung durch eine betreuende Person) aus.

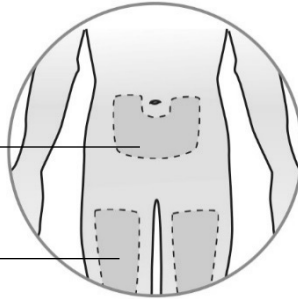
Wechseln Sie die Injektionsstelle.

- Sie können jede Woche die gleiche Körperregion benutzen, aber wählen Sie jeweils eine andere Injektionsstelle aus.
- Spritzen Sie **nicht** in Stellen, an denen die Haut empfindlich, geschädigt, rot, schuppig oder hart ist.
Spritzen Sie **nicht** in Stellen mit Narben oder Dehnungsstreifen.
- Notieren Sie sich das Datum, die Uhrzeit und den Ort, an dem Sie injizieren.

Injektionsstellen Selbstinjektion und medizinisches Fachpersonal

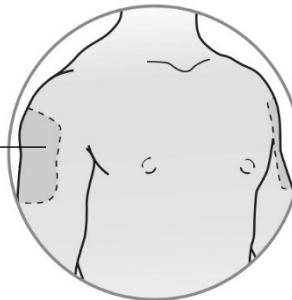
*Bauch, vermeiden Sie einen
Bereich von 5 cm um den
Bauchnabel herum*

*Vorderseite des
Oberschenkels*



Nur betreuende Person

*Äußerer Bereich der oberen
Arme*



Reinigen Sie die Injektionsstelle vorsichtig

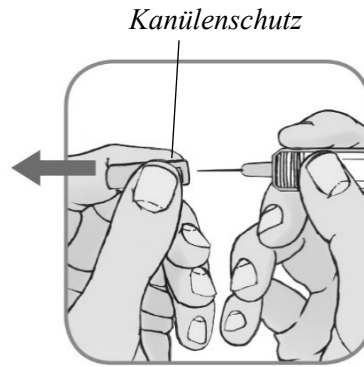
- Reinigen Sie die Injektionsstelle mit einem Alkoholtupfer und lassen Sie Ihre Haut trocknen.
- Berühren Sie danach diesen Bereich vor der Injektion **nicht** mehr.
- Bitte föhnen oder pusten Sie **nicht** auf die gereinigte Stelle.

Entfernen Sie die Nadelabdeckung indem Sie den Körper der Fertigspritze mit einer Hand festhalten und die Abdeckung mit der anderen Hand gerade abziehen.

Setzen Sie die Nadelabdeckung nach dem Entfernen nicht wieder auf die Nadel. Sie können die Kappe nach der Injektion in Ihren Hausmüll werfen.

- Verwenden Sie die Fertigspritze **nicht**, wenn Sie nach dem Entfernen der Nadelabdeckung fallen gelassen haben.
- Verwenden Sie die Fertigspritze **nicht**, wenn die Nadel beschädigt oder verbogen ist.

Hinweis: Es ist normal, wenn Sie einen Flüssigkeitstropfen sehen, der aus der Nadel austritt.



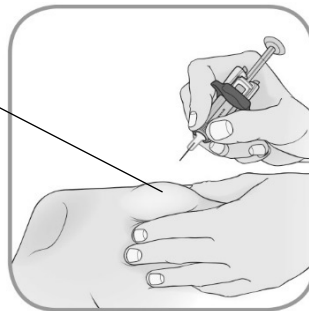
Die Fertigspritze **zu keinem Zeitpunkt wieder verschließen**, da dies die Nadel beschädigen kann.

Fahren Sie mit Schritt 5 fort

Schritt 5: Injizieren Sie Ihre Dosis von ORENCIA

Halten Sie den Körper der Fertigspritze mit Daumen und Zeigefinger in der Hand. **Drücken Sie** mit Ihrer anderen Hand die gereinigte Haut zusammen.

Die Haut zusammendrücken

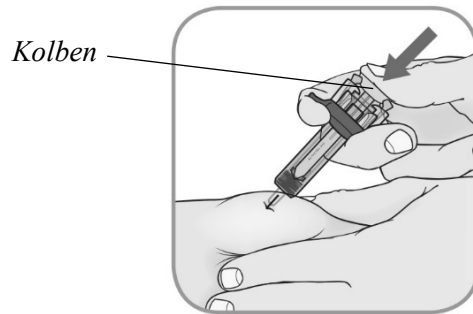


Stechen Sie die Nadel ein

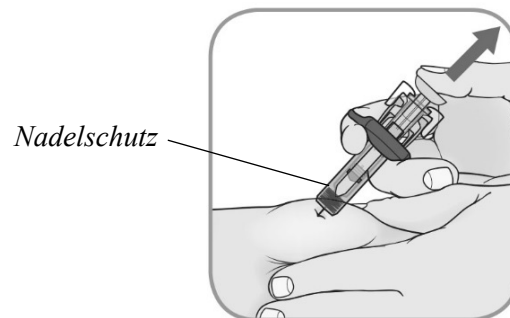
Die Nadel **vorsichtig** in einem 45°-Winkel in die zusammengedrückte Haut **einstechen**.



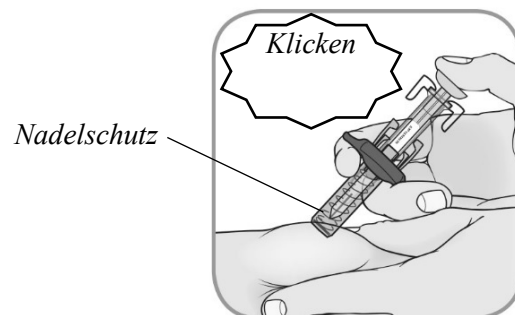
Führen Sie ALLE Schritte durch, um Ihre volle Dosis des Arzneimittels zu erhalten



Injizieren: **Drücken Sie den Kolben** mit dem Daumen bis zum Anschlag.



Nadelschutz lösen: **Heben Sie den Daumen langsam vom Kolben** zum Aktivieren des Nadelschutzes.



Bestätigen: Nach einer vollständigen Injektion **bedeckt der Nadelschutz die Nadel** und Sie hören möglicherweise ein Klicken.

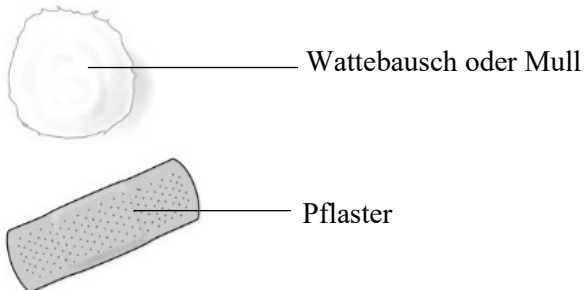
Entfernen Sie die Fertigspritze von der Injektionsstelle und lassen Sie die zusammengedrückte Haut los.

Fahren Sie mit Schritt 6 fort

Schritt 6: Nach der Injektion

Versorgung der Injektionsstelle:

- Die Injektionsstelle kann leicht bluten. Sie können einen Wattebausch oder Mull sanft auf die Injektionsstelle drücken.
- Reiben Sie **NICHT** über die Injektionsstelle.
- Bei Bedarf können Sie auf die Injektionsstelle ein kleines Pflaster kleben.



Entsorgen Sie die benutzte Fertigspritze sofort nach der Anwendung in einem Spritzenbehälter. Falls Sie Fragen dazu haben sollten, wenden Sie sich an Ihren Apotheker.

Beachten Sie die Packungsbeilage für weitere Hinweise zur Entsorgung.

Falls Sie Ihre Injektion von einer anderen Person erhalten, muss auch diese Person vorsichtig mit dem Spritze umgehen, um unbeabsichtigte Nadelstichverletzungen und mögliche Infektionen zu verhindern.

Bewahren Sie das Arzneimittel und den Spritzenbehälter für Kinder unzugänglich auf.

Wichtige Hinweise zur Anwendung

Bitte lesen Sie die Anweisungen sorgfältig durch und folgen Sie ihnen Schritt für Schritt.

Ihr Arzt oder das medizinische Fachpersonal wird Ihnen erklären, wie Sie sich ORENCIA mit einer Fertigspritze selbst injizieren

Versuchen Sie nicht, sich selbst eine Injektion zu verabreichen, bis Sie sicher sind, dass Sie die Vorbereitung und Verabreichung einer Injektion verstanden haben. Nach einer sorgfältigen Einweisung können Sie sich die Injektion selbst verabreichen oder von einer anderen Person verabreichen lassen, z. B. einem Familienangehörigen oder Freund.

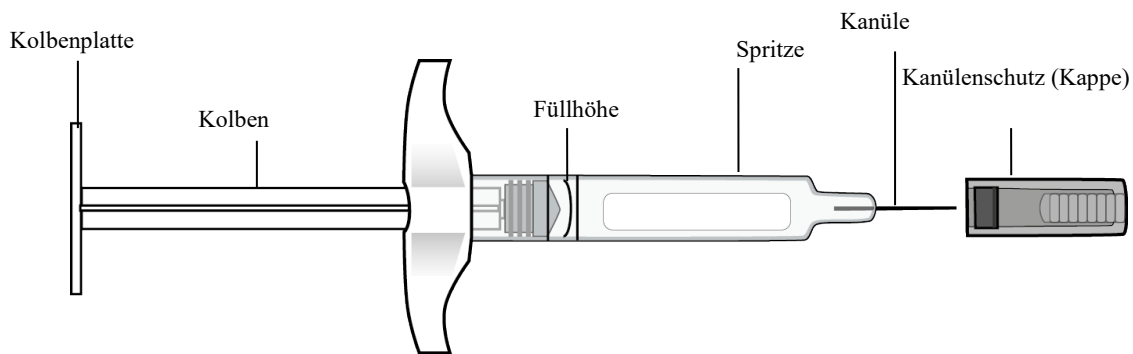


Abbildung 1

Bevor Sie Ihre ORENCIA Fertigspritze benutzen

Bitte beachten Sie:

- ✓ Die Spritze immer mit Vorsicht handhaben, besonders wenn andere Personen oder Kinder in der Nähe sind.
- ✓ Halten Sie die Spritze immer am Spritzenkörper.
- ✓ Bewahren Sie nicht benutzte Spritzen im Kühlschrank in der Originalverpackung auf.
- ✓ Stellen Sie für die Injektion die folgenden Gegenstände bereit:
 - ☑ **Prüfliste der benötigten Gegenstände:** Alkoholtupfer, Wattebausch oder Mull, Pflaster und Spritzenbehälter.Spritzenbehälter sind besonders stichfeste Abfallbehälter, die in vielen Einzelhandelsgeschäften erhältlich sind.

Bitte vermeiden Sie:

- ✗ Entfernen Sie den Kanülenschutz (Kappe) **nicht**, bevor Sie bereit für die Injektion sind.
- ✗ Ziehen Sie den Kolben **niemals** zurück.
- ✗ Schütteln Sie die ORENCIA Fertigspritze **nicht**, da dies das Arzneimittel schädigen kann.
- ✗ Verschließen Sie Nadeln **NICHT** wieder.

SCHRITT 1: Vorbereitung der Spritze

A. Überprüfen Sie das Verfallsdatum und die Chargennummer auf dem Umkarton

- Das Verfallsdatum finden Sie auf dem ORENCIA Umkarton und auf jeder Spritze.
- Sie dürfen das Arzneimittel nach dem Verfalldatum **nicht** mehr anwenden. In diesem Fall wenden Sie sich bitte an Ihren Arzt oder Apotheker.

B. Lassen Sie die Spritze warm werden

- Wählen Sie einen bequemen Platz mit einer sauberen und ebenen Arbeitsfläche.
- Nehmen Sie die Spritze aus dem Kühlschrank. Bewahren Sie nicht benutzte Spritzen im Kühlschrank in der Originalverpackung auf.
- Überprüfen Sie ob Verfallsdatum und Chargenbezeichnung auf der Spritze identisch sind mit denjenigen auf dem Umkarton.
- Kontrollieren Sie die Spritze auf offensichtliche Beschädigungen, aber entfernen Sie den Kanülenschutz **nicht**.

- Sie sollten die Spritze vor der Anwendung 30 bis 60 Minuten bei Raumtemperatur liegen lassen.
- ✘ Versuchen Sie **auf keinen Fall** die Erwärmung zu beschleunigen indem Sie z. B. eine Mikrowelle verwenden oder die Spritze in warmes Wasser stellen.

C. Kontrollieren Sie die Flüssigkeit in der Fertigspritze

- Halten Sie die ORENCIA Fertigspritze am Spritzenkörper mit der geschützten Nadel nach unten.

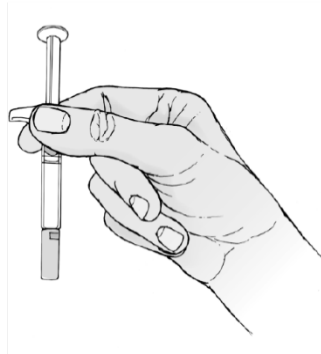


Abbildung 2

- Überprüfen Sie die Lösung in der Fertigspritze (siehe Abbildung 2). Die Lösung muss klar bis blassgelb sein.
- ✘ Wenn die Lösung trüb oder verfärbt ist oder sichtbare Partikel enthält, darf sie **nicht** verwendet werden.
- Es ist normal, wenn Luftblasen zu sehen sind und es gibt keinen Grund, diese zu entfernen. Der gesamte Inhalt der Spritze ist zu injizieren.

D. Halten Sie die sonstigen benötigten Gegenstände griffbereit.

E. Waschen Sie sich gründlich mit Seife und warmem Wasser Ihre Hände.

SCHRITT 2: Wählen Sie eine Injektionsstelle aus und bereiten Sie diese vor

Halten Sie Ihre ORENCIA Fertigspritze bereit, um die Injektion unmittelbar nach Vorbereitung der Injektionsstelle durchzuführen.

A. Wählen Sie Ihre Injektionsstelle aus

- geeignete Injektionsstellen sind:
 - die Vorderseite Ihres Oberschenkels
 - Ihr Bauch, außer einem Bereich von 5 cm um den Bauchnabel herum (siehe Abbildung 3).

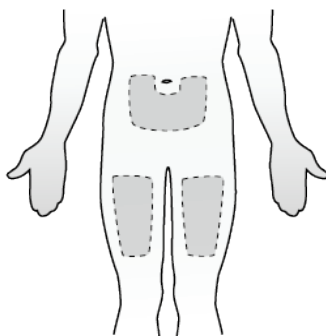


Abbildung 3

- Wählen Sie für jede neue Injektion eine andere Injektionsstelle aus. Sie können den gleichen Oberschenkel für die wöchentliche Injektion benutzen, solange die neue Injektion mindestens 2,5 cm von der letzten Injektionsstelle entfernt ist.
- ✘ Spritzen Sie **nicht** an Stellen, an denen die Haut empfindlich, aufgekratzt, rot, schuppig oder hart ist. Vermeiden Sie Stellen mit Narben oder Dehnungstreifen.

B. Bereiten Sie die Injektionsstelle vor

- Wischen Sie die Injektionsstelle in einer Kreisbewegung mit einem Alkoholtupfer ab.
- Lassen Sie Ihre Haut vor der Injektion trocknen.
 - ✘ Berühren Sie danach diesen Bereich **nicht** mehr, bevor Sie die Injektion verabreichen.
 - ✘ Bitte föhnen oder blasen Sie **nicht** auf die gereinigte Stelle.

SCHRITT 3: Injektion der ORENCIA-Lösung

A. Entfernen Sie den Kanülenschutz (Kappe) erst wenn Sie bereit für die Verabreichung der Injektion sind.

- Halten Sie die ORENCIA Fertigspritze mit einer Hand am Spritzenkörper und ziehen Sie mit der anderen Hand den Kanülenschutz gerade nach vorne ab (siehe Abbildung 4).

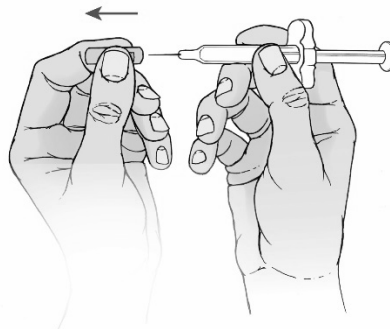


Abbildung 4

Es kann eine kleine Luftblase im Spritzenkörper, der das Arzneimittel enthält, zu sehen sein. Es gibt keinen Grund, die Luftblase zu entfernen.

Sie werden möglicherweise einen Flüssigkeitstropfen sehen, der aus der Nadel austritt. Das ist normal und hat keinen Einfluss auf Ihre Dosis.

- ✘ Berühren Sie **nicht** den Kolben, während Sie den Kanülenschutz entfernen.
- ✘ **Entfernen sie den Kanülenschutz nicht, bevor Sie bereit für die ORENCIA Injektion sind.**
- ✘ Berühren Sie die Kanüle **nicht** und achten Sie darauf, dass die Kanüle keine andere Oberfläche berührt.
- ✘ Benutzen Sie die Fertigspritze **nicht** mehr, wenn sie ohne Kanülenschutz hinuntergefallen ist.
- ✘ Setzen Sie den Kanülenschutz **nicht** wieder zurück auf die Kanüle, wenn er einmal entfernt wurde.
- ✘ Benutzen Sie die Fertigspritze **nicht**, wenn sie sichtbare Spuren für eine kaputte oder verbogene Nadel aufweist.

B. Bringen Sie die Fertigspritze in Position und injizieren Sie ORENCIA

- Halten Sie den Spritzenkörper Ihrer Fertigspritze in einer Hand zwischen Daumen und Zeigefinger (siehe Abbildung 5).
 - ✗ Drücken Sie **nicht** auf den Kolben, bevor Sie bereit sind mit der Injektion zu beginnen.
 - ✗ Ziehen Sie den Kolben der Spritze **niemals** zurück.
- Benutzen Sie die andere Hand und drücken Sie die gereinigte Haut vorsichtig zusammen und halten sie fest.
- Stechen Sie die Kanüle mit einer schnellen, kurzen Bewegung in einem Winkel von 45° in die zusammengedrückte Haut (siehe Abbildung 5).

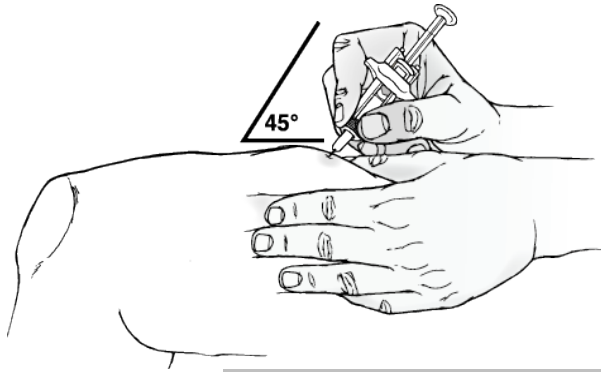


Abbildung 5



Abbildung 6

- Um das gesamte Arzneimittel zu injizieren, drücken Sie mit Ihrem Daumen den Kolben bis zum Anschlag (Abbildung 6).
- Ziehen Sie die Nadel aus der Haut heraus und lassen Sie die umgebende Haut wieder los.
 - ✗ Verschließen Sie die benutzte Nadel **NICHT** wieder.
- Pressen Sie einen Wattebausch für etwa 10 Sekunden auf die Injektionsstelle.
 - ✗ Reiben Sie **nicht** über die Injektionsstelle. Eine leichte Blutung ist normal.
- Bei Bedarf können Sie auf die Injektionsstelle ein Pflaster kleben.

SCHRITT 4: Entsorgung und Protokollführung

A. Entsorgen Sie Ihre benutzte Spritze in einem Spritzenbehälter.

- Fragen Sie Ihren Arzt, Ihr medizinisches Fachpersonal oder Ihren Apotheker nach den gesetzlichen Regelungen bezüglich der Entsorgung von Arzneimitteln mit Kanülen.
- ✓ Bewahren Sie Ihren Spritzenbehälter **stets** außerhalb der Reichweite von Kindern oder Tieren auf.
- ✗ Werfen Sie die benutzte Fertigspritze **nicht** in Ihren Hausmüll oder Recycling-Behälter.

B. Protokollieren Sie Ihre Injektionen

- Notieren Sie das Datum und die Uhrzeit und den Körperteil, in welchen Sie die Injektion gesetzt haben. Es könnte für Sie auch hilfreich sein Fragen oder Bedenken zu notieren um diese mit Ihrem Arzt, Ihrem medizinischen Fachpersonal oder Ihrem Apotheker zu besprechen.

Das Arzneimittel darf nicht im Abwasser oder Haushaltsabfall entsorgt werden. Fragen Sie Ihren Apotheker wie das Arzneimittel zu entsorgen ist, wenn Sie es nicht mehr benötigen. Diese Maßnahme hilft die Umwelt zu schützen.

Gebrauchsinformation: Information für Patienten
ORENCIA 125 mg Injektionslösung im Fertigpen
Abatacept

Lesen Sie die gesamte Packungsbeilage sorgfältig durch, bevor Sie mit der Anwendung dieses Arzneimittels beginnen, denn sie enthält wichtige Informationen.

- Heben Sie die Packungsbeilage auf. Vielleicht möchten Sie diese später nochmals lesen.
- Wenn Sie weitere Fragen haben, wenden Sie sich an Ihren Arzt, Apotheker oder das medizinische Fachpersonal.
- Dieses Arzneimittel wurde Ihnen persönlich verschrieben. Geben Sie es nicht an Dritte weiter. Es kann anderen Menschen schaden, auch wenn diese die gleichen Beschwerden haben wie Sie.
- Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt, Apotheker oder das medizinische Fachpersonal. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Siehe Abschnitt 4.

Was in dieser Packungsbeilage steht:

1. Was ist ORENCIA und wofür wird es angewendet?
2. Was sollten Sie vor der Anwendung von ORENCIA beachten?
3. Wie ist ORENCIA anzuwenden?
4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?
5. Wie ist ORENCIA aufzubewahren?
6. Inhalt der Packung und weitere Informationen?

1. Was ist ORENCIA und wofür wird es angewendet?

ORENCIA enthält den Wirkstoff Abatacept, ein Protein, das in Zellkulturen hergestellt wird. ORENCIA vermindert den Angriff des körpereigenen Immunsystems auf normales Gewebe, indem es auf bestimmte Immunzellen (den so genannten T-Lymphozyten) wirkt, die eine wichtige Rolle bei der Entstehung der Rheumatoiden Arthritis spielen. ORENCIA moduliert selektiv die Aktivierung der T-Zellen, welche an der Entzündungsreaktion des Immunsystems beteiligt sind.

ORENCIA wird angewendet zur Behandlung der Rheumatoiden Arthritis (RA) und der Psoriasis-Arthritis (PsA) bei Erwachsenen.

Rheumatoide Arthritis

Die Rheumatoide Arthritis ist eine fortschreitende systemische Langzeiterkrankung, die unbehandelt schwerwiegende Folgen wie Gelenkzerstörung, fortschreitende Behinderung und eine Beeinträchtigung in den Aktivitäten des täglichen Lebens haben kann. Bei Menschen mit Rheumatoider Arthritis greift das körpereigene Immunsystem normales Körpergewebe an, was zu Schmerzen und Schwellungen der Gelenke führt. In der Folge kann es zu Gelenkschäden kommen. Eine Rheumatoide Arthritis ist bei jedem anders ausgeprägt. Bei den meisten Personen entwickeln sich Gelenksymptome fortschreitend über mehrere Jahre. Bei anderen Patienten dagegen schreitet die RA rapide voran und bei wieder anderen Patienten tritt die RA nur für eine begrenzte Zeit auf und geht anschließend in eine Remissionsperiode über. RA ist im Allgemeinen eine chronische (Langzeit-), fortschreitende Krankheit. Das heißt, dass auch wenn Sie in Behandlung sind, unabhängig davon ob Sie noch Symptome aufweisen, die RA weiterhin Ihre Gelenke zerstören kann. Indem die richtige Behandlung für Sie gefunden wird, ist es möglich das Fortschreiten der Krankheit zu verlangsamen, was zu einer Reduzierung der Langzeit-Gelenkzerstörung beitragen kann ebenso wie zu einer Reduzierung von Schmerzen und Ermüdung und insgesamt zu einer Verbesserung Ihrer Lebensqualität.

ORENCIA wird zur Behandlung mäßiger bis schwerer aktiver Rheumatoider Arthritis eingesetzt, wenn Sie nicht genügend auf die Behandlung mit anderen krankheitsmodifizierenden Antirheumatika

oder mit einer anderen Gruppe von Arzneimitteln, den so genannten TNF-Blockern, ansprechen. Es wird in Kombination mit dem Wirkstoff Methotrexat angewendet.

ORENCIA kann in Kombination mit Methotrexat auch zur Behandlung der hochaktiven und fortschreitenden (progressiven) Rheumatoiden Arthritis ohne vorherige Methotrexat-Behandlung eingesetzt werden.

ORENCIA wird angewendet, um:

- die Schädigung Ihrer Gelenke zu verlangsamen
- Ihre körperliche Funktionsfähigkeit zu verbessern

Psoriasis-Arthritis

Die Psoriasis-Arthritis ist eine entzündliche Erkrankung der Gelenke, welche häufig mit einer Psoriasis einhergeht, einer entzündlichen Erkrankung der Haut. Falls Sie eine aktive Psoriasis-Arthritis haben, werden Sie zunächst andere Arzneimittel erhalten. Falls Sie nicht ausreichend auf diese Arzneimittel ansprechen, werden Sie ORENCIA verabreicht bekommen um:

- die Anzeichen und Symptome Ihrer Krankheit zu reduzieren
- die Schädigung Ihrer Knochen und Gelenke zu verlangsamen
- Ihre körperliche Funktionsfähigkeit und Ihre Fähigkeit an normalen täglichen Aktivitäten teilzunehmen zu verbessern

ORENCIA wird allein oder in Kombination mit Methotrexat angewendet zur Behandlung der Psoriasis-Arthritis.

2. Was sollten Sie vor der Anwendung von ORENCIA beachten?

ORENCIA darf nicht angewendet werden,

- **wenn Sie allergisch** gegen Abatacept oder einen der in Abschnitt 6 genannten sonstigen Bestandteile dieses Arzneimittels sind.
- **wenn Sie eine schwere oder unkontrollierte Infektion haben**, darf die Therapie mit ORENCIA nicht eingeleitet werden. Wenn Sie eine Infektion haben, besteht mit ORENCIA das mögliche Risiko von schweren Nebenwirkungen.

Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen

Bitte sprechen Sie mit Ihrem Arzt, Apotheker oder dem medizinischen Fachpersonal:

- **Wenn allergische Reaktionen auftreten**, wie zum Beispiel Engegefühl in der Brust, keuchender Atem, schweres Schwindelgefühl oder Benommenheit, Schwellungen oder Hautausschlag, **informieren Sie bitte unverzüglich Ihren Arzt.**
- **Wenn Sie irgendeine Art von Infektion haben**, einschließlich lang andauernder oder lokalisierter Infektionen, oder wenn Sie zu Infektionen neigen, oder **wenn Sie Anzeichen einer Infektion bemerken (z. B. Fieber, Unwohlsein, Zahnbeschwerden) sollten Sie Ihren Arzt informieren.** ORENCIA kann die Fähigkeit Ihres Körpers zur Bekämpfung von Infektionen einschränken. Aufgrund der Behandlung ist das Risiko, dass Sie sich eine Infektion zuziehen oder bereits bestehende Infektionen sich verschlimmern, erhöht.
- **Wenn Sie in der Vergangenheit Tuberkulose (Tbc) hatten** oder Symptome einer Tuberkulose haben (anhaltender Husten, Gewichtsverlust, Antriebslosigkeit, leichtes Fieber), **informieren Sie Ihren Arzt.** Bevor Sie ORENCIA anwenden, wird Sie Ihr Arzt auf Tuberkulose untersuchen oder einen Hauttest durchführen.
- **Wenn Sie an Virushepatitis leiden**, informieren Sie Ihren Arzt. Bevor Sie ORENCIA anwenden, wird Sie Ihr Arzt möglicherweise auf Hepatitis untersuchen.
- **Wenn Sie Krebs haben**, wird Ihr Arzt entscheiden, ob Sie dennoch ORENCIA anwenden können.
- **Wenn Sie kürzlich eine Impfung erhalten haben** oder eine Impfung geplant ist, **informieren Sie bitte Ihren Arzt.** Manche Impfstoffe sollen nicht angewendet werden, während Sie ORENCIA erhalten. **Bitte beraten Sie sich mit Ihrem Arzt, bevor Sie irgendwelche**

Impfungen erhalten. Bestimmte Impfungen können zu durch den Impfstoff ausgelösten Infektionen führen. Falls Sie während Ihrer Schwangerschaft mit ORENCIA behandelt wurden, könnte für Ihr Baby ein erhöhtes Risiko für derartige Infektionen bestehen. Dieses erhöhte Risiko besteht bis zu ungefähr 14 Wochen nach der letzten Dosis, die Sie während der Schwangerschaft erhielten. Es ist wichtig, dass Sie die Ärzte Ihres Kindes und anderes medizinisches Fachpersonal über Ihre Behandlung mit ORENCIA während der Schwangerschaft informieren, damit diese entscheiden können, wann Ihr Baby geimpft werden sollte.

Ihr Arzt wird eventuell auch Untersuchungen durchführen, um Ihre Blutwerte zu bestimmen.

Kinder und Jugendliche

ORENCIA Injektionslösung im Fertigpen wurde bei Kindern und Jugendlichen unter 18 Jahren nicht untersucht. Daher wird die Anwendung von ORENCIA Injektionslösung im Fertigpen für diese Patientengruppe nicht empfohlen.

ORENCIA Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung ist für Kinder ab 6 Jahren erhältlich.

ORENCIA Injektionslösung in einer Fertigspritze ist für Kinder ab 2 Jahren erhältlich.

Anwendung von ORENCIA zusammen mit anderen Arzneimitteln

Informieren Sie Ihren Arzt, wenn Sie andere Arzneimittel einnehmen / anwenden, kürzlich andere Arzneimittel eingenommen / angewendet haben oder beabsichtigen andere Arzneimittel einzunehmen / anzuwenden.

ORENCIA darf nicht zusammen mit anderen Biologika zur Behandlung der Rheumatoiden Arthritis angewendet werden, einschließlich TNF-Blockern wie Adalimumab, Etanercept und Infliximab. Es liegen nicht genügend Daten vor, um eine gleichzeitige Anwendung mit Anakinra und Rituximab zu empfehlen.

ORENCIA kann zusammen mit anderen Arzneimitteln angewendet werden, die üblicherweise zur Behandlung der Rheumatoiden Arthritis eingesetzt werden, wie Steroide oder Schmerzmittel einschließlich nichtsteroidaler entzündungshemmender Arzneimittel wie Ibuprofen oder Diclofenac.

Fragen Sie vor der Einnahme von anderen Arzneimitteln während der Anwendung von ORENCIA Ihren Arzt oder Apotheker um Rat.

Schwangerschaft und Stillzeit

Die Auswirkungen von ORENCIA während der Schwangerschaft sind nicht bekannt. Wenn Sie schwanger sind, sollten Sie ORENCIA nur anwenden, wenn Ihr Arzt dies ausdrücklich empfiehlt.

- wenn Sie eine Frau sind, die schwanger werden könnte, müssen Sie während der Anwendung von ORENCIA und bis zu 14 Wochen nach der letzten Dosis geeignete Empfängnisverhütungsmaßnahmen treffen. Ihr Arzt wird Sie über geeignete Methoden informieren.
- Sollten Sie während der Anwendung von ORENCIA schwanger werden, informieren Sie Ihren Arzt.

Falls Sie während Ihrer Schwangerschaft mit ORENCIA behandelt wurden, könnte für Ihr Baby ein erhöhtes Infektionsrisiko bestehen. Es ist wichtig, dass Sie die Ärzte Ihres Kindes und anderes medizinisches Fachpersonal über Ihre Behandlung mit ORENCIA während der Schwangerschaft informieren bevor Ihr Baby einen Impfstoff verabreicht bekommt (für weitere Informationen siehe Abschnitt zu Impfungen).

Es ist nicht bekannt, ob ORENCIA beim Menschen in die Muttermilch übergeht. Während der Behandlung mit ORENCIA und für bis zu 14 Wochen nach der letzten Dosis **dürfen Sie Ihr Kind nicht weiter stillen.**

Verkehrstüchtigkeit und Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Es ist nicht zu erwarten, dass ORENCIA Ihre Verkehrstüchtigkeit oder Ihre Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen beeinträchtigt. Wenn Sie sich jedoch müde oder unwohl fühlen, nachdem Sie ORENCIA erhalten haben, dürfen Sie nicht aktiv am Straßenverkehr teilnehmen oder Maschinen bedienen.

ORENCIA enthält Natrium

Dieses Arzneimittel enthält weniger als 1 mmol Natrium (23 mg) pro Dosis, d.h. es ist nahezu 'natriumfrei'.

3. Wie ist ORENCIA anzuwenden?

Wenden Sie dieses Arzneimittel immer genau nach Absprache mit Ihrem Arzt oder Apotheker an. Fragen Sie bei Ihrem Arzt oder Apotheker nach, wenn Sie sich nicht sicher sind.

ORENCIA Injektionslösung wird unter die Haut injiziert (subkutane Anwendung).

Empfohlene Dosis

Die empfohlene Dosis ORENCIA für Erwachsene mit Rheumatoider Arthritis oder Psoriasis-Arthritis beträgt 125 mg Abatacept, die einmal pro Woche verabreicht wird unabhängig vom Körpergewicht.

Ihr Arzt kann Ihre Behandlung mit ORENCIA mit oder ohne einer einmaligen Dosis des Pulvers zur Herstellung einer Infusionslösung beginnen (verabreicht über eine Vene, meist im Arm, über einen Zeitraum von 30 Minuten). Wird eine einmalige intravenöse Dosis zum Behandlungsbeginn gegeben, sollte die erste subkutane Injektion von ORENCIA innerhalb eines Tages auf die intravenöse Infusion folgen. Die weiteren subkutanen Injektionen mit 125 mg ORENCIA folgen dann in wöchentlichem Abstand.

ORENCIA kann von Patienten über 65 Jahren ohne Dosisänderung angewendet werden.

Falls Sie bereits mit intravenös verabreichtem ORENCIA behandelt werden und auf subkutan verabreichtes ORENCIA umgestellt werden, sollten Sie anstelle Ihrer nächsten intravenösen Infusion eine subkutane Injektion erhalten. Die weiteren subkutanen Injektionen mit ORENCIA folgen dann in wöchentlichem Abstand.

Ihr Arzt wird Sie hinsichtlich der Dauer der Behandlung und anderer Arzneimittel einschließlich eventueller anderer krankheitsmodifizierender Antirheumatika beraten, die Sie während der ORENCIA-Therapie weiterhin anwenden können.

Zu Beginn wird Ihnen Ihr Arzt oder das medizinische Fachpersonal ORENCIA injizieren. Jedoch werden Sie und Ihr Arzt möglicherweise entscheiden, dass Sie sich ORENCIA selbst injizieren können. In diesem Fall werden Sie eine Einweisung bekommen, wie Sie sich ORENCIA selbst injizieren können.

Sprechen Sie mit Ihrem Arzt wenn Sie Fragen zur Selbstinjektion haben. Detaillierte Anweisungen zur Vorbereitung und Anwendung von ORENCIA finden Sie am Ende dieser Packungsbeilage (siehe "Wichtige Hinweise zur Anwendung").

Wenn Sie eine größere Menge von ORENCIA angewendet haben, als Sie sollten

Wenn das passiert, kontaktieren Sie sofort Ihren Arzt, der Sie auf Anzeichen oder Symptome von Nebenwirkungen beobachten und diese Symptome gegebenenfalls behandeln wird.

Wenn Sie die Anwendung von ORENCIA vergessen haben

Halten Sie sich bei Ihrer nächsten Dosis an Ihren Behandlungsplan. Es ist sehr wichtig, dass Sie ORENCIA exakt so anwenden, wie es Ihnen Ihr Arzt verordnet hat. Wenn Sie innerhalb von 3 Tagen nachdem Sie Ihre Dosis anwenden sollten feststellen, dass Sie diese vergessen haben, holen Sie die Anwendung umgehend nach. Ist es bereits mehr als drei Tage her, dass Sie ihre Dosis vergessen haben, fragen Sie ihren Arzt wann Sie Ihre nächste Dosis anwenden sollen.

Wenn Sie die Anwendung von ORENCIA abbrechen

Die Entscheidung, die Anwendung von ORENCIA abzubrechen, sollten Sie unbedingt mit Ihrem Arzt besprechen.

Wenn Sie weitere Fragen zur Anwendung dieses Arzneimittels haben, **wenden Sie sich an Ihren Arzt, Apotheker oder das medizinische Fachpersonal.**

4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?

Wie alle Arzneimittel kann auch dieses Arzneimittel Nebenwirkungen haben, die aber nicht bei jedem auftreten müssen. Die häufigsten Nebenwirkungen von ORENCIA sind, wie unten aufgeführt, Infektionen der oberen Atemwege (einschließlich Infektionen der Nase und des Rachens), Kopfschmerzen und Übelkeit. ORENCIA kann zu schwerwiegenden Nebenwirkungen führen, die möglicherweise behandelt werden müssen.

Zu den möglichen schwerwiegenden Nebenwirkungen zählen, wie unten aufgeführt, schwerwiegende Infektionen, Malignome (Krebs) und allergische Reaktionen.

Wenn Sie eine der folgenden Nebenwirkungen bei sich feststellen, **informieren Sie bitte unverzüglich Ihren Arzt:**

- starker Hautausschlag, Nesselausschlag oder andere Anzeichen einer allergischen Reaktion
- Schwellungen an Gesicht, Händen oder Füßen
- Atem- oder Schluckbeschwerden
- Fieber, andauernder Husten, Gewichtsverlust, Antriebslosigkeit

Wenn Sie eine der folgenden Nebenwirkungen bei sich feststellen, **informieren Sie bitte so bald wie möglich Ihren Arzt:**

- Unwohlsein, Zahnbeschwerden, Brennen beim Wasserlassen, schmerzhafter Hautausschlag, schmerzhaftes Blasen auf der Haut, Husten

Die oben beschriebenen Symptome können Anzeichen für die unten aufgeführten Nebenwirkungen sein, welche alle in Erwachsenenstudien mit ORENCIA beobachtet wurden:

Auflistung der Nebenwirkungen:

Sehr häufig (kann mehr als 1 von 10 Behandelten betreffen):

- Infektionen der oberen Atemwege (einschließlich Infektionen der Nase, des Rachens und der Nebenhöhlen)

Häufig (kann bis zu 1 von 10 Behandelte betreffen):

- Infektionen der Lunge, Harnwegsinfekte, schmerzhaftes Blasen auf der Haut (Herpes), Grippe
- Kopfschmerzen, Benommenheit
- Bluthochdruck
- Husten
- Bauchschmerzen, Durchfall, Übelkeit, Magenverstimmung, Mundgeschwüre, Erbrechen
- Hautausschlag
- Müdigkeit, Schwächegefühl, Reaktionen an der Einstichstelle
- erhöhte Leberwerte

Gelegentlich (kann bis zu 1 von 100 Behandelte betreffen):

- Zahninfektion, Pilzinfektion der Nägel, Infektion in den Muskeln, Blutvergiftung, Ansammlung von Eiter unter der Haut, Niereninfektion, Infektion des Ohrs
- geringe Anzahl an weißen Blutkörperchen
- Hautkrebs, Hautwarzen
- geringe Anzahl an Blutplättchen
- allergische Reaktionen
- Depressionen, Angstgefühl, Schlafstörungen
- Migräne
- Taubheitsgefühl
- trockene Augen, reduziertes Sehvermögen
- Augenentzündung
- Herzklopfen, Herzrasen, verlangsamter Herzschlag
- niedriger Blutdruck, Hitzewallungen, Entzündung der Blutgefäße, Erröten (Flushing)
- Atembeschwerden, pfeifender Atem, Kurzatmigkeit, akute Verschlechterung einer Lungenerkrankung welche als chronisch obstruktive Lungenerkrankung (englisch chronic obstructive pulmonary disease, Abkürzung: COPD) bezeichnet wird
- Engegefühl des Halses
- Schnupfen
- erhöhte Neigung zu Blutergüssen, trockene Haut, Schuppenflechte, Hautrötungen, übermäßiges Schwitzen, Akne
- Haarausfall, Jucken, Nesselausschlag
- Gelenkschmerzen
- Gliederschmerzen
- Ausbleiben der Monatsblutung, übermäßige Monatsblutung
- grippeähnliche Beschwerden, Gewichtszunahme

Selten (kann bis zu 1 von 1.000 Behandelten betreffen):

- Tuberkulose
- Entzündung der Gebärmutter, des Eileiters und/oder der Eierstöcke
- Infektion des Magen-Darm-Traktes
- Blutkrebs, Lungenkrebs

Meldung von Nebenwirkungen

Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt, Apotheker oder das medizinische Fachpersonal. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Sie können Nebenwirkungen auch direkt über das in [Anhang V](#) aufgeführte nationale Meldesystem anzeigen. Indem Sie Nebenwirkungen melden, können Sie dazu beitragen, dass mehr Informationen über die Sicherheit dieses Arzneimittels zur Verfügung gestellt werden können.

5. Wie ist ORENCIA aufzubewahren?

Bewahren Sie dieses Arzneimittel für Kinder unzugänglich auf.

Sie dürfen dieses Arzneimittel nach dem auf dem Etikett und dem Umkarton angegebenen Verfalldatum nicht mehr verwenden. Das Verfalldatum bezieht sich auf den letzten Tag des angegebenen Monats.

Im Kühlschrank lagern (2 °C bis 8 °C). Nicht einfrieren.

In der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

Die Lösung darf nicht verwendet werden, wenn sie trüb oder verfärbt ist oder größere Partikel enthält. Die Lösung muss klar bis blassgelb sein.

Entsorgen Sie Arzneimittel nicht im Abwasser oder Haushaltsabfall. Fragen Sie Ihren Apotheker, wie das Arzneimittel zu entsorgen ist, wenn Sie es nicht mehr verwenden. Sie tragen damit zum Schutz der Umwelt bei.

6. Inhalt der Packung und weitere Informationen?

Was ORENCIA enthält

- Der Wirkstoff ist Abatacept.
- Jeder Fertipen enthält 125 mg Abatacept in einem ml.
- Die sonstigen Bestandteile sind Sucrose, Poloxamer 188, Natriumdihydrogenphosphat 1 H₂O, Dinatriumhydrogenphosphat und Wasser für Injektionszwecke (siehe Abschnitt 2 "ORENCIA enthält Natrium").

Wie ORENCIA aussieht und Inhalt der Packung

ORENCIA Injektionslösung ist eine klare, farblose bis blassgelbe Lösung, welche in einem Fertipen zur Verfügung gestellt wird, der ClickJect genannt wird.

ORENCIA ist in folgenden Packungsgrößen erhältlich:

- Packung mit 4 Fertipens und Mehrfachpackung mit 12 Fertipens (3 Packungen mit je 4 Fertipens).

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

Pharmazeutischer Unternehmer

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

Hersteller

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

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

Diese Packungsbeilage wurde zuletzt überarbeitet im

Weitere Informationsquellen

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur <http://www.ema.europa.eu> verfügbar.

Wichtige Hinweise zur Anwendung. Lesen Sie sie sorgfältig durch.

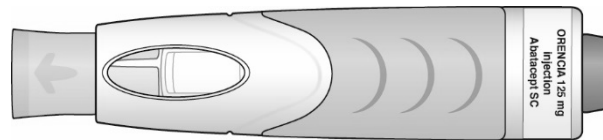
GEBRAUCHSANLEITUNG

ORENCIA (Abatacept)

ClickJect Fertigpen

125 mg, Injektionslösung

zur subkutanen Anwendung



Lesen Sie diese Anweisungen vor der Anwendung des ClickJect Fertigpens sorgfältig durch.

Vor der ersten Anwendung des ClickJect Pens sollten Sie sichergehen, dass Ihnen Ihr medizinisches Fachpersonal zeigt, wie Sie den Pen korrekt anwenden.

Lagern Sie den Fertigpen bis zur Anwendung im Kühlschrank. **NICHT EINFRIEREN.**

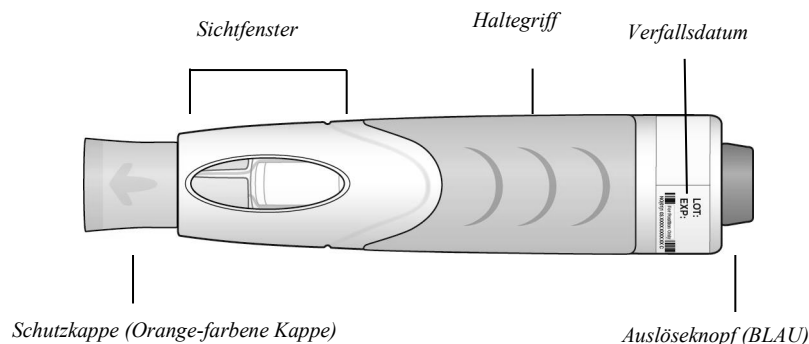
Falls Sie Fragen zu diesem Arzneimittel haben, lesen Sie bitte die Packungsbeilage.

BEVOR SIE BEGINNEN

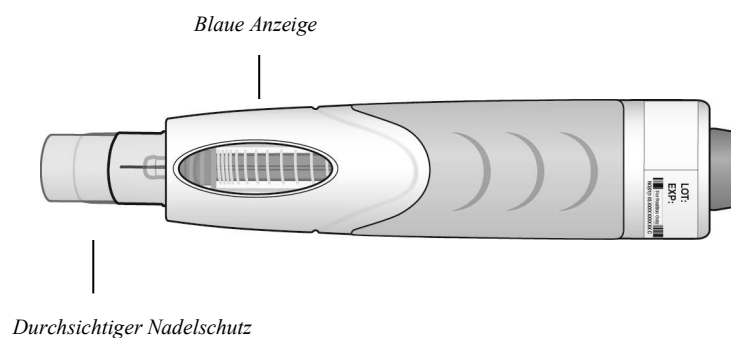
Machen Sie sich mit dem ClickJect Fertigpen vertraut

- Der Pen injiziert das Arzneimittel automatisch. Der durchsichtige Nadelschutz schiebt sich über die Nadel, sobald die Injektion beendet ist und der Pen von der Haut genommen wird.
- **Entfernen Sie die orang-farbene Schutzkappe NICHT, bevor Sie bereit sind für die Injektion.**

Vor Gebrauch



Nach Gebrauch



Stellen Sie für die Injektion die folgenden Gegenstände auf einer sauberen und ebenen Fläche bereit

(nur der ClickJect Fertigpen befindet sich in der Packung):

- Alkoholtupfer

- Pflaster
- Wattebausch oder Mull
- ClickJect Fertipen
- Spritzenbehälter

Fahren Sie mit Schritt 1 fort

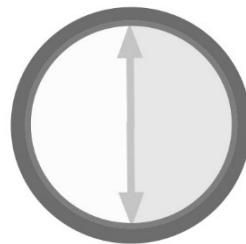
1. VORBEREITUNG DES CLICKJECT FERTIGPENS

Lassen Sie den ClickJect Fertipen erwärmen.

Nehmen Sie einen Pen aus dem Kühlschrank und lassen Sie ihn **30 Minuten** bei Raumtemperatur (etwa 25 °C) erwärmen.

Entfernen Sie **NICHT** die orange-farbene Schutzkappe des Pens während dieser Erwärmungsphase.

Warten Sie

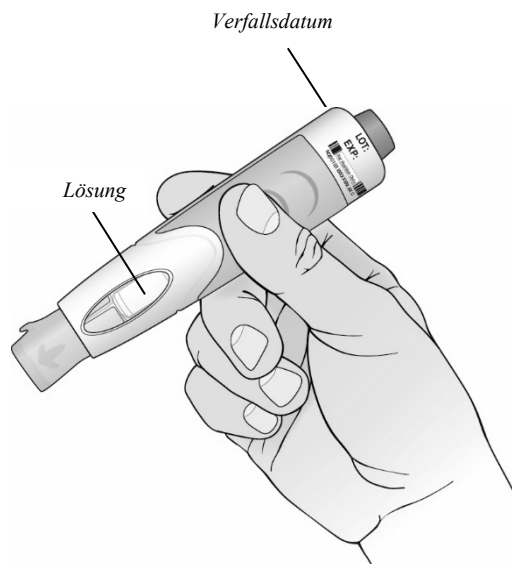


30 Minuten

Waschen Sie sich vor der Injektion gründlich Ihre Hände mit Seife und Wasser.

Kontrollieren Sie den ClickJect Fertipen:

- **Überprüfen Sie das Verfallsdatum** auf dem Etikett. Verwenden Sie ihn **NICHT** mehr nach dem Verfallsdatum.
- **Kontrollieren Sie den Pen auf Beschädigungen.** Benutzen Sie ihn **NICHT**, wenn er beschädigt oder defekt ist.
- **Überprüfen Sie die Lösung** durch das Sichtfenster. Sie sollte klar bis blassgelb sein. Es ist möglich, dass Sie eine kleine Luftblase sehen. Diese muss nicht entfernt werden. Injizieren Sie die Lösung **NICHT**, wenn sie trüb oder verfärbt ist oder sichtbare Partikel enthält.



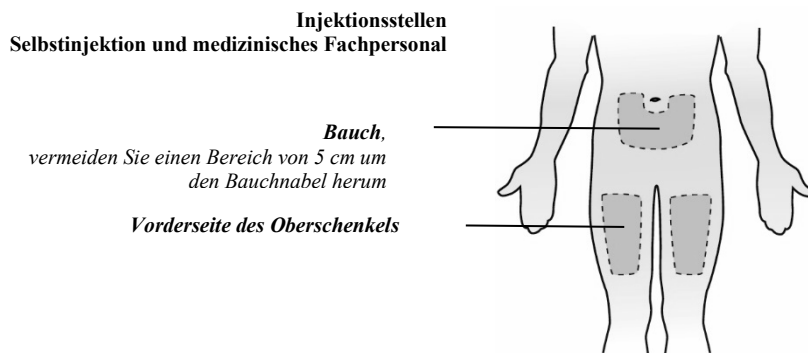
Fahren Sie mit Schritt 2 fort

2. VORBEREITUNG FÜR DIE INJEKTION

Wählen Sie eine geeignete Injektionsstelle entweder am **Bauch** oder an der Vorderseite des **Oberschenkels**.

Sie können jede Woche die gleiche Körperregion benutzen, aber wählen Sie jeweils eine andere Injektionsstelle aus.

Spritzen Sie **NICHT** an Stellen, an denen die Haut empfindlich, aufgekratzt, rot, schuppig oder hart ist. Vermeiden Sie Stellen mit Narben oder Dehnungsstreifen.

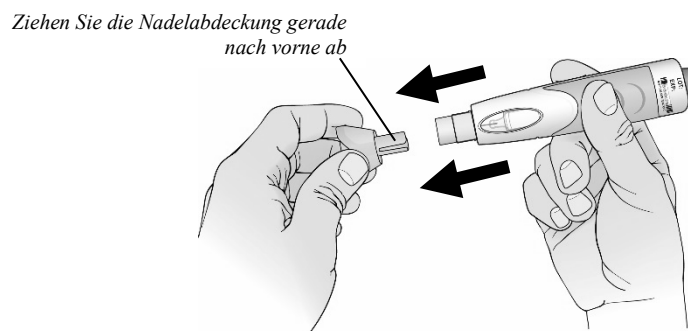


Reinigen Sie behutsam die Injektionsstelle mit einem Alkoholtupfer und lassen Sie ihre Haut trocknen.

Ziehen Sie die orange-farbene Schutzkappe GEREADE NACH VORNE ab

- Drehen Sie die Schutzkappe **NICHT**
- Setzen Sie die Kappe **NICHT** wieder auf den Pen.
Sie können die Kappe nach der Injektion in Ihren Hausmüll werfen.
- Benutzen Sie den Pen **NICHT** mehr, wenn er hinunter gefallen ist, nachdem die Kappe entfernt wurde.

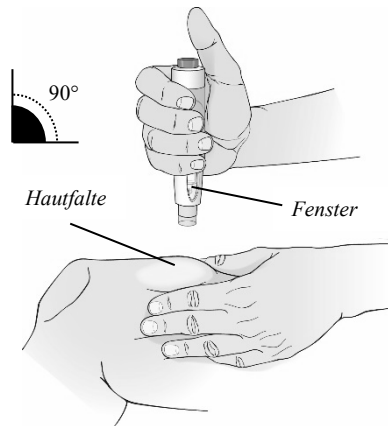
Es ist normal, wenn Sie einen Flüssigkeitstropfen sehen, der aus der Nadel austritt.



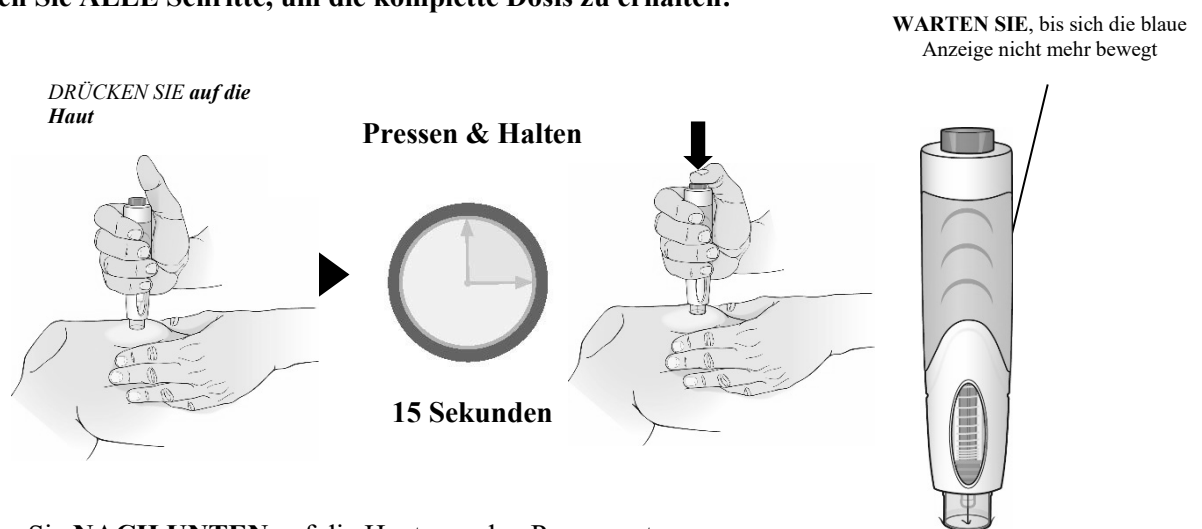
Fahren Sie mit Schritt 3 fort

3. VERABREICHEN DER INJEKTION

Positionieren Sie den Pen so, dass Sie das **Sichtfenster** sehen können und der Pen im Winkel von 90° zur Hautoberfläche steht. **Drücken Sie** mit Ihrer anderen Hand die gereinigte Haut vorsichtig zusammen.



Beenden Sie ALLE Schritte, um die komplette Dosis zu erhalten:



Drücken Sie **NACH UNTEN** auf die Haut, um den Pen zu entsperren.

Drücken Sie den blauen Auslöseknopf, HALTEN Sie den Pen 15 Sekunden nach unten gedrückt UND schauen Sie auf das Sichtfenster.

- Sie werden ein Klicken hören, wenn die Injektion beginnt.
- Um die komplette Dosis zu erhalten, halten Sie den Fertigpen 15 Sekunden lang in dieser Position UND warten Sie, bis sich die blaue Anzeige im Fenster nicht mehr bewegt.

Heben Sie den ClickJeet Fertigpen gerade nach oben von der Haut. Nach dem Entfernen schiebt sich der durchsichtige Nadelschutz über die Kanüle. Lassen Sie die Hautfalte los.

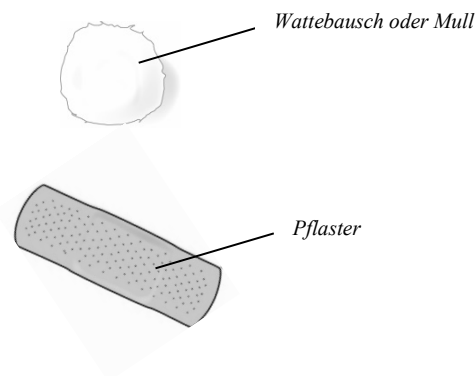
Fahren Sie mit Schritt 4 fort

4. NACH DER INJEKTION

Versorgung der Injektionsstelle:

- Die Injektionsstelle könnte leicht bluten. Sie können einen Wattebausch oder Mull sanft auf die Injektionsstelle drücken.

- Reiben Sie **NICHT** über die Injektionsstelle.
- Bei Bedarf können Sie auf die Injektionsstelle ein kleines Pflaster kleben.



Entsorgen Sie den benutzten ClickJect Fertigpen sofort nach der Anwendung in einem Spritzenbehälter. Falls Sie Fragen dazu haben sollten, fragen Sie Ihren Apotheker.

- Setzen Sie die orange-farbene Schutzkappe **NICHT** wieder auf den benutzten Pen.

Siehe Packungsbeilage für weitere Entsorgungsinformationen.

Falls Sie Ihre Injektion von einer anderen Person erhalten, muss auch diese Person vorsichtig mit dem Pen umgehen, um unbeabsichtigte Nadelstichverletzungen und mögliche Infektionen zu verhindern.

Bewahren Sie Ihren Pen und den Spritzenbehälter stets außerhalb der Reichweite von Kindern auf.

Dokumentieren Sie Datum, Uhrzeit und Injektionsstelle.