

**VIÐAUKI I**  
**SAMANTEKT Á EIGINLEIKUM LYFS**

## 1. HEITI LYFS

ORENCIA 250 mg stofn fyrir innrennslisþykkni, lausn

## 2. INNIHALDSLÝSING

Hvert hettuglas inniheldur 250 mg af abatacepti.  
Eftir blöndun inniheldur hver ml 25 mg af abatacepti.

Abatacept er samrunaprótein framleitt með DNA raðbrigða erfðatækni (recombinant) með frumum úr eggjastokkum úr kínverskum hömstrum.

### Hjálparefni með þekkta verkun

natríum: 0,375 mmól (8,625 mg) í hverju hettuglasi

Sjá lista yfir öll hjálparefni í kafla 6.1.

## 3. LYFJAFORM

Stofn fyrir innrennslisþykkni, lausn.

Innrennslisstofninn er hvítur til beinhvítur massi í heilu lagi eða í molum.

## 4. KLÍNÍSKAR UPPLÝSINGAR

### 4.1 Ábendingar

#### Iktsýki

ORENCIA, ásamt metótrexati, er ætlað til meðferðar við:

- í meðallagi alvarlegri til alvarlegri, virkri iktsýki hjá fullorðnum sjúklingum sem ekki hafa svarað nægilega fyrri meðferð með einu eða fleiri sjúkdómstemprandi gigtarlyfjum (DMARD), þar á meðal metótrexati (MTX) eða tumour necrosis factor (TNF)-alfa hemli.
- mjög virkum og ágengum sjúkdómi hjá fullorðnum sjúklingum með iktsýki sem hafa ekki fengið metótrexat áður.

Sýnt hefur verið fram á að dregið hefur úr versnun liðskemmda og líkamleg færni hefur aukist við samsetta meðferð með abatacepti og metótrexati.

#### Sóraliðagigt

ORENCIA, eitt sér eða í samsettri meðferð með metótrexati, er ætlað til meðferðar við virkri sóraliðagigt (PsA) hjá fullorðnum sjúklingum þegar svörun við fyrri meðferð með sjúkdómstemprandi gigtarlyfi (DMARD), þ.m.t. metótrexati, hefur verið ófullnægjandi og sem þurfa ekki almenna lyfjameðferð (systemic therapy) til viðbótarmeðferðar við meinsemd í húð vegna sóra.

#### Sjálfvakin fjölliðagigt hjá börnum

Samsett meðferð með ORENCIA og metótrexati er ætluð við meðalalvarlegri og alvarlegri, virkri sjálfvakinni fjölliðagigt hjá börnum 6 ára og eldri þegar svörun hefur ekki verið fullnægjandi eða þau haft óþol fyrir fyrri meðferð með sjúkdómstemprandi gigtarlyfjum (DMARD).

ORENCIA má gefa sem einlyfjameðferð ef óþol er fyrir metótrexati eða þegar meðferð með metótrexati hentar ekki.

## 4.2 Skammtar og lyfjagjöf

Sérfræðingar með reynslu af greiningu og meðferð iktsýki eða sjálfvakinnar fjölliðagigtar hjá börnum eiga að hefja meðferðina og hafa umsjón með henni.

Ef svörun við abatacepti næst ekki innan 6 mánaða, skal endurskoða áframhaldandi meðferð (sjá kafla 5.1).

### Skammtar

#### *Iktsýki*

#### *Fullorðnir*

Lyfið á að gefa með innrennsli í bláæð á 30 mínútum, í þeim skammti sem tiltekinn er í töflu 1. Í framhaldi af fyrstu lyfjagjöfnni, á að gefa ORENCIA 2 og 4 vikum eftir fyrsta innrennslið, síðan á 4 vikna fresti.

**Tafla 1: ORENCIA skammtar<sup>a</sup>**

Líkamsþyngd sjúklings	Skammtur	Fjöldi hettuglasa <sup>b</sup>
< 60 kg	500 mg	2
≥ 60 kg til ≤ 100 kg	750 mg	3
> 100 kg	1.000 mg	4

<sup>a</sup> Nálægt 10 mg/kg.

<sup>b</sup> Hvert hettuglas inniheldur 250 mg af abatacepti til lyfjagjafar.

Ekki er þörf á skammtabreytingum við notkun ásamt öðrum sjúkdómstemplandi gigtarlyfjum (DMARDs), barksterum, salícýlötum, bólgueyðandi gigtarlyfjum (NSAIDs) eða verkjalyfjum.

#### *Sóraliðagigt*

#### *Fullorðnir*

Lyfið á að gefa með innrennsli í bláæð á 30 mínútum í þeim skammti sem tiltekinn er í töflu 1. Í framhaldi af fyrstu lyfjagjöfnni, á að gefa ORENCIA 2 og 4 vikum eftir fyrsta innrennslið, síðan á 4 vikna fresti.

#### *Börn*

#### *Sjálfvakinn fjölliðagigt hjá börnum*

Ráðlagður skammtur af ORENCIA fyrir sjúklinga 6 til 17 ára með sjálfvakta barnafjölliðagigt sem eru minna en 75 kg er 10 mg/kg reiknað út frá líkamsþyngd sjúklings við hverja lyfjagjöf. Skammtar fyrir börn sem eru 75 kg eða meira fylgja skammtaáætlun ORENCIA fyrir fullorðna og hámarksskammtur á ekki að vera stærri en 1.000 mg. ORENCIA á að gefa með 30 mínútna innrennsli í bláæð. Í framhaldi af fyrstu lyfjagjöfnni á að gefa ORENCIA 2 og 4 vikum eftir fyrsta innrennslið og síðan á 4 vikna fresti.

Ekki hafa verið gerðar rannsóknir á öryggi og verkun ORENCIA með gjöf í bláæð hjá börnum yngri en 6 ára, því er notkun hjá börnum yngri en sex ára ekki ráðlögð.

ORENCIA stungulyf, lausn í áfylltri sprautu fyrir gjöf undir húð er fánlegt fyrir börn 2 ára og eldri til meðferðar við sjálfvakinni barnafjölliðagigt (sjá samantekt á eiginleikum ORENCIA stungulyfi, lausn í áfylltri sprautu).

## Sérstakir sjúklingahópar

### *Aldraðir sjúklingar*

Ekki er þörf á að breyta skömmtum (sjá kafla 4.4).

### *Skert nýrna- og lifrarstarfsemi*

ORENCIA hefur ekki verið rannsakað hjá þessum sjúklingahópum. Ekki er hægt að gefa ráðleggingar um skammta.

## Lyfjagjöf

Til notkunar í bláæð.

Gefa á alla fullþynntu ORENCIA lausnina á 30 mínútum og nota innrennslisfæri með síu sem er sæfð, veldur ekki hækkun líkamshita og er með lítilli próteinbindingu (gatastærð 0,2 til 1,2 µm). Sjá leiðbeiningar í kafla 6.6 um blöndun og þynningu lyfsins fyrir gjöf.

## **4.3 Frábendingar**

Ofnæmi fyrir virka efninu eða einhverju hjálparefnanna sem talin eru upp í kafla 6.1.

Alvarlegar og óbeislaðar sýkingar t.d. blóðsýking og tækifærissýkingar (sjá kafla 4.4).

## **4.4 Sérstök varnaðarorð og varúðarreglur við notkun**

### Samsett meðferð með TNF-hemlum

Takmörkuð reynsla er af notkun abatacepts ásamt TNF-hemlum (sjá kafla 5.1). Í klínískum samanburðarránsóknum með lyfleysu, fengu sjúklingar sem fengu TNF-hemla og lyfleysu fleiri sýkingar bæði í heild og alvarlegar sýkingar (sjá kafla 4.5) í samanburði við sjúklinga sem fengu TNF-hemla ásamt abatacepti. Ekki er mælt með samtímis notkun abatacepts og TNF-hemla.

Við breytingu á lyfjameðferð með TNF-hemli yfir í ORENCIA meðferð, skal hafa eftirlit með sjúklingum með tilliti til sýkingareinkenna (sjá kafla 5.1, rannsókn VII).

### Ofnæmisviðbrögð

Í sjaldgæfum tilvikum hefur verið greint frá ofnæmisviðbrögðum við notkun abatacepts í klínískum rannsóknum, þar sem ekki var tilskilið að sjúklingar hefðu fengið forvarnarmeðferð til að koma í veg fyrir ofnæmisviðbrögð (sjá kafla 4.8). Bráðaofnæmi eða bráðaofnæmislík viðbrögð sem geta verið lífshættuleg geta komið fyrir eftir fyrsta innrennsli. Eftir markaðssetningu var greint frá banvænu bráðaofnæmi eftir fyrsta innrennsli ORENCIA. Ef upp koma alvarleg ofnæmis- eða bráðaofnæmisviðbrögð, á tafarlaust að stöðva ORENCIA meðferð í bláæð eða undir húð og hefja viðeigandi meðferð og hætta notkun ORENCIA alfarið.

### Áhrif á ónæmiskerfið

Lyf sem hafa áhrif á ónæmiskerfið, þar með talið ORENCIA, geta haft áhrif á ónæmisvarnir gegn sýkingum og illkynja sjúkdómum, og haft áhrif á svörun við ónæmisaðgerðum.

Ef ORENCIA er gefið samhliða ónæmisbælandi eða ónæmistemprandi líftæknilyfjum, geta áhrif abatacepts á ónæmiskerfið aukist (sjá kafla 4.5).

### *Sýkingar*

Greint hefur verið frá alvarlegum sýkingum í tengslum við notkun abatacepts m.a. blóðsýkingu og lungnabólgu (sjá kafla 4.8). Sumar þessara sýkinga hafa verið banvænar. Margar þessara alvarlegu sýkinga hafa komið fram hjá sjúklingum sem einnig eru á ónæmisbælandi meðferð sem getur ásamt

undirliggjandi sjúkdómi gert þá enn móttækilegri fyrir sýkingum. Ekki skal hefja meðferð með ORENCIA hjá sjúklingum sem eru með virkar sýkingar, fyrr en tekist hefur að komast fyrir þær. Læknar eiga að gæta varúðar þegar þeir íhuga notkun ORENCIA hjá sjúklingum sem hafa sögu um endurteknar sýkingar eða eru með undirliggjandi sjúkdóm sem eykur hættu á sýkingum. Fylgjast þarf náið með sjúklingum sem fá nýja sýkingu meðan á ORENCIA meðferð stendur. Ef sjúklingur fær alvarlega sýkingu skal hætta meðferð með ORENCIA.

Í klínískum lykilsamanburðarrannsóknum með lyfleysu kom ekki fram aukin tíðni berkla, samt sem áður var skimað fyrir berklum hjá öllum sjúklingum sem fengu ORENCIA. Öryggi ORENCIA hjá þeim sem eru með dulda berkla er ekki þekkt. Greint hefur verið frá berklum hjá sjúklingum sem fá ORENCIA (sjá kafla 4.8). Áður en meðferð með ORENCIA er hafin á að skima fyrir duldum berklum hjá sjúklingum. Einnig skal taka tillit til fyrirliggjandi meðferðarleiðbeininga.

Meðferð við gigt hefur verið tengd endurvirkjun á lifrabólgu B. Þess vegna skal í samræmi við birtar leiðbeiningar skima fyrir lifrabólgu af völdum veiru áður en meðferð með ORENCIA hefst.

Ónæmisbælandi meðferð eins og ORENCIA getur tengst ágengri fjölhreiðra innlyksuheilabólgu (progressive multifocal leukoencephalopathy). Ef taugaeinkenni, sem benda til ágengrar fjölhreiðra innlyksuheilabólgu, koma fram meðan á meðferð með ORENCIA stendur skal hætta meðferð með ORENCIA og hefja viðeigandi rannsóknir til sjúkdómsgreiningar.

#### *Illkynja sjúkdómar*

Í klínískum samanburðarrannsóknum með lyfleysu, var tíðni illkynja sjúkdóma hjá sjúklingum í abatacepthópnum 1,2% og 0,9% í lyfleysuhópnum (sjá kafla 4.8). Sjúklingar með þekktan illkynja sjúkdóm voru ekki teknir inn í þessar rannsóknir. Í krabbameinsrannsóknum á músum kom fram aukin tíðni eitla- og mjólkurkirtilsæxla. Klínískt mikilvægi þessara niðurstaðna er ekki þekkt (sjá kafla 5.3). Hugsanlegur þáttur abatacepts í þróun illkynja sjúkdóma, þar með talið eitlaæxla, er ekki þekktur. Greint hefur verið frá húðkrabbameini sem ekki er sortuæxli hjá sjúklingum sem fá ORENCIA (sjá kafla 4.8). Regluleg húðskoðun er ráðlögð hjá öllum sjúklingum, einkum þeim sem eru með áhættuþætti húðkrabbameins.

#### *Bólusetningar*

Sjúklingar á meðferð með ORENCIA mega fá bólusetningu samtímis, ekki þó með lifandi bóluefni. Ekki má gefa lifandi bóluefni meðan á meðferð með abatacepti stendur og ekki innan þriggja mánaða eftir að henni lýkur. Lyf sem áhrif hafa á ónæmiskerfið, þ.m.t. abatacept, geta dregið úr verkun sumra ónæmisaðgerða.

Áður en meðferð með ORENCIA hefst er ráðlagt að tryggja að bólusetningar hjá börnum með liðagigt hafi verið framkvæmdar samkvæmt gildandi leiðbeiningum um ónæmisaðgerðir (sjá kafla 4.5).

#### Aldraðir sjúklingar

Alls 404 sjúklingar 65 ára og eldri, þar með taldir 67 sjúklingar 75 ára og eldri, fengu abatacept í klínískri samanburðarrannsókn með lyfleysu. Svipuð virkni kom fram hjá þessum sjúklingum og hjá yngri sjúklingum. Tíðni alvarlegra sýkinga og illkynja sjúkdóma hjá sjúklingum sem fengu abatacept samanborið við þá sem fengu lyfleysu var hærri hjá sjúklingum sem voru 65 ára og eldri en hjá þeim sem voru yngri en 65 ára. Vegna hærri tíðni sýkinga og illkynja sjúkdóma hjá öldruðum almennt, skal gæta varúðar við meðhöndlun aldraðra (sjá kafla 4.8).

#### Sjálfsnæmi

Fræðilega séð er það áhyggjuefni að meðferð með abatacepti geti hugsanlega aukið hættu á sjálfsnæmi hjá fullorðnum og börnum, t.d. versnun MS-sjúkdóms. Í samanburðarrannsóknum með lyfleysu leiddi meðferð með abatacepti ekki til aukinnar myndunar sjálfsmótefna, svo sem kjarnamótefna (anti nuclear antibodies, ANA) og and-tvístrengja DNA (dsDNA) mótefna í samanburði við lyfleysumeðferð (sjá kafla 4.8 og 5.3).

## Blóðsykursmælingar

Lyf sem notuð eru til inndælingar og innihalda maltósa geta haft áhrif á niðurstöður blóðsykursmælinga með mælum sem krefjast strimla, með glúkósa dehydrógenasa pýrrólóquinólínequinóni (GDH-PQQ). Blóðsykursmælar sem byggja á GDH-PQQ geta numið maltósa innihald ORENCIA, sem leiðir til falskrar hækkunar á blóðsykursgildum þann dag sem sjúklingurinn fær innrennslið. Ráðleggja skal þeim sjúklingum sem eru á ORENCIA meðferð og þurfa á eftirliti með blóðsykri að halda að íhuga aðferðir sem nema ekki maltósa, eins og þær sem byggja á glúkósa dehydrógenasa nikótín adenín tvínúkleótíði (GDH-NAD), glúkósa oxídasa eða hexokínasa prófunaraðferð.

## Sjúklingar á natríumskertu mataræði.

Lyfið inniheldur 34,5 mg af natríum í hverjum hámarksskammti sem er 4 hettuglös (8,625 mg natríum í hverju hettuglasi) sem jafngildir 1,7% af daglegri hámarksinntöku natríums sem er 2 g fyrir fullorðna samkvæmt ráðleggingum Alþjóðaheilbrigðismálastofnunarinnar (WHO).

## Rekjanleiki

Til þess að bæta rekjanleika líffræðilegra lyfja skal heiti og lotunúmer lyfsins sem gefið er vera skráð með skýrum hætti.

## **4.5 Milliverkanir við önnur lyf og aðrar milliverkanir**

### Samsett meðferð með TNF-hemlum

Takmörkuð reynsla er af notkun abatacepts ásamt TNF-hemlum (sjá kafla 5.1). Þó að TNF-hemlar hefðu ekki áhrif á úthreinsun abatacepts í samanburðarrannsóknum með lyfleysu, fengu sjúklingar sem meðhöndlaðir voru með abatacepti ásamt TNF-hemlum fleiri sýkingar og fleiri alvarlegar sýkingar en þeir sjúklingar sem eingöngu voru meðhöndlaðir með TNF-hemlum. Þess vegna er ekki mælt með samhliða meðferð með abatacepti og TNF-hemlum.

### Samsett meðferð með öðrum lyfjum

Þýðisgreining á lyfjahvörfum sýndi engin áhrif metótrexats, bólgueyðandi gigtarlyfja (NSAIDs) og barkstera á úthreinsun abatacepts (sjá kafla 5.2).

Engin meiriháttar vandamál varðandi öryggi komu upp þegar abatacept var notað ásamt súlfasalazíni, hýdroxýklórókíni eða leflúnómíði.

### Notkun ásamt öðrum lyfjum sem verka á ónæmiskerfið og samhliða bólusetningum

Gjöf abatacepts samhliða ónæmisbælandi eða ónæmistemprandi líftæknilyfjum, gæti aukið áhrif abatacepts á ónæmiskerfið. Ekki eru fyrirbyggjandi nægileg gögn til að hægt sé að meta öryggi og verkun meðferðar með abatacepti ásamt anakinra eða rituximabi (sjá kafla 4.4).

### *Bólusetningar*

Ekki má gefa lifandi bóluefni meðan á meðferð með abatacepti stendur eða innan þriggja mánaða eftir að henni lýkur. Engin gögn eru fyrirbyggjandi um að einstaklingar sem fengið hafa lifandi bóluefni hafi smitað sjúklinga sem nota abatacept (secondary transmission). Lyf sem áhrif hafa á ónæmiskerfið, þ.m.t. abatacept, geta dregið úr verkun sumra ónæmisáðgerða (sjá kafla 4.4 og 4.6).

Könnunarrannsóknir sem gerðar voru til þess að meta áhrif abatacepts á mótefnasvörun bólusetningar hjá heilbrigðum einstaklingum sem og mótefnasvörun eftir bólusetningu gegn influensu og pneumókokkum hjá sjúklingum með iktsýki benda til að abatacept geti dregið úr áhrifum ónæmissvörunar en hamlar þó ekki að ráði klínískt marktækri eða jákvæðri ónæmissvörun.

Abatacept var metið í opinni rannsókn hjá sjúklingum með iktsýki sem fengu 23-gilt bóluefni gegn pneumókokkum. Eftir bólusetningu gegn pneumókokkum mynduðu 62 af 112 sjúklingum nægjanlega ónæmissvörun með a.m.k. 2-faldri aukningu mótefna gegn pneumókokkafjölsykru-bóluefni.

Abatacept var einnig metið í opinni rannsókn hjá sjúklingum með iktsýki sem fengu árstíðabundið þrígilt influensubóluefni. Eftir influensubólusetninguna mynduðu 73 af 119 sjúklingum sem fengu abatacept og voru án verndandi mótefna í upphafi rannsóknar nægjanlega ónæmissvörun með a.m.k. 4-faldri aukningu mótefna gegn þrígildu influensubóluefni

#### **4.6 Frjósemi, meðganga og brjóstgjöf**

##### Meðganga og konur á barneignaraldri

Fullnægjandi upplýsingar eru ekki fyrirleggjandi varðandi notkun abatacepts á meðgöngu. Engin óæskileg áhrif komu fram í forklínískum rannsóknum á fósturvísu-fósturþroska við skammta sem voru 29-faldir 10 mg/kg meðferðarskammtar handa mönnum, metið á grunnvelli AUC. Í rannsókn á þroska fyrir og eftir fæðingu hjá rottum, komu litlar breytingar fram á starfsemi ónæmiskerfis við 11-falt hærri skammt en 10 mg/kg meðferðarskammt handa mönnum, metið á grundvelli AUC (sjá kafla 5.3).

Ekki má nota ORENCIA á meðgöngu nema meðferð með abatacepti sé nauðsynleg vegna sjúkdómsástands konunnar. Konur á barneignaraldri verða að nota örugga getnaðarvörn meðan á meðferð stendur og í allt að 14 vikur eftir síðasta skammt abatacepts.

Abatacept getur borist yfir fylgju, í sermi hjá börnum mæðra sem hafa fengið meðferð með abatacepti á meðgöngu. Þar af leiðandi geta þessi börn verið í aukinni hættu á sýkingum. Öryggi þess að gefa börnum sem hafa verið útsett fyrir abatacepti í *móðurkviði* lifandi bóluefni er ekki þekkt. Ekki er mælt með að gefa börnum sem hafa verið útsett fyrir abatacepti í *móðurkviði* lifandi bóluefni í 14 vikur eftir að móðir fékk síðast abatacept á meðgöngu.

##### Brjóstgjöf

Staðfest hefur verið að abatacept er til staðar í rottumjólki.

Ekki er þekkt hvort abatacept skiljist út í brjóstamjólki.

Ekki er hægt að útiloka hættu fyrir börn sem eru á brjósti.

Stöðva á brjóstgjöf meðan á meðferð með ORENCIA meðferð stendur og í allt að 14 vikur eftir síðasta skammt abatacept meðferðarinnar.

##### Frjósemi

Ekki hafa verið gerðar formlegar rannsóknir á hugsanlegum áhrifum abatacepts á frjósemi manna.

Hjá rottum hafði abatacept engin óæskileg áhrif á frjósemi, hvorki karl- né kvendýra (sjá kafla 5.3).

#### **4.7 Áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla**

Byggt á verkunarhætti er gert ráð fyrir að abatacept hafi engin eða óveruleg áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla. Þó hefur verið greint frá sundli sem algengri aukaverkun og minnkaðri sjónskerpu sem sjaldgæfri aukaverkun hjá sjúklingum á meðferð með ORENCIA, því skal forðast akstur og notkun véla ef sjúklingur finnur fyrir þessum einkennum.

## 4.8 Aukaverkanir

### Samantekt á öryggi við iktsýki

Rannsóknir á abatacepti hjá sjúklingum með virka iktsýki hafa verið gerðar í klínískum samanburðarrannsóknum með lyfleysu (2.653 sjúklingar fengu abatacept, 1.485 fengu lyfleysu).

Í klínískum samanburðarrannsóknum með abatacepti og lyfleysu, fengu 49,4% sjúklinganna sem meðhöndlaðir voru með abatacepti aukaverkanir og 45,8% sjúklinganna sem fengu lyfleysu. Algengustu aukaverkanirnar ( $\geq 5\%$ ) sem greint var frá hjá sjúklingunum sem fengu meðferð með abatacepti voru höfuðverkur, ógleði og sýkingar í efri öndunarvegi (m.a. skútabólga). Hlutfall sjúklinga sem hætti meðferð vegna aukaverkana var 3,0% hjá sjúklingum sem fengu meðferð með abatacepti og 2,0% hjá þeim sem fengu lyfleysu.

### Samantekt á öryggi við sóraliðagigt

Abatacept hefur verið rannsakað í tveimur samanburðarrannsóknum með lyfleysu hjá sjúklingum með virka sóraliðagigt (341 sjúklingur fékk abatacept, 253 sjúklingar fengu lyfleysu) (sjá kafla 5.1). Á 24 vikna tímabilinu með samanburði við lyfleysu í stærri rannsókninni PsA-II, var hlutfall sjúklinga með aukaverkanir í abatacepthópnum svipað því sem var í lyfleysuhópnum (15,5% og 11,4%, talið í sömu röð). Í báðum meðferðarhópunum komu engar aukaverkanir fram í  $\geq 2\%$  hlutfalli á 24 vikna tímabilinu með samanburði við lyfleysu. Heildaröryggi var sambærilegt milli PsA-I og PsA-II rannsókna og í samræmi við öryggi varðandi iktsýki (tafla 2).

### Tafla með aukaverkunum

Í töflu 2 eru aukaverkanir sem komu fram í klínískum rannsóknum og eftir markaðssetningu taldar upp eftir líffæraflokki og tíðni: Mjög algengar ( $\geq 1/10$ ), algengar ( $\geq 1/100$  til  $< 1/10$ ), sjaldgæfar ( $\geq 1/1.000$  til  $< 1/100$ ), mjög sjaldgæfar ( $\geq 1/10.000$  til  $< 1/1.000$ ), koma örsjaldan fyrir ( $< 1/10.000$ ). Innan tíðniflokka eru alvarlegustu aukaverkanirnar taldar upp fyrst.

**Tafla 2: Aukaverkanir**

Sýkingar af völdum sýkla og sníkjudýra	Mjög algengar	Sýking í efri öndunarvegi (m.a. barkabólga, nefkoksbólga og skútabólga)
	Algengar	Sýking í neðri öndunarvegi (m.a. berkjubólga), þvagfærasýking, herpes sýkingar (m.a. herpes simplex, herpes í munn og herpes zoster), lungnabólga, inflúensa
	Sjaldgæfar	Tannskýking, naglsveppur, blóðsýking, sýking í stoðkerfi og bandvef, graftarkýli í húð, nýrna- og skjóðubólga, nefslímubólga, sýking í eyra
	Mjög sjaldgæfar	Berklar, bakteríur í blóði, sýking í meltingarfærum, bólgusjúkdómur í grindarholi
Æxli, góðkynja og illkynja (einnig blöðrur og separ)	Sjaldgæfar	Grunnfrumukrabbamein, totuvörtur í húð
	Mjög sjaldgæfar	Eitilæxli, illkynja æxli í lungum, flöguþekjukrabbamein



Blóð og eitlar	Sjaldgæfar	Blóðflagnafæð, hvítfrumnafæð
Ónæmiskerfi	Sjaldgæfar	Ofnæmi
Geðræn vandamál	Sjaldgæfar	Þunglyndi, kvíði, svefnerfiðleikar (þ.m.t. svefnleysi)
Taugakerfi	Algengar Sjaldgæfar	Höfuðverkur, sundl Mígreni, náladofi
Augu	Sjaldgæfar	Tárubólga, augnþurrkur, minnkuð sjónskerpa
Eyru og völundarhús	Sjaldgæfar	Svimi
Hjarta	Sjaldgæfar	Hjartsláttarónot, hraðsláttur, hægsláttur
Æðar	Algengar Sjaldgæfar	Háþrýstingur, blóðþrýstingshækkun Lágþrýstingur, hitakóf, roði, æðabólga, blóðþrýstingslækkun
Öndunarfæri, brjósthól og miðmæti	Algengar Sjaldgæfar	Hósti Versnun langvinnrar lungnateppu, berkjukrampi, önghljóð, mæði, herpingur í hálsi
Meltingarfæri	Algengar Sjaldgæfar	Kviðverkir, niðurgangur, ógleði, meltingartruflun, sár í munni, munnangur, uppköst Magabólga
Lifur og gall	Algengar	Óeðlilegar niðurstöður rannsóknar á lifrarástíð (m.a. hækkuð transamínagildisi)
Húð og undirhúð	Algengar Sjaldgæfar	Útbrot (þar með talin bólga í húð) Aukin tilhneiging til að fá mar, húðþurrkur, skalli, kláði, ofsakláði, sóri, þrymlabólur, húðroði, ofsvitnun
Stoðkerfi og bandvefur	Sjaldgæfar	Liðverkir, verkur í útlím

Æxlunarfæri og brjóst	Sjaldgæfar	Tíðateppa, miklar tíðarblæðingar
Almennar aukaverkanir og aukaverkanir á íkomustað	Algengar Sjaldgæfar	Þreyta, þróttleysi Inflúensulík veikindi, þyngdaraukning

### Lýsing á völdum aukaverkunum

#### *Sýkingar*

Í klínískum samanburðarrannsóknum með abatacept og lyfleysu, var greint frá sýkingum, sem að minnsta kosti hugsanlega tengdust meðferðinni, hjá 22,7% sjúklinganna sem fengu meðferð með abatacepti og 20,5% sjúklinganna sem fengu lyfleysu.

Greint var frá alvarlegum sýkingum, sem að minnsta kosti hugsanlega tengdust meðferðinni, hjá 1,5% sjúklinganna sem fengu meðferð með abatacepti og 1,1% sjúklinganna sem fengu lyfleysu. Tegund alvarlegra sýkinga var svipuð hjá meðferðarhópnum sem fengu abatacept og lyfleysu (sjá kafla 4.4).

Tíðni (95% CI) alvarlegra sýkinga var 3,0 (2,3; 3,8) á hver 100 sjúklingaár hjá sjúklingum sem fengu meðferð með abatacepti og 2,3 (1,5; 3,3) á hver 100 sjúklingaár hjá sjúklingum sem fengu lyfleysu í tvíblindu rannsóknunum.

Á samanlögðu tímabili klínískra rannsókna hjá 7.044 sjúklingum sem fengu meðferð með abatacepti í 20.510 sjúklingaár var tíðni alvarlegra sýkinga 2,4 á hver 100 sjúklingaár og árlegt nýgengishlutfall var stöðugt.

#### *Illkynja sjúkdómar*

Í klínískum samanburðarrannsóknum með lyfleysu var greint frá illkynja sjúkdómum hjá 1,2% (31/2.653) sjúklinga sem fengu meðferð með abatacepti og hjá 0,9% (14/1.485) sjúklinga sem fengu lyfleysu. Nýgengishlutfall illkynja sjúkdóma var 1,3 (0,9; 1,9) á hver 100 sjúklingaár hjá sjúklingum sem fengu meðferð með abatacepti og 1,1 (0,6; 1,9) á hver 100 sjúklingaár hjá sjúklingum sem fengu lyfleysu.

Á samanlögðu tímabili hjá 7.044 sjúklingum sem fengu meðferð með abatacepti í 21.011 sjúklingaár (þar af fengu fleiri en 1.000 meðferð með abatacepti í meira en 5 ár) var tíðni illkynja sjúkdóma 1,2 (1,1; 1,4) á hver 100 sjúklingaár og árlegt nýgengishlutfall var stöðugt.

Algengasti illkynja sjúkdómurinn sem greint var frá í klínískum samanburðarrannsóknum með lyfleysu var húðkrabbamein sem ekki er sortuæxli; 0,6 (0,3; 1,0) á hver 100 sjúklingaár hjá sjúklingum sem fengu meðferð með abatacepti og 0,4 (0,1; 0,9) á hver 100 sjúklingaár hjá sjúklingum sem fengu lyfleysu og 0,5 (0,4; 0,6) á hver 100 sjúklingaár á uppsafnaða tímabilinu.

Algengasta krabbamein í líffærum sem greint var frá í klínískum samanburðarrannsóknum með lyfleysu var lungnakrabbamein 0,17 (0,05; 0,43) á hver 100 sjúklingaár hjá sjúklingum sem fengu meðferð með abatacepti, 0 hjá sjúklingum sem fengu lyfleysu og 0,12 (0,08; 0,17) á hver 100 sjúklingaár á uppsafnaða tímabilinu. Algengasti illkynja blóðsjúkdómurinn var eitilfrumukrabbamein 0,04 (0; 0,24) á hver 100 sjúklingaár hjá sjúklingum sem fengu meðferð með abatacepti, 0 hjá sjúklingum sem fengu lyfleysu og 0,06 (0,03; 0,1) á hver 100 sjúklingaár á uppsafnaða tímabilinu.

#### *Innrennslistengdar aukaverkanir*

Bráðar aukaverkanir sem tengdust innrennsli (aukaverkanir sem komu fram innan 1 klst. eftir að innrennsli hófst) í sjö sameinuðum rannsóknum á gjöf með innrennsli í bláæð (fyrir rannsóknir II, III, IV og V sjá kafla 5.1) voru algengari hjá sjúklingum sem fengu meðferð með abatacepti en þeim sem fengu lyfleysu (5,2% hjá þeim sem fengu abatacept og 3,7% hjá þeim sem fengu lyfleysu). Algengasta aukaverkunin hjá þeim sem fengu abatacept (1-2%) var sundl.

Bráðar aukaverkanir sem tengdust innrennsli sem greint var frá hjá  $> 0,1\%$  og  $\leq 1\%$  sjúklinga sem fengu meðferð með abatacepti voru einkenni frá hjarta og lungum s.s. lágþrýstingur, lækkun blóðþrýstings, hraður hjartsláttur, berkjukrampi og mæði. Önnur einkenni voru meðal annars, vöðvaverkir, ógleði, hörundsroði, andlitsroði, ofsakláði, ofnæmi, kláði, herpingur í hálsi, óþægindi fyrir brjósti, hrollur, utanæðarleki á innrennslisstað, verkur á innrennslisstað, þroti á innrennslisstað, viðbrögð tengd innrennsli og útbrot. Flestar þessara aukaverkana voru vægar til í meðallagi slæmar.

Tilvik bráðaofnæmis voru mjög sjaldgæf út tvíblinda tímabilið og á uppsafnaða tímabilinu. Greint frá ofnæmi í sjaldgæfum tilvikum. Önnur viðbrögð sem hugsanlega tengdust ofnæmi fyrir lyfinu, eins og lágþrýstingur, ofsakláði og mæði sem komu fram innan 24 klst. frá gjöf ORENCIA í æð, voru sjaldgæf.

Stöðva þurfti innrennsli vegna bráðra aukaverkana, sem tengdust því hjá  $0,3\%$  sjúklinga sem fengu meðferð með abatacepti og  $0,1\%$  þeirra sem fengu lyfleysu.

#### *Aukaverkanir hjá sjúklingum með langvinna lungnateppu (LLT)*

Í rannsókn IV fengu 37 sjúklingar með LLT meðferð með abatacepti í bláæð og 17 fengu lyfleysu. Hjá þeim sjúklingum með LLT sem fengu meðferð með abatacepti voru aukaverkanir tíðari ( $51,4\%$ ) en hjá þeim sem fengu lyfleysu ( $47,1\%$ ). Öndunarfærakvillar voru tíðari hjá sjúklingum sem fengu meðferð með abatacepti ( $10,8\%$ ) en hjá þeim sem fengu lyfleysu ( $5,9\%$ , þar með talin versnun LLT og mæði). Hærra hlutfall þeirra LLT sjúklinga sem fengu meðferð með abatacepti en þeirra sem fékk lyfleysu fengu alvarlegar aukaverkanir ( $5,4\%$  á móti  $0\%$ ), þar á meðal LLT versnun (1 af 37 sjúklingum [ $2,7\%$ ]) og berkjubólgu (1 af 37 sjúklingum [ $2,7\%$ ]).

#### *Sjálfsnæmi*

Í samanburði við lyfleysu leiddi meðferð með abatacepti ekki til aukinnar myndunar sjálfsmótefna, t.d. kjarnamótefna (ANA) og and-tvístrengja DNA (dsDNA) mótefna.

Nýgengishlutfall sjálfsnæmissjúkdóma hjá sjúklingum sem fengu meðferð með abatacepti á tvíblinda meðferðartímanum var  $8,8$  ( $7,6; 10,1$ ) á hver 100 einstaklingsár og hjá sjúklingum sem fengu lyfleysu  $9,6$  ( $7,9; 11,5$ ) fyrir útsetningu í 100 mannsár. Tíðnin hjá sjúklingum sem fengu abatacept var  $3,8$  á 100 mannsár á uppsafnaða tímabilinu. Algengustu sjúkdómarnir tengdir sjálfsnæmi, aðrir en ábendingin sem verið er að rannsaka, og greint var frá á uppsafnaða tímabilinu voru sóri, iktarhnútur og Sjögrens heilkenni.

#### *Mótefnamyndun (immunogenicity)*

Mótefni gegn abatacept sameindinni var metið í ELISA greiningu hjá 3.985 sjúklingum með iktsýki sem meðhöndlaðir voru með abatacepti í allt að 8 ár. Eitthundrað áttatíu og sjö af 3.877 ( $4,8\%$ ) sjúklingum mynduðu mótefni gegn abatacepti meðan á meðferðinni stóð. Í mælingum á mótefnum gegn abatacepti hjá sjúklingum eftir að abataceptmeðferð lauk ( $> 42$  dögum eftir síðasta skammt), voru 103 af 1.888 ( $5,5\%$ ) sermijákvæðir.

Sýni sem staðfestu bindingu við CTLA-4 voru rannsökuð með tilliti til þess hvort hlutleysandi mótefni væru til staðar. Hjá 22 af 48 matshæfum sjúklingum kom fram marktæk hlutleysandi virkni. Klínískt mikilvægi myndunar hlutleysandi mótefna er ekki þekkt.

Í heildina var ekkert greinilegt sambengi á milli mótefnamyndunar og klínískrar svörunar eða aukaverkana. Á hinn bóginn var sá fjöldi sjúklinga sem myndaði mótefni of lítill til að hægt væri að leggja á það öruggt mat. Þar sem greining á hneigð til mótefnamyndunar er sértæk fyrir hvert lyf, á samanburður á mótefnamyndun annarra lyfja ekki við.

#### *Upplýsingar varðandi öryggi lyfjaflokksins*

Abatacept er fyrsta lyfið sem er sértækur hjálparboðamiðill (co-stimulation modulator). Í kafla 5.1 er samantekt á upplýsingum úr klínískum rannsóknum um hlutfallslegt öryggi miðað við infliximab.

## Börn

Abatacept hefur verið rannsakað hjá sjúklingum með sjálfvakta barnafjölliðagigt í tveimur klínískum rannsóknum (rannsókn á sjálfvakinni fjölliðagigt hjá börnum með gjöf undir húð og rannsókn á sjálfvakinni fjölliðagigt hjá börnum með gjöf í bláæð). Í rannsókn á sjálfvakinni fjölliðagigt hjá börnum með gjöf undir húð voru 46 sjúklingar í hópnum 2 til 5 ára og 173 sjúklingar í hópnum 6 til 17 ára. Í rannsókn á sjálfvakinni fjölliðagigt hjá börnum með gjöf í bláæð voru 190 sjúklingar í hópnum 6 til 17 ára. Á fyrstu 4 mánuðum opna tímabilsins var heildaröryggi hjá þessum 409 sjúklingum með sjálfvakta barnafjölliðagigt svipað og kom fram hjá sjúklingum með iktsýki með eftirfarrandi undantekningum hjá sjúklingum með sjálfvakta barnafjölliðagigt:

- Algengar aukaverkanir: hiti
- Sjaldgæfar aukaverkanir: blóð í þvagi, eyrnabólga (í mið- og úteyra).

### Lýsing á völdum aukaverkunum

#### *Sýkingar*

Sýkingar voru algengustu aukaverkanirnar hjá sjúklingum með sjálfvakta fjölliðagigt hjá börnum. Tegundir sýkinga voru svipaðar þeim sem voru algengar hjá börnum á göngudeild. Á fyrstu 4 mánuðum meðferðartímabils með gjöf abatacepts í bláæð og undir húð hjá 409 sjúklingum með sjálfvakta barnafjölliðagigt voru algengustu aukaverkanirnar nefkoksbólga (3,7% sjúklinga) og sýking í efri öndunarvegi (2,9% sjúklinga). Greint var frá tveimur alvarlegum sýkingum (hlaupabólu og blóðsýkingu) á fyrstu 4 mánuðum abatacept meðferðar.

#### *Innrennslistengd viðbrögð*

Af þeim 190 sjúklingum með sjálfvakta barnafjölliðagigt sem fengu meðferð með ORENCIA í bláæð, hætti einn sjúklingur (0,5%) vegna innrennslistengdra viðbragða, sem komu ekki fram í hvert skipti, sem lýstu sér sem berkjukrampi og ofsakláði. Tíðni bráðra innrennslistengdra viðbragða var 4% í A hlutanum, 2% í B hlutanum og 4% í C hlutanum og var í samræmi við þau viðbrögð sem komu fram hjá fullorðnum.

#### *Mótefnamyndun (immunogenicity)*

Mótefni gegn allri abatacept sameindinni eða CTLA-4 hluta abatacepts var metið með ELISA greiningu hjá börnum með sjálfvakta barnafjölliðagigt eftir endurtekna meðferð með ORENCIA í bláæð. Meðan á abatacept meðferð stóð voru 0,5% (1/189) í A hlutanum; 13,0% (7/54) í B hlutanum og 12,8% (19/148) í C hlutanum sermisjávæði. Meðal sjúklinga í B hlutanum sem var slembiræðið í lyfleysuhóp (fengu því ekki meðferð í allt að 6 mánuði) voru 40,7% (22/54) sermisjávæðir. Abatacept mótefni voru yfirleitt tímabundin og í litlu magni. Þó metótrexat væri ekki gefið samhliða virtist það ekki tengjast hærra hlutfalli sermisjávæðra niðurstaðna hjá sjúklingum í B hlutanum sem fengu lyfleysu. Tilvist mótefna voru ekki talin tengjast aukaverkunum eða innrennslistengdum viðbrögðum, breytingum á verkun eða þéttni abatacepts í sermi. Af þeim 54 sjúklingum sem hættu á meðferð með ORENCIA í tvíblinda hlutanum í allt að 6 mánuði fékk enginn innrennslistengd viðbrögð þegar gjöf ORENCIA var hafin á ný.

#### *Langtímaframlengingartímabil*

Á framlengingartímabili rannsókna á sjálfvakinni barnafjölliðagigt (20 mánuðir fyrir rannsókn á barnafjölliðagigt með gjöf undir húð og 5 ár fyrir rannsókn á barnafjölliðagigt með gjöf í bláæð) var öryggi sjúklinga 6 til 17 ára með sjálfvakta barnafjölliðagigt sambærilegt og kom fram hjá fullorðnum sjúklingum. Einn sjúklingur var greindur með MS-sjúkdóm á framlengingartímabilinu í rannsókn á barnafjölliðagigt með gjöf í bláæð. Greint var frá einni alvarlegri sýkingu sem aukaverkun (ígerð í útlím) hjá 2 til 5 ára aldursþópnum á 20 mánaða framlengingartímabilinu í rannsókn á sjálfvakinni fjölliðagigt hjá börnum með gjöf undir húð (pJIA SC).

Langtímaöryggisupplýsingar hjá 2 til 5 ára aldursþópnum með sjálfvakta barnafjölliðagigt voru takmarkaðar en fyrirbyggjandi gögn gáfu ekki til kynna ný áhrif með tilliti til öryggis hjá ungum börnum. Á 24 mánaða uppsafnaða tímabilinu í pJIA SC rannsókninni (4 mánaða skammvinnnt tímabil ásamt 20 mánaða framlengingartímabili) var greint frá sýkingum með hærri tíðni hjá 2 til 5 ára

aldurshópnum (87,0%) en hjá 6 til 17 ára aldurshópnum (68,2%). Þetta var aðallega vegna sýkinga í efri öndunarvegi sem ekki voru alvarlegar hjá 2 til 5 ára aldurshópnum.

#### Tilkynning aukaverkana sem grunur er um að tengist lyfinu

Eftir að lyf hefur fengið markaðsleyfi er mikilvægt að tilkynna aukaverkanir sem grunur er um að tengist því. Þannig er hægt að fylgjast stöðugt með sambandinu milli ávinnings og áhættu af notkun lyfsins. Heilbrigðisstarfsmenn eru hvattir til að tilkynna allar aukaverkanir sem grunur er um að tengist lyfinu samkvæmt fyrirkomulagi sem gildir í hverju landi fyrir sig, sjá [Appendix V](#).

### 4.9 Ofskömmtun

Skammtar allt að 50 mg/kg hafa verið gefnir án augljósrar eiturverkunar. Ef um ofskömmtun er að ræða er mælt með að fylgst sé með sjúklingnum með tilliti til merkja eða einkenna um aukaverkanir og viðeigandi meðferð við einkennum hafin.

## 5. LYFJAFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

### 5.1 Lyfhrif

Flokkun eftir verkun: Ónæmisbælandi lyf, sértæk lyf til ónæmisbælingar, ATC flokkur: L04AA24

Abatacept er samrunaprótein sem samanstendur af utanfrumuhluta frumudrepanði T eítílfrumna tengdu mótefni-4 úr mönnum (CTLA-4) sem tengist breyttum halahluta (Fc portion) manna ímmúnoglóbúlíns G1 (IgG1). Abatacept er framleitt með raðbrigða DNA erfðataekni með frumum úr eggjastokkum kínerskra hamstra.

#### Verkunarháttur

Abatacept miðlar sértækt lykil hjálparboði (costimulatory signal) sem þarf til að fullvirkja T-eítílfrumum sem tjá CD28. Til að fullvirkja T-eítílfrumur þarf tvö boð sem frumur með mótefnavaka sjá fyrir: T-frumu viðtaki ber kennsl á sérstakan mótefnavaka (boði 1) og annað, sem er hjálparboð. Aðal hjálparboðaferlið felur í sé bindingu CD80 og CD86 sameinda á yfirborði á mótefnisvakabirtandi frumum við CD28 móttaka á T -eítílfrumum (boði 2). Abatacept hamlar sértækt þessu hjálparboðaferli með því að bindast sérstaklega CD80 og CD86. Rannsóknir benda til þess að T -eítílfrumur sem ekki hafa fyrirhitt mótefnisvaka svari betur abatacepti en T -eítílfrumu með ónæmisminni.

Rannsóknir *in vitro* og í dýralíkönunum sýna að abatacept breytir T-eítílfrumu-háðri mótefna- og bólgusvörun. *In vitro* dregur abatacept úr virkni T-eítílfrumna úr mönnum samkvæmt mælingum sem sýna minni fjölgun og cytókínmyndun. Abatacept dregur úr myndun mótefnasértæku TNF $\alpha$ , interferon- $\gamma$  og interleukin-2 hjá T-eítílfrumum.

#### Lyfhrif

Hjá þeim sem fengu abatacept varð skammtaháð minnkun á sermisgildum leysanlegra interleukin-2 viðtaka, sem er mælikvarði á T-eítílfrumu virkni, interleukin-6 í sermi; efni sem virkjaðar átfrumur í liðvökva og trefjakímfrumulíkar frumur í liðvökva mynda hjá þeim sem eru með iktsýki; gigtarþáttar sem er sjálfónæmismótefni sem plasmafrumur mynda; og C-reactive próteins (CRP), myndun þess tengist bráðafasa bólgu. Auk þess lækkuðu sermisgildi matrix metallopróteinasa-3, sem veldur brjóskeyðingu og vefjabreytingum. Einnig kom í ljós lækun á gildi TNF $\alpha$  í sermi.

#### Klínísk verkun og öryggi hjá fullorðnum með iktsýki

Verkun og öryggi abatacepts í bláæð var metið í slembuðum-, tvíblindum, klínískum samanburðarránsóknum með lyfleysu hjá fullorðnum sjúklingum með iktsýki sem sjúkdómsgreindir

voru samkvæmt mælikvarða American College of Rheumatology (ACR). Í rannsóknum I, II, III, V og VI voru þátttökuskilyrði að sjúklingar væru að minnsta kost með 12 auma og 10 bólgna liði í upphafi rannsóknar. Í rannsókn IV voru engin skilyrði um tiltekinn fjölda aumra eða bólginna liða.

Í rannsóknum I, II og V var öryggi og verkun abatacepts metin hjá sjúklingum sem ekki höfðu svarað nægilega meðferð með metótrexati og héldu áfram á stöðugum skammti af metótrexati. Auk þess var rannsakað í rannsókn V öryggi og verkun abatacepts eða infliximabs í samanburði við lyfleysu. Í rannsókn III var verkun og öryggi abatacepts metið hjá sjúklingum sem svöruðu ófullnægjandi TNF-hemli og höfðu hætt á meðferð með TNF-hemli áður en þeir voru teknir inn í rannsóknina, önnur sjúkdómstemplandi gigtarlyf voru leyfð. Í rannsókn IV var fyrst og fremst rannsakað öryggi meðferðar hjá sjúklingum með virka iktsýki sem þurftu frekari meðferðar við, þrátt fyrir yfirstandandi meðferð með sjúkdómstemplandi gigtarlyfi sem ekki er líftæknilyf eða/og sjúkdómstemplandi líftækni gigtarlyfi, haldið var áfram allri sjúkdómstemplandi lyfjameðferð sem sjúklingar voru á fyrir upphaf rannsóknarinnar. Í rannsókn VI þar sem verkun og öryggi abatacepts var metið hjá sjúklingum sem ekki höfðu áður fengið metótrexat og voru með jákvæðan gigtarþátt (RF) og/eða and-CCP2 (anti-Cyclic Citrullinated Peptide 2) jákvæðir með nýtilkomna iktsýki með úrátu (þar sem sjúkdómur hefur varað í  $\leq 2$  ár) sem var slembiraðað til að fá annaðhvort abatacept og metótrexat eða metótrexat og lyfleysu. Í rannsókn SC-II var verkun og öryggi abatacepts og adalimumabs metið eftir gjöf undir húð án hleðsluskammts í bláæð og með metótrexat í bakgrunni hjá sjúklingum með meðalalvarlega til alvarlega iktsýki og ófullnægjandi svörun við fyrri meðferð með metótrexati. Í rannsókn SC-III var abatacept með gjöf undir húð metið í samsettri meðferð með metótrexati eða sem abatacept einlyfjameðferð, og borið saman við metótrexat einlyfjameðferð við upphaf sjúkdómshlés eftir 12 mánaða meðferð, og hugsanlega viðhalds lyfjalauss sjúkdómshlés eftir algjört hlé á lyfjameðferð hjá fullorðnum sjúklingum sem höfðu ekki fengið metótrexat áður með mjög virka nýtilkomna iktsýki (meðalgildi DAS28CRP 5,4; meðaltímalengd einkenna minni en 6,7 mánuðir) með slæma forspárþætti ágengs hraðversnandi sjúkdóms (t.d. and-citrullinated protein mótefni [ACPA+] samkvæmt and-CCP2 greiningu og/eða jákvæðan gigtarþátt, úrátu í liðum við upphaf rannsóknar).

Í rannsókn I var sjúklingum slembiraðað til að fá abatacept 2 mg/kg eða 10 mg/kg eða lyfleysu í 12 mánuði. Í rannsóknum I, III, IV og VI var sjúklingum slembiraðað til að fá fastan skammt, nálægt 10 mg/kg af abatacepti eða lyfleysu í 12 mánuði (rannsókn II, IV og VI) eða 6 mánuði (rannsókn III). Abatacept skammtur var 500 mg handa þeim sjúklingum sem voru léttari en 60 kg, 750 mg handa þeim sem vögu 60 til 100 kg og 1.000 mg handa sjúklingum sem voru þyngri en 100 kg. Sjúklingum í rannsókn V var slembiraðað til að fá sama fasta skammtinn af abatacepti eða 3 mg/kg af infliximabi eða lyfleysu í 6 mánuði. Rannsókn V var haldið áfram í 6 mánuði til viðbótar, en einungis með þátttöku abatacept og infliximabhópanna.

Í rannsóknum I, II, III, IV, V, VI, SC-II og SC-III voru 339, 638, 389, 1.441, 431, 509, 646 og 351 fullorðinn sjúklingur metinn, talið í sömu röð.

### Klínísk svörun

#### *ACR (American College of Rheumatology) svörun*

Í töflu 3 sést hlutfall þeirra sjúklinga sem fengu abatacept og náðu ACR svörun 20, 50 og 70 í rannsókn II (sjúklingar sem ekki svöruðu metótrexati nægilega), rannsókn III (sjúklingar sem ekki svöruðu TNF-hemli nægilega) og rannsókn VI (sjúklingar sem höfðu ekki fengið metótrexat áður).

Hjá sjúklingum sem fengu abatacept meðferð í rannsóknum II og III, sást tölfræðilega marktækur munur á bætingu ACR 20 svörunar eftir fyrsta skammt í samanburði við þá sem fengu lyfleysu (dagur 15) og bætingin hélst marktæk allan þann tíma sem rannsóknirnar stóðu yfir. Í rannsókn VI sást tölfræðilega marktækur munur á bætingu ACR 20 svörunar eftir 29 daga hjá sjúklingum sem fengu meðferð með abatacepti og metótrexati í samanburði við þá sem fengu metótrexat og lyfleysu og bætingin hélst alla rannsóknina. Í rannsókn II, höfðu 43% þeirra sem ekki höfðu náð ACR 20 svörun eftir 6 mánaða meðferð náð ACR 20 svörun eftir 12 mánaða meðferð.

**Tafla 3: Klínísk svörun í samanburðarrannsóknum**

Hlutfall sjúklinga (%)						
Hlutfall svörunar	Sjúklingar sem höfðu ekki áður fengið meðferð með MTX		Ófullnægjandi svörun við MTX		Ófullnægjandi svörun við TNF-hemli	
	Rannsókn VI		Rannsókn II		Rannsókn III	
	Abatacept <sup>a</sup> +MTX n = 256	Lyfleysa +MTX n = 253	Abatacept <sup>a</sup> +MTX n = 424	Lyfleysa +MTX n = 214	Abatacept <sup>a</sup> +sjúkdóms- temprandi gigtarlyf <sup>b</sup> n = 256	Lyfleysa +sjúkdóms- temprandi gigtarlyf <sup>b</sup> n = 133
<b>ACR 20</b>						
Dagur 15	24%	18%	23%*	14%	18%**	5%
Mánuður 3	64% <sup>††</sup>	53%	62%***	37%	46%***	18%
Mánuður 6	75% <sup>†</sup>	62%	68%***	40%	50%***	20%
Mánuður 12	76% <sup>‡</sup>	62%	73%***	40%	NA <sup>d</sup>	NA <sup>d</sup>
<b>ACR 50</b>						
Mánuður 3	40% <sup>‡</sup>	23%	32%***	8%	18%**	6%
Mánuður 6	53% <sup>‡</sup>	38%	40%***	17%	20%***	4%
Mánuður 12	57% <sup>‡</sup>	42%	48%***	18%	NA <sup>d</sup>	NA <sup>d</sup>
<b>ACR 70</b>						
Mánuður 3	19% <sup>†</sup>	10%	13%***	3%	6% <sup>††</sup>	1%
Mánuður 6	32% <sup>†</sup>	20%	20%***	7%	10%**	2%
Mánuður 12	43% <sup>‡</sup>	27%	29%***	6%	NA <sup>d</sup>	NA <sup>d</sup>
<b>Mikil klínísk svörun<sup>c</sup></b>	27% <sup>‡</sup>	12%	14%***	2%	NA <sup>d</sup>	NA <sup>d</sup>
<b>DAS28-CRP sjúkdómshlé<sup>c</sup></b>						
Mánuður 6	28% <sup>‡</sup>	15%	NA	NA	NA	NA
Mánuður 12	41% <sup>‡</sup>	23%	NA	NA	NA	NA

\* p < 0,05, abatacept samanborið við lyfleysu.

\*\* p < 0,01, abatacept samanborið við lyfleysu.

\*\*\* p < 0,001, abatacept samanborið við lyfleysu.

† p < 0,01, abatacept og MTX samanborið við MTX og lyfleysu.

‡ p < 0,001, abatacept og MTX samanborið við MTX og lyfleysu.

†† p < 0,05, abatacept og MTX samanborið við MTX og lyfleysu.

<sup>a</sup> Fastur skammtur nálægt 10 mg/kg (sjá kafla 4.2).

<sup>b</sup> Samhliða sjúkdómstemplandi gigtarlyf voru eitt eða fleiri eftirfarandi lyfja: metótrexat, klórókin/hýdroxíklórókin, súlfazalásín, leflúnómíð, azathioprin, gull og anakinra.

<sup>c</sup> Mikil klínísk svörun er skilgreind sem ACR 70 svörun samfleytt í 6 mánuði.

<sup>d</sup> Eftir 6 mánuði var sjúklingum gefinn kostur á að taka þátt í opinni rannsókn.

<sup>e</sup>DAS28-CRP sjúkdómshlé er skilgreint sem < 2,6 á DAS28-CRP mælikvarða.

Við abatacept meðferð í opnu framhaldi af á rannsóknum I, II, III og VI sást viðvarandi ACR 20, 50 og 70 svörun í 7 ár, 5 ár, 5 ár og 2 ár, talið í sömu röð. Í rannsókn I var ACR svörun metin eftir 7 ár hjá 43 sjúklingum af þeim náðu 72% ACR 20 svörun, 58% náðu ACR 50 svörun og 44% náðu ACR 70 svörun. Í rannsókn II var ACR svörun metin eftir 5 ár hjá 270 sjúklingum af þeim náðu 84% ACR 20 svörun, 61% náðu ACR 50 svörun og 40% náðu ACR 70 svörun. Í rannsókn III var ACR

svörun metin eftir 5 ár hjá 91 sjúklingi, af þeim náðu 74% ACR 20 svörun, 51% náðu ACR 50 svörun og 23% náðu ACR 70 svörun. Í rannsókn VI var ACR svörun metin eftir 2 ár hjá 232 sjúklingum af þeim náðu 85% ACR 20 svörun, 74% náðu ACR 50 svörun og 54% náðu ACR 70 svörun.

Meiri ávinningur kom fram með abatacepti en lyfleysu samkvæmt öðrum mælikvörðum á virkni iktsýki en þeim sem eru innifaldir í ACR, s.s. minni morgunstirðleiki.

#### *DAS28 svörun*

Virkni sjúkdóms var einnig metin með DAS 28 (Disease Activity Score 28) mælikvarða á virkni sjúkdóms. Í rannsóknum II, III, V og VI voru marktækar framfarir varðandi DAS samanborið við lyfleysu eða samanburðarlyf.

Í rannsókn VI, þar sem eingöngu fullorðnir tóku þátt, varð sjúkdómshlé hjá marktækt stærra hlutfalli sjúklinga í hópnum sem fékk abatacept og metótrexat (41%) (skor < 2,6), skilgreint samkvæmt DAS28 (CRP) samanborið við hópinn sem fékk metótrexat og lyfleysu (23%) eftir eitt ár. Svörunin sem hafði náðst eftir 1 ár hjá abatacepthópnum hélst út 2 ár.

Gjaldgengir sjúklingar í undirrannsókn rannsóknar VI voru þeir sem náðu sjúkdómshléi á 2. ár (DAS 28 ESR < 2,6) og höfðu fengið meðferð með abatacepti í a.m.k. 1 ár í rannsókn VI. Í undirrannsókninni var 108 einstaklingum slembiraðað 1:1 á tvíblindan hátt til að fá abatacept í skömmtum sem voru u.þ.b. 10 mg/kg (ABA 10) eða 5 mg/kg (ABA 5). Eftir meðferð í 1 ár var viðhald sjúkdómshlés metið með tilliti til bakslags. Tími að bakslagi og hlutfall sjúklinga sem fengu bakslag var svipað í báðum hópnum.

#### *Rannsókn V: abatacept eða infliximab í samanburði við lyfleysu.*

Gerð var slembuð, tvíblind rannsókn til að meta öryggi og verkun abatacepts eða infliximabs í samanburði við lyfleysu hjá sjúklingum sem svöruðu ófullnægjandi metótrexati (rannsókn V). Aðalniðurstaðan var meðaltal breytinga eftir 6 mánuði á virkni sjúkdóms hjá sjúklingum sem fengu abatacept samanborið við sjúklinga sem fengu lyfleysu og síðan tvíblint mat á öryggi og verkun abatacepts og infliximabs eftir 12 mánuði. Samkvæmt DAS28 varð meiri bati ( $p < 0,001$ ) með abatacepti og infliximabi í samanburði við lyfleysu í þeim hluta rannsóknarinnar sem lyfleysa var notuð til samanburðar. Niðurstöður varðandi abatacept og infliximabhópna voru svipaðar. ACR svörun í rannsókn V var í samræmi með tilliti til DAS28 skors. Frekari bati kom í ljós eftir 12 mánuði með abatacepti. Eftir 6 mánuði var tíðni aukaverkana sem voru sýkingar 48,1% (75) í abatacepthópnum og 52,1% (86) í infliximabhópnum og 51,8% (57) eftir lyfleysuhópnum og tíðni alvarlegra aukaverkana sem voru sýkingar var 1,3% (2) eftir abatacepthópnum, 4,2% (7) eftir infliximabhópnum og 2,7% (3) eftir lyfleysuhópnum. Eftir 12 mánuði var tíðni aukaverkana sem voru sýkingar 59,6% (93) í abatacepthópnum, 68,5% (113) í infliximabhópnum og tíðni alvarlegra aukaverkana sem voru sýkingar 1,9% (3) í abatacepthópnum og 8,5% (14) í infliximabhópnum. Í opna hluta rannsóknarinnar var abatacept metið með tilliti til viðhalds verkunar hjá þeim einstaklingum sem höfðu upphaflega fengið abatacept samkvæmt slembivali og verkunarsvörunar þegar skipt var í abatacept úr meðferð með infliximabi. Lækkun frá upphafsgildi á meðalskori DAS28 á degi 365 (-3,06) hélst fram að degi 729 (-3,34) hjá þeim sjúklingum sem héldu áfram á abatacepti. Hjá sjúklingum sem fengu infliximab í upphafi og var skipt yfir á abatacept var lækkun frá upphafsgildi DAS28 skors að meðaltali 3,29 á degi 729 og 2,48 á degi 365.

#### *Rannsókn SC-II: samanburður á abatacepti og adalimumabi*

Slembuð, einblind (rannsakandi blindaður) rannsókn, til að sýna að verkun sé ekki lakari, var gerð til að meta öryggi og verkun abatacepts eftir gjöf undir húð einu sinni í viku án hleðsluskammts abatacepts í bláæð samanborið við adalimumab undir húð aðra hverja viku, hvort tveggja með metótrexat í bakgrunni, hjá sjúklingum með ófullnægjandi svörun við metótrexati (rannsókn SC-II). Aðalendapunktur sýndi verkun sem var ekki lakari (fyrirframskilgreind mörk 12%) fyrir ACR 20 svörun eftir 12 mánaða meðferð, 64,8% (206/318) hjá hópnum sem fékk abatacept undir húð og 63,4% (208/328) hjá hópnum sem fékk adalimumab undir húð, munur á meðferðum var 1,8% [95% öryggisbil: -5,6; 9,2] með sambærilega svörun í 24 mánuði. Hlutfall ACR 20 svörunar eftir 24 mánuði var 59,7% (190/318) í hópnum sem fékk abatacept undir húð og 60,1% (197/328) í hópnum sem fékk adalimumab undir húð. Hlutfall ACR 50 og ACR 70 svörunar eftir 12 mánuði og 24 mánuði voru í



samræmi við þetta og sambærileg fyrir abatacept og adalimumab. Aðlagðar meðalbreytingar (staðalskekkja) miðað við upphafsgildi DAS28-CRP eftir 24 mánuði voru -2,35 (staðalskekkja 0,08) [95% öryggisbil: -2,51, -2,19] í hópnum sem fékk abatacept undir húð og -2,33 (staðalskekkja 0,08) [95% öryggisbil: -2,50; -2,17] í hópnum sem fékk adalimumab undir húð með svipuðum breytingum með tímanum. Eftir 24 mánuði náðu 50,6% (127/251) [95% öryggisbil: 44,4, 56,8] sjúklinga í abatacepthópnum og 53,3% (130/244) [95% öryggisbil: 47,0; 59,5] sjúklinga í adalimumabhópnum DAS 28 < 2,6. Breyting til batnaðar frá upphafsgildi HAQ-DI eftir 24 mánuði og með tímanum var einnig svipuð í hópnum sem fékk abatacept undir húð og hópnum sem fékk adalimumab undir húð.

Mat á öryggi og vefrænum skemmdum (structural damage) var gerð eftir eitt og tvö ár. Heildaröryggi með tilliti til aukaverkana var svipað hjá hópnum tveimur á 24 mánaða tímabili. Eftir 24 mánuði var greint frá aukaverkunum hjá 41,5% (132/318) sjúklinga sem fengu meðferð með abatacept og 50% (164/328) sem fengu meðferð með adalimumabi. Greint var frá alvarlegum aukaverkunum hjá 3,5% (11/318) í abatacepthópnum og 6,1% (20/328) í adalimumabhópnum. Eftir 24 mánuði höfðu 20,8% (66/318) sjúklinga í abatacepthópnum og 25,3% (83/328) sjúklinga í adalimumabhópnum hætt á meðferðinni.

Í rannsókn SC-II var greint frá alvarlegum sýkingum hjá 3,8% (12/318) sjúklinga sem fengu meðferð með abatacepti undir húð einu sinni í viku, enginn þeirra hætti á meðferð, og hjá 5,8% (19/328) sjúklinga sem fengu meðferð með adalimumabi undir húð aðra hverja viku sem varð til þess að 9 sjúklingar hættu á meðferðinni á þessum 24 mánuðum.

Tíðni staðbundinna viðbragða á stungustað eftir 12 mánuði var 3,8% (12/318) fyrir abatacept og 9,1% (30/328) ( $p = 0,006$ ) fyrir adalimumab og eftir 24 mánuði 4,1% (13/318) fyrir abatacept og 10,4% (34/328) fyrir adalimumab. Á tveggja ára rannsóknatímabili var greint frá vægum til meðalalvarlegum sjálfsnæmisviðbrögðum (t.d. sóra, Raynauds fyrirbæri, þrymlaroða) hjá 3,8% (12/318) sjúklinga sem fengu meðferð með abatacepti undir húð og 1,5% (5/328) sjúklinga sem fengu meðferð með adalimumabi undir húð.

#### *Rannsókn SC-III: Upphaf sjúkdómshlés hjá sjúklingum með iktsýki sem hafa ekki fengið metótrexat áður*

Í slembaðri og tvíblindri rannsókn þar sem lagt var mat á abatacept undir húð ásamt metótrexati (abatacept + MTX), abatacept undir húð sem einlyfjameðferð eða metótrexat sem einlyfjameðferð (MTX hópur) við upphaf sjúkdómshlés eftir 12 mánaða meðferð og viðhald lyfjalauss sjúkdómshlés eftir algjört hlé á lyfjagjöf hjá fullorðnum sjúklingum, sem höfðu ekki fengið metótrexat áður, með mjög virka nýtilkomna iktsýki með lélega forspárþætti. Algjört hlé á lyfjameðferð varð til þess að sjúkdómshléi lauk (sjúkdómur varð aftur virkur) hjá öllum þremur meðferðarhópnum (abatacept ásamt metótrexati, abatacept eða metótrexat eitt sér) hjá meirihluta sjúklinganna (tafla 4).

**Tafla 4: Hlutfall í sjúkdómshléi við lok lyfjameðferðar og úthreinsunarfasa í rannsókn SC-III**

Fjöldi sjúklinga	Abatacept SC+ MTX n = 119	MTX n = 116	Abatacept SC n = 116
<b>Hlutfall slembivalinna sjúklinga við upphaf sjúkdómshlés eftir 12 mánaða meðferð</b>			
DAS28-sjúkdómshlé <sup>a</sup>	60,9%	45,2%	42,5%
Líkindahlutfall (95% CI) miðað við MTX	2,01 (1,18; 3,43)	N/A	0,92 (0,55; 1,57)
P gildi	0,010	N/A	N/A
SDAI Klínískt sjúkdómshlé <sup>b</sup>	42,0%	25,0%	29,3%
Áætlaður mismunur (95% CI) miðað við MTX	17,02 (4,30; 29,73)	N/A	4,31 (-7,98; 16,61)
Klínískt sjúkdómshlé (boolean)	37,0%	22,4%	26,7%
Áætlaður mismunur (95% CI) miðað við MTX	14,56 (2,19; 26,94)	N/A	4,31 (-7,62; 16,24)
<b>Hlutfall slembivalinna sjúklinga í sjúkdómshléi eftir 12 mánuði og 18 mánuði (6 mánaða algjört hlé á lyfjameðferð)</b>			
DAS28-sjúkdómshlé <sup>a</sup>	14,8%	7,8%	12,4%
Líkindahlutfall (95% CI) miðað við MTX	2,51 (1,02; 6,18)	N/A	2,04 (0,81; 5,14)
P gildi	0,045	N/A	N/A

<sup>a</sup> DAS28-skilgreint sjúkdómshlé (DAS28-CRP < 2,6)

<sup>b</sup> SDAI skilmerki (SDAI ≤ 3,3)

Í SC-III var öryggi hjá meðferðarhópnum þremur (abatacept + MTX, abatacept einlyfjameðferð, MTX hópur) í heildina svipað. Á 12 mánaða meðferðartímabilinu var greint frá aukaverkunum hjá 44,5% (53/119), 41,4% (48/116) og 44,0% (51/116) og frá alvarlegum aukaverkunum hjá 2,5% (3/119), 2,6% (3/116) og 0,9% (1/116) sjúklinga í meðferðarhópnum þremur. Greint var frá alvarlegum sýkingum hjá 0,8% (1/119), 3,4% (4/116) og 0% (0/116) sjúklinga.

#### Svörun samkvæmt myndgreiningu

Skemmd á liðbyggingu með myndgreiningu var metin á tveggja ára tímabili í rannsóknum II og VI. Niðurstöður voru metnar samkvæmt Genant-modified total Sharp score (TSS) og þáttum þess, mælikvarða á úrátumyndun og mælikvarða á minnkun liðbils (JSN).

Í rannsókn II var miðgildi TSS í upphafi rannsóknar 31,7 í hópnum sem fékk meðferð með abatacepti og 33,4 í hópnum sem fékk lyfleysu. Abatacept/metótrexat minnkaði hlutfall aukinna liðskemmda í samanburði við lyfleysu/metótrexat eftir 12 mánuði, eins og sýnt er í töflu 5. Hlutfall aukningar á liðskemmdum á öðru ári var marktækt lægra en á fyrsta ári hjá sjúklingum sem fengu abatacept samkvæmt slembivali ( $p < 0,0001$ ). Allir sem tóku þátt í langtíma framhaldsrannsókninni eftir tvíblinda meðferð í 1 ár fengu meðferð með abatacepti og versnun sjúkdómsins var könnuð í myndgreiningu yfir 5 ára tímabil. Niðurstöður voru metnar í greiningu (as-observed analysis) út frá meðaltalsbreytingu á heildarskori frá árlegri heimsókn árinu áður. Meðaltalsbreyting frá 1. ári til 2. árs var 0,41 og 0,74 ( $n = 290, 130$ ); frá 2. ári til 3. árs ( $n = 290, 130$ ) var 0,37 og 0,68; frá 3. ári til 4. árs ( $n = 290, 128$ ) var 0,34 og 0,43 og breytingin frá 4. ári til 5. árs var 0,26 og 0,29 ( $n = 233, 114$ ) hjá sjúklingum sem upphaflega fengu abatacept og MTX og lyfleysu og MTX samkvæmt slembivali, talið í sömu röð.

**Tafla 5: Meðaltal breytinga í myndgreiningu á 12 mánaða tímabili í rannsókn II**

Mælikvarði	Abatacept/MTX n = 391	Lyfleysa/MTX n = 195	P-gildi <sup>a</sup>
Úrátumyndanir og liðbilsminnkun í heild (Total Sharp score)	1,21	2,32	0,012
Úrátumyndunarskor (erosion score)	0,63	1,14	0,029
Liðbilsminnkunarskor (JSN score)	0,58	1,18	0,009

<sup>a</sup> Grundvallað á óstikabundinni greiningu (non-parametric analyses).

Í rannsókn VI var meðaltalsbreyting TSS eftir 12 mánuði marktækt minni hjá sjúklingum sem fengu meðferð með abatacepti og metótrexati miðað við þá sem fengu meðferð með metótrexati og lyfleysu. Hjá 61% (148/242) sjúklinga sem fengu meðferð með abatacepti og metótrexati og 53% (128/242) sjúklinga sem fengu meðferð með metótrexati og lyfleysu kom engin versnun fram (TSS ≤ 0) eftir 12 mánuði. Aukning liðskemmda var minni hjá sjúklingum sem fengu samfellda meðferð með abatacepti og metótrexati (í 24 mánuði) samanborið við sjúklinga sem fengu metótrexat og lyfleysu í upphafi (í 12 mánuði) og var síðan skipt yfir á abatacept og metótrexat næstu 12 mánuði. Meðal þeirra sjúklinga sem tóku þátt í opnu 12 mánaða tímabili hafði ekki komið fram versnun hjá 59% (125/213) sjúklinga sem fengu abatacept og metótrexat og 48% (92/192) sjúklinga sem fengu metótrexat í upphafi og var síðan skipt yfir á samsetta meðferð með abatacepti

Í rannsókn SC-III voru vefrænar skemmdir í liðum metnar með segulómun (MRI). Hjá hópnum sem fékk abatacept + MTX var framvinda vefrænna skemmda í liðum minni en hjá MTX hópnum eins og meðalmunur á meðferð hjá abatacept + MTX hópnum og MTX hópnum gefur til kynna (tafla 6).

**Tafla 6: Mat á byggingu og bólgu samkvæmt MRI í rannsókn SC-III**

Meðalmunur á meðferð með abatacepti undir húð+MTX og MTX eftir 12 mánuði (95% CI)\*

MRI úrátumyndunarskor	-1,22 (-2,20; -0,25)
MRI beinbólgu/beinbjúgsskor	-1,43 (-2,68; -0,18)
MRI liðslímubólgu-kvarði	-1,60 (-2,42; -0,78)

\* n = 119 fyrir abatacept undir húð + MTXt; n = 116 fyrir MTXt

#### Svörun með tilliti til líkamsfærni

Bætt líkamsfærni var metin með spurningalista um fötlun (Health Assessment Questionnaire Disability Index (HAQ-DI)) í rannsóknnum II, III, IV, V og VI og aðlöguðum spurningalista um fötlun (modified HAQ-DI) í rannsókn I. Niðurstöður úr rannsóknnum II, III og VI eru sýndar í töflu 7.

**Tafla 7: Bætt líkamsfærni í klínískum samanburðarrannsóknum**

	Sjúklingar sem hafa ekki áður fengið meðferð með metótrexati		Ófullnægjandi svörun við metótrexati		Ófullnægjandi svörun við TNF-hemli	
	Rannsókn VI		Rannsókn II		Rannsókn III	
HAQ <sup>c</sup> fötlunar-mælikvarði	Abatacept <sup>a</sup> +MTX	Lyfleysa +MTX	Abatacept <sup>a</sup> +MTX	Lyfleysa +MTX	Abatacept <sup>a</sup> +DMARDs <sup>b</sup>	Lyfleysa +DMARDs <sup>b</sup>
Grunnlína (meðaltal)	1,7 (n = 254)	1,7 (n = 251)	1,69 (n = 422)	1,69 (n = 212)	1,83 (n = 249)	1,82 (n = 130)
Meðaltal mælikvarða á bata frá grunnlínu						
Mánuður 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)
Mánuður 12	0,96 (n = 254)	0,76 (n = 251)	0,66*** (n = 422)	0,37 (n = 212)	NA <sup>e</sup>	NA <sup>e</sup>
Hlutfall sjúklinga með klínískan bata sem skipti máli <sup>d</sup>						
Mánuður 6	72% <sup>†</sup>	63%	61%***	45%	47%***	23%
Mánuður 12	72% <sup>†</sup>	62%	64%***	39%	NA <sup>e</sup>	NA <sup>e</sup>

\*\*\* p < 0,001, abatacept samanborið við lyfleysu.

<sup>†</sup> p < 0,05, abatacept og MTX í samanburði við MTX og lyfleysu

<sup>a</sup> Fastur skammtur nálægt 10 mg/kg (sjá kafla 4.2).

<sup>b</sup> Samhliða sjúkdómstemprandi gigtarlyf voru eitt eða fleiri eftirfarandi lyfja: metótrexat, klórókín/hýdroxíklórókín, súlfazalásín, leflúnómíð, azathioprin, gull, og anakinra.

<sup>c</sup> spurningalisti til að meta heilsufar; 0 = best, 3 = verst; 20 spurningar; 8 svið: klæða og snyrta sig, standa upp, borða, ganga, hreinlæti, teygja sig eftir, ná taki á, og virkni

<sup>d</sup> Minnkun á HAQ-DI um ≥ 0,3 einingar frá grunnlínu.

<sup>e</sup> Eftir 6 mánuði var sjúklingum boðin þátttaka í opinni rannsókn.

Hjá þeim sjúklingum sem voru með klínískan bata sem skipti máli í rannsókn II eftir 12 mánuði hélst svörun hjá 88% eftir 18 mánuði og hjá 85% eftir 24 mánuði. Á opnum tímabilum rannsókna I, II, III og VI hélst bætt líkamsfærni í 7 ár, 5 ár, 5 ár og 2 ár, talið í sömu röð.

Í rannsókn SC-III var hlutfall þátttakenda með HAQ svörun sem mælikvarða á klínískt þýðingarmikið bættu líkamlega færni (lækkun um > 0,3 á HAQ-DI skor miðað við upphafsgildi) hærra hjá abatacept + MTX hópnum en MTX hópnum eftir 12 mánuði (65,5% miðað við 44,0%; munur á meðferð miðað við MTX hóp er 21,6% [95% CI: 8,3; 34,9]).

#### Heilsutengdar niðurstöður og lífsgæði

Heilsutengd lífsgæði voru metin samkvæmt SF-36 spurningalistanum eftir 6 mánuði í rannsóknum I, II og III og eftir 12 mánuði í rannsóknum I og II. Í þessum rannsóknum náðist klínískt marktækur bati í abatacepthópnum í samanburði við lyfleysuhópinn á öllum 8 sviðum SF-36 (4 þættir: líkamsfærni, líkamshlutverk (role physical), verkir, almennt heilsufar og 4 andlegir þættir: lífsþróttur, félagsleg færni, tilfinningalegt hlutverk, geðheilsa) og einnig í samanlögðum niðurstöðum varðandi líkamlega þætti (Physical Component Summary (PCS)) og samanlögðum niðurstöðum varðandi geðræna þætti (Mental Component Summary (MCS)). Í rannsókn VI náðist bati varðandi PCS og MCS, eftir

12 mánuði hjá abatacept- og metótrexathópnum borið saman við metótrexat- og lyfleysuhópinn og hélst hann í 2 ár.

### Rannsókn VII: Öryggi abatacepts hjá sjúklingum eftir fyrri meðferð með TNF-hemli með eða án útskolunar

Gerð var opin rannsókn með abatacepti, með sjúkdómstemplandi gigtarlyf sem eru ekki líftækniyf í bakgrunni, hjá sjúklingum með virka iktsýki sem voru með ófullnægjandi svörun við fyrri (útskolunartímabil í a.m.k. 2 mánuði; n = 449) eða yfirstandandi (engin útskolun, n = 597) meðferð með TNF-hemli (rannsókn VII). Aðalútkoman, tíðni aukaverkana, alvarlegra aukaverkana og meðferðarrof vegna aukaverkana meðan á 6 mánaða meðferð stóð var svipuð hjá þeim sem höfðu notað áður eða notuðu TNF-hemil við inntöku í rannsóknina sama gildir um tíðni alvarlegra sýkinga.

### Klínísk verkun og öryggi hjá sjúklingum með sóraliðagigt

Verkun og öryggi abatacepts var metið í tveimur slembuðum, tvíblindum rannsóknum með samanburði við lyfleysu (rannsóknum PsA-I og PsA-II) hjá fullorðnum sjúklingum 18 ára og eldri. Sjúklingarnir voru með virka sóraliðagigt ( $\geq 3$  bólgna liði og  $\geq 3$  auma liði) þrátt fyrir fyrri meðferð með sjúkdómstemplandi gigtarlyfi og með að minnsta kosti eina meinsemd í húð, að lágmarki 2 cm að þvermáli, sem taldist vera vegna sóra.

Í PsA-I rannsókninni fengu 170 sjúklingar lyfleysu eða abatacept í bláæð á degi 1, 15, 29, og síðan á 28 daga fresti með tvíblindum hætti í 24 vikur að þeim tíma loknum var opin meðferð með abatacept 10 mg/kg í bláæð á 28 daga fresti. Sjúklingum var slembiraðað til að fá lyfleysu eða abatacept 3 mg/kg, 10 mg/kg, eða tvo skammta með 30 mg/kg og eftir það 10 mg/kg, án þess að breyting yrði á í 24 vikur, eftir það var opin meðferð með 10 mg/kg í bláæð mánaðarlega. Meðan á rannsókninni stóð máttu sjúklingarnir nota samhliða í stöðugum skömmtum metótrexat, lítinn skammt af barksterum (jafngildan  $\leq 10$  mg af prednisón) og/eða bólgueyðandi gigtarlyf (NSAIDs).

Í PsA-II rannsókninni var 424 sjúklingum slembiraðað 1:1 til að fá á tvíblindan hátt vikulegan skammt af lyfleysu eða abatacept 125 mg undir húð án hleðsluskammts í 24 vikur og í kjölfarið opna meðferð vikulega með abatacept 125 mg undir húð. Meðan á rannsókninni stóð máttu sjúklingarnir nota samhliða í stöðugum skömmtum metótrexat, súlfasalazín, leflúnómíð, hýdroxýklórókín, lítinn skammt af barksterum (jafngildan  $\leq 10$  mg af prednisóni) og/eða bólgueyðandi gigtarlyf (NSAIDs). Sjúklingar sem ekki höfðu náð að minnsta kosti 20% bata frá grunnlínu með tilliti til fjölda bólginna og aumra liða fyrir 16. viku fóru yfir á opna meðferð með 125 mg af abatacepti undir húð vikulega.

Aðalendapunktur bæði PsA-I og PsA-II var hlutfall sjúklinga sem náði ACR 20 svörun eftir 24 vikur (dagur 169).

### Klínísk svörun

#### *Vísbendingar og einkenni*

Hlutfall sjúklinga sem náði ACR (American College of Rheumatology) svörun 20, 50, eða 70 við ráðlagðan skammt af abatacepti í PsA-I (10 mg/kg bláæð) og PsA-II (125 mg undir húð) rannsóknunum er sýnt í töflu 8 hér fyrir neðan.

**Tafla 8: Hlutfall sjúklinga með ACR svörun eftir 24 vikur í PsA-I og PsA-II rannsóknunum**

	PsA-I <sup>a</sup>			PsA-II <sup>b,c</sup>		
	Abatacept 10 mg/kg IV N = 40	Lyf- leysa N = 42	Áætlaður mismunur (95% CI)	Abatacept 125 mg SC N = 213	Lyfleysa N = 211	Áætlaður mismunur (95% CI)
<b>ACR 20</b>	47,5%*	19,0%	28,7 (9,4; 48,0)	39,4%*	22,3%	17,2 (8,7; 25,6)
<b>ACR 50</b>	25,0%	2,4%	22,7 (8,6; 36,9)	19,2%	12,3%	6,9 (0,1; 13,7)
<b>ACR 70</b>	12,5%	0%	12,5 (2,3; 22,7)	10,3%	6,6%	3,7 (-1,5; 8,9)

\* p < 0,05 samanborið við lyfleysu, p gildi ekki metin með tilliti til ACR 50 og ACR 70.

<sup>a</sup> 37% sjúklinganna hafði áður fengið meferð með TNF-hemli.

<sup>b</sup> 61% sjúklinganna hafði áður fengið meferð með TNF-hemli

<sup>c</sup> Sjúklingar með minnri bata en 20% með tilliti fjölda bólginna og aumra liða eftir 16 vikur uppfylltu skilyrði fyrir að hætta á þeirri meðferð sem þeim hafði verið úthlutað og ályktað að þeir hafi ekki svarað meðferðinni.

Í heildarrannsóknarþýði náði marktækt herra hlutfall sjúklinga ACR 20 svörun eftir meðferð með abatacept 10 mg/kg í bláæð í PsA-I eða 125 mg undir húð í PsA-II samanborið við lyfleysu eftir 24 vikur. Í báðum rannsóknunum sást herra hlutfall ACR 20 svörunar við meðferð með abatacepti samanborið við lyfleysu burtséð frá fyrri meðferð með TNF-hemli. Í minni rannsókninni, PsA-I, var ACR 20 svörun með 10 mg/kg af abatacepti í bláæð samanborið við lyfleysu hjá sjúklingum sem höfðu aldrei fengið meðferð með TNF-hemli 55,6% á móti 20,0%, talið í sömu röð, og hjá sjúklingum sem höfðu fengið meðferð með TNF-hemli 30,8% á móti 16,7%, talið í sömu röð. Í PsA-II rannsókninni var ACR 20 svörunin með 125 mg af abatacepti undir húð samanborið við lyfleysu hjá sjúklingum sem höfðu aldrei fengið meðferð með TNF-hemli 44,0% á móti 22,2%, talið í sömu röð (21,9 [8,3; 35,6], áætlaður mismunur [95% öryggisbil]), og hjá sjúklingum sem höfðu fengið meðferð með TNF-hemli 36,4% á móti 22,3%, talið í sömu röð (14,0 [3,3; 24,8], áætlaður mismunur [95% öryggisbil]).

Hærra hlutfall ACR 20 svörunar kom fram í PsA-II rannsókninni meðal þeirra sem fengu meðferð með 125 mg af abatacepti undir húð samanborið við þá sem fengu lyfleysu burtséð frá samhliða meðferð með sjúkdómstempandi gigtarlyfi sem ekki er líftæknilyf. ACR 20 svörun með 125 mg af abatacepti undir húð samanborið við lyfleysu hjá sjúklingum sem notuðu ekki sjúkdómstempandi gigtarlyf sem ekki er líftæknilyf var 27,3% á móti 12,1%, talið í sömu röð, (15,15 [1,83; 28,47], áætlaður mismunur [95% CI öryggisbil]), og hjá sjúklingum sem höfðu notað sjúkdómstempandi lyf sem ekki er líftæknilyf 44,9% á móti 26,9%, talið í sömu röð, (18,00 [7,20; 28,81], áætlaður mismunur [95% CI]). Í PsA-I og PsA-II rannsóknunum hélst klínísk svörun eða hélt áfram að aukast í allt að eitt ár.

#### Svörun með tilliti til uppbyggingar

Í rannsókn PsA-II, var hlutfall þeirra sem ekki svöruðu samkvæmt myndgreiningu ( $\leq$  engin breyting frá grunnlínu) á heildar PsA-modified SHS (Psoriatic arthritis (PsA)-modified Sharp/van der Heijde score) eftir 24 vikur herra meðal þeirra sem fengu 125 mg af abatacepti undir húð (42,7%) en meðal þeirra sem fengu lyfleysu (32,7%) (10,0 [1,0; 19,1] áætlaður mismunur [95% öryggisbil]).

#### Svörun með tilliti til líkamlegrar færni

Í PsA-I rannsókninni var hlutfall sjúklinga með  $\geq 0,30$  lækkun frá grunnlínu á skori HAQ-DI (The Health assessment questionnaire disability index) mælikvarða á skerðingu á líkamlegri færni 45,0% með abatacepti í bláæð á móti 19,0% með lyfleysu (26,1 [6,8; 45,5], áætlaður mismunur [95% öryggisbil]) eftir 24 vikur. Í PsA-II rannsókninni var hlutfall sjúklinga með að minnsta kosti  $\geq 0,35$  lækkun frá grunnlínu á skori HAQ-DI 31,0% með abatacepti á móti 23,7% með lyfleysu (7,2 [-

1,1; 15,6], áætlaður mismunur [95% öryggisbil]). Ávinningur samkvæmt HAQ-DI skori hélst eða jókst í allt að eitt ár með áframhaldandi meðferð með abatacepti í bæði PsA-I og PsA-II rannsókninni.

Engar marktækar breytingar sáust á skori á PASI (Psoriasis Area Severity Index), sem er mælikvarði á alvarleika og umfangi sóra, við abataceptmeðferð á tvíblinda tímabilinu sem stóð yfir í 24 vikur. Sjúklingar sem tóku þátt í PsA rannsóknunum tveimur voru með vægan til miðlungsalvarlegan sóra með miðgildi PASI-skors 8,6 í PsA-I og 4,5 í PsA-II. Í PsA-I rannsókninni var hlutfall sjúklinga sem náði PASI 50 svörun 28,6% með abatacepti á móti 14,3% með lyfleysu (14,3 [-15,3; 43,9], áætlaður mismunur [95% öryggisbil]), og hlutfall sjúklinga sem náði PASI 75 svörun var 14,3% með abatacepti á móti 4,8% eð lyfleysu (9,5 [-13,0; 32,0], áætlaður mismunur [95% öryggisbil]). Í PsA-II rannsókninni var hlutfall sjúklinga sem náði PASI 50 svörun 26,7% með abatacepti á móti 19,6% með lyfleysu (7,3 [-2,2; 16,7], áætlaður mismunur [95% öryggisbil]), og hlutfall sjúklinga sem náði PASI 75 svörun var 16,4% með abatacepti á móti 10,1% með lyfleysu (6,4 [-1,3; 14,1], áætlaður mismunur [95% öryggisbil]).

### Börn með sjálfvakta barnafjölliðagigt

Börn og unglingar á aldrinum 6 til 17 ára með í meðallagi alvarlega til alvarlega virka sjálfvakta barnafjölliðagigt með ófullnægjandi svörun eða óþol fyrir a.m.k. einu sjúkdómstemandi gigtarlyfi, hugsanlega með líftækniylfi, tóku þátt í rannsókninni. Öryggi og verkun abatacepts í bláæð var metið í þriggja hluta rannsókn. A hlutinn var 4-mánaða opinn aðlögunartími til að ná fram ACR Pedi 30 svörun. Sjúklingum sem fengu a.m.k. ACR Pedi 30 svörun í lok A hlutans var slembiraðað í tvíblindan úthreinsunarhluta (B hluti) og fengu annaðhvort abatacept eða lyfleysu í 6 mánuði eða þar til liðagigtin blossaði aftur upp samkvæmt skilgreiningum í rannsókninni. Öllum sjúklingum, nema þeim sem hættu af öryggisástæðum, þ.e. sjúklingum sem luku rannsókninni eða ef sjúkdómurinn blossaði upp aftur í B hlutanum eða svöruðu ekki í A hlutanum var boðið að taka þátt í C hlutanum, opna framlengingarhlutanum, þar sem langtíma öryggi og verkun var metið.

Í A hlutanum fengu allir sjúklingar 10 mg/kg af abatacepti dag 1, 15, 29, 57 og 85 og voru metnir á degi 113. Í A hlutanum fengu 74% metótrexat (meðalskammtur við upphaf rannsóknarinnar var 13,2 mg/m<sup>2</sup>/viku) þannig að 26% sjúklinga fengu abatacept eitt og sér í A hlutanum. Af 190 sjúklingum sem tóku þátt í rannsókninni höfðu 57 (30%) fengið meðferð með TNF hemli.

Sjúklingar sem fengu ACR Pedi 30 svörun í lok A hlutans var slembiraðað í B hlutann, tvíblinda úthreinsunarhlutann og fengu annaðhvort abatacept eða lyfleysu í 6 mánuði þar til liðagigtin blossaði aftur upp.

Það að sjúkdómurinn blossi upp er skilgreint á eftirfarandi hátt:

- $\geq 30\%$  versnun á a.m.k. 3 af 6 aðalviðmiðunargildum sjálfvakinnar fjölliðagigtar hjá börnum.
- $\geq 30\%$  bati á ekki meira en 1 af 6 aðalviðmiðunargildum sjálfvakinnar fjölliðagigtar hjá börnum.
- Versnun sem nemur  $\geq 2$  cm (mögulega allt að 10 cm) verður að hafa verið til staðar ef heildarmat læknis eða foreldris var notað til að skilgreina að sjúkdómurinn blossi upp.
- Versnun í  $\geq 2$  liðamótum verður að vera til staðar ef fjöldi sjúkra liða eða liða með skerta hreyfigetu er notað til að skilgreina að sjúkdómurinn blossi upp.

Sjúklingar sem tóku þátt í rannsókninni voru að meðaltali 12,4 ára og höfðu verið með sjúkdóminn í að meðaltali 4,4 ár. Sjúkdómurinn var virkur og við upphaf rannsóknarinnar voru að meðaltali 16 sjúkir liðir og að meðaltali 16 liðir með skerta hreyfigetu og hækkuð gildi (að meðaltali 3,2 mg/dl) bráðafasapróteins (CRP) og sökks (að meðaltali 32 mm/klst.). Undirtegundir sjálfvakinnar barnafjölliðagigtar við byrjunareinkenni sjúkdómsins voru: fáliðagigt (16%), fjölliðagigt (64%; 20% allra sjúklinga voru með jákvæðan iktarþátt) og fjölkerfaliðagigt (20%).

Af þeim 190 sjúklingum sem tóku þátt í rannsókninni luku 170 A hlutanum, hjá 65% (123/190) var svörun samkvæmt ACR Pedi 30 og 122 var slembiraðað í hluta B. Svörun var svipuð hjá öllum undirflokkum sjálfvakinnar barnafjölliðagigtar sem rannsakaðir voru og hjá sjúklingum hvort sem þeir fengu metótrexat eða ekki. Af þeim 133 (40%) sjúklingum sem ekki höfðu fengið meðferð með

TNF-hemli fékk 101 (76%) a.m.k. ACR Pedi 30 svörun og af þeim 57 sjúklingum sem höfðu áður fengið meðferð með TNF-hemli náðu 22 (39%) a.m.k. ACR Pedi 30 svörun.

Í B hlutanum hjá sjúklingum sem var slembiraðað í lyfleysuhóp var tíminn þar til sjúkdómurinn blossaði upp marktækt styttri en hjá þeim sem var slembiraðað í abatacepthóp (aðalendapunktur,  $p = 0,0002$ ; log-rank próf). Sjúkdómurinn blossaði upp hjá marktækt fleiri sjúklingum sem fengu lyfleysu í B hlutanum (33/62; 53%) samanborið við hjá sjúklingum sem héldu áfram á abatacept (12/60; 20%; kí-kvaðrat (Chi-square)  $p < 0,001$ ). Hætta á að sjúkdómurinn blossaði upp hjá sjúklingum sem héldu áfram á abatacepti var minni en einn þriðji af áhættunni hjá sjúklingum sem fengu lyfleysu (áætlað áhættuhlutfall = 0,31; 95% öryggisbil 0,16; 0,59).

Meirihluti sjúklinganna sem hafði verið slembiraðað í B hlutann tók þátt í C hlutanum (58/60 sjúklingar úr B hlutanum sem höfðu fengið abatacept; 59/62 sjúklingar úr B hlutanum sem höfðu fengið lyfleysu) og einnig 36 af 47 sjúklingum úr A hlutanum sem ekki svöruðu meðferð (n = 153 heildarfjöldi sjúklinga).

Hlutfall svörunar í lok A hlutans, í lok B hlutans og eftir útsetningu í 5 ár er tekið saman í töflu 9:

**Tafla 9: Hlutfall (%) sjálfvakinnar fjöliliðagigtar hjá börnum með ACR svörun eða óvirkan sjúkdóm**

	Lok A hluta (dagur 113)	Lok B hluta <sup>a</sup> (dagur 169)		C hluti <sup>b</sup> (dagur 1.765)		
	Abatacept	Abatacept	Lyfleysa	Abatacept-hópur í B hluta	Lyfleysu-hópur í B hluta	Sjúklingar sem ekki svöruðu meðferð í A hluta
	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
Óvirkur sjúkdómur	Ekki metið	31	10	52	33	31

<sup>a</sup> dagur 169 síðasta skoðun sem fór fram hjá sjúklingum sem fengu meðferð í C hluta

<sup>b</sup> Við athugun (As observed)

Á degi 1.765 voru þátttakendur C hlutans 33 af þeim 58 sjúklingum sem fengu abatacept í B hlutanum, 30 af þeim 59 sjúklingum sem fengu lyfleysu í B hlutanum og 13 af þeim 36 sjúklingum sem svöruðu ekki meðferð í A hlutanum. Miðgildið fyrir meðferðartíma með abatacepti í C hlutanum var 1.815 dagar (spönn 57-2.415 dagar; næstum 61 mánuður). Hundrað og tveir (67%) höfðu fengið meðferð með abatacepti í a.m.k. 1.080 daga (~ 36 mánuðir) í C hlutanum. Allir sjúklingar höfðu áður fengið meðferð með abatacepti í opna A hlutanum a.m.k. í 4 mánuði.

Abatacept hjá sjúklingum með sjálfvakta barnafjöliliðagigt hefur einnig verið rannsakað með lyfjaformi fyrir gjöf undir húð hjá börnum og unglingum 2 til 17 ára með meðalalvarlega eða alvarlega virka sjálfvakta barnafjöliliðagigt með ófullnægjandi svörun eða óþol fyrir a.m.k einu sjúkdómstemandandi gigtarlyfi, hugsanlega með líftæknilýfi. Öryggi og verkun abatacepts í yfirstandandi rannsókn með gjöf undir húð var í samræmi við niðurstöður fyrir abatacept í rannsókn með gjöf í bláæð (sjá kafla 5.1 í SmPC fyrir ORENCIA stungulyf, lausn í áfylltri sprautu fyrir nákvæma lýsingu á rannsókninni og niðurstöður).



## 5.2 Lyfjahvörf

### Iktsýki hjá fullorðnum

Eftir endurtekin innrennsli (daga 1, 15, 30 og síðan á fjögurra vikna fresti) sýndu lyfjahvörf abatacepts hjá sjúklingum með iktsýki skammtaháða aukningu á  $C_{max}$  og AUC í skömmtum á bilinu á 2 mg/kg til 10 mg/kg, meðallokahelmingunartími var 13,1 dagur, á bilinu 8 til 25 dagar. Meðaldreifingarrúmmál ( $V_{ss}$ ) var 0,07 l/kg og var á bilinu 0,02 til 0,13 l/kg. Almenn úthreinsun var u.þ.b. 0,22 ml/klst./kg. Lægsta þéttni við jafnvægi var u.þ.b. 25 míkrog/ml og meðal  $C_{max}$  þéttni var u.þ.b. 290 míkrog/ml. Engin almenn uppsöfnun varð á abatacepti við áframhaldandi endurtekna meðferð með 10 mg/kg á mánaðar fresti hjá sjúklingum með iktsýki.

Þýðisgreining á lyfjahvörfum leiddi í ljós tilhneigingu til aukinnar úthreinsunar með aukinni líkamsþyngd. Aldur og kyn (þegar gerð var leiðrétting varðandi þyngd) hafði ekki áhrif á úthreinsun. Metótrexat, bólgueyðandi gigtarlyf (NSAIDs), barksterar og TNF-hemlar höfðu ekki áhrif á úthreinsun abatacepts. Engar rannsóknir voru gerðar til að athuga áhrif skertrar nýrna- eða lifrarstarfsemi á lyfjahvörf abatacepts.

### Sóraliðagigt hjá fullorðnum

Í PsA-I var sjúklingum slembiraðað til að fá í bláæð lyfleysu eða abatacept 3 mg/kg (3/3 mg/kg), 10 mg/kg (10/10 mg/kg), eða tvo skammta af 30 mg/kg og eftir það 10 mg/kg (30/10 mg/kg), á degi 1, 15, 29, og síðan á 28 daga fresti. Í þessari rannsókn var þéttni abatacepts háð skammti. Rótarmeðaltal (CV%)  $c_{min}$  á degi 169 var 7,8 míkrog/ml (56,3%) fyrir 3/3 mg/kg, 24,3 míkrog/ml (40,8%) fyrir 10/10 mg/kg, og 26,6 míkrog/ml (39,0%) fyrir 30/10 mg/kg meðferðartilhögunina.

Eftir vikulega gjöf 125 mg af abatacepti undir húð í rannsókn PsA-II náðist jafnvægi á degi 57 með rótarmeðaltal (CV%)  $c_{min}$  á bilinu 22,3 (54,2%) til 25,6 (47,7%) míkrog/ml á degi 57 til 169, talið í sömu röð.

Í samræmi við niðurstöður sem komu áður fram hjá sjúklingum með iktsýki leiddi þýðisgreining á lyfjahvörfum í ljós tilhneigingu til aukinnar úthreinsunar abatacepts með aukinni líkamsþyngd.

### Börn

Í greiningu á lyfjahvörfum úr niðurstöðum á þéttni abatacepts í sermi hjá sjúklingum 6 til 17 ára með sjálfvakta barnafjölliðagigt eftir að hafa fengið abatacept 10 mg/kg í bláæð kom fram að áætluð úthreinsun abatacepts, staðlað fyrir þyngd í upphafi, var meiri hjá sjúklingum með sjálfvakta barnafjölliðagigt (0,4 ml/klst./kg hjá börnum sem voru 40 kg) miðað við fullorðna með iktsýki. Dæmigerð gildi fyrir áætlað dreifingarrúmmál var 0,12 l/kg og helmingunartíma brotthvarfs 11,4 dagar hjá barni sem var 40 kg. Við mælingu á úthreinsun og dreifingarrúmmáli staðlað fyrir aukna þyngd hjá sjúklingum með sjálfvakta barnafjölliðagigt voru forspáð gildi og raunveruleg gildi altækrar útsetningar lægri en hjá fullorðnum, þannig að meðaltal var 204 (66 til 595) míkrog/ml í hággildi og 10,6 (0,15 til 44,2) míkrog/ml í lággildi hjá sjúklingum sem voru minna en 40 kg og 229 (58 til 700) míkrog/ml í hággildi og 13,1 (0,34 til 44,6) míkrog/ml í lággildi hjá sjúklingum sem voru 40 kg eða meira.

## 5.3 Forklínískar upplýsingar

Engin stökkbreytandi eða litningasundrandi áhrif af abatacepti sást í fjölda *in vitro* rannsókna. Í rannsókn á krabbameinsvaldandi áhrifum hjá músum, kom fram aukin tíðni eitilæxla og krabbameins í mjólkurkirtlum (hjá kvendýrum). Þessi aukna tíðni eitilæxla og æxla í mjólkurkirtlum sem kom fram við notkun abatacepts hjá músum getur hugsanlega hafa tengst minnkaðri stjórn á nagdýra hvítblæðiveiru og músa mjólkurkirtlaveiru, talið í sömu röð, vegna langvarandi ónæmisbreytingar. Í eins árs rannsókn á cynomolgus öpum, tengdist abatacept ekki marktækum eiturveknum. Afturkræf lyfjafræðileg verkun var minniháttar tímabundin lækkun á IgG í sermi og minniháttar til alvarleg eyðing eitilfrumna á kímfrumnasvæðum í lifur og eitlum. Á rannsóknartímabilinu komu engar

vísendingar fram um myndun eitilæxla eða formfræðilegar forstigsbreytingar æxla, þrátt fyrir að til staðar væri veira, lymphocryptoveira, sem þekkt er að getur valdið slíkum breytingum hjá ónæmisbældum öpum. Ekki er vitað hvort þessar niðurstöður skipta máli við klíniska notkun abatacepts.

Hjá rottum hafði abatacept engar aukaverkanir á frjósemi karl- og kvendýra. Rannsóknir voru gerðar á þroska fósturvísis-fósturs með notkun abatacepts hjá músum, rottum og kaninum í allt að 20 til 30 földum 10 mg/kg skammti ætluðum mönnum og engar aukaverkanir komu fram hjá afkvæmunum. Hjá rottum og kaninum var útsetning fyrir abatacepti, á grundvelli AUC, 29-föld útsetning 10 mg/kg skammts ætluðum mönnum. Í ljós kom að abatacept fer yfir fylgju hjá rottum og kaninum. Í rannsókn með abatacepti hjá rottum á þroska fyrir og eftir fæðingu komu engar aukaverkanir í ljós hjá ungum mæðra sem fengu abatacept í skömmtum allt að 45 mg/kg sem á grundvelli AUC samvarar þreföldum 10 mg/kg skammti ætluðum mönnum. Við 200 mg/kg skammt sem á grundvelli AUC samsvarar 11-földum 10 mg/kg skammti ætluðum mönnum, sáust takmarkaðar breytingar á ónæmisstarfsemi (níföld aukning á meðaltali T eitilfrumnaháðri mótefnasvörun hjá kvenkyns ungum og bólga í skjaldkirtli hjá 1 kvenkyns unga af 10 karlkyns og 10 kvenkyns ungum sem metnir voru eftir þessa skammta).

#### Forklínískar rannsóknir vegna notkunar hjá börnum

Rannsóknir á rottum sem útsettar voru fyrir abatacepti sýndu frávik í ónæmiskerfi, þ.m.t. örfá tilvik banvænna sýkinga (ungar rottur). Auk þess var algengt að sjá bólgu í skjaldkirtli og brisi hjá ungum og fullorðnum rottum sem höfðu verið útsettar fyrir abatacept. Ungar rottur virtust vera móttækilegri fyrir eitilfrumuíferð í skjaldkirtli. Sambærilegar niðurstöður hafa ekki sést í rannsóknum hjá fullorðnum músum og öpum. Líklegt er að aukið næmi fyrir tækifærissýkingum sem kom fram hjá ungum rottum tengist útsetningu fyrir abatacepti áður en ónæmiskerfið hefur þroskast til að þekkja sýkingar (memory responses). Þýðing þessara niðurstaðna hjá mönnum er ekki þekkt.

## **6. LYFJAGERÐARFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR**

### **6.1 Hjálparefni**

Maltósi  
Natríumtvíhýdrógenfosfateinhýdrat  
Natríumklóríð

### **6.2 Ósamrýmanleiki**

Ekki má blanda þessu lyfi saman við önnur lyf, því rannsóknir á samrýmanleika hafa ekki verið gerðar. Ekki má gefa ORENCIA samtímis öðru lyfi í sömu innrennisslöngu.

ORENCIA má ekki nota með sprautum sem húðaðar eru með silikoni (sjá kafla 6.6).

### **6.3 Geymsluþol**

#### Óopnað hettuglas

3 ár

#### Eftir blöndun

Sýnt hefur verið fram á efna- og eðlisfræðilegan stöðugleika eftir blöndun í 24 klukkustundir við 2°C – 8°C. Til þess að koma í veg fyrir örverumengun skal þynna lausnina samstundis.

## Eftir þynningu

Þegar blandaða lausnin er þynnt samstundis hefur verið sýnt fram á efna- og eðlisfræðilegan stöðugleika þynntu innrennslislausnarinnar í 24 klukkustundir við 2°C – 8°C. Til þess að koma í veg fyrir örverumengun skal nota lyfið samstundis.

### 6.4 Sérstakar varúðarreglur við geymslu

Geymið í kæli (2°C – 8°C).

Geymið í upprunalegum umbúðum til varnar gegn ljósi.

Geymsluskilyrði eftir blöndun og þynningu lyfsins, sjá kafla 6.3.

### 6.5 Gerð íláts og innihald

Hettuglas (15 ml gler af tegund 1) með tappa (halóbútýl gúmmí) með innsigli (flip off) (ál) ásamt silikonfrírri sprautu (pólýetýlen).

Pakkning með 1 hettuglasi og 1 silikonfrírri sprautu (pólýetýlen) og fjölpakkningar með 2 eða 3 hettuglösum og 2 eða 3 silikonfríum sprautum (2 eða 3 pakkningar, hver með 1 hettuglasi).

Ekki er víst að allar pakkningastærðir séu markaðssettar.

### 6.6 Sérstakar varúðarráðstafanir við förgun og önnur meðhöndlun

Blöndun og þynningu á að framkvæma samkvæmt góðum verklagsreglum, sérstaklega með tilliti til smitgátar.

#### Blöndun

1. Ákvarðið skammt og fjölda ORENCIA hettuglasa sem nota þarf (sjá kafla 4.2).
2. Að viðhafðri smitgát, skal blanda hvert hettuglas með 10 ml af vatni fyrir stungulyf, nota skal **silikonfría einnota sprautu sem fylgir hverju hettuglasi** (sjá kafla 6.2) og nálarstærð 18 - 21 gauge.
  - Fjarlægið innsiglið af hettuglasinu og þvoið tappann með alkóhólvettri þurrku.
  - Stingið nálinni í gegnum miðju gúmmítappans á hettuglasinu og beinið bununni, af vatninu fyrir stungulyf, að gleri hettuglassins.
  - Notið ekki hettuglasið ef það er ekki loftæmt.
  - Fjarlægið sprautuna og nálina eftir að 10 ml af vatni fyrir stungulyf hefur verið dælt í hettuglasið.
  - Til að draga úr froðumyndun ORENCIA, snúið hettuglasinu varlega í hringi þar til innihaldið er alveg uppleyst. **Hristið ekki.** Forðist langvarandi eða kröftugan hristing.
  - Þegar innrennslisstofninn er uppleystur, skal hleypt úr hettuglasinu með nálinni til að losa alla þá froðu sem gæti verið til staðar.
  - Eftir blöndun á lausnin að vera tær og litlaus til ljósgul. Notið ekki ef í lausninni eru ógegnsæjar agnir, hún er mislit eða aðrar aðskotaagnir eru til staðar.

#### Þynning

3. Strax eftir blöndun verður að þynna þykkið frekar í 100 ml með natríumklóríð 9 mg/ml lausn fyrir stungulyf.
  - Dragið úr 100 ml innrennslispoka eða flösku, það rúmmál af natríumklóríð 9 mg/ml (0,9%) lausn fyrir stungulyf sem samsvarar rúmmáli hettuglasanna sem blönduð voru.
  - Bætið hægt blönduðu ORENCIA lausninni úr hverju hettuglasi í innrennslispoka eða flösku og notið sömu **einota silikonfríu sprautuna sem fylgdi hverju hettuglasi.**

- - Blandið varlega. Lokastyrkur abatacepts í pokanum eða flöskunni fer eftir magni virka efnisins sem bætt er í en er ekki meiri en 10 mg/ml.
  - - Farga skal öllum leifum í hettuglösunum strax í samræmi við gildandi reglur á hverjum stað.
4. Þegar viðhöfð er smitgát við blöndun og þynningu má nota ORENCIA innrennslislausnina strax eða innan 24 klst. ef hún er geymd í kæli við 2°C - 8°C. Áður en ORENCIA lausnin er notuð á að skoða hana með tilliti til agna eða mislitunar. Fargið lausninni ef einhverjar agnir eða mislitun er sjáanleg.
- - Geymið ekki leifar af innrennslislausinni til að nota síðar.

Farga skal öllum lyfjaleifum og/eða úrgangi í samræmi við gildandi reglur.

## **7. MARKAÐSLEYFISHAFI**

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

## **8. MARKAÐSLEYFISNÚMER**

EU/1/07/389/001-003

## **9. DAGSETNING FYRSTU ÚTGÁFU MARKAÐSLEYFIS/ENDURNÝJUNAR MARKAÐSLEYFIS**

Dagsetning fyrstu útgáfu markaðsleyfis: 21. maí 2007  
Nýjasta dagsetning endurnýjunar markaðsleyfis: 21. maí 2012

## **10. DAGSETNING ENDURSKOÐUNAR TEXTANS**

Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu <http://www.ema.europa.eu/>.  
Upplýsingar á íslensku eru á <http://www.serlyfjaskra.is>.

## 1. HEITI LYFS

ORENCIA 50 mg stungulyf, lausn í áfylltri sprautu  
ORENCIA 87,5 mg stungulyf, lausn í áfylltri sprautu  
ORENCIA 125 mg stungulyf, lausn í áfylltri sprautu

## 2. INNIHALDSLÝSING

ORENCIA 50 mg stungulyf, lausn í áfylltri sprautu

Hver áfyllt sprauta inniheldur 50 mg af abatacepti í 0,4 ml.

ORENCIA 87,5 mg stungulyf, lausn í áfylltri sprautu

Hver áfyllt sprauta inniheldur 87,5 mg af abatacepti í 0,7 ml.

ORENCIA 125 mg stungulyf, lausn í áfylltri sprautu

Hver áfyllt sprauta inniheldur 125 mg af abatacepti í einum ml.

Abatacept er samrunaprótein framleitt með DNA raðbrigða erfðatækni (recombinant) með frumum úr eggjastokkum úr kínverskum hömstrum.

Sjá lista yfir öll hjálparefni í kafla 6.1.

## 3. LYFJAFORM

Stungulyf, lausn (stungulyf)

Lausnin er tær, litlaus eða fölgul með pH 6,8 til 7,4.

## 4. KLÍNÍSKAR UPPLÝSINGAR

### 4.1 Ábendingar

#### Iktsýki

ORENCIA, ásamt metótrexati, er ætlað til meðferðar við:

- í meðallagi alvarlegri til alvarlegri, virkri iktsýki hjá fullorðnum sjúklingum sem ekki hafa svarað nægilega fyrri meðferð með einu eða fleiri sjúkdómstemprandi gigtarlyfjum (DMARD), þar á meðal metótrexati (MTX) eða tumour necrosis factor (TNF)-alfa hemli.
- mjög virkum og ágengum sjúkdómi hjá fullorðnum sjúklingum með iktsýki sem hafa ekki fengið metótrexat áður.

Sýnt hefur verið fram á að dregið hefur úr versnun liðskemmda og líkamleg færni hefur aukist við samsetta meðferð með abatacepti og metótrexati.

#### Sóraliðagigt

ORENCIA, eitt sér eða í samsettri meðferð með metótrexati, er ætlað til meðferðar við virkri sóraliðagigt (PsA) hjá fullorðnum sjúklingum þegar svörun við fyrri meðferð með sjúkdómstemprandi gigtarlyfi (DMARD), þ.m.t. metótrexati, hefur verið ófullnægjandi og sem þurfa ekki almenna lyfjameðferð (systemic therapy) til viðbótarmeðferðar við meinsemd í húð vegna sóra.

## Sjálfvakin fjölíðagigt hjá börnum

Samsett meðferð með ORENCIA og metótrexati er ætluð við meðalalvarlegri og alvarlegri, virkri sjálfvakinni fjölíðagigt hjá börnum 2 ára og eldri þegar svörun hefur ekki verið fullnægjandi eða þau haft óþol fyrir fyrri meðferð með sjúkdómstemprandi gigtarlyfjum (DMARD).

ORENCIA má gefa sem einlyfjameðferð ef óþol er fyrir metótrexati eða þegar meðferð með metótrexati hentar ekki.

### **4.2 Skammtar og lyfjagjöf**

Sérfræðingar með reynslu af greiningu og meðferð iktsýki eiga að hefja meðferðina og hafa umsjón með henni.

Ef svörun við abatacepti næst ekki innan 6 mánaða, skal endurskoða áframhaldandi meðferð (sjá kafla 5.1).

#### Skammtar

##### *Iktsýki*

##### Fullorðnir

ORENCIA gjöf undir húð (s.c.) má hefja með eða án hleðsluskammts í bláæð (i.v.). ORENCIA á að gefa einu sinni í viku í skammtinum 125 mg abatacept með inndælingu undir húð án tillits til þyngdar (sjá kafla 5.1). Ef stakt innrennsli er gefið til þess að hefja meðferð (hleðsluskammtur í bláæð fyrir gjöf undir húð) á að gefa fyrstu 125 mg abatacepts með inndælingu undir húð innan sólarhrings frá innrennsli í bláæð fylgt eftir með 125 mg skammti af abatacepti undir húð einu sinni í viku (sjá ORENCIA 250 mg stofn fyrir innrennslisþykkni, lausn kafla 4.2, fyrir hleðsluskammt sem gefinn er í bláæð).

Sjúklingar sem skipta úr abatacepti til notkunar í bláæð yfir í gjöf undir húð eiga að fá fyrsta skammtinn undir húð í staðinn fyrir næsta áætlaða skammt í bláæð.

Ekki er þörf á skammtabreytingum við notkun ásamt öðrum sjúkdómstemprandi gigtarlyfjum (DMARDs), barksterum, salicylötum, bólgueyðandi gigtarlyfjum (NSAIDs) eða verkjalyfjum.

##### *Sóraliðagigt*

##### Fullorðnir

ORENCIA á að gefa vikulega í 125 mg skammti undir húð án þess að þörf sé fyrir gjöf hleðsluskammts í bláæð.

Sjúklingar sem eru að skipta frá meðferð með ORENCIA í bláæð yfir á meðferð undir húð á að gefa fyrsta skammt undir húð í stað næsta áætlaða skammts í bláæð.

##### Börn

##### *Sjálfvakin fjölíðagigt hjá börnum*

Gjöf ráðlagðs vikuskammts af ORENCIA stungulyfi, lausn í áfylltri sprautu hjá sjúklingum 2 til 17 ára með sjálfvakta barnafjölíðagigt á að hefja án hleðsluskammts í bláæð og á að vera í samræmi við þyngd eins og fram kemur í töflunni hér á eftir:

**Tafla 1: Vikulegur skammtur af ORENCIA**

Líkamsþyngd sjúklings	Skammtur
10 kg eða minna en 25 kg	50 mg
25 kg eða minna en 50 kg	87,5 mg
50 kg eða meira	125 mg

Sjúklingar sem skipta úr abatacepti til notkunar í bláæð yfir í gjöf undir húð eiga að fá fyrsta skammtinn undir húð í staðinn fyrir næsta áætlaða skammt í bláæð.

ORENCIA stofn fyrir innrennslisþykkni, lausn fyrir gjöf í bláæð er fánlegt fyrir sjúklinga 6 ára og eldri til meðferðar við sjálfvakinni barnafjölliðagigt (sjá samantekt á eiginleikum ORENCIA stofni fyrir innrennslisþykkni, lausn).

#### Gleymdur skammtur

Ef gleymist að taka skammt af abatacepti á að leiðbeina sjúklingnum að taka skammtinn tafarlaust ef innan við þrjú dagar eru frá áætluðum skammti og halda áfram samkvæmt upphaflegri vikuáætlun. Ef meira en þrjú dagar hafa liðið frá því að skammturinn gleymdist á að leiðbeina sjúklingnum um hvenær eigi að taka næsta skammt í samræmi við læknisfræðilegt mat (ástand sjúklings, sjúkdómsvirkni o.s. frv.).

#### Sérstakir sjúklingahópar

##### *Aldraðir sjúklingar*

Ekki er þörf á að breyta skömmtum (sjá kafla 4.4).

##### *Skert nýrna- og lifrarstarfsemi*

ORENCIA hefur ekki verið rannsakað hjá þessum sjúklingahópum. Ekki er hægt að gefa ráðleggingar um skammta.

##### *Börn*

Ekki hefur verið sýnt fram á öryggi og verkun ORENCIA hjá börnum yngri en 2 ára. Engar upplýsingar liggja fyrir.

Notkun ORENCIA á ekki við hjá börnum yngri en tveggja ára.

#### Lyfjagjöf

Til notkunar undir húð.

ORENCIA er ætlað til notkunar undir leiðsögn heilbrigðisstarfsfólks. Eftir fullnægjandi þjálfun í gjöf undir húð getur sjúklingur eða umönnunaraðili gefið ORENCIA með inndælingu ef læknir/heilbrigðisstarfsmaður telur það eiga við.

Allt innihald áfylltu sprautunnar á eingöngu að gefa með inndælingu undir húð. Skipta á um stungustað á milli lyfjagjafa og inndælingu á aldrei að gefa þar sem húð er viðkvæm, marín, rauð eða hörð.

Ítarlegar upplýsingar fyrir undirbúning og gjöf ORENCIA í áfylltri sprautu eru í fylgiseðlinum og bæklingnum „Mikilvægar notkunarleiðbeiningar“.

### **4.3 Frábendingar**

Ofnæmi fyrir virka efninu eða einhverju hjálparefnanna sem talin eru upp í kafla 6.1.

Alvarlegar og óbeislaðar sýkingar t.d. blóðsýking og tækifærissýkingar (sjá kafla 4.4).

#### 4.4 Sérstök varnaðarorð og varúðarreglur við notkun

##### Samsett meðferð með TNF-hemlum

Takmörkuð reynsla er af notkun abatacepts ásamt TNF-hemlum (sjá kafla 5.1). Í klínískum samanburðarrannsóknum með lyfleysu, fengu sjúklingar sem fengu TNF-hemla og lyfleysu fleiri sýkingar bæði í heild og alvarlegar sýkingar (sjá kafla 4.5) í samanburði við sjúklinga sem fengu TNF-hemla ásamt abatacepti. Ekki er mælt með samtímis notkun abatacepts og TNF-hemla.

Við breytingu á lyfjameðferð með TNF-hemli yfir í ORENCIA meðferð, skal hafa eftirlit með sjúklingum með tilliti til sýkingareinkenna (sjá kafla 5.1, rannsókn VII).

##### Ofnæmisviðbrögð

Í sjaldgæfum tilvikum hefur verið greint frá ofnæmisviðbrögðum gegn abatacepti í klínískum rannsóknum, þar sem ekki var tilskilið að sjúklingar hefðu fengið forvarnarmeðferð til að koma í veg fyrir ofnæmi (sjá kafla 4.8). Bráðaofnæmi eða bráðaofnæmislík viðbrögð sem geta verið lífshættuleg geta komið fyrir eftir fyrsta innrennsli. Eftir markaðssetningu var greint frá banvænu bráðaofnæmi eftir fyrsta innrennsli ORENCIA. Ef upp kemur alvarlegt ofnæmi eða bráðaofnæmi, á tafarlaust að stöðva ORENCIA meðferð í bláæð eða undir húð og hefja viðeigandi meðferð og hætta notkun ORENCIA alfarið (sjá kafla 4.8).

##### Áhrif á ónæmiskerfið

Lyf sem hafa áhrif á ónæmiskerfið, þar með talið ORENCIA, geta haft áhrif á ónæmisvarnir gegn sýkingum og illkynja sjúkdómum, og haft áhrif á svörun við ónæmisáðgerðum.

Ef ORENCIA er gefið samhliða ónæmisbælandi eða ónæmistemprandi líftæknilyfjum, geta áhrif abatacepts á ónæmiskerfið aukist (sjá kafla 4.5).

##### *Sýkingar*

Greint hefur verið frá alvarlegum sýkingum í tengslum við notkun abatacepts m.a. blóðsýkingu og lungnabólgu (sjá kafla 4.8). Sumar þessara sýkinga hafa verið banvænar. Margar þessara alvarlegu sýkinga hafa komið fram hjá sjúklingum sem einnig eru á ónæmisbælandi meðferð sem getur ásamt undirliggjandi sjúkdóm gert þá enn móttækilegri fyrir sýkingum. Ekki skal hefja meðferð með ORENCIA hjá sjúklingum sem eru með virkar sýkingar, fyrr en tekist hefur að komast fyrir þær. Læknar eiga að gæta varúðar þegar þeir íhuga notkun ORENCIA hjá sjúklingum sem hafa sögu um endurteknar sýkingar eða eru með undirliggjandi sjúkdóm sem eykur hættu á sýkingum. Fylgjast þarf náið með sjúklingum sem fá nýja sýkingu meðan á ORENCIA meðferð stendur. Ef sjúklingur fær alvarlega sýkingu skal hætta meðferð með ORENCIA.

Í klínískum lykilsamanburðarrannsóknum með lyfleysu kom ekki fram aukin tíðni berkla, samt sem áður var skimað fyrir berklum hjá öllum sjúklingum sem fengu ORENCIA. Öryggi ORENCIA hjá þeim sem eru með dulda berkla er ekki þekkt. Greint hefur verið frá berklum hjá sjúklingum sem fá ORENCIA (sjá kafla 4.8). Áður en meðferð með ORENCIA er hafin á að skima fyrir duldu berklum hjá sjúklingum. Einnig skal taka tillit til fyrirliggjandi meðferðarleiddbeininga.

Meðferð við gigt hefur verið tengd endurvirkjun á lifrabólgu B. Þess vegna skal í samræmi við birtar leiðbeiningar athuga hvort sjúklingurinn er með lifrabólgu af völdum veiru, áður en meðferð með ORENCIA hefst.

Ónæmisbælandi meðferð eins og ORENCIA getur tengst ágengri fjölhreiðra innlyksuheilabólgu (progressive multifocal leukoencephalopathy). Ef taugaeinkenni, sem benda til ágengrar fjölhreiðra innlyksuheilabólgu, koma fram meðan á meðferð með ORENCIA stendur skal hætta meðferð með ORENCIA og gera nákvæma sjúkdómsgreiningu.



### *Illkynja sjúkdómar*

Í klínískum samanburðarrannsóknum með lyfleysu, var tíðni illkynja sjúkdóma hjá sjúklingum í abatacepthópnum 1,2% og 0,9% í lyfleysuhópnum. Sjúklingar með þekktan illkynja sjúkdóm voru ekki teknir inn í þessar rannsóknir. Í krabbameinsrannsóknum á músum kom fram aukin tíðni eitla- og mjólkurkirtilsæxla. Klínískt mikilvægi þessara niðurstaðna er ekki þekkt (sjá kafla 5.3). Hugsanlegur þáttur abatacepts í þróun illkynja sjúkdóma, þar með talið eitlaæxla er ekki þekktur. Greint hefur verið frá húðkrabbameini sem ekki er sortuæxli hjá sjúklingum sem fá ORENCIA (sjá kafla 4.8). Regluleg húðskoðun er ráðlögð hjá öllum sjúklingum, einkum þeim sem með áhættuþætti húðkrabbameins.

### *Bólusetningar*

Sjúklingar sem fá meðferð með ORENCIA mega fá bólusetningu samtímis, ekki þó með lifandi bóluefni. Ekki má gefa lifandi bóluefni meðan á meðferð með abatacepti stendur og ekki innan þriggja mánaða eftir að henni lýkur. Lyf sem áhrif hafa á ónæmiskerfið, þ.m.t. ORENCIA, geta dregið úr verkun sumra ónæmisaðgerða (sjá kafla 4.5).

### Aldraðir sjúklingar

Alls 404 sjúklingar 65 ára og eldri, þar með taldir 67 sjúklingar 75 ára og eldri, fengu abatacept í bláæð í klínískum samanburðarrannsóknum með lyfleysu. Alls 270 sjúklingar 65 ára og eldri, þar með taldir 46 sjúklingar 75 ára og eldri fengu abatacept undir húð í klínískum samanburðarrannsóknum. Tíðni alvarlegra sýkinga og illkynja sjúkdóma hjá sjúklingum sem voru eldri en 65 ára og fengu abatacept í bláæð í samanburði lyfleysu, var hærri en hjá þeim sem voru yngri en 65 ára. Einnig var tíðni alvarlegra sýkinga og illkynja sjúkdóma hjá sjúklingum sem fengu abatacept undir húð og voru eldri en 65 ára hærri en hjá þeim sem voru yngri en 65 ára. Vegna hærri tíðni sýkinga og illkynja sjúkdóma hjá öldruðum almennt, skal gæta varúðar við meðhöndlun aldraðra (sjá kafla 4.8).

### Sjálfsnæmi

Fræðilega séð er það áhyggjuefni að meðferð með abatacept geti hugsanlega aukið hættu á sjálfsnæmi hjá fullorðnum, t.d. versnun MS-sjúkdóms. Í samanburðarrannsóknum með lyfleysu, jók abatacept meðferð ekki myndun sjálfsmótefna, svo sem kjarnamótefna (anti nuclear antibodies, ANA) og andtvístrengja DNA (dsDNA) mótefna í samanburði við lyfleysumeðferð (sjá kafla 4.8 og 5.3).

### Sjúklingar á natríumskertu mataræði.

Lyfið inniheldur minna en 1 mmól (23 mg) af natríum í hverri áfylltri sprautu, þ.e.a.s. er sem næst natríumlaust.

### Rekjanleiki

Til þess að bæta rekjanleika líffræðilegra lyfja skal heiti og lotunúmer lyfsins sem gefið er vera skráð með skýrum hætti.

## **4.5 Milliverkanir við önnur lyf og aðrar milliverkanir**

### Samsett meðferð með TNF-hemlum

Takmörkuð reynsla er af notkun abatacepts ásamt TNF-hemlum (sjá kafla 5.1). Þó að TNF-hemlar hefðu ekki áhrif á úthreinsun abatacepts í samanburðarrannsóknum með lyfleysu, fengu sjúklingar sem meðhöndlaðir voru með abatacepti ásamt TNF-hemlum fleiri sýkingar og fleiri alvarlegar sýkingar en þeir sjúklingar sem eingöngu voru meðhöndlaðir með TNF-hemlum. Þess vegna er ekki mælt með samhlíða meðferð með abatacepti og TNF-hemlum.

### Samsett meðferð með öðrum lyfjum

Þýðisgreining á lyfjahvörfum sýndi engin áhrif metótrexats, bólgueyðandi gigtarlyfja (NSAIDs) og barkstera á úthreinsun abatacepts (sjá kafla 5.2).

Engin meiriháttar vandamál varðandi öryggi komu upp þegar abatacept var notað ásamt súlfasalazíni, hýdroxýklórókíni eða leflúnómíði.

#### Notkun ásamt öðrum lyfjum sem verka á ónæmiskerfið og samhliða bólusetningum

Gjöf abatacepts samhliða ónæmisbælandi eða ónæmistemprandi líftæknilyfjum, gæti aukið áhrif abatacepts á ónæmiskerfið. Ekki eru fyrirbyggjandi nægileg gögn til að hægt sé að meta öryggi og verkun meðferðar með abatacepti ásamt anakinra eða rituximabi (sjá kafla 4.4).

#### *Bólusetningar*

Ekki má gefa lifandi bóluefni meðan á meðferð með abatacept stendur og ekki innan þriggja mánaða eftir að henni lýkur. Engin gögn eru fyrirbyggjandi um að einstaklingar sem fengið hafa lifandi bóluefni hafi smitað sjúklinga sem nota abatacept (secondary transmission). Lyf sem áhrif hafa á ónæmiskerfið, þ.m.t. abatacept, geta dregið úr verkun sumra ónæmisáðgerða (sjá kafla 4.4 og 4.6).

Könnunarrannsóknir sem gerðar voru til þess að meta áhrif abatacepts á mótefnasvörun bólusetningar hjá heilbrigðum einstaklingum sem og mótefnasvörun eftir bólusetningu gegn influensu og pneumókokkum hjá sjúklingum með iktsýki benda til að abatacept geti dregið úr áhrifum ónæmissvörunar en hamlar þó ekki að ráði klínískt marktækri eða jákvæðri ónæmissvörun.

Abatacept var metið í opinni rannsókn hjá sjúklingum með iktsýki sem fengu 23-gilt bóluefni gegn pneumókokkum. Eftir bólusetningu gegn pneumókokkum mynduðu 62 af 112 sjúklingum nægjanlega ónæmissvörun með a.m.k. 2-faldri aukningu mótefna gegn pneumókokkafjölsýkru-bóluefni.

Abatacept var einnig metið í opinni rannsókn hjá sjúklingum með iktsýki sem fengu árlegt þrígilt influensubóluefni. Eftir influensubólusetninguna mynduðu 73 af 119 sjúklingum sem fengu abatacept og voru án verndandi mótefna í upphafi nægjanlega ónæmissvörun með a.m.k. 4 faldri aukningu mótefna gegn þrígildu influensubóluefni

#### **4.6 Frjósemi, meðganga og brjóstgjöf**

##### Meðganga og konur á barneignaraldri

Fullnægjandi upplýsingar eru ekki fyrirbyggjandi varðandi notkun abatacepts á meðgöngu. Engin óæskileg áhrif komu fram í forklínískum rannsóknum á fósturvísu- fósturþroska við skammta sem voru 29-faldir 10 mg/kg meðferðarskammtar handa mönnum, metið á grunvelli AUC. Í rannsókn á þroska fyrir og eftir fæðingu hjá rottum, komu litlar breytingar fram á starfsemi ónæmiskerfis við 11-falda 10 mg/kg meðferðarskammta handa mönnum, metið á grundvelli AUC (sjá kafla 5.3).

Ekki má nota ORENCIA á meðgöngu nema meðferð með abatacepti sé nauðsynleg vegna sjúkdómsástands konunnar. Konur á barneignaraldri verða að nota örugga getnaðarvörn meðan á meðferð stendur og í allt að 14 vikur eftir síðasta skammt abatacepts.

Abatacept getur borist yfir fylgju, í sermi hjá börnum mæðra sem hafa fengið meðferð með abatacepti á meðgöngu. Þar af leiðandi geta þessi börn verið í aukinni hættu á sýkingum. Öryggi þess að gefa börnum sem hafa verið útsett fyrir abatacept *í móðurkviði*, lifandi bóluefni er ekki þekkt. Ekki er mælt með að gefa börnum sem hafa verið útsett fyrir abatacept *í móðurkviði*, lifandi bóluefni í 14 vikur eftir að móðir fékk síðast abatacept á meðgöngu.

##### Brjóstgjöf

Staðfest hefur verið að abatacept berist í rottumjólk.

Ekki er þekkt hvort abatacept skiljist út í brjóstamjólk.

Ekki er hægt að útiloka hættu fyrir börn sem eru á brjósti.

Stöðva á brjóstagjöf meðan á meðferð með ORENCIA stendur og í allt að 14 vikur eftir síðasta skammt abatacept meðferðar.

### Frjósemi

Ekki hafa verið gerðar formlegar rannsóknir á áhrif abatacepts á frjósemi manna. Hjá rottum hafði abatacept engin óæskileg áhrif á frjósemi, hvorki karl- né kvendýra (sjá kafla 5.3).

### **4.7 Áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla**

Byggt á verkunarhætti er gert ráð fyrir að abatacept hafi engin eða óveruleg áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla. Þó hefur verið greint frá sundli sem algengri aukaverkun og minnkaðri sjónskerpu sem sjaldgæfri aukaverkun hjá sjúklingum sem fá ORENCIA, því skal forðast akstur og notkun véla ef sjúklingur finnur fyrir þessum einkennum.

### **4.8 Aukaverkanir**

#### Samantekt á öryggi við iktsýki

Rannsóknir á abatacepti hjá sjúklingum með virka iktsýki hafa verið gerðar í klínískum samanburðarránsóknum með lyfleysu (2.653 sjúklingar fengu abatacept, 1.485 fengu lyfleysu).

Í klínískum samanburðarránsóknum með abatacepti og lyfleysu, fengu 49,4% sjúklinganna sem meðhöndlaðir voru með abatacepti aukaverkanir og 45,8% sjúklinganna sem fengu lyfleysu. Algengustu aukaverkanirnar ( $\geq 5\%$ ) sem greint var frá hjá sjúklingunum sem voru í abatacepthópnum voru höfuðverkur, ógleði og sýkingar í efri öndunarvegi (m.a. skútabólga). Hlutfall sjúklinga sem hætti meðferð vegna aukaverkana var 3,0% í abatacepthópnum og 2,0% í lyfleysuhópnum.

#### Tafla með aukaverkunum

Í töflu 2 eru aukaverkanir sem komu fram í klínískum rannsóknum og eftir markaðssetningu flokkaðar eftir líffæraflokki og tíðni: Mjög algengar ( $\geq 1/10$ ), algengar ( $\geq 1/100$  til  $< 1/10$ ), sjaldgæfar ( $\geq 1/1.000$  til  $< 1/100$ ), mjög sjaldgæfar ( $\geq 1/10.000$  til  $< 1/1.000$ ), koma örsjaldan fyrir ( $< 1/10.000$ ). Innan tíðniflokka eru alvarlegustu aukaverkanirnar taldar upp fyrst.

**Tafla 2: Aukaverkanir**

Sýkingar af völdum sýkla og sníkjudýra	Mjög algengar	Sýking í efri öndunarvegi (m.a. barkabólga, nefkoksbólga og skútabólga)
	Algengar	Sýking í neðri öndunarvegi (m.a. berkjubólga), þvagfærasýking, herpes sýkingar (m.a. herpes simplex, herpes í munn og herpes zoster), lungnabólga, inflúensa
	Sjaldgæfar	Tannsyking, naglsveppur, blóðsýking, sýking í stoðkerfi og bandvef, graftarkýli í húð, nýrna- og skjóðubólga, nefslímubólga, sýking í eyra
	Mjög sjaldgæfar	Berklar, bakteríur í blóði, sýking í meltingarfærum, bólgusjúkdómur í grindarholi

Æxli, góðkynja og illkynja (einnig blöðrur og separ)	Sjaldgæfar  Mjög sjaldgæfar	Grunnfrumukrabbamein, totuæxli í húð (skin papilloma)  Eitilæxli, illkynja æxli í lungum, flögubekjukrabbamein
Blóð og eitlar	Sjaldgæfar	Blóðflagnafæð, hvítfrumnafæð
Ónæmiskerfi	Sjaldgæfar	Ofnæmi
Geðræn vandamál	Sjaldgæfar	Þunglyndi, kvíði, svefnerfiðleikar (þ.m.t. svefnleysi)
Taugakerfi	Algengar Sjaldgæfar	Höfuðverkur, sundl Mígreni, náladofi
Augu	Sjaldgæfar	Tárubólga, augnþurrkur, minnkuð sjónskerpa
Eyru og vöndarhús	Sjaldgæfar	Svimi
Hjarta	Sjaldgæfar	Hjartsláttarónot, hraðsláttur, hægsláttur
Æðar	Algengar Sjaldgæfar	Háþrýstingur, blóðþrýstingshækkun Lágþrýstingur, hitakóf, roði, æðabólga, blóðþrýstingslækkun
Öndunarfæri, brjósthol og miðmæti	Algengar Sjaldgæfar	Hósti Versnun langvinnrar lungnateppu, berkjukrampi, önghljóð, mæði, herpingur í hálsi
Meltingarfæri	Algengar Sjaldgæfar	Kviðverkir, niðurgangur, ógleði, meltingartruflun, sár í munni, munnangur, uppköst Magabólga
Lifur og gall	Algengar	Óeðlileg lifrarpróf (m.a. aukinn lifrartransamínasi)
Húð og undirhúð	Algengar Sjaldgæfar	Útbrot (þar með talin bólga í húð) Aukin tilhneiging til að fá mar, húðþurrkur, hárlos, kláði, ofsakláði, sóri, þrymlabólur, húðroði, ofsvitnun

Stoðkerfi og bandvefur	Sjaldgæfar	Liðverkir, verkur í útlím
Æxlunarfæri og brjóst	Sjaldgæfar	Tíðateppa, miklar blæðingar
Almennar aukaverkanir og aukaverkanir á íkomustað	Algengar	Þreyta, þróttleysi, staðbundin viðbrögð á stungustað, altæk viðbrögð eftir inndælingu*
	Sjaldgæfar	Inflúensulík veikindi, þyngdaraukning

\*(t.d. kláði, herpingur í koki, mæði)

### Lýsing á völdum aukaverkunum

#### *Sýkingar*

Í klínískum samanburðarrannsóknum með lyfleysu, var greint frá sýkingum, sem að minnsta kosti hugsanlega tengdust meðferðinni, hjá 22,7% sjúklinganna sem voru í abatacepthópnum og 20,5% sjúklinganna sem fengu lyfleysu.

Greint var frá alvarlegum sýkingum, sem að minnsta kosti hugsanlega tengdust meðferðinni, hjá 1,5% sjúklinganna sem voru í abatacepthópnum og 1,1% sjúklinganna sem fengu lyfleysu. Tegund alvarlegra sýkinga var svipuð hjá hópnum sem fengu abatacept og lyfleysu (sjá kafla 4.4).

Tíðni (95% CI) alvarlegra sýkinga var 3,0 (2,3; 3,8) á hver 100 sjúklingaár hjá sjúklingum sem fengu abatacept og 2,3 (1,5; 3,3) á hver 100 sjúklingaár hjá sjúklingum sem fengu lyfleysu í tvíblindu rannsóknunum.

Á samanlögðu tímabili klínískra rannsókna hjá 7.044 sjúklingum sem fengu meðferð með abatacepti í 20.510 sjúklingaár var tíðni alvarlegra sýkinga 2,4 á hver 100 sjúklingaár og árlegt nýgengishlutfall var stöðugt.

#### *Illkynja sjúkdómar*

Í klínískum samanburðarrannsóknum með lyfleysu var greint frá illkynja sjúkdómum hjá 1,2% (31/2.653) sjúklinga sem fengu meðferð með abatacepti og hjá 0,9% (14/1.485) sjúklinga sem fengu lyfleysu. Tíðni illkynja sjúkdóma var 1,3 (0,9; 1,9) á hver 100 sjúklingaár hjá sjúklingum sem fengu abatacept og 1,1 (0,6; 1,9) á hver 100 sjúklingaár hjá sjúklingum sem fengu lyfleysu.

Á samanlögðu tímabili hjá 7.044 sjúklingum sem fengu meðferð með abatacepti í 21.011 sjúklingaár (þar af fengu fleiri en 1.000 meðferð með abatacepti í meira en 5 ár) var tíðni illkynja sjúkdóma 1,2 (1,1; 1,4) á hver 100 sjúklingaár og árlegt nýgengi var stöðugt.

Algengasti illkynja sjúkdómurinn í klínískum samanburðarrannsóknum var húðkrabbamein sem ekki er sortuæxli; 0,6 (0,3; 1,0) á hver 100 sjúklingaár hjá sjúklingum sem fengu abatacept og 0,4 (0,1; 0,9) á hver 100 sjúklingaár hjá sjúklingum sem fengu lyfleysu og 0,5 (0,4; 0,6) á hver 100 sjúklingaár á uppsafnaða tímabilinu.

Algengasta krabbamein í innri líffærum í klínískum samanburðarrannsóknum var lungnakrabbamein 0,17 (0,05; 0,43) á hver 100 sjúklingaár hjá sjúklingum sem fengu abatacept, 0 hjá sjúklingum sem fengu lyfleysu og 0,12 (0,08; 0,17) á hver 100 sjúklingaár á uppsafnaða tímabilinu. Algengasti illkynja blóðsjúkdómurinn var eitilfrumukrabbamein 0,04 (0; 0,24) á hver 100 sjúklingaár hjá sjúklingum sem fengu abatacept og 0 hjá sjúklingum sem fengu lyfleysu og 0,06 (0,03; 0,1) á hver 100 sjúklingaár á uppsafnaða tímabilinu.

#### *Aukaverkanir hjá sjúklingum með langvinna lungnateppu (LLT)*

Í rannsókn IV fengu 37 sjúklingar með LLT meðferð með abatacepti í bláæð og 17 fengu lyfleysu. Hjá þeim sjúklingum með LLT sem fengu meðferð með abatacepti voru aukaverkanir tíðari (51,4%) en hjá

þeim sem fengu lyfleysu (47,1%). Öndunarörðugleikar voru tíðari hjá sjúklingum sem fengu abatacept (10,8%) en hjá þeim sem fengu lyfleysu (5,9%, þar með talin versnun LLT og mæði). Hærra prósentuhlutfall þeirra LLT sjúklinga sem meðhöndlaðir voru með abatacepti en þeirra sem fengu lyfleysu fengu alvarlegar aukaverkanir (5,4% á móti 0%), þar á meðal LLT versnun (1 af 37 sjúklingum [2,7%]) og berkjubólgu (1 af 37 sjúklingum [2,7%]).

### *Sjálfsnæmi*

Í samanburði við lyfleysu jók meðferð með abatacepti ekki myndun sjálfsmótefna, t.d. kjarnamótefna (ANA) og and-tvístrengja DNA (dsDNA) mótefna.

Tíðni sjálfsnæmissjúkdóma hjá sjúklingum sem fengu abatacept í tvíblinda hlutanum var 8,8 (7,6; 10,1) fyrir útsetningu í 100 mannsár og hjá sjúklingum sem fengu lyfleysu 9,6 (7,9; 11,5) fyrir útsetningu í 100 mannsár. Tíðnin hjá sjúklingum sem fengu abatacept var 3,8 á 100 mannsár á uppsafnaða tímabilinu. Algengustu sjúkdómarnir tengdir sjálfsnæmi, aðrir en ábendingin sem verið er að rannsaka, og greint var frá á uppsafnaða tímabilinu voru sóri, iktarhnútur og Sjögrens heilkenni.

### *Mótefnamyndun (immunogenicity) hjá fullorðnum sem fá abatacept í bláæð*

Mótefni gegn abatacept sameindinni var metið í ELISA greiningu hjá 3.985 sjúklingum með iktsýki sem meðhöndlaðir voru með abatacepti í allt að 8 ár. Eitthundrað áttatíu og sjö af 3.877 (4,8%) sjúklingum mynduðu and-abatacept mótefni meðan á meðferð stóð. Í mælingum á and-abatacept mótefnum hjá sjúklingum, eftir að abatacept meðferð lauk (> 42 dögum eftir síðasta skammt), voru 103 af 1.888 (5,5%) sermijákvæðir.

Sýni sem staðfestu bindingu við CTLA-4 voru rannsökuð með tilliti til þess hvort hlutleysandi mótefni væru til staðar. Tuttugu og tveir af 48 matshæfum sjúklingum sýndu marktækt hlutleysandi virkni. Klínískt mikilvægi myndunar hlutleysandi mótefna er ekki þekkt.

Í heildina var ekkert greinilegt samhengi á milli mótefnamyndunar og klínískrar svörunar eða aukaverkana. Á hinn bóginn var sá fjöldi sjúklinga sem myndaði mótefni of lítill til að hægt væri að leggja á það öruggt mat. Þar sem greining á hneigð til mótefnamyndunar er sértæk fyrir hvert lyf, á samanburður á mótefnamyndun annarra lyfja ekki við.

### *Mótefnamyndun hjá fullorðnum sem fá abatacept undir húð*

Í rannsókn SC-I var gerður samanburður á mótefnamyndun gegn abatacepti eftir gjöf undir húð og gjöf í bláæð samkvæmt ELISA greiningu. Á 6 mánaða tvíblindu upphafstímabili (skammtíma tímabil), var heildartíðni mótefnamyndunar gegn abatacepti 1,1% (8/725) fyrir gjöf undir húð og 2,3% (16/710) fyrir gjöf í bláæð, Tíðnin er í samræmi við fyrri reynslu og mótefnamyndun hafði engin áhrif á lyfjahvörf, öryggi og verkun.

Mótefnamyndun gegn abatacepti eftir langtíma gjöf undir húð var metin með nýrri ECL greiningu. Samanburður á tíðni milli mismunandi greiningaraðferða á ekki við þar sem ECL greiningin var þróuð þannig að hún væri næmari og þolnari gagnvart lyfjum en ELISA greiningin. Uppsöfnuð tíðni mótefnamyndunar gegn abatacepti samkvæmt ECL greiningu með a.m.k. einu jákvæðu sýni á skammtíma og langtíma tímabilinu samanlagt var 15,7% (215/1369) meðan á meðferð með abatacepti stóð, með meðaltíma útsetningar í 48,8 mánuðir og 17,3% (194/1121) eftir að meðferð var hætt (> 21 degi og allt að 168 dögum eftir síðasta skammt). Tíðni leiðréttrar útsetningar (talin í 100 mannsárum) hélst stöðug meðan á meðferðartímabilinu stóð.

Í samræmi við fyrri reynslu þá voru títrar og áframhaldandi mótefnasvörun yfirleitt lág og jukust ekki við áframhaldandi skömmtun (6,8% einstaklinga voru sermijákvæðir í tveimur skoðunum í röð), og engin greinileg fylgni á mótefnamyndun og klínískri svörun, aukaverkunum eða lyfjahvörfum.

Í rannsókn SC-III var tíðni mótefnamyndunar svipuð og hjá sjúklingum í hópunum sem fengu abatacept+MTX og abatacept einlyfjameðferð (2,9% (3/103) og 5,0% (5/101) á tvíblinda 12 mánaða tímabilinu. Eins og í rannsókn SC-I hafði mótefnamyndun engin áhrif á öryggi og verkun.

### *Mótefnamyndun og öryggi abatacepts þegar hlé er gert á meðferð og meðferð hafin að nýju*

Í prófununum á gjöf undir húð var gerð rannsókn til þess að skoða áhrif á mótefnamyndun þegar hlé er gert á meðferð (þrjár mánuðir) og meðferð hafin að nýju með abatacepti undir húð. Þegar hlé var gert á meðferð með abatacepti undir húð, var aukin tíðni mótefnamyndunar í samræmi við það sem sést þegar meðferð með abatacepti í bláæð er stöðvuð. Þegar meðferð var hafin að nýju komu ekki fram nein viðbrögð við inndælingu né önnur áhrif á öryggi hjá sjúklingum sem höfðu hætt meðferð með gjöf undir húð í allt að 3 mánuði samanborið við þá sem héldu áfram á meðferð með gjöf undir húð, án tillits til þess hvort meðferðin væri hafin að nýju með eða án hleðsluskammts í bláæð. Öryggi sem kom fram hjá meðferðarhópnum sem hóf meðferð að nýju án hleðsluskammts í bláæð var einnig í samræmi við niðurstöður úr hinum rannsóknunum.

Í rannsókn SC-III varð aukin tíðni mótefnamyndunar hjá þátttakendum í 6 mánaða lyfjalausa tímabilinu hjá hópnum sem fengu abatacept+MTX og abatacept einlyfjameðferð (37,7% [29/77] og 44,1% [27/59] yfirleitt með lítilli mótefnasvörun. Þessi mótefnasvörun hafði engin klínísk áhrif og engin áhrif á öryggi komu fram þegar meðferð með abatacepti hófst að nýju.

### *Viðbrögð eftir inndælingu hjá fullorðnum sem fá meðferð með abatacepti undir húð*

Í rannsókn SC-I var gerður samanburður á öryggi abatacept m.t.t. áhrifa á stungustað eftir gjöf undir húð eða gjöf í bláæð. Heildartíðni áhrifa á stungustað var 2,6% (19/736) hjá þeim sem fengu abatacept undir húð og 2,5% (18/721) hjá hópnum sem fékk lyfleysu undir húð (abatacept í bláæð). Viðbrögð á stungustað voru öll talin væg eða meðalalvarleg (mar, kláði eða roði) og yfirleitt þurfti ekki að hætta meðferðinni. Á uppsafnaða tímabilinu þegar allir sjúklingar sem fengu abatacept í 7 SC rannsóknum voru meðtaldir, var tíðni viðbragða á stungustað 4,6% (116/2.538) með tíðni 1,32 á hver 100 mannsár.

Eftir markaðssetningu hefur verið greint frá altækum viðbrögðum (t.d. kláði, herpingur í hálsi, mæði) eftir notkun ORENCIA undir húð.

### *Upplýsingar varðandi öryggi lyfjaflokksins*

Abatacept er fyrsta lyfið sem er sértækur hjálparboðamiðill (co-stimulation modulator). Í kafla 5.1 er samantekt á upplýsingum úr klínískum rannsóknum um hlutfallslegt öryggi miðað við infliximab.

### Samantekt á öryggi við sóraliðagigt

Abatacept hefur verið rannsakað í tveimur samanburðarrannsóknum með lyfleysu hjá sjúklingum með virka sóraliðagigt (341 sjúklingur fékk abatacept, 253 sjúklingar fengu lyfleysu) (sjá kafla 5.1). Á 24 vikna tímabilinu með samanburði við lyfleysu í stærri rannsókninni PsA-II, var hlutfall sjúklinga með aukaverkanir í abatacepthópnum svipað því sem var í lyfleysuhópnum (15,5% og 11,4%, talið í sömu röð). Í báðum meðferðarhópnum komu engar aukaverkanir fram í  $\geq 2\%$  hlutfalli á 24 vikna tímabilinu með samanburði við lyfleysu. Heildaröryggi var sambærilegt milli PsA-I og PsA-II rannsóknanna og í samræmi við öryggi varðandi iktsýki (tafla 2).

### Börn

Abatacept hefur verið rannsakað hjá sjúklingum með sjálfvakta barnafjölliðagigt í 2 klínískum rannsóknum (rannsókn á sjálfvakinni barnafjölliðagigt með gjöf undir húð og rannsókn á sjálfvakinni barnafjölliðagigt með gjöf í bláæð). Í rannsókn á sjálfvakinni fjölliðagigt hjá börnum með gjöf undir húð voru 46 sjúklingar í hópnum 2 til 5 ára og 173 sjúklingar í hópnum 6 til 17 ára. Í rannsókn á sjálfvakinni fjölliðagigt hjá börnum með gjöf í bláæð voru 190 sjúklingar í hópnum 6 til 17 ára. Á fyrstu 4 mánuðum opna tímabilsins var heildaröryggi hjá þessum 409 sjúklingum með sjálfvakta barnafjölliðagigt svipað og kom fram hjá sjúklingum með iktsýki með eftirfarrandi undantekningum hjá sjúklingum með sjálfvakta barnafjölliðagigt:

- Algengar aukaverkanir: hiti
- Sjaldgæfar aukaverkanir: blóð í þvagi, eymabólga (í mið- og úteyra).

## Lýsing á völdum aukaverkunum

### *Sýkingar*

Sýkingar voru algengustu aukaverkanirnar hjá sjúklingum með sjálfvakta fjölliðagigt hjá börnum. Tegundir sýkinga voru svipaðar þeim sem voru algengar hjá börnum á göngudeild. Á fyrstu 4 mánuðum meðferðartímabils með gjöf abatacepts í bláæð og undir húð hjá 409 sjúklingum með sjálfvakta barnafjölliðagigt voru algengustu aukaverkanirnar nefkoksbólga (3,7% sjúklinga) og sýking í efri öndunarvegi (2,9% sjúklinga). Greint var frá tveimur alvarlegum sýkingum (hlaupabólu og blóðsýkingu) á fyrstu 4 mánuðum abatacept meðferðar.

### *Viðbrögð á stungustað*

Af þeim 219 sjúklingum með sjálfvakta barnafjölliðagigt sem fengu abatacept undir húð fyrstu 4 mánuði abatacept meðferðar var tíðni staðbundinna viðbragða á stungustað 4,6% (10/219); verkur á stungustað og roði á stungustað voru algengustu staðbundnu viðbrögðin á stungustað sem greint var frá. Ekki var greint frá altækum ofnæmisviðbrögðum.

### *Mótefnamyndun hjá sjúklingum með sjálfvakta barnafjölliðagigt sem fá abatacept undir húð*

Mótefni sem er beint að allri abatacept sameindinni eða CTLA-4 hluta abatacepts voru metin með ECL greiningu hjá sjúklingum með sjálfvakta barnafjölliðagigt eftir endurtekna meðferð með abatacepti undir húð. Alls höfðu 6,9% (15/218) þátttakenda (sameinaðir hópar) jákvæða ónæmissvörun miðað við upphafsgildi á uppsafnaða tímabilinu þ.m.t. 4 mánaða skammvinnt tímabil, 20 mánaða framlengingartímabil og 6 mánaða eftirfylgnitímabil þegar meðferð með abatacepti hafði verið hætt. Hjá 6 til 17 ára aldurshópnum var heildartíðni sermijákvæðra á uppsafnaða tímabilinu að meðtöldu eftirfylgnitímabilinu þegar meðferð með abatacepti hafði verið hætt 4,7% (8/172): 2,3% (4/172) á meðferðartíma og 13,6% (6/44) þegar meðferð með abatacepti hafði verið hætt ( $\geq 28$  dögum eftir síðasta skammt). Hjá 2 til 5 ára aldurshópnum var heildartíðni sermijákvæðra á uppsafnaða tímabilinu að meðtöldu eftirfylgnitímabilinu þegar meðferð með abatacepti hafði verið hætt 15,2% (7/46): 10,9% (5/46) á meðferðartíma og 37,5% (3/8) þegar meðferð með abatacepti hafði verið hætt ( $\geq 28$  dögum eftir síðasta skammt).

Öll mótefni gegn abatacepti voru yfirleitt tímabundin og í litlu magni. Þótt metótrexat væri ekki gefið samhliða virtist það ekki tengjast hærra hlutfalli sermijákvæðra. Að teknu tilliti til mismunar á stærð úrtaks er ekki þekkt hvaða þýðingu hærri tíðni hjá 2 til 5 ára aldurshópnum hefur. Þótt mótefni væru til staðar tengdist það hjá hvorugum hópnum aukaverkunum eða breytingum á verkun eða sermispéttni abatacepts.

### *Langtímaframlengingartímabil*

Á framlengingartímabili rannsókna á sjálfvakinni barnafjölliðagigt (20 mánuðir fyrir rannsókn á barnafjölliðagigt með gjöf undir húð og 5 ár fyrir rannsókn á barnafjölliðagigt með gjöf í bláæð) var öryggi sjúklinga 6 til 17 ára með sjálfvakta barnafjölliðagigt sambærilegt og kom fram hjá fullorðnum sjúklingum. Einn sjúklingur var greindur með MS-sjúkdóm á framlengingartímabilinu í rannsókn á barnafjölliðagigt með gjöf í bláæð. Greint var frá einni alvarlegri sýkingu sem aukaverkun (ígerð í útlím) hjá 2 til 5 ára aldurshópnum á 20 mánaða framlengingartímabilinu í rannsókn á sjálfvakinni fjölliðagigt hjá börnum með gjöf undir húð (pJIA SC).

Langtímaöryggisupplýsingar hjá börnum 2 til 5 ára með sjálfvakta barnafjölliðagigt voru takmarkaðar en fyrirliggjandi gögn gáfu ekki til kynna ný áhrif með tilliti til öryggis hjá ungum börnum. Á 24 mánaða uppsafnaða tímabilinu í pJIA SC rannsókninni (4 mánaða skammvinnt tímabil ásamt 20 mánaða framlengingartímabili) var greint frá sýkingum með hærri tíðni hjá 2 til 5 ára aldurshópnum (87,0%) en hjá 6 til 17 ára aldurshópnum (68,2%). Þetta var aðallega vegna sýkinga í efri öndunarvegi sem ekki voru alvarlegar hjá 2 til 5 ára aldurshópnum.

## Tilkynning aukaverkana sem grunur er um að tengist lyfinu

Eftir að lyf hefur fengið markaðsleyfi er mikilvægt að tilkynna aukaverkanir sem grunur er um að tengist því. Þannig er hægt að fylgjast stöðugt með sambandinu milli ávinnings og áhættu af notkun



lyfsins. Heilbrigðisstarfsmenn eru hvattir til að tilkynna allar aukaverkanir sem grunur er um að tengist lyfinu samkvæmt fyrirkomulagi sem gildir í hverju landi fyrir sig, sjá [Appendix V](#).

## 4.9 Ofskömmun

Skammtar allt að 50 mg/kg hafa verið gefnir í bláæð án augljósrar eiturverkunar. Ef um ofskömmun er að ræða er mælt með að fylgst sé með sjúklingnum með tilliti til merkja eða einkenna um aukaverkanir og viðeigandi meðferð við einkennum hafin.

## 5. LYFJAFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

### 5.1 Lyfhrif

Flokkun eftir verkun: Ónæmisbælandi lyf, sértæk lyf til ónæmisbælingar, ATC flokkur: L04AA24

Abatacept er samrunaprótein sem samanstendur af utanfrumuhluta frumudrepanði T eítílfrumna tengdu mótefni-4 úr mönnum (CTLA-4) sem tengist breyttum halahluta (Fc portion) manna immúnoglóbúlíns G1 (IgG1). Abatacept er framleitt með raðbrigða DNA erfðatækni með frumum úr eggjastokkum kínverskra hamstra.

#### Verkunarháttur

Abatacept miðlar sértækt lykil hjálparboði (costimulatory signal) sem þarf til að fullvirkja T eítílfrumur sem tjá CD28. Til að fullvirkja T eítílfrumur þarf tvö boð sem frumur með mótefnavaka sjá fyrir: T frumu viðtaki ber kennsl á sérstakan mótefnavaka (boð1) og annað, sem er hjálparboð. Aðal hjálparboðaferlið felur í sé bindingu CD80 og CD86 sameinda á yfirborði á mótefnisvakabirtandi frumum við CD28 móttaka á T eítílfrumum (boð 2). Abatacept hamlar sértækt þessu hjálparboðaferli með því að bindast sérstaklega CD80 og CD86. Rannsóknir benda til þess að T eítílfrumur sem ekki hafa fyrirhitt mótefnisvaka svari betur abatacepti en T eítílfrumu með ónæmisminni.

Rannsóknir *in vitro* og í dýralíkönunum sýna að abatacept breytir T eítílfrumu-háðum mótefna- og bólgusvörum. *In vitro* dregur abatacept úr virkni T eítílfrumna úr mönnum, sem samkvæmt mælingum dregur úr fjölgun og cýtókinmyndun. Abatacept dregur úr myndun mótefnasértæku TNF $\alpha$ , interferon- $\gamma$  og interleukin-2 hjá T eítílfrumum.

#### Lyfhrif

Hjá þeim sem fengu abatacept varð skammtaháð minnkun á sermisgildum á leysanlegum interleukin-2 viðtaka, sem er mælikvarði á T eítílfrumu virkni, interleukin-6 í sermi; efni sem virkjaðar átfrumur í liðvökva og trefjakímfrumulíkar frumur í liðvökva hjá þeim sem eru með iktsýki mynda; gigtarþáttur, sjálfónæmismótefni sem plasmafrumur mynda; og C- reactive prótein (CRP), myndun þess tengist bráðafasa bólgu. Auk þess lækkuðu sermisgildi matrix metallopróteinasa-3, sem veldur brjóskeyðingu og vefjabreytingum. Einnig kom í ljós lækkun á gildi TNF $\alpha$  í sermi.

#### Klínísk verkun og öryggi hjá fullorðnum með iktsýki

Verkun og öryggi abatacepts í bláæðvar metið í slembivals-, tvíblindum, klínískum samanburðarrannsóknum með lyfleysu hjá fullorðnum sjúklingum með iktsýki sem sjúkdómsgreindir voru samkvæmt mælikvarða American College of Rheumatology (ACR). Í rannsóknum I, II, III, V og VI voru þátttökuskilyrði að sjúklingar væru að minnsta kost með 12 auma og 10 bólgna liði í upphafi rannsóknar. Í rannsókn IV voru engin skilyrði um tiltekinn fjölda aumra eða bólginna liða. Rannsókn SC-I var slembuð, tvíblind, tvílyfleysu, rannsókn til að sýna að verkun sé ekki lakari (non-inferiority study) þar sem sjúklingum var raðað eftir líkamsþyngd (< 60 kg, 60 til 100 kg, > 100 kg) og gerður var samanburður á verkun og öryggi abatacepts sem gefið er undir húð og í bláæð hjá sjúklingum með iktsýki, sem fengu grunnmeðferð með metótrexati samhliða og sem ekki svöruðu metótrexati nægilega.

Í rannsóknum I, II og V var öryggi og verkun abatacepts metin hjá sjúklingum sem ekki höfðu svarað nægilega meðferð með metótrexati og héldu áfram á stöðugum skammti af metótrexati. Auk þess var rannsakað í rannsókn V öryggi og verkun abatacepts eða infliximabs í samanburði við lyfleysu. Í rannsókn III var verkun og öryggi abatacepts metið hjá sjúklingum sem svöruðu ófullnægjandi TNF-hemli og höfðu hætt á meðferð með TNF-hemli áður en þeir voru teknir inn í rannsóknina, önnur sjúkdómstemplandi gigtarlyf voru leyfð. Í rannsókn IV var fyrst og fremst rannsakað öryggi meðferðar hjá sjúklingum með virka iktsýki sem þurftu frekari meðferðar við, þrátt fyrir yfirstandandi meðferð með sjúkdómstemplandi gigtarlyfi sem ekki er líftæknilyf eða/og sjúkdómstemplandi líftækni gigtarlyfi, haldið var áfram allri sjúkdómstemplandi lyfjameðferð sem sjúklingar voru á fyrir upphaf rannsóknarinnar. Í rannsókn VI þar sem verkun og öryggi abatacepts var metið hjá sjúklingum sem ekki höfðu áður fengið metótrexat og voru með jákvæðan gigtarþátt (RF) og/eða and-CCP2 (anti-Cyclic Citrullinated Peptide 2) jákvæðir með nýtilkomna iktsýki með úrátu (þar sem sjúkdómur hefur varað í  $\leq 2$  ár) sem var slembiraðað til að fá annaðhvort abatacept og metótrexat eða metótrexat og lyfleysu. Í rannsókn SC-I var markmiðið að sýna fram á að verkun væri ekki lakari og að öryggi abatacepts undir húð væri sambærilegt og þegar það er gefið í bláæð hjá einstaklingum með meðalalvarlega/alvarlega iktsýki sem ekki svöruðu metótrexati nægilega. Í rannsókn SC-II var verkun og öryggi abatacepts og adalimumabs metið eftir gjöf undir húð án hleðsluskammts í bláæð og með metótrexat í bakgrunni hjá sjúklingum með meðalalvarlega til alvarlega iktsýki og ófullnægjandi svörun við fyrri meðferð með metótrexati. Í rannsókn SC-III var abatacept undir húð metið ásamt metótrexati eða sem abatacept einlyfjameðferð, og borið saman við metótrexat einlyfjameðferð við upphaf sjúkdómshlés eftir 12 mánaða meðferð, og hugsanlega viðhalds lyfjalauss sjúkdómshlés eftir algjört hlé á lyfjameðferð hjá fullorðnum sjúklingum sem höfðu ekki fengið metótrexat áður með mjög virka nýtilkomna iktsýki (meðalgildi DAS28-CRP 5,4; meðaltímalengd einkenna minna en 6,7 mánuðir) með slæmar horfur ágengs hraðversnandi sjúkdóms (t.d. and-citrullinated protein mótefni [ACPA+] samkvæmt and-CCP2 greiningu og/eða jákvæðan gigtarþátt, úrátu í liðum við upphaf).

Í rannsókn I var sjúklingum slembiraðað til að fá abatacept 2 mg/kg eða 10 mg/kg eða lyfleysu í 12 mánuði. Í rannsóknum I, III, IV og VI var sjúklingum slembiraðað til að fá fastan skammt, nálægt 10 mg/kg af abatacepti eða lyfleysu í 12 mánuði (rannsókn II, IV og VI) eða 6 mánuði (rannsókn III). Abatacept skammtur var 500 mg handa þeim sjúklingum sem voru léttari en 60 kg, 750 mg handa þeim sem vógu 60 til 100 kg og 1.000 mg handa sjúklingum sem voru þyngri en 100 kg. Í rannsókn SC-I var abatacept gefið undir húð eftir stakan hleðsluskammt í bláæð og síðan vikulega eftir það. Sjúklingar héldu áfram að taka sama skammt af metótrexati og þeir tóku þegar slembiröðun fór fram. Sjúklingum í rannsókn V var slembiraðað til að fá sama fasta skammtinn af abatacepti eða 3 mg/kg af infliximabi eða lyfleysu í 6 mánuði. Rannsókn V var haldið áfram í 6 mánuði til viðbótar, en einungis með þátttöku abatacept og infliximabhópanna.

Í rannsóknum I, II, III, IV, V, VI, SC-II og SC-III voru 339, 638, 389, 1.441, 431, 509, 1371, 646 og 351 fullorðinn sjúklingur metinn, talið í sömu röð.

### Klínísk svörun

#### *ACR (American College of Rheumatology) svörun*

Í töflu 3 sést hlutfall þeirra sjúklinga sem fengu abatacept og náðu ACR svörun 20, 50 og 70 í rannsókn II (sjúklingar sem ekki svöruðu metótrexati nægilega), rannsókn III (sjúklingar sem ekki svöruðu TNF-hemli nægilega), rannsókn VI (sjúklingar sem höfðu ekki fengið metótrexat áður) og rannsókn SC-I (abatacept til notkunar undir húð).

Hjá sjúklingum sem fengu abatacept meðferð í rannsóknum II og III, sást tölfræðilega marktækur munur á bætingu ACR 20 svörunar eftir fyrsta skammt í samanburði við þá sem fengu lyfleysu (dagur 15) og bætingin hélst marktæk allan þann tíma sem rannsóknirnar stóðu yfir. Í rannsókn VI sást tölfræðilega marktækur munur á bætingu ACR 20 svörunar eftir 29 daga hjá sjúklingum sem fengu meðferð með abatacepti og metótrexati í samanburði við þá sem fengu metótrexat og lyfleysu og bætingin hélst alla rannsóknina. Í rannsókn II, höfðu 43% þeirra sem ekki höfðu náð ACR 20 svörun eftir 6 mánaða meðferð náð ACR 20 svörun eftir 12 mánaða meðferð.

Í rannsókn SC-I var abatacept gefið undir húð ekki lakara en innrennsli abatacepts í bláæð með tilliti til ACR 20 svörunar í meðferð í allt að 6 mánuði. Sjúklingar sem fengu abatacept undir húð fengu einnig svipaða svörun eftir 6 mánuði með tilliti til ACR 50 og 70 og þeir sjúklingar sem fengu abatacept í bláæð.

Enginn munur var á klínískri svörun hvort sem abatacept var gefið undir húð eða í bláæð, hjá þessum þremur mismundandi þyngdarhópum. Á degi 169 í rannsókn SC-I var ACR 20 svörunarhlutfall fyrir gjöf abatacepts undir húð 78,3% (472/603 s.c.) og fyrir gjöf í bláæð 76,0% (456/600 i.v.) hjá sjúklingum < 65 ára, á móti 61,1% (55/90 s.c.) og 74,4% (58/78 i.v.) hjá sjúklingum ≥ 65 ára.

**Tafla 3: Klínísk svörun í samanburðarrannsóknum**

	Hlutfall sjúklinga (%)							
	Gjöf í bláæð						Gjöf undir húð	
	Sjúklingar sem hafa ekki áður fengið meðferð með MTX		Ófullnægjandi svörun við MTX		Ófullnægjandi svörun við TNF-hemli		Ófullnægjandi svörun við MTX	
	Rannsókn VI		Rannsókn II		Rannsókn III		Rannsókn SC-I	
Svartíðni	Abatacept <sup>a</sup> +MTX n = 256	Lyfleysa +MTX n = 253	Abatacept <sup>a</sup> +MTX n = 424	Lyfleysa +MTX n = 214	Abatacept <sup>a</sup> +sjúkdóms- temprandi gigtarlyf <sup>b</sup> n = 256	Lyfleysa + sDMARDs <sup>b</sup> n = 133	Abatacept <sup>f</sup> undir húð +MTX n = 693	Abatacept <sup>f</sup> bláæð +MTX n = 678
<b>ACR 20</b>								
Dagur 15	24%	18%	23%*	14%	18%**	5%	25%	25%
Mánuður 3	64% <sup>††</sup>	53%	62%***	37%	46%***	18%	68%	69%
Mánuður 6	75% <sup>†</sup>	62%	68%***	40%	50%***	20%	76%	76%
Mánuður 12	76% <sup>‡</sup>	62%	73%***	40%	NA <sup>d</sup>	NA <sup>d</sup>	NA	NA
<b>ACR 50</b>								
Mánuður 3	40% <sup>‡</sup>	23%	32%***	8%	18%**	6%	33%	39%
Mánuður 6	53% <sup>‡</sup>	38%	40%***	17%	20%***	4%	52%	50%
Mánuður 12	57% <sup>‡</sup>	42%	48%***	18%	NA <sup>d</sup>	NA <sup>d</sup>	NA	NA
<b>ACR 70</b>								
Mánuður 3	19% <sup>†</sup>	10%	13%***	3%	6% <sup>††</sup>	1%	13%	16%
Mánuður 6	32% <sup>†</sup>	20%	20%***	7%	10%**	2%	26%	25%
Mánuður 12	43% <sup>‡</sup>	27%	29%***	6%	NA <sup>d</sup>	NA <sup>d</sup>	NA	NA
<b>Mikil klínísk svörun<sup>c</sup></b>	27% <sup>‡</sup>	12%	14%***	2%	NA <sup>d</sup>	NA <sup>d</sup>	NA	NA
<b>DAS28-CRP sjúkdómshlé<sup>e</sup></b>								
Mánuður 6	28% <sup>‡</sup>	15%	NA	NA	NA	NA	24% <sup>\$\$</sup>	25%
Mánuður 12	41% <sup>‡</sup>	23%	NA	NA	NA	NA	NA	NA

\* p < 0,05, abatacept samanborið við lyfleysu.

\*\* p < 0,01, abatacept samanborið við lyfleysu.

\*\*\* p < 0,001, abatacept samanborið við lyfleysu.

<sup>†</sup>  $p < 0,01$ , abatacept og MTX samanborið við MTX og lyfleysu.

<sup>‡</sup>  $p < 0,001$ , abatacept og MTX samanborið við MTX og lyfleysu

<sup>††</sup>  $p < 0,05$ , abatacept og MTX samanborið við MTX og lyfleysu.

<sup>§</sup> 95% CI: -4,2, 4,8 (byggt á fyrirfram skilgreindum vikmörkum fyrir jafngildi (non-inferiority) sem er -7,5%)

<sup>§§</sup>ITT (samkvæmt meðferðaráætlun) upplýsingar í töflunni

<sup>a</sup> Fastur skammtur nálægt 10 mg/kg (sjá kafla 4.2).

<sup>b</sup> Samhliða sjúkdómstemplandi gigtarlyf voru eitt eða fleiri eftirfarandi lyfja: metótrexat, klórókín/hýdroxíklórókín, súlfazalasin, leflúnómíð, azathioprin, gull, og anakinra.

<sup>c</sup> Mikil klínísk svörun er skilgreind sem ACR 70 svörun samfleytt í 6 mánuði.

<sup>d</sup> Eftir 6 mánuði var sjúklingum gefinn kostur á að taka þátt í opinni rannsókn.

<sup>e</sup> DAS28-CRP sjúkdómshlé er skilgreint sem  $< 2,6$  á DAS28-CRP mælikvarða.

<sup>f</sup> Niðurstöður skv. rannsóknaráætlun (per protocol) eru í töflunni. Fyrir ITT;  $n = 736$  fyrir gjöf abatacepts undir húð  $n = 721$  fyrir gjöf í bláæð.

Við abatacept meðferð í opnu framhaldsrannsóknunum á rannsóknum I, II, III, VI og SC-I sást viðvarandi ACR 20, 50 og 70 svörun í 7 ár, 5 ár, 5 ár, 2 ár og 5 ár talið í sömu röð. Í rannsókn I var ACR svörun metin eftir 7 ár hjá 43 sjúklingum af þeim náðu 72% ACR 20 svörun, 58% náðu ACR 50 svörun og 44% náðu ACR 70 svörun. Í rannsókn II var ACR svörun metin í 5 ár hjá 270 sjúklingum, með 84% ACR 20 svörun, 61% ACR 50 svörun og 40% ACR 70 svörun. Í rannsókn III var ACR svörun metin í 2 ár hjá 91 sjúkling, með 74% ACR 20 svörun, 51% ACR 50 svörun og 23% ACR 70 svörun. Í rannsókn VI var ACR svörun metin í 2 ár hjá 232 sjúklingum með 85% ACR 20 svörun, 74% ACR 50 svörun og 54% ACR 70 svörun. Í rannsókn SC-I, var ACR svörun metin eftir 5 ár með 85% (356/421) ACR 20 svörun, 66% (277/423) ACR 50 svörun og 45% (191/425) ACR 70 svörun.

Greint var frá frekari bata, sem ekki er innifalinn í mælikvarða ACR svörunar, hjá þeim sem fengu abatacept en þeim sem fengu lyfleysu, s.s. minni morgunstirðleika.

#### *DAS28 svörun*

Virkni sjúkdóms var einnig metin með því að notast við mælikvarða á virkni sjúkdóms (Disease Activity Score 28). Í rannsóknum II, III, V og VI voru marktækar framfarir varðandi DAS samanborið við lyfleysu eða samanburðarlyf.

Í rannsókn VI, þar sem eingöngu fullorðnir tóku þátt, varð sjúkdómshlé hjá marktækt stærra hlutfalli sjúklinga í hópnum sem fékk abatacept og metótrexat (41%) (skor  $< 2,6$ ), skilgreint samkvæmt DAS28 (CRP) samanborið við hópinn sem fékk metótrexat og lyfleysu (23%) eftir eitt ár. Svörunin á 1. ári hjá abatacepthópnum hélst í 2 ár.

#### *Rannsókn V: abatacept eða infliximab í samanburði við lyfleysu.*

Gerð var tvíblind slembivalrannsókn til að meta öryggi og verkun abatacepts í bláæð eða infliximabs í samanburði við lyfleysu hjá sjúklingum sem svöruðu ófullnægjandi metótrexatrati (rannsókn V). Aðalniðurstaðan var meðaltal breytinga eftir 6 mánuði á virkni sjúkdóms hjá sjúklingum sem fengu abatacept samanborið við sjúklinga sem fengu lyfleysu og síðan tvíblint mat á öryggi og verkun abatacepts og infliximabs eftir 12 mánuði. Samkvæmt DAS28 varð meiri bati ( $p < 0,001$ ) með abatacepti og infliximabi í samanburði við lyfleysu, í þeim hluta rannsóknarinnar sem lyfleysa var notuð til samanburðar. Niðurstöður varðandi abatacept og infliximabhópna voru svipaðar. ACR svörun í rannsókn V var í samræmi með tilliti til DAS28 skors. Frekari bati kom í ljós eftir 12 mánuði með abatacepti. Eftir 6 mánuði var tíðni aukaverkana á formi sýkinga 48,1% (75) eftir abatacept, 52,1% (86) eftir infliximab og 51,8% (57) eftir lyfleysu og tíðni alvarlegra aukaverkana á formi sýkinga 1,3% (2) eftir abatacept, 4,2% (7) eftir infliximab og 2,7% (3) eftir lyfleysu. Eftir 12 mánuði var tíðni aukaverkana á formi sýkinga 59,6% (93) eftir abatacept, 68,5% (113) eftir infliximab og tíðni alvarlegra aukaverkana á formi sýkinga 1,9% (3) eftir abatacept, 8,5% (14) eftir infliximab. Í opna hluta rannsóknarinnar var abatacept metið með tilliti til viðhalds verkunar hjá þeim einstaklingum sem höfðu upphaflega fengið abatacept samkvæmt slembivali og verkunarsvörunar þegar skipt var í abatacept úr meðferð með infliximabi. Lækkun frá upphafsgildi á meðalskori DAS28 á degi 365 (-3,06) hélst fram að degi 729 (-3,34) hjá þeim sjúklingum sem héldu áfram á abatacepti. Hjá sjúklingum sem fengu infliximab í upphafi og var skipt yfir á abatacept var lækkun frá upphafsgildi DAS28 skors að meðaltali 3,29 á degi 729 og 2,48 á degi 365.

### *Rannsókn SC-II: samanburður á abatacepti og adalimumabi*

Slembuð, einblind (rannsakandi blindaður) rannsókn, til að sýna að verkun sé ekki lakari, var gerð til að meta öryggi og verkun abatacepts eftir gjöf undir húð einu sinni í viku án hleðsluskammts abatacepts í bláæð samanborið við adalimumab undir húð aðra hverja viku, hvort tveggja með metótrexat í bakgrunni, hjá sjúklingum með ófullnægjandi svörun við metótrexati (rannsókn SC-II). Aðalendapunktur sýndi verkun sem var ekki lakari (fyrirframskilgreind mörk 12%) fyrir ACR 20 svörun eftir 12 mánaða meðferð, 64,8% (206/318) hjá hópnum sem fékk abatacept undir húð og 63,4% (208/328) hjá hópnum sem fékk adalimumab undir húð, munur á meðferðum var 1,8% [95% öryggisbil: -5,6; 9,2] með sambærilega svörun í 24 mánuði. Hlutfall ACR 20 svörunar eftir 24 mánuði var 59,7% (190/318) í hópnum sem fékk abatacept undir húð og 60,1% (197/328) í hópnum sem fékk adalimumab undir húð. Gildin fyrir ACR 50 og ACR 70 eftir 12 mánuði og 24 mánuði voru í samræmi við þetta og sambærileg fyrir abatacept og adalimumab. Aðlagðar meðalbreytingar (staðalskekkja) miðað við upphafsgildi DAS28-CRP eftir 24 mánuði voru -2,35 (staðalskekkja 0,08) [95% öryggisbil: -2,51, -2,19] hjá abatacepthópnum og -2,33 (staðalskekkja 0,08) [95% öryggisbil: -2,50; -2,17] hjá adalimumabhópnum með sambærilegum breytingum með tímanum. Eftir 24 mánuði náðu 50,6% (127/251) [95% CI: 44,4, 56,8] sjúklinga í abatacepthópnum og 53,3% (130/244) [95% öryggisbil: 47,0; 59,5] sjúklinga í adalimumabhópnum DAS 28 < 2,6. Breyting til batnaðar frá upphafsgildi HAQ-DI eftir 24 mánuði og með tímanum var einnig svipuð í hópnum sem fékk abatacept undir húð og hópnum sem fékk adalimumab undir húð.

Mat á öryggi og vefrænum skemmdum var gerð eftir eitt og tvö ár. Heildaröryggi með tilliti til aukaverkana var svipað hjá hópnum tveimur á 24 mánaða tímabili. Eftir 24 mánuði var greint frá aukaverkunum hjá 41,5% (132/318) sjúklinga sem fengu meðferð með abatacept og 50% (164/328) sem fengu meðferð með adalimumabi. Greint var frá alvarlegum aukaverkunum hjá 3,5% (11/318) í abatacepthópnum og 6,1% (20/328) í adalimumabhópnum. Eftir 24 mánuði höfðu 20,8% (66/318) sjúklinga í abatacepthópnum og 25,3% (83/328) sjúklinga í adalimumabhópnum hætt meðferðinni. Í rannsókn SC-II var greint frá alvarlegum sýkingum hjá 3,8% (12/318) sjúklinga sem fengu meðferð með abatacepti undir húð einu sinni í viku, enginn þeirra hætti á meðferð, og hjá 5,8% (19/328) sjúklinga sem fengu meðferð með adalimumabi undir húð aðra hverja viku sem varð til þess að 9 sjúklingar hættu á meðferðinni á þessum 24 mánuðum.

Tíðni staðbundinna viðbragða á stungustað eftir gjöf undir húð eftir 12 mánuði var 3,8% (12/318) fyrir abatacept og 9,1% (30/328) ( $p = 0,006$ ) fyrir adalimumab og eftir 24 mánuði 4,1% (13/318) fyrir abatacept og 10,4% (34/328) fyrir adalimumab. Á tveggja ára rannsóknatímabili var greint frá vægum til meðalalvarlegum sjálfsnæmisviðbrögðum (t.d. sóra Raynauds fyrirbæri, þrymlaroða) hjá 3,8% (12/318) sjúklinga sem fengu meðferð með abatacepti undir húð og 1,5% (5/328) sjúklinga sem fengu meðferð með adalimumabi undir húð.

### *Rannsókn SC-III: Upphaf sjúkdómshlés hjá sjúklingum með iktsýki sem hafa ekki fengið metótrexat áður*

Í slembaðri og tvíblindri rannsókn þar sem lagt var mat á abatacept undir húð ásamt metótrexati (abatacept + MTX), abatacept undir húð sem einlyfjameðferð eða metótrexat sem einlyfjameðferð (MTX hópur) við upphaf sjúkdómshlés eftir 12 mánaða meðferð og viðhald lyfjalauss sjúkdómshlés eftir algjört hlé á lyfjagjöf hjá fullorðnum sjúklingum, sem höfðu ekki fengið metótrexat áður, með mjög virka nýtilkomna iktsýki með lélega forspárþætti. Algjört hlé á lyfjameðferð varð til þess að sjúkdómshléi lauk (sjúkdómur varð aftur virkur) hjá öllum þremur meðferðarhópnum (abatacept ásamt metótrexati, abatacept eða metótrexat eitt sér) hjá meirihluta sjúklinganna (tafla 4).

**Tafla 4: Hlutfall í sjúkdómshléi við lok lyfjameðferðar og úthreinsunarfasa í rannsókn SC-III**

Fjöldi sjúklinga	Abatacept SC+ MTX n = 119	MTX n = 116	Abatacept SC n = 116
<b>Hlutfall slembivalinna sjúklinga við upphaf sjúkdómshlés eftir 12 mánaða meðferð</b>			
DAS28-sjúkdómshlé <sup>a</sup>	60,9%	45,2%	42,5%
Líkindahlutfall (95% CI) miðað við MTX	2,01 (1,18; 3,43)	N/A	0,92 (0,55; 1,57)
P gildi	0,010	N/A	N/A
SDAI Klínískt sjúkdómshlé <sup>b</sup>	42,0%	25,0%	29,3%
Áætlaður mismunur (95% CI) miðað við MTX	17,02 (4,30; 29,73)	N/A	4,31 (-7,98; 16,61)
Klínískt sjúkdómshlé (boolean)	37,0%	22,4%	26,7%
Áætlaður mismunur (95% CI) miðað við MTX	14,56 (2,19; 26,94)	N/A	4,31 (-7,62; 16,24)
<b>Hlutfall slembivalinna sjúklinga í sjúkdómshléi eftir 12 mánuði og 18 mánuði (6 mánaða algjört hlé á lyfjameðferð)</b>			
DAS28-sjúkdómshlé <sup>a</sup>	14,8%	7,8%	12,4%
Líkindahlutfall (95% CI) miðað við MTX	2,51 (1,02; 6,18)	N/A	2,04 (0,81; 5,14)
P gildi	0,045	N/A	N/A

<sup>a</sup> DAS28-skilgreint sjúkdómshlé (DAS28-CRP < 2,6)

<sup>b</sup> SDAI viðmið (SDAI ≤ 3,3)

Í SC-III var öryggi hjá meðferðarhópnum þremur (abatacept + MTX, abatacept einlyfjameðferð, MTX hópur) í heildina svipað. Á 12 mánaða meðferðartímabilinu var greint frá aukaverkunum hjá 44,5% (53/119), 41,4% (48/116) og 44,0% (51/116) og frá alvarlegum aukaverkunum hjá 2,5% (3/119), 2,6% (3/116) og 0,9% (1/116) sjúklinga í meðferðarhópnum þremur. Greint var frá alvarlegum sýkingum hjá 0,8% (1/119), 3,4% (4/116) og 0% (0/116) sjúklinga.

#### Svörun sem kom fram við röntgenmyndgreiningu

Skemmd á liðbyggingu með myndgreiningu var metin á tveggja ára tímabili í rannsóknnum II, VI og SC-II. Niðurstöður voru metnar samkvæmt Genant-modified total Sharp score (TSS) og þáttum þess, mælikvarða á úratumyndun og mælikvarða á minnkun liðbils (JSN).

Í rannsókn II var miðgildi TSS í upphafi rannsóknar 31,7 í hópnum sem fékk meðferð með abatacepti og 33,4 í hópnum sem fékk lyfleysu. Abatacept/metótrexat minnkaði hlutfall aukinna liðskemmda í samanburði við lyfleysu/metótrexat eftir 12 mánuði, eins og sýnt er í töflu 5. Hlutfall aukningar á liðskemmdum á öðru ári var marktækt lægra en á fyrsta ári hjá sjúklingum sem fengu abatacept samkvæmt slembivali ( $p < 0,0001$ ). Allir sem tóku þátt í langtíma framhaldsrannsókninni eftir tvíblinda meðferð í 1 ár fengu meðferð með abatacepti og versnun sjúkdómsins var könnuð í myndgreiningu yfir 5 ára tímabil. Niðurstöður voru metnar í greiningu (as-observed analysis) út frá meðaltalsbreytingu á heildargildi frá árlegri heimsókn árinu áður. Meðaltalsbreyting frá 1. ári til 2. árs var 0,41 og 0,74 ( $n = 290, 130$ ); frá 2. ári til 3. árs ( $n = 290, 130$ ) var 0,37 og 0,68; frá 3. ári til 4. árs ( $n = 290, 128$ ) var 0,34 og 0,43 og breytingin frá 4. ári til 5. árs var 0,26 og 0,29 ( $n = 233, 114$ ) hjá sjúklingum sem upphaflega fengu abatacept og MTX og lyfleysu og MTX samkvæmt slembivali, talið í sömu röð.

**Tafla 5: Meðaltal breytinga í myndgreiningu á 12 mánaða tímabili í rannsókn II**

Mælikvarði	Abatacept/MTX n = 391	Lyfleysa/MTX n = 195	P-gildi <sup>a</sup>
Úrátumyndanir og liðbilsminnkun í heild (Total Sharp score)	1,21	2,32	0,012
Úrátumyndunar-kvarði (erosion score)	0,63	1,14	0,029
Liðbilsminnkunar-kvarði (JSN score)	0,58	1,18	0,009

<sup>a</sup> Grundvallað á óstikabundinni greiningu (non-parametric analyses).

Í rannsókn VI var meðaltalsbreyting TSS eftir 12 mánuði marktækt minni hjá sjúklingum sem fengu meðferð með abatacepti og metótrexati miðað við þá sem fengu meðferð með metótrexati og lyfleysu. Hjá 61% (148/242) sjúklinga sem fengu meðferð með abatacepti og metótrexati og 53% (128/242) sjúklinga sem fengu meðferð með metótrexati og lyfleysu kom engin versnun fram (TSS ≤ 0) eftir 12 mánuði. Hlutfall aukinna liðskemmda var minna hjá sjúklingum sem fengu samfellda meðferð með abatacepti og metótrexati (í 24 mánuði) miðað við sjúklinga sem fengu metótrexat og lyfleysu í upphafi (í 12 mánuði) og síðan var skipt yfir í abatacept og metótrexat næstu 12 mánuði. Hjá þeim sjúklingum sem tóku þátt í opnu 12 mánaða tímabili höfðu 59% (125/213) sjúklinga sem fengu abatacept og metótrexat og 48% (92/192) sjúklinga sem fengu metótrexat í upphafi og fengu svo samsetta meðferð með abatacepti hafði sjúkdómurinn ekki versnað.

Í rannsókn SC-II var skemmd á liðbyggingu metin með röntgengreiningu og kom fram sem breyting frá upphafsgildi samkvæmt van der Heijde-mTSS (modified Total Sharp Score). Svipuð hömlun kom fram hjá báðum meðferðarhópnum í allt að 24 mánuði (mTSS (meðaltal ± staðalfrávik = 0,89 ± 4,13 á móti 1,13 ± 8,66), fleiðurskor (0,41 ± 2,57 á móti 0,41 ± 5,04) og JSN skor (0,48 ± 2,18 á móti 0,72 ± 3,81)) fyrir abatacept hópinn (n = 257) og adalimumabhópinn (n = 260), talið í sömu röð.

Í rannsókn SC-III voru vefrænar skemmdir í liðum metnar með segulómun (MRI). Hjá hópnum sem fékk abatacept + MTX var framvinda vefrænna skemmda í liðum minni en hjá MTX hópnum eins og meðalmunur á meðferð hjá abatacept + MTX hópnum og MTX hópnum gefur til kynna (tafla 6).

**Tafla 6: Mat á byggingu og bólgu samkvæmt MRI í rannsókn SC-III**

Meðalmunur á meðferð með abatacepti undir húð+MTX og MTX eftir 12 mánuði (95% CI)\*

MRI úrátumyndunar-kvarði	-1,22 (-2,20; -0,25)
MRI beinbólgu/beinbjúgsskor	-1,43 (-2,68; -0,18)
MRI liðslímubólgu-kvarði	-1,60 (-2,42; -0,78)

\* n = 119 fyrir abatacept undir húð + MTX; n = 116 fyrir MTX

#### Svörun með tilliti til líkamsfærni

Bætt líkamsfærni var metin með spurningalista um fötlun (Health Assessment Questionnaire Disability Index (HAQ-DI)) í rannsóknnum II, III, IV, V og VI og aðlöguðum spurningalista um fötlun (modified HAQ-DI) í rannsókn I. Í rannsókn SC-I var bati miðað við upphafsgildi sem var mældur samkvæmt HAQ-DI, svipaður eftir gjöf undir húð og eftir gjöf í bláæð eftir 6 mánuði og á tímabilinu. Niðurstöður úr rannsóknnum II, III og VI eru sýndar í töflu 7.

**Tafla 7: Bætt líkamsfærni í klínískum samanburðarrannsóknum**

	Sjúklingar sem hafa ekki áður fengið meðferð með metótrexati		Ófullnægjandi svörun við metótrexati		Ófullnægjandi svörun við TNF-hemli	
	Rannsókn VI		Rannsókn II		Rannsókn III	
HAQ <sup>c</sup> fötlunar mælikvarði	Abatacept <sup>a</sup> +MTX	Lyfleysa +MTX	Abatacept <sup>a</sup> +MTX	Lyfleysa +MTX	Abatacept <sup>a</sup> +DMARDs <sup>b</sup>	Lyfleysa +DMARDs <sup>b</sup>
Grunnlína (meðaltal)	1,7 (n = 254)	1,7 (n = 251)	1,69 (n = 422)	1,69 (n = 212)	1,83 (n = 249)	1,82 (n = 130)
Meðaltal mælikvarða á bata frá grunnlínu						
Mánuður 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)
Mánuður 12	0,96 (n = 254)	0,76 (n = 251)	0,66*** (n = 422)	0,37 (n = 212)	NA <sup>e</sup>	NA <sup>e</sup>
Hlutfall sjúklinga með klínískan bata sem skipti máli <sup>d</sup>						
Mánuður 6	72% <sup>†</sup>	63%	61%***	45%	47%***	23%
Mánuður 12	72% <sup>†</sup>	62%	64%***	39%	NA <sup>e</sup>	NA <sup>e</sup>

\*\*\* p < 0,001, abatacept samanborið við lyfleysu.

† p < 0,05, abatacept og MTX í samanburði við MTX og lyfleysu

<sup>a</sup> Fastur skammtur nálægt 10 mg/kg (sjá kafla 4.2).

<sup>b</sup> Samhliða sjúkdómstemplandi gigtarlyf voru eitt eða fleiri eftirfarandi lyfja: metótrexat, klórókin/hýdroxíklórókin, súlfazalasin, leflúnómíð, azathioprin, gull, og anakinra.

<sup>c</sup> spurningalisti til að meta heilsufar; 0 = best, 3 = verst; 20 spurningar; 8 svið: klæða og snyrta sig, standa upp, borða, ganga, hreinlæti, teygja sig eftir, ná taki á, og virkni

<sup>d</sup> Minnkun á HAQ-DI um ≥ 0,3 einingar frá grunnlínu.

<sup>e</sup> Eftir 6 mánuði var sjúklingum boðin þátttaka í opinni rannsókn.

Hjá þeim sjúklingum sem voru með klínískan bata sem skipti máli í rannsókn II eftir 12 mánuði hélst svörun hjá 88% eftir 18 mánuði og hjá 85% eftir 24 mánuði. Á opnum tímabilum rannsókna I, II, III og VI hélst bætt líkamsfærni í 7 ár, 5 ár, 5 ár og 2 ár, talið í sömu röð.

Í rannsókn SC-III var hlutfall þátttakenda með HAQ svörun sem mælikvarða á klínískt þýðingarmikið bættu líkamlega færni (lækkun um > 0,3 á HAQ-DI skor miðað við upphafsgildi) hærra hjá abatacept + MTX hópnum en MTX hópnum eftir 12 mánuði (65,5% miðað við 44,0%; munur á meðferð miðað við MTX hóp er 21,6% [95% CI: 8,3; 34,9]).

#### Heilsutengdar niðurstöður og lífsgæði

Heilsutengd lífsgæði voru metin samkvæmt SF-36 spurningalistanum eftir 6 mánuði í rannsóknum I, II og III og eftir 12 mánuði í rannsóknum I og II. Í þessum rannsóknum náðist klínískt marktækur bati í abatacepthópnum í samanburði við lyfleysuhópinn á öllum 8 sviðum SF-36 (4 þættir: líkamsfærni, líkamshlutverk (role physical), verkir, almennt heilsufar og 4 andlegir þættir: lífsþróttur, félagsleg færni, tilfinningalegt hlutverk, geðheilsa) og einnig í samanlögðum niðurstöðum varðandi líkamlega þætti (Physical Component Summary (PCS)) og samanlögðum niðurstöðum varðandi geðræna þætti (Mental Component Summary (MCS)). Í rannsókn VI náðist bati varðandi PCS og MCS, eftir 12 mánuði hjá abatacept- og metótrexathópnum borið saman við metótrexat- og lyfleysuhópinn og hélst hann í 2 ár.



## Rannsókn VII: Öryggi abatacepts hjá sjúklingum eftir fyrri meðferð með TNF-hemli með eða án útskolunar

Gerð var opin rannsókn með abatacepti í bláæð, með ólífrænum sjúkdómstemplandi gigtarlyf í bakgrunni, hjá sjúklingum með virka iktsýki sem voru með ófullnægjandi svörun fyrir fyrri (útskolun í a.m.k. 2 mánuði; n = 449) eða yfirstandandi (engin útskolun, n = 597) meðferð með TNF-hemlum (rannsókn VII). Aðalútkoman, tíðni aukaverkana, alvarlegra aukaverkana og meðferðarrof vegna aukaverkana meðan á 6 mánaða meðferð stóð var svipuð hjá þeim sem höfðu notað áður eða notuðu TNF-hemil við inntöku í rannsóknina sama gildir um tíðni alvarlegra sýkinga.

### Klínísk verkun og öryggi hjá sjúklingum með sóraliðagigt

Verkun og öryggi abatacepts var metið í tveimur slembuðum, tvíblindum rannsóknum með samanburði við lyfleysu (rannsóknum PsA-I og PsA-II) hjá fullorðnum sjúklingum 18 ára og eldri. Sjúklingarnir voru með virka sóraliðagigt ( $\geq 3$  bólgna liði og  $\geq 3$  auma liði) þrátt fyrir fyrri meðferð með sjúkdómstemplandi gigtarlyfi og með að minnsta kosti eina meinsemd í húð, að lágmarki 2 cm að þvermáli, sem taldist vera vegna sóra.

Í PsA-I rannsókninni fengu 170 sjúklingar lyfleysu eða abatacept í bláæð á degi 1, 15, 29, og síðan á 28 daga fresti með tvíblindum hætti í 24 vikur að þeim tíma loknum var opin meðferð með abatacept 10 mg/kg í bláæð á 28 daga fresti. Sjúklingum var slembiraðað til að fá lyfleysu eða abatacept 3 mg/kg, 10 mg/kg, eða tvo skammta með 30 mg/kg og eftir það 10 mg/kg, án þess að breyting yrði á í 24 vikur, eftir það var opin meðferð með 10 mg/kg í bláæð mánaðarlega. Meðan á rannsókninni stóð máttu sjúklingarnir nota samhliða í stöðugum skömmtum metótrexat, lítinn skammt af barksterum (jafngildan  $\leq 10$  mg af prednisón) og/eða bólgueyðandi gigtarlyf (NSAIDs).

Í PsA-II rannsókninni var 424 sjúklingum slembiraðað 1:1 til að fá á tvíblindan hátt vikulegan skammt af lyfleysu eða abatacept 125 mg undir húð án hleðsluskammts í 24 vikur og í kjölfarið opna meðferð vikulega með abatacept 125 mg undir húð. Meðan á rannsókninni stóð máttu sjúklingarnir nota samhliða í stöðugum skömmtum metótrexat, súlfasalazín, leflúnómíð, hýdroxýklórókín, lítinn skammt af barksterum (jafngildan  $\leq 10$  mg af prednisóni) og/eða bólgueyðandi gigtarlyf (NSAIDs). Sjúklingar sem ekki höfðu náð að minnsta kosti 20% bata frá grunnlínu með tilliti til fjölda bólginna og aumra liða fyrir 16. viku fóru yfir á opna meðferð með 125 mg af abatacepti undir húð vikulega.

Aðalendapunktur bæði PsA-I og PsA-II var hlutfall sjúklinga sem náði ACR 20 svörun eftir 24 vikur (dagur 169).

### Klínísk svörun

#### *Visbendingar og einkenni*

Hlutfall sjúklinga sem náði ACR (American College of Rheumatology) svörun 20, 50, eða 70 við ráðlagðan skammt af abatacepti í PsA-I (10 mg/kg bláæð) og PsA-II (125 mg undir húð) rannsóknunum er sýnt í töflu 8 hér fyrir neðan.

**Tafla 8: Hlutfall sjúklinga með ACR svörun eftir 24 vikur í PsA-I og PsA-II rannsóknunum**

	PsA-I <sup>a</sup>			PsA-II <sup>b,c</sup>		
	Abatacept 10 mg/kg IV N = 40	Lyf- leysa N = 42	Áætlaður mismunur (95% CI)	Abatacept 125 mg SC N = 213	Lyfleysa N = 211	Áætlaður mismunur (95% CI)
<b>ACR 20</b>	47,5%*	19,0%	28,7 (9,4; 48,0)	39,4%*	22,3%	17,2 (8,7; 25,6)
<b>ACR 50</b>	25,0%	2,4%	22,7 (8,6; 36,9)	19,2%	12,3%	6,9 (0,1; 13,7)
<b>ACR 70</b>	12,5%	0%	12,5 (2,3; 22,7)	10,3%	6,6%	3,7 (-1,5; 8,9)

\*  $p < 0,05$  samanborið við lyfleysu,  $p$  gildi ekki metin með tilliti til ACR 50 og ACR 70.

<sup>a</sup> 37% sjúklinganna hafði áður fengið meferð með TNF-hemli.

<sup>b</sup> 61% sjúklinganna hafði áður fengið meferð með TNF-hemli

<sup>c</sup> Sjúklingar með minni bata en 20% með tilliti fjölda bólginna og aumra liða eftir 16 vikur uppfylltu skilyrði fyrir að hætta á þeirri meðferð sem þeim hafði verið úthlutað og ályktað að þeir hafi ekki svarað meðferðinni.

Í heildarrannsóknarþýði náði marktækt herra hlutfall sjúklinga ACR 20 svörun eftir meðferð með abatacept 10 mg/kg í bláæð í PsA-I eða 125 mg undir húð í PsA-II samanborið við lyfleysu eftir 24 vikur. Í báðum rannsóknunum sást herra hlutfall ACR 20 svörunar við meðferð með abatacepti samanborið við lyfleysu burtséð frá fyrri meðferð með TNF-hemli. Í minni rannsókninni, PsA-I, var ACR 20 svörun með 10 mg/kg af abatacepti í bláæð samanborið við lyfleysu hjá sjúklingum sem höfðu aldrei fengið meðferð með TNF-hemli 55,6% á móti 20,0%, talið í sömu röð, og hjá sjúklingum sem höfðu fengið meðferð með TNF-hemli 30,8% á móti 16,7%, talið í sömu röð. Í PsA-II rannsókninni var ACR 20 svörunin með 125 mg af abatacepti undir húð samanborið við lyfleysu hjá sjúklingum sem höfðu aldrei fengið meðferð með TNF-hemli 44,0% á móti 22,2%, talið í sömu röð (21,9 [8,3; 35,6], áætlaður mismunur [95% öryggisbil]), og hjá sjúklingum sem höfðu fengið meðferð með TNF-hemli 36,4% á móti 22,3%, talið í sömu röð (14,0 [3,3; 24,8], áætlaður mismunur [95% öryggisbil]).

Hærra hlutfall ACR 20 svörunar kom fram í PsA-II rannsókninni meðal þeirra sem fengu meðferð með 125 mg af abatacepti undir húð samanborið við þá sem fengu lyfleysu burtséð frá samhliða meðferð með sjúkdómstempandi gigtarlyfi sem ekki er líftæknilyf. ACR 20 svörun með 125 mg af abatacepti undir húð samanborið við lyfleysu hjá sjúklingum sem notuðu ekki sjúkdómstempandi gigtarlyf sem ekki er líftæknilyf var 27,3% á móti 12,1%, talið í sömu röð, (15,15 [1,83; 28,47], áætlaður mismunur [95% CI öryggisbil]), og hjá sjúklingum sem höfðu notað sjúkdómstempandi lyf sem ekki er líftæknilyf 44,9% á móti 26,9%, talið í sömu röð, (18,00 [7,20; 28,81], áætlaður mismunur [95% CI]). Í PsA-I og PsA-II rannsóknunum hélst klínísk svörun eða hélt áfram að aukast í allt að eitt ár.

#### Svörun með tilliti til uppbyggingar

Í rannsókn PsA-II, var hlutfall þeirra sem ekki svöruðu samkvæmt myndgreiningu ( $\leq$  engin breyting frá grunnlínu) á heildar PsA-modified SHS (Psoriatic arthritis (PsA)-modified Sharp/van der Heijde score) eftir 24 vikur herra meðal þeirra sem fengu 125 mg af abatacepti undir húð (42,7%) en meðal þeirra sem fengu lyfleysu (32,7%) (10,0 [1,0; 19,1] áætlaður mismunur [95% öryggisbil]).

#### Svörun með tilliti til líkamlegrar færni

Í PsA-I rannsókninni var hlutfall sjúklinga með  $\geq 0,30$  lækkun frá grunnlínu á skori HAQ-DI (The Health assessment questionnaire disability index) mælikvarða á skerðingu á líkamlegri færni 45,0% með abatacepti í bláæð á móti 19,0% með lyfleysu (26,1 [6,8; 45,5], áætlaður mismunur [95% öryggisbil]) eftir 24 vikur. Í PsA-II rannsókninni var hlutfall sjúklinga með að minnsta kosti  $\geq 0,35$  lækkun frá grunnlínu á skori HAQ-DI 31,0% með abatacepti á móti 23,7% með lyfleysu (7,2 [-1,1; 15,6], áætlaður mismunur [95% öryggisbil]). Ávinningur samkvæmt HAQ-DI skori hélst eða jókst í allt að eitt ár með áframhaldandi meðferð með abatacepti í bæði PsA-I og PsA-II rannsókninni.

Engar marktækar breytingar sáust á skori á PASI (Psoriasis Area Severity Index), sem er mælikvarði á alvarleika og umfangi sóra, við abataceptmeðferð á tvíblinda tímabilinu sem stóð yfir í 24 vikur. Sjúklingar sem tóku þátt í PsA rannsóknunum tveimur voru með vægan til miðlungsalvarlegan sóra með miðgildi PASI-skors 8,6 í PsA-I og 4,5 í PsA-II. Í PsA-I rannsókninni var hlutfall sjúklinga sem náði PASI 50 svörun 28,6% með abatacepti á móti 14,3% með lyfleysu (14,3 [-15,3; 43,9], áætlaður mismunur [95% öryggisbil]), og hlutfall sjúklinga sem náði PASI 75 svörun var 14,3% með abatacepti á móti 4,8% eð lyfleysu (9,5 [-13,0; 32,0], áætlaður mismunur [95% öryggisbil]). Í PsA-II rannsókninni var hlutfall sjúklinga sem náði PASI 50 svörun 26,7% með abatacepti á móti 19,6% með lyfleysu (7,3 [-2,2; 16,7], áætlaður mismunur [95% öryggisbil]), og hlutfall sjúklinga sem náði PASI 75 svörun var 16,4% með abatacepti á móti 10,1% með lyfleysu (6,4 [-1,3; 14,1], áætlaður mismunur [95% öryggisbil]).

### Börn með sjálfvakta barnafjölliðagigt

#### Undir húð

Verkun eftir gjöf abatacepts undir húð hjá börnum 2 til 17 ára byggist á lyfjahvörfum og framreikningi staðfestrar verkunar eftir gjöf abatacepts í bláæð hjá sjúklingum með sjálfvakta barnafjölliðagigt og gjöf abatacepts undir húð hjá fullorðnum með iktsýki og með stuðningi upplýsinga úr yfirstandandi klínískri rannsókn. Í rannsókninni fengu börn og unglingar 2 til 17 ára með meðalalvarlega eða alvarlega virka sjálfvakta barnafjölliðagigt meðferð (46 sjúklingar í 2 til 5 ára aldurshópnum og 173 sjúklingar í 6 til 17 ára aldurshópnum) með ófullnægjandi svörun eða óþol fyrir a.m.k. einu sjúkdómstemprandi gigtarlyfi, hugsanlega með líffræðilegum efnum. Öryggi og verkun abatacepts eftir gjöf undir húð var metið í einarma, opinni rannsókn þar sem aðalendapunktur var lágbéttni við jafnvægi ( $c_{min}$ ) eftir 4 mánuði (skammvinnt tímabil) hjá 6 til 17 ára aldurshópnum. Sjúklingar héldu meðferð með abatacepti áfram í yfirstandandi opinni framlengingu á rannsókn þar sem langtíma öryggi og verkun var metið í 20 mánuði til viðbótar.

Við upphaf fengu 79% af þeim 219 sjúklingum sem tóku þátt í rannsókninni metótrexat (meðalskammtur við upphaf rannsóknarinnar var 12,3 mg/m<sup>2</sup>/viku) og 21% sjúklinganna fengu abatacept einlyfjameðferð. Af þeim 219 sjúklingum sem voru skráðir í rannsóknina höfðu 56 (25,6%) fengið meðferð áður með líffræðilegu sjúkdómstemprandi gigtarlyfi (þ.m.t. TNF-hemlum og tocilizumabi).

Sjúklingar sem tóku þátt í rannsókninni voru að meðaltali 10,6 ára og höfðu verið með sjúkdóminn í að meðaltali 2,4 ár. Sjúkdómurinn var virkur við upphaf rannsóknarinnar, með að meðaltali 11,8 sjúka liði og að meðaltali 10,3 liði með skerta hreyfifetu og hækkað gildi bólguboðefna (C-næmra próteina (CRP)) 1,24 mg/dl.

Af þeim 219 sjúklingum sem fengu meðferð luku 205 skammvinna tímabilinu og 200 héldu áfram á yfirstandandi langtíma framlengingartímabilinu. Í 2-5 ára aldurshópnum luku 39 (84,8%) sjúklingar 2 árum. Í 6-17 ára aldurshópnum luku 132 (76,3%) sjúklingar 2 árum.

Hlutfall svörunar í lok skammtímaúsetningar er tekið saman í töflu 9:

**Tafla 9: Hlutfall (%) sjúklinga með sjálfvakta barnafjölliðagigt með ACRP svörun eða óvirkan sjúkdóm í lok skammvinna tímabilsins (4 mánuðir)**

	Á aldrinum 2 til 17 ára
	n = 219
ACRP30	84,5%
ACRP50	75,3%
ACRP70	57,1%
ACRP90	34,7%
ACRP100	20,1%
Óvirkur sjúkdómur*	34,2%

\* Enginn sjúkur liður, alhliða mat læknis á alvarleika sjúkdóms  $\leq 10$  mm og CRP  $\leq 0,6$  mg/dl.

ACRP svörun og niðurstöður með tilliti til óvirks sjúkdóms var viðhaldið í 2 ár.

#### Í bláæð

Börn og unglingar á aldrinum 6 til 17 ára með meðalalvarlega eða alvarlega virka sjálfvakta barnafjölliðagigt þar sem ófullnægjandi svörun eða óþol fyrir a.m.k. einu sjúkdómstemprandi gigtarlyfi, hugsanlega með líffræðilegum efnum, tóku þátt í rannsókninni. Öryggi og verkun abatacepts í bláæð var metið í þriggja hluta rannsókn. A hlutinn var 4-mánaða opinn aðlögunartími til að ná fram ACR Pedi 30 svörun. Sjúklingum sem fengu a.m.k. ACR Pedi 30 svörun í lok A hlutans var slembiraðað í tvíblindan úthreinsunarhluta (B hluti) og fengu annaðhvort abatacept eða lyfleysu í 6 mánuði eða þar til liðagigtin blossaði aftur upp samkvæmt skilgreiningum í rannsókninni. Öllum sjúklingum, nema þeim sem hættu af öryggisástæðum, þ.e. sjúklingum sem luku rannsókninni eða ef sjúkdómurinn blossaði upp aftur í B hlutanum eða svöruðu ekki í A hlutanum var boðið að taka þátt í C hlutanum, opna framlengingarhlutanum, þar sem langtíma öryggi og verkun var metið.

Í A hlutanum fengu allir sjúklingar 10 mg/kg af abatacepti dag 1, 15, 29, 57 og 85 og voru metnir á degi 113. Í A hlutanum fengu 74% metótrexat (meðalskammtur við upphaf rannsóknarinnar var 13,2 mg/m<sup>2</sup>/viku) þannig að 26% sjúklinga fengu abatacept eitt og sér í A hlutanum. Af 190 sjúklingum sem tóku þátt í rannsókninni höfðu 57 (30%) fengið meðferð með TNF-hemli.

Sjúklingar sem fengu ACR Pedi 30 svörun í lok A hlutans var slembiraðað í B hlutann, tvíblinda úthreinsunarhlutann og fengu annaðhvort abatacept eða lyfleysu í 6 mánuði þar til liðagigtin blossaði aftur upp.

Það að sjúkdómurinn blossi upp er skilgreint á eftirfarandi hátt:

- $\geq 30\%$  versnun á a.m.k. 3 af 6 aðalviðmiðunargildum sjálfvakinnar fjölliðagigtar hjá börnum.
- $\geq 30\%$  bati á ekki meira en 1 af 6 aðalviðmiðunargildum sjálfvakinnar fjölliðagigtar hjá börnum.
- Versnun sem nemur  $\geq 2$  cm (mögulega allt að 10 cm) verður að hafa verið til staðar ef alhliðamat læknis eða foreldris var notað til að skilgreina að sjúkdómurinn blossi upp.
- Versnun í  $\geq 2$  liðamótum verður að vera til staðar ef fjöldi sjúkra liða eða liða með skerta hreyfigetu er notað til að skilgreina að sjúkdómurinn blossi upp.

Sjúklingar sem tóku þátt í rannsókninni voru að meðaltali 12,4 ára og höfðu verið með sjúkdóminn í að meðaltali 4,4 ár. Sjúkdómurinn var virkur og við upphaf rannsóknarinnar voru að meðaltali 16 sjúkir liðir og að meðaltali 16 liðir með skerta hreyfigetu og hækkuð gildi (að meðaltali 3,2 mg/dl) bólguboðefna (C-næmra próteina (CRP)) og blóðsökk (að meðaltali 32 mm/klst.). Undirtegundir sjálfvakinnar barnafjölliðagigtar við byrjunareinkennum sjúkdómsins voru: faliðagigt (16%), fjölliðagigt (64%; 20% allra sjúklinga voru með jákvæðan iktarþátt) og fjölkerfaliðagigt (20%).

Af þeim 190 sjúklingum sem tóku þátt luku 170 A hlutanum, hjá 65% (123/190) var svörun samkvæmt ACR Pedi 30 og 122 var slembiraðað í hluta B. Svörun var svipuð hjá öllum undirflokkum barnaliðagigtar sem rannsakaðir voru og hvort sem þeir fengu metótrexat eða ekki. Af þeim 133 (40%)

sjúklingum sem ekki höfðu fengið meðferð með TNF-hemlum fékk 101 (76%) a.m.k. ACR Pedi 30 svörun og af þeim 57 sjúklingum sem höfðu áður fengið meðferð með TNF-hemlum fengu 22 (39%) a.m.k. ACR Pedi 30 svörun.

Í B hlutanum hjá sjúklingum sem var slembiraðað í lyfleysuhóp var tíminn þar til sjúkdómurinn blossaði upp marktækt styttri en hjá þeim sem var slembiraðað í abatacepthóp (aðalendapunktur,  $p = 0,0002$ ; log-rank próf). Sjúkdómurinn blossaði upp hjá marktækt fleiri sjúklingum sem fengu lyfleysu í B hlutanum (33/62; 53%) samanborið við hjá sjúklingum sem héldu áfram á abatacept (12/60; 20%; kí-kvaðrat (Chi-square)  $p < 0,001$ ). Hætta á að sjúkdómurinn blossaði upp hjá sjúklingum sem héldu áfram á abatacept var minni en einn þriðji af áhættunni hjá sjúklingum sem fengu lyfleysu (áætlað áhættuhlutfall = 0,31; 95% öryggisbil 0,16; 0,59).

Meiri hluti sjúklinganna sem hafði verið slembiraðað í B hlutanum tók þátt í C hlutanum (58/60 sjúklingar úr B hlutanum sem höfðu fengið abatacept; 59/62 sjúklingar úr B hlutanum sem höfðu fengið lyfleysu) og einnig 36 af 47 sjúklingum úr A hlutanum sem ekki svöruðu meðferð (n = 153 heildarfjöldi sjúklinga).

Hlutfall svörunar í lok A hlutans, í lok B hlutans og eftir útsetningu í 5 ár er tekið saman í töflu 10:

**Tafla 10: Hlutfall (%) sjálfvakinnar fjölíðagigtar hjá börnum með ACR svörun eða óvirkan sjúkdóm**

	Lok A hluta (dagur 113)	Lok B hluta <sup>a</sup> (dagur 169)		C hluti <sup>b</sup> (dagur 1.765)		
	Abatacept	Abatacept	Lyfleysa	Abatacept-hópur í B hluta	Lyfleysuhópur í B hluta	Sjúklingar sem ekki svöruðu meðferð í A hluta
	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
Óvirkur sjúkdómur	Ekki metið	31	10	52	33	31

<sup>a</sup> dagur 169 síðasta skoðun sem fór fram hjá sjúklingum sem fengu meðferð í C hluta

<sup>b</sup> Við athugun (As observed)

Á degi 1.765 voru þátttakendur C hlutans 33 af þeim 58 sjúklingum sem fengu abatacept í B hlutanum, 30 af þeim 59 sjúklingum sem fengu lyfleysu í B hlutanum og 13 af þeim 36 sjúklingum sem svöruðu ekki meðferð í A hlutanum. Miðgildið fyrir tímalengd meðferðar með abatacept í C hlutanum var 1.815 dagar (spönn 57-2.415 dagar; næstum 61 mánuður). Hundrað og tveir (67%) höfðu fengið meðferð með abatacept í a.m.k. 1.080 daga (~ 36 mánuðir) í C hlutanum. Allir sjúklingar höfðu áður fengið meðferð með abatacept í opna A hlutanum a.m.k. í 4 mánuði.

## 5.2 Lyfjahvörf

### Iktsýki hjá fullorðnum

Mat á margfeldismeðaltali (geometric mean) (90% öryggisbil) á aðgengi abatacepts eftir gjöf undir húð í samanburði við gjöf í bláæð var 78,6% (64,7%, 95,6%). Meðaltal (bil) við jafnvægi eftir 85 daga meðferð var 32,5 mÍkróg/ml (6,6 til 113,8 mÍkróg/ml) fyrir  $c_{min}$  og 48,1 mÍkróg/ml (9,8 til 132,4 mÍkróg/ml) fyrir  $c_{max}$ . Mat á meðalgildum heildarúthreinsunar (0,28 ml/klst./kg),

dreifingarrúmmáls (0,11 l/kg) og lokahelmingunartíma (14,3 dagar ) var sambærilegt fyrir gjöf undir húð og gjöf í bláæð.

Stök rannsókn var gerð til þess að ákvarða áhrif einlyfjameðferðar abatacepts á mótefnamyndun eftir gjöf undir húð án hleðsluskammts í bláæð. Þegar hleðsluskammtur í bláæð var ekki gefinn var meðaltal lægstu þéttni 12,6 míkrog/ml eftir gjöf lyfsins í 2 vikur. Verkunarsvörun eftir tíma í rannsókninni virðist vera í samræmi við þær rannsóknir þar sem gefinn var hleðsluskammtur í bláæð, þó hafa áhrif hleðsluskammts í bláæð á það hvenær verkun hefst ekki verið rannsökuð formlega.

Í samræmi við niðurstöður vegna notkunar í bláæð leiddi greining á lyfjahvörfum hjá sjúklingum með iktsýki sem fengu abatacept undir húð í ljós tilhneigingu til aukinnar úthreinsunar með aukinni líkamsþyngd. Aldur og kyn (þegar gerð var leiðrétting varðandi þyngd) hafði ekki áhrif á úthreinsun. Samhliða notkun metótrexats, bólgueyðandi gigtarlyfja (NSAIDs), barkstera og TNF-hemla hafði ekki áhrif á úthreinsun abatacepts.

### Sóraliðagigt hjá fullorðnum

Í PsA-I var sjúklingum slembiraðað til að fá í bláæð lyfleysu eða abatacept 3 mg/kg (3/3 mg/kg), 10 mg/kg (10/10 mg/kg), eða tvo skammta af 30 mg/kg og eftir það 10 mg/kg (30/10 mg/kg), á degi 1, 15, 29, og síðan á 28 daga fresti. Í þessari rannsókn var þéttni abatacepts háð skammti. Rótarmeðaltal (CV%)  $c_{\min}$  á degi 169 var 7,8 míkrog/ml (56,3%) fyrir 3/3 mg/kg, 24,3 míkrog/ml (40,8%) fyrir 10/10 mg/kg, og 26,6 míkrog/ml (39,0%) fyrir 30/10 mg/kg meðferðartilhögunina.

Eftir vikulega gjöf 125 mg af abatacepti undir húð í rannsókn PsA-II náðist jafnvægi á degi 57 með rótarmeðaltal (CV%)  $c_{\min}$  á bilinu 22,3 (54,2%) til 25,6 (47,7%) míkrog/ml á degi 57 til 169, talið í sömu röð.

Í samræmi við niðurstöður sem komu áður fram hjá sjúklingum með iktsýki leiddi þýðisgreining á lyfjahvörfum í ljós tilhneigingu til aukinnar úthreinsunar abatacepts með aukinni líkamsþyngd.

### Börn með sjálfvakta barnafjölliðagigt

Lyfjahvörf abatacepts við gjöf undir húð voru rannsökuð hjá sjúklingum 2 til 17 ára.

Jafnvægi abatacepts var náð á degi 85 eftir vikulega gjöf abatacepts undir húð byggða á þyngd. Sambærilegri lágþéttni var náð fyrir öll þyngdarbil og hjá öllum aldurshópum við gjöf undir húð byggða á þyngd. Meðallágþéttni abatacepts á degi 113 hjá börnum með sjálfvakta barnafjölliðagigt var 46,2 míkrog/ml (13,4 til 96,2 míkrog/ml) hjá börnum sem voru 10 til < 25 kg, 48,0 míkrog/ml (22,4 to 122,1 míkrog/ml ) hjá börnum sem voru 25 til < 50 kg og 38,5 míkrog/ml (9,3 til 73,2 míkrog/ml) hjá börnum sem voru  $\geq$  50 kg.

Lyfjahvörf abatacepts eru svipuð og hjá fullorðnum með iktsýki og börnum með sjálfvakta barnafjölliðagigt fyrir utan frásog sem er meira eftir gjöf undir húð hjá börnum með sjálfvakta barnafjölliðagigt. Aðgengi eftir gjöf undir húð (F) jókst um 28% og frásogshraðastuðull (absorption rate constant,  $K_A$ ) var hærri hjá börnum með sjálfvakta barnafjölliðagigt en sjúklingum með iktsýki.

Í samræmi við niðurstöður vegna notkunar í bláæð leiddi greining á lyfjahvörfum hjá sjúklingum með iktsýki sem fengu abatacept undir húð í ljós tilhneigingu til aukinnar úthreinsunar með aukinni líkamsþyngd. Aldur og kyn (þegar gerð var leiðrétting varðandi þyngd) hafði ekki áhrif á úthreinsun. Samhliða notkun lyfja t.d. metótrexats, barkstera og bólgueyðandi gigtarlyfja (NSAID) hafði ekki áhrif á úthreinsun abatacepts.

## **5.3 Forklínískar upplýsingar**

Engin stökkbreytandi eða litningasundrandi áhrif af abatacepti sást í fjölda *in vitro* rannsókna. Í rannsókn á krabbameinsvaldandi áhrifum hjá músum, kom fram aukin tíðni eitilæxla og krabbameins í mjólkurkirtlum (hjá kvendýrum). Þessi aukna tíðni eitilæxla og æxla í mjólkurkirtlum sem kom fram

við notkun abatacepts hjá músum getur hugsanlega hafa tengst minnkaðri stjórn á nagdýra hvítblæðiveiru og músa mjólkurkirtlaveiru, talið í sömu röð, vegna langvarandi ónæmisbreytingar. Í eins árs rannsókn á cynomolgus öpum, tengdist abatacept ekki marktækum eiturverkunum. Afturkræf lyfjafræðileg verkun var minniháttar tímabundin lækkun á IgG í sermi og minniháttar til alvarleg eyðing eitilfrumna á kímfrumnasvæðum í lifur og eitlum. Á rannsóknartímabilinu komu engar vísbendingar fram um myndun eitilæxla eða formfræðilegar forstigsbreytingar æxla, þrátt fyrir að til staðar væri veira, lymphocryptoveira, sem þekkt er að getur valdið slíkum breytingum hjá ónæmisbældum öpum. Ekki er vitað hvort þessar niðurstöður skipta máli við klíniska notkun abatacepts.

Hjá rottum hafði abatacept engar aukaverkanir á frjósemi karl og kvendýra. Rannsóknir voru gerðar á þroska fósturvísis-fósturs með notkun abatacepts hjá músum, rottum og kaninum í allt að 20 til 30 földum 10 mg/kg skammti ætluðum mönnum og engar aukaverkanir komu fram hjá afkvæmunum. Hjá rottum og kaninum var útsetning fyrir abatacepti, á grundvelli AUC, 29-föld útsetning 10 mg/kg skammts ætluðum mönnum. Í ljós kom að abatacept fer yfir fylgju hjá rottum og kaninum. Í rannsókn með abatacepti hjá rottum á þroska fyrir og eftir fæðingu komu engar aukaverkanir í ljós hjá ungum mæðra sem fengu abatacept í skömmtum allt að 45 mg/kg sem á grundvelli AUC samvarar þreföldum 10 mg/kg skammti ætluðum mönnum. Við 200 mg/kg skammt sem sem á grundvelli AUC samsvarar 11-földum 10 mg/kg skammti ætluðum mönnum, sáust takmarkaðar breytingar á ónæmisstarfsemi (níuföld aukning á meðaltali T eitilfrumnaháðri mótefnasvörun hjá kvenkyns ungum og bólga í skjaldkirtli hjá 1 kvenkyns unga af 10 karlkyns og 10 kvenkyns ungum sem metnir voru eftir þessa skammta).

#### Forklínískar rannsóknir vegna notkunar hjá börnum

Rannsóknir á rottum sem útsettar voru fyrir abatacepti sýndu frávik í ónæmiskerfi, þ.m.t. örfá tilvik banvænna sýkinga (ungar rottur). Auk þess var algengt að sjá bólgu í skjaldkirtli og brisi hjá ungum og fullorðnum rottum sem höfðu verið útsettar fyrir abatacept. Ungar rottur virtust vera móttækilegri fyrir eitilfrumuíferð í skjaldkirtli. Sambærilegar niðurstöður hafa ekki sést í rannsóknum hjá fullorðnum músum og öpum. Líklegt er að aukið næmi fyrir tækifærissýkingum sem kom fram hjá ungum rottum tengist útsetningu fyrir abatacept áður en ónæmiskerfið hefur þroskast til að þekkja sýkingar (memory responses). Þýðing þessara niðurstaðna hjá mönnum er ekki þekkt.

## **6. LYFJAGERÐARFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR**

### **6.1 Hjálparefni**

Súkrósi  
Póloxamer 188  
Natríumtvíhýdrógenfosfateinhýdrat  
Vatnsfrítt tvínatríumfosfat  
Vatn fyrir stungulyf

### **6.2 Ósamrýmanleiki**

Ekki má blanda þessu lyfi saman við önnur lyf, því rannsóknir á samrýmanleika hafa ekki verið gerðar.

### **6.3 Geymsluþol**

2 ár

### **6.4 Sérstakar varúðarreglur við geymslu**

Geymið í kæli (2°C – 8°C). Má ekki frjósa.  
Geymið í upprunalegum umbúðum til varnar gegn ljósi.

## 6.5 Gerð íláts og innihald

### ORENCIA 50 mg stungulyf, lausn í áfylltri sprautu

0,4 ml í áfylltri sprautu (gler af tegund 1) með sjálfvirkri nálarvörn og kraga.  
Pakkning með 4 áfylltum sprautum með nálarvörn.

### ORENCIA 87,5 mg stungulyf, lausn í áfylltri sprautu

0,7 ml áfyllt sprauta (gler af tegund 1) með sjálfvirkri nálarvörn og kraga (ljósblár stimpill).  
Pakkning með 4 áfylltum sprautum með nálarvörn.

### ORENCIA 125 mg stungulyf, lausn í áfylltri sprautu

Eins ml áfyllt sprauta (gler af tegund 1) með kraga eða 1 ml í áfylltri sprautu með sjálfvirkri nálarvörn og kraga (appelsínugulur stimpill).

Pakkning með 1 eða 4 áfylltum sprautum og fjölpakkning með 12 áfylltum sprautum (3 pakkningar með 4).

Pakkning með 1, 3 eða 4 áfylltum sprautum með nálarvörn og fjölpakkning með 12 áfylltum sprautum með nálarvörn (3 pakkningar með 4).

Glersprautan (gler af tegund 1) er með húðuðum brómóbútýltappa og áfastri nál úr ryðfríu stáli með stífri nálarhlíf.

Ekki er víst að allar pakkningastærðir séu markaðssettar.

## 6.6 Sérstakar varúðarráðstafanir við förgun og önnur meðhöndlun

Lyfið er eingöngu einnota. Eftir að áfyllta sprautan hefur verið tekin úr kæli skal leyfa henni að ná stofuhita með því að bíða í 30 mínútur áður en inndæling með ORENCIA fer fram. Ekki má hrista sprautuna.

Farga skal öllum lyfjaleifum og/eða úrgangi í samræmi við gildandi reglur.

## 7. MARKAÐSLEYFISHAFI

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

## 8. MARKAÐSLEYFISNÚMER

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



## **9. DAGSETNING FYRSTU ÚTGÁFU MARKAÐSLEYFIS/ENDURNÝJUNAR MARKAÐSLEYFIS**

Dagsetning fyrstu útgáfu markaðsleyfis: 21. maí 2007

Nýjasta dagsetning endurnýjunar markaðsleyfis: 21. maí 2012

## **10. DAGSETNING ENDURSKOÐUNAR TEXTANS**

Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu <http://www.ema.europa.eu/>.  
Upplýsingar á íslensku eru á <http://www.serlyfjaskra.is>.

## 1. HEITI LYFS

ORENCIA 125 mg stungulyf, lausn í áfylltum lyfjapenna

## 2. INNIHALDSLÝSING

Hver áfylltur lyfjapenni inniheldur 125 mg af abatacepti í einum ml.

Abatacept er samrunaprótein framleitt með DNA raðbrigða erfðatækni (recombinant) með frumum úr eggjastokkum úr kínverskum hömstrum.

Sjá lista yfir öll hjálparefni í kafla 6.1.

## 3. LYFJAFORM

Stungulyf, lausn (stungulyf) í áfylltum lyfjapenna (ClickJect).

Lausnin er tær, litlaus eða fölgul með pH 6,8 til 7,4.

## 4. KLÍNÍSKAR UPPLÝSINGAR

### 4.1 Ábendingar

#### Iktsýki

ORENCIA, ásamt metótrexati, er ætlað til meðferðar við:

- í meðallagi alvarlegri til alvarlegri, virkri iktsýki hjá fullorðnum sjúklingum sem ekki hafa svarað nægilega fyrri meðferð með einu eða fleiri sjúkdómstemprandi gigtarlyfjum (DMARD), þar á meðal metótrexati (MTX) eða tumour necrosis factor (TNF)-alfa hemli.
- mjög virkum og ágengum sjúkdómi hjá fullorðnum sjúklingum með iktsýki sem hafa ekki fengið metótrexat áður.

Sýnt hefur verið fram á að dregið hefur úr versnun liðskemmda og líkamleg færni hefur aukist við samsetta meðferð með abatacepti og metótrexati.

#### Sóraliðagigt

ORENCIA, eitt sér eða í samsettri meðferð með metótrexati, er ætlað til meðferðar við virkri sóraliðagigt (PsA) hjá fullorðnum sjúklingum þegar svörun við fyrri meðferð með sjúkdómstemprandi gigtarlyfi (DMARD), þ.m.t. metótrexati, hefur verið ófullnægjandi og sem þurfa ekki almenna lyfjameðferð (systemic therapy) til viðbótarmeðferðar við meinsemd í húð vegna sóra.

### 4.2 Skammtar og lyfjagjöf

Sérfræðingar með reynslu af greiningu og meðferð iktsýki eiga að hefja meðferðina og hafa umsjón með henni.

Ef svörun við abatacepti næst ekki innan 6 mánaða, skal endurskoða áframhaldandi meðferð (sjá kafla 5.1).

## Skammtar

### *Iktsýki*

#### Fullorðnir

ORENCIA gjöf undir húð (s.c.) má hefja með eða án hleðsluskammts í bláæð (i.v.). ORENCIA á að gefa einu sinni í viku með 125 mg inndælingu undir húð án tillits til þyngdar (sjá kafla 5.1). Ef stakt innrennsli er gefið til þess að hefja meðferð (hleðsluskammtur í bláæð fyrir gjöf undir húð) á að gefa fyrstu 125 mg abatacepts með inndælingu undir húð innan sólarhrings frá innrennsli í bláæð fylgt eftir með 125 mg skammti af abatacepti undir húð einu sinni í viku (sjá ORENCIA 250 mg stofn fyrir innrennslisþykkni, lausn kafla 4.2, fyrir hleðsluskammt sem gefinn er í bláæð).

Sjúklingar sem skipta úr ORENCIA til notkunar í bláæð yfir í gjöf undir húð eiga að fá fyrsta skammtinn undir húð í staðinn fyrir næsta áætlaða skammt í bláæð.

Ekki er þörf á skammtabreytingum við notkun ásamt öðrum sjúkdómstemprandi gigtarlyfjum (DMARDs), barksterum, salicylötum, bólgueyðandi gigtarlyfjum (NSAIDs) eða verkjalyfjum.

### *Sóraliðagigt*

#### Fullorðnir

ORENCIA á að gefa vikulega í 125 mg skammti undir húð án þess að þörf sé fyrir gjöf hleðsluskammts í bláæð.

Sjúklingar sem skipta úr ORENCIA til notkunar í bláæð yfir í gjöf undir húð í staðinn fyrir næsta áætlaða skammts í bláæð.

#### Gleymdur skammtur

Ef gleymist að taka skammt af ORENCIA á að leiðbeina sjúklingnum að taka skammtinn tafarlaust ef innan við þrjú dagar eru frá áætluðum skammti og halda áfram samkvæmt upphaflegri vikuáætlun. Ef meira en þrjú dagar hafa liðið frá því að skammturinn gleymdist á að leiðbeina sjúklingnum um hvenær eigi að taka næsta skammt í samræmi við læknisfræðilegt mat (ástand sjúklings, sjúkdómsvirkni o.s. frv.).

## Sérstakir sjúklingahópar

### *Aldraðir sjúklingar*

Ekki er þörf á að breyta skömmtum (sjá kafla 4.4).

### *Skert nýrna- og lifrarstarfsemi*

ORENCIA hefur ekki verið rannsakað hjá þessum sjúklingahópum. Ekki er hægt að gefa ráðleggingar um skammta.

### *Börn*

Ekki hefur verið sýnt fram á öryggi og verkun ORENCIA stungulyfs, lausnar í áfylltum penna til notkunar undir húð hjá börnum yngri en 18 ára. Engar upplýsingar liggja fyrir.

ORENCIA stofn fyrir innrennslisþykkni, lausn er fánlegt fyrir sjúklinga 6 ára og eldri til meðferðar við sjálfvakinni barnafjölliðagigt (sjá samantekt á eiginleikum ORENCIA stofni fyrir innrennslisþykkni, lausn).

ORENCIA stungulyf, lausn í áfylltri sprautu fyrir gjöf undir húð er fánlegt fyrir börn 2 ára og eldri til meðferðar við sjálfvakinni barnafjölliðagigt (sjá samantekt á eiginleikum ORENCIA stungulyfi, lausn í áfylltri sprautu).

## Lyfjagjöf

Til notkunar undir húð.

ORENCIA er ætlað til notkunar undir leiðsögn heilbrigðisstarfsfólks. Eftir fullnægjandi þjálfun í gjöf undir húð getur sjúklingurinn sjálfur sprautað sig með ORENCIA ef læknir/heilbrigðisstarfsmaður telur það eiga við.

Allt innihald (1 ml) áfyllta lyfjapennans á eingöngu að gefa með inndælingu undir húð. Skipta á um stungustað á milli lyfjagjafa og inndælingu á aldrei að gefa þar sem húð er viðkvæm, marin, rauð eða hörð.

tarlegar upplýsingar fyrir undirbúning og gjöf ORENCIA í áfylltum lyfjapenna eru í fylgiseðlinum og bæklingnum „Mikilvægar notkunarleiðbeiningar“. Sjá leiðbeiningar í kafla 6.6 um undirbúning lyfsins fyrir gjöf.

### 4.3 Frábendingar

Ofnæmi fyrir virka efninu eða einhverju hjálparefnanna sem talin eru upp í kafla 6.1.

Alvarlegar og óbeislaðar sýkingar t.d. blóðsýking og tækifærissýkingar (sjá kafla 4.4).

### 4.4 Sérstök varnaðarorð og varúðarreglur við notkun

#### Samsett meðferð með TNF-hemlum

Takmörkuð reynsla er af notkun abatacepts ásamt TNF-hemlum (sjá kafla 5.1). Í klínískum samanburðarránsóknum með lyfleysu, fengu sjúklingar sem fengu TNF-hemla og lyfleysu fleiri sýkingar bæði í heild og alvarlegar sýkingar (sjá kafla 4.5) í samanburði við sjúklinga sem fengu TNF-hemla ásamt abatacepti. Ekki er mælt með samtímis notkun abatacepts og TNF-hemla.

Við breytingu á lyfjameðferð með TNF-hemli yfir í ORENCIA meðferð, skal hafa eftirlit með sjúklingum með tilliti til sýkingareinkenna (sjá kafla 5.1, rannsókn VII).

#### Ofnæmisviðbrögð

Í sjaldgæfum tilvikum hefur verið greint frá ofnæmisviðbrögðum gegn abatacepti í klínískum rannsóknum, þar sem ekki var tilskilið að sjúklingar hefðu fengið forvarnarmeðferð til að koma í veg fyrir ofnæmi (sjá kafla 4.8). Bráðaofnæmi eða bráðaofnæmislík viðbrögð sem geta verið lífshættuleg geta komið fyrir eftir fyrsta innrennsli. Eftir markaðssetningu var greint frá banvænu bráðaofnæmi eftir fyrsta innrennsli ORENCIA. Ef upp kemur alvarlegt ofnæmi eða bráðaofnæmi, á tafarlaust að stöðva ORENCIA meðferð í bláæð eða undir húð og hefja viðeigandi meðferð og hætta notkun ORENCIA alfarið (sjá kafla 4.8).

#### Áhrif á ónæmiskerfið

Lyf sem hafa áhrif á ónæmiskerfið, þar með talið ORENCIA, geta haft áhrif á ónæmisvarnir gegn sýkingum og illkynja sjúkdómum, og haft áhrif á svörun við ónæmisáðgerðum.

Ef ORENCIA er gefið samhliða lífrænum ónæmisbælandi eða ónæmistemprandi lyfjum, geta áhrif abatacepts á ónæmiskerfið aukist (sjá kafla 4.5).

#### *Sýkingar*

Greint hefur verið frá alvarlegum sýkingum í tengslum við notkun abatacepts m.a. blóðsýkingu og lungnabólgu (sjá kafla 4.8). Sumar þessara sýkinga hafa verið banvænar. Margar þessara alvarlegu sýkinga hafa komið fram hjá sjúklingum sem einnig eru á ónæmisbælandi meðferð sem getur ásamt undirliggjandi sjúkdóm gert þá enn móttækilegri fyrir sýkingum. Ekki skal hefja meðferð með ORENCIA hjá sjúklingum sem eru með virkar sýkingar, fyrr en tekist hefur að komast fyrir þær. Læknar eiga að gæta varúðar þegar þeir ihuga notkun ORENCIA hjá sjúklingum sem hafa sögu um endurteknar sýkingar eða eru með undirliggjandi sjúkdóm sem eykur hættu á sýkingum. Fylgjast þarf

náið með sjúklingum sem fá nýja sýkingu meðan á ORENCIA meðferð stendur. Ef sjúklingur fær alvarlega sýkingu skal hætta meðferð með ORENCIA.

Í klínískum lykilsamanburðarrannsóknum með lyfleysu kom ekki fram aukin tíðni berkla, samt sem áður var skimað fyrir berklum hjá öllum sjúklingum sem fengu ORENCIA. Öryggi ORENCIA hjá þeim sem eru með dulda berkla er ekki þekkt. Greint hefur verið frá berklum hjá sjúklingum sem fá ORENCIA (sjá kafla 4.8). Áður en meðferð með ORENCIA er hafin á að skima fyrir duldum berklum hjá sjúklingum. Einnig skal taka tillit til fyrirliggjandi meðferðarleiðbeininga.

Meðferð við gigt hefur verið tengd endurvirkjun á lifrabólgu B. Þess vegna skal í samræmi við birtar leiðbeiningar athuga hvort sjúklingurinn er með lifrabólgu af völdum veiru, áður en meðferð með ORENCIA hefst.

Ónæmisbælandi meðferð eins og ORENCIA getur tengst ágengri fjölhreiðra innlyksuheilabólgu (progressive multifocal leukoencephalopathy). Ef taugaeinkenni, sem benda til ágengrar fjölhreiðra innlyksuheilabólgu, koma fram meðan á meðferð með ORENCIA stendur skal hætta meðferð með ORENCIA og gera nákvæma sjúkdómsgreiningu.

#### *Illkynja sjúkdómar*

Í klínískum samanburðarrannsóknum með lyfleysu, var tíðni illkynja sjúkdóma hjá sjúklingum í abatacepthópnum 1,2% og 0,9% í lyfleysuhópnum. Sjúklingar með þekktan illkynja sjúkdóm voru ekki teknir inn í þessar rannsóknir. Í krabbameinsrannsóknum á músum kom fram aukin tíðni eitla- og mjólkurkirtilsæxla. Klínískt mikilvægi þessara niðurstaðna er ekki þekkt (sjá kafla 5.3). Hugsanlegur þáttur abatacepts í þróun illkynja sjúkdóma, þar með talið eitlaæxla er ekki þekktur. Greint hefur verið frá húðkrabbameini sem ekki er sortuæxli hjá sjúklingum sem fá ORENCIA (sjá kafla 4.8). Regluleg húðskoðun er ráðlögð hjá öllum sjúklingum, einkum þeim sem með áhættuþætti húðkrabbameins.

#### *Bólusetningar*

Sjúklingar sem fá meðferð með ORENCIA mega fá bólusetningu samtímis, ekki þó með lifandi bóluefni. Ekki má gefa lifandi bóluefni meðan á meðferð með abatacepti stendur og ekki innan þriggja mánaða eftir að henni lýkur. Lyf sem áhrif hafa á ónæmiskerfið, þ.m.t. ORENCIA, geta dregið úr verkun sumra ónæmisaðgerða (sjá kafla 4.5).

#### Aldraðir sjúklingar

Alls 404 sjúklingar 65 ára og eldri, þar með taldir 67 sjúklingar 75 ára og eldri, fengu abatacept í bláæð í klínískum samanburðarrannsóknum með lyfleysu. Alls 270 sjúklingar 65 ára og eldri, þar með taldir 46 sjúklingar 75 ára og eldri fengu abatacept undir húð í klínískum samanburðarrannsóknum. Tíðni alvarlegra sýkinga og illkynja sjúkdóma hjá sjúklingum sem voru eldri en 65 ára og fengu abatacept í bláæð í samanburði lyfleysu, var hærri en hjá þeim sem voru yngri en 65 ára. Einnig var tíðni alvarlegra sýkinga og illkynja sjúkdóma hjá sjúklingum sem fengu abatacept undir húð og voru eldri en 65 ára hærri en hjá þeim sem voru yngri en 65 ára. Vegna hærri tíðni sýkinga og illkynja sjúkdóma hjá öldruðum almennt, skal gæta varúðar við meðhöndlun aldraðra (sjá kafla 4.8).

#### Sjálfsnæmi

Fræðilega séð er það áhyggjuefni að meðferð með abatacept geti hugsanlega aukið hættu á sjálfsnæmi hjá fullorðnum, t.d. versnun MS-sjúkdóms. Í samanburðarrannsóknum með lyfleysu, jók abatacept meðferð ekki myndun sjálfsmótefna, svo sem kjarnamótefna (anti nuclear antibodies, ANA) og andtvístrengja DNA (dsDNA) mótefna í samanburði við lyfleysumeðferð (sjá kafla 4.8 og 5.3).

#### Sjúklingar á natríumskertu mataræði.

Lyfið inniheldur 0,014 mmól (0,322 mg) af natríum í hverjum áfylltum penna, þ.e.a.s. er sem næst natríumlaust.

## Rekjanleiki

Til þess að bæta rekjanleika líffræðilegra lyfja skal heiti og lotunúmer lyfsins sem gefið er vera skráð með skýrum hætti.

### **4.5 Milliverkanir við önnur lyf og aðrar milliverkanir**

#### Samsett meðferð með TNF-hemlum

Takmörkuð reynsla er af notkun abatacepts ásamt TNF-hemlum (sjá kafla 5.1). Þó að TNF-hemlar hefðu ekki áhrif á úthreinsun abatacepts í samanburðarrannsóknum með lyfleysu, fengu sjúklingar sem meðhöndlaðir voru með abatacepti ásamt TNF-hemlum fleiri sýkingar og fleiri alvarlegar sýkingar en þeir sjúklingar sem eingöngu voru meðhöndlaðir með TNF-hemlum. Þess vegna er ekki mælt með samhliða meðferð með abatacepti og TNF-hemlum.

#### Samsett meðferð með öðrum lyfjum

Þýðisgreining á lyfjahvörfum sýndi engin áhrif metótrexats, bólgueyðandi gigtarlyfja (NSAIDs) og barkstera á úthreinsun abatacepts (sjá kafla 5.2).

Engin meiriháttar vandamál varðandi öryggi komu upp þegar abatacept var notað ásamt súlfasalazíni, hýdroxýklórókíni eða leflúnómíði.

#### Notkun ásamt öðrum lyfjum sem verka á ónæmiskerfið og samhliða bólusetningum

Gjöf abatacepts samhliða ónæmisbælandi eða ónæmistemprandi líftæknilyfjum, gæti aukið áhrif abatacepts á ónæmiskerfið. Ekki eru fyrirbyggjandi nægileg gögn til að hægt sé að meta öryggi og verkun meðferðar með abatacepti ásamt anakinra eða rituximabi (sjá kafla 4.4).

#### *Bólusetningar*

Ekki má gefa lifandi bóluefni meðan á meðferð með abatacept stendur og ekki innan þriggja mánaða eftir að henni lýkur. Engin gögn eru fyrirbyggjandi um að einstaklingar sem fengið hafa lifandi bóluefni hafi smitað sjúklinga sem nota abatacept (secondary transmission). Lyf sem áhrif hafa á ónæmiskerfið, þ.m.t. abatacept, geta dregið úr verkun sumra ónæmisáðgerða (sjá kafla 4.4 og 4.6).

Könnunarrannsóknir sem gerðar voru til þess að meta áhrif abatacepts á mótefnasvörun bólusetningar hjá heilbrigðum einstaklingum sem og mótefnasvörun eftir bólusetningu gegn influensu og pneumókokkum hjá sjúklingum með iktsýki benda til að abatacept geti dregið úr áhrifum ónæmissvörunar en hamlar þó ekki að ráði klínískt marktækri eða jákvæðri ónæmissvörun.

Abatacept var metið í opinni rannsókn hjá sjúklingum með iktsýki sem fengu 23-gilt bóluefni gegn pneumókokkum. Eftir bólusetningu gegn pneumókokkum mynduðu 62 af 112 sjúklingum nægjanlega ónæmissvörun með a.m.k. 2-faldri aukningu mótefna gegn pneumókokkafjölsykru-bóluefni.

Abatacept var einnig metið í opinni rannsókn hjá sjúklingum með iktsýki sem fengu árlegt þriggilt influensubóluefni. Eftir influensubólusetninguna mynduðu 73 af 119 sjúklingum sem fengu abatacept og voru án verndandi mótefna í upphafi nægjanlega ónæmissvörun með a.m.k. 4 faldri aukningu mótefna gegn þriggildu influensubóluefni

### **4.6 Frjósemi, meðganga og brjóstgjöf**

#### Meðganga og konur á barneignaraldri

Fullnægjandi upplýsingar eru ekki fyrirbyggjandi varðandi notkun abatacepts á meðgöngu. Engin óæskileg áhrif komu fram í forklínískum rannsóknum á fósturvísu- fósturþroska við skammta sem voru 29-faldir 10 mg/kg meðferðarskammtar handa mönnum, metið á grunvelli AUC. Í rannsókn á

þroska fyrir og eftir fæðingu hjá rottum komu litlar breytingar fram á starfsemi ónæmiskerfis við 11-falda 10 mg/kg meðferðarskammta handa mönnum, metið á grundvelli AUC (sjá kafla 5.3).

Ekki má nota ORENCIA á meðgöngu nema meðferð með abatacepti sé nauðsynleg vegna sjúkdómsástands konunnar.

Konur á barneignaraldri eiga að nota örugga getnaðarvörn meðan á meðferð stendur og í allt að 14 vikur eftir síðasta skammt abatacepts.

Abatacept getur borist yfir fylgju, í sermi hjá börnum mæðra sem hafa fengið meðferð með abatacepti á meðgöngu. Þar af leiðandi geta þessi börn verið í aukinni hættu á sýkingum. Öryggi þess að gefa börnum sem hafa verið útsett fyrir abatacept *í móðurkviði*, lifandi bóluefni er ekki þekkt. Ekki er mælt með að gefa börnum sem hafa verið útsett fyrir abatacept *í móðurkviði*, lifandi bóluefni í 14 vikur eftir að móðir fékk síðast abatacept á meðgöngu.

### Brjóstagjöf

Staðfest hefur verið að abatacept berist í rottumjólk.

Ekki er þekkt hvort abatacept skiljist út í brjóstamjólk.

Ekki er hægt að útiloka hættu fyrir börn sem eru á brjósti.

Stöðva á brjóstagjöf meðan á meðferð með ORENCIA stendur og í allt að 14 vikur eftir síðasta skammt abatacept meðferðar.

### Frjósemi

Ekki hafa verið gerðar formlegar rannsóknir á áhrif abatacepts á frjósemi manna.

Hjá rottum hafði abatacept engin óæskileg áhrif á frjósemi, hvorki karl- né kvendýra (sjá kafla 5.3).

## **4.7 Áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla**

Byggt á verkunarhætti er gert ráð fyrir að abatacept hafi engin eða óveruleg áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla. Þó hefur verið greint frá sundli sem algengri aukaverkun og minnkaðri sjónskerpu sem sjaldgæfri aukaverkun hjá sjúklingum sem fá ORENCIA, því skal forðast akstur og notkun véla ef sjúklingur finnur fyrir þessum einkennum.

## **4.8 Aukaverkanir**

### Samantekt á öryggi við iktsýki

Rannsóknir á abatacepti hjá sjúklingum með virka iktsýki hafa verið gerðar í klínískum samanburðarránsóknum með lyfleysu (2.653 sjúklingar fengu abatacept, 1.485 fengu lyfleysu).

Í klínískum samanburðarránsóknum með abatacepti og lyfleysu, fengu 49,4% sjúklinganna sem meðhöndlaðir voru með abatacepti aukaverkanir og 45,8% sjúklinganna sem fengu lyfleysu. Algengustu aukaverkanirnar ( $\geq 5\%$ ) sem greint var frá hjá sjúklingunum sem voru í abatacepthópnum voru höfuðverkur, ógleði og sýkingar í efri öndunarvegi (m.a. skútabólga). Hlutfall sjúklinga sem hætti meðferð vegna aukaverkana var 3,0% í abatacepthópnum og 2,0% í lyfleysuhópnum.

### Tafla með aukaverkunum

Í töflu 1 eru aukaverkanir sem komu fram í klínískum rannsóknum og eftir markaðssetningu flokkaðar eftir líffæraflokki og tíðni: Mjög algengar ( $\geq 1/10$ ), algengar ( $\geq 1/100$  til  $< 1/10$ ), sjaldgæfar ( $\geq 1/1.000$  til  $< 1/100$ ), mjög sjaldgæfar ( $\geq 1/10.000$  til  $< 1/1.000$ ), koma örsjaldan fyrir ( $< 1/10.000$ ). Innan tíðniflokka eru alvarlegustu aukaverkanirnar taldar upp fyrst.

**Tafla 1: Aukaverkanir**

Sýkingar af völdum sýkla og sníkjudýra	Mjög algengar	Sýking í efri öndunarvegi (m.a. barkabólga, nefkoksbólga og skútabólga)
	Algengar	Sýking í neðri öndunarvegi (m.a. berkjubólga), þvagfærasýking, herpes sýkingar (m.a. herpes simplex, herpes í munni og herpes zoster), lungnabólga, inflúensa
	Sjaldgæfar	Tannskýking, naglsveppur, blóðsýking, sýking í stoðkerfi og bandvef, graftarkýli í húð, nýrna- og skjóðubólga, nefslímubólga, sýking í eyra
	Mjög sjaldgæfar	Berklar, bakteríur í blóði, sýking í meltingarfærum, bólgusjúkdómur í grindarholi
Æxli, góðkynja og illkynja (einnig blöðrur og separ)	Sjaldgæfar	Grunnfrumukrabbamein, totuæxli í húð (skin papilloma)
	Mjög sjaldgæfar	Eitilæxli, illkynja æxli í lungum, flöguþekjukrabbamein
Blóð og eitlar	Sjaldgæfar	Blóðflagnafæð, hvítfrumnafæð
Ónæmiskerfi	Sjaldgæfar	Ofnæmi
Geðræn vandamál	Sjaldgæfar	Þunglyndi, kvíði, svefnerfiðleikar (þ.m.t. svefnleysi)
Taugakerfi	Algengar	Höfuðverkur, sundl
	Sjaldgæfar	Mígreni, náladofi
Augu	Sjaldgæfar	Tárubólga, augnþurrkur, minnkuð sjónskerpa
Eyru og völundarhús	Sjaldgæfar	Svimi
Hjarta	Sjaldgæfar	Hjartsláttarónot, hraðsláttur, hægláttur
Æðar	Algengar	Háþrýstingur, blóðþrýstingshækkun
	Sjaldgæfar	Lágþrýstingur, hitakóf, roði, æðabólga, blóðþrýstingslækkun



Öndunarfæri, brjósthol og miðmæti	Algengar Sjaldgæfar	Hósti Versun langvinnrar lungnateppu, berkjukrampi, önghljóð, mæði, herpingur í hálsi
Meltingarfæri	Algengar Sjaldgæfar	Kviðverkir, niðurgangur, ógleði, meltingartruflun, sár í munni, munnangur, uppköst Magabólga
Lifur og gall	Algengar	Óeðlileg lifrarpróf (m.a. aukinn lifrartransamínasi)
Húð og undirhúð	Algengar Sjaldgæfar	Útbrot (þar með talin bólga í húð) Aukin tilhneiging til að fá mar, húðþurrkur, hárlos, kláði, ofsakláði, sóri, þrymlabólur, húðroði, ofsvitnun
Stoðkerfi og bandvefur	Sjaldgæfar	Liðverkir, verkur í útlím
Æxlunarfæri og brjóst	Sjaldgæfar	Tíðateppa, miklar blæðingar
Almennar aukaverkanir og aukaverkanir á íkomustað	Algengar Sjaldgæfar	Preyta, þróttleysi, staðbundin viðbrögð á stungustað, altæk viðbrögð eftir inndælingu* Inflúensulík veikindi, þyngdaraukning

\*(t.d. kláði, herpingur í koki, mæði)

### Lýsing á völdum aukaverkunum

#### *Sýkingar*

Í klínískum samanburðarrannsóknum með lyfleysu, var greint frá sýkingum, sem að minnsta kosti hugsanlega tengdust meðferðinni, hjá 22,7% sjúklinganna sem voru í abatacepthópnum og 20,5% sjúklinganna sem fengu lyfleysu.

Greint var frá alvarlegum sýkingum, sem að minnsta kosti hugsanlega tengdust meðferðinni, hjá 1,5% sjúklinganna sem voru í abatacepthópnum og 1,1% sjúklinganna sem fengu lyfleysu. Tegund alvarlegra sýkinga var svipuð hjá hópnum sem fengu abatacept og lyfleysu (sjá kafla 4.4).

Tíðni (95% CI) alvarlegra sýkinga var 3,0 (2,3; 3,8) á hver 100 sjúklingaár hjá sjúklingum sem fengu abatacept og 2,3 (1,5; 3,3) á hver 100 sjúklingaár hjá sjúklingum sem fengu lyfleysu í tvíblindu rannsóknunum.

Á samanlögðu tímabili klínískra rannsókna hjá 7.044 sjúklingum sem fengu meðferð með abatacepti í 20.510 sjúklingaár var tíðni alvarlegra sýkinga 2,4 á hver 100 sjúklingaár og árlegt nýgengishlutfall var stöðugt.

#### *Illkynja sjúkdómar*

Í klínískum samanburðarrannsóknum með lyfleysu var greint frá illkynja sjúkdómum hjá 1,2% (31/2.653) sjúklinga sem fengu meðferð með abatacepti og hjá 0,9% (14/1.485) sjúklinga sem fengu lyfleysu. Tíðni illkynja sjúkdóma var 1,3 (0,9; 1,9) á hver 100 sjúklingaár hjá sjúklingum sem fengu abatacept og 1,1 (0,6; 1,9) á hver 100 sjúklingaár hjá sjúklingum sem fengu lyfleysu.

Á samanlögðu tímabili hjá 7.044 sjúklingum sem fengu meðferð með abatacepti í 21.011 sjúklingaár (þar af fengu fleiri en 1.000 meðferð með abatacepti í meira en 5 ár) var tíðni illkynja sjúkdóma 1,2 (1,1; 1,4) á hver 100 sjúklingaár og árlegt nýgengi var stöðugt.

Algengasti illkynja sjúkdómurinn í klínískum samanburðarrannsóknum var húðkrabbamein sem ekki er sortuæxli; 0,6 (0,3; 1,0) á hver 100 sjúklingaár hjá sjúklingum sem fengu abatacept og 0,4 (0,1; 0,9) á hver 100 sjúklingaár hjá sjúklingum sem fengu lyfleysu og 0,5 (0,4; 0,6) á hver 100 sjúklingaár á uppsafnaða tímabilinu.

Algengasta krabbamein í innri líffærum í klínískum samanburðarrannsóknum var lungnakrabbamein 0,17 (0,05; 0,43) á hver 100 sjúklingaár hjá sjúklingum sem fengu abatacept og 0 hjá sjúklingum sem fengu lyfleysu og 0,12 (0,08; 0,17) á hver 100 sjúklingaár á uppsafnaða tímabilinu. Algengasti illkynja blóðsjúkdómurinn var eítílfrumukrabbamein 0,04 (0; 0,24) á hver 100 sjúklingaár hjá sjúklingum sem fengu abatacept og 0 hjá sjúklingum sem fengu lyfleysu og 0,06 (0,03; 0,1) á hver 100 sjúklingaár á uppsafnaða tímabilinu.

#### *Aukaverkanir hjá sjúklingum með langvinna lungnateppu (LLT)*

Í rannsókn IV fengu 37 sjúklingar með LLT meðferð með abatacepti í bláæð og 17 fengu lyfleysu. Hjá þeim sjúklingum með LLT sem fengu meðferð með abatacepti voru aukaverkanir tíðari (51,4%) en hjá þeim sem fengu lyfleysu (47,1%). Öndunarörðugleikar voru tíðari hjá sjúklingum sem fengu abatacept (10,8%) en hjá þeim sem fengu lyfleysu (5,9%, þar með talin versnun LLT og mæði). Hærra prósentuhlutfall þeirra LLT sjúklinga sem meðhöndlaðir voru með abatacepti en þeirra sem fengu lyfleysu fengu alvarlegar aukaverkanir (5,4% á móti 0%), þar á meðal LLT versnun (1 af 37 sjúklingum [2,7%]) og berkjubólgu (1 af 37 sjúklingum [2,7%]).

#### *Sjálfsnæmi*

Í samanburði við lyfleysu jók meðferð með abatacepti ekki myndun sjálfsmótefna, t.d. kjarnamótefna (ANA) og and-tvístrengja DNA (dsDNA) mótefna.

Tíðni sjálfsnæmissjúkdóma hjá sjúklingum sem fengu abatacept í tvíblindu hlutanum var 8,8 (7,6; 10,1) fyrir útsetningu í 100 mannsár og hjá sjúklingum sem fengu lyfleysu 9,6 (7,9; 11,5) fyrir útsetningu í 100 mannsár. Tíðnin hjá sjúklingum sem fengu abatacept var 3,8 á 100 mannsár á uppsafnaða tímabilinu. Algengustu sjúkdómarnir tengdir sjálfsnæmi, aðrir en ábendingin sem verið er að rannsaka, og greint var frá á uppsafnaða tímabilinu voru sóri, iktarhnútur og Sjögrens heilkenni.

#### *Mótefnamyndun (immunogenicity) hjá fullorðnum sem fá abatacept í bláæð*

Mótefni gegn abatacept sameindinni var metið í ELISA greiningu hjá 3.985 sjúklingum með iktsýki sem meðhöndlaðir voru með abatacepti í allt að 8 ár. Eitthundrað áttatíu og sjö af 3.877 (4,8%) sjúklingum mynduðu and-abatacept mótefni meðan á meðferð stóð. Í mælingum á and-abatacept mótefnum hjá sjúklingum, eftir að abatacept meðferð lauk (> 42 dögum eftir síðasta skammt), voru 103 af 1.888 (5,5%) sermijákvæðir.

Sýni sem staðfestu bindingu við CTLA-4 voru rannsökuð með tilliti til þess hvort hlutleysandi mótefni væru til staðar. Tuttugu og tveir af 48 matshæfum sjúklingum sýndu marktækt hlutleysandi virkni. Klínískt mikilvægi myndunar hlutleysandi mótefna er ekki þekkt.

Í heildina var ekkert greinilegt sambengi á milli mótefnamyndunar og klínískrar svörunar eða aukaverkana. Á hinn bóginn var sá fjöldi sjúklinga sem myndaði mótefni of lítill til að hægt væri að leggja á það öruggt mat. Þar sem greining á hneigð til mótefnamyndunar er sértæk fyrir hvert lyf, á samanburður á mótefnamyndun annarra lyfja ekki við.

#### *Mótefnamyndun hjá fullorðnum sem fá abatacept undir húð*

Í rannsókn SC-I var gerður samanburður á mótefnamyndun gegn abatacepti eftir gjöf undir húð og gjöf í bláæð samkvæmt ELISA greiningu. Á 6 mánaða tvíblindu upphafstímabili (skammtíma tímabil), var heildartíðni mótefnamyndunar gegn abatacepti 1,1% (8/725) fyrir gjöf undir húð og 2,3% (16/710) fyrir gjöf í bláæð. Tíðnin er í samræmi við fyrri reynslu og mótefnamyndun hafði engin áhrif á lyfjahvörf, öryggi og verkun.

Mótefnamyndun gegn abatacepti eftir langtíma gjöf undir húð var metin með nýrri ECL (electrochemiluminescence) greiningu. Samanburður á tíðni mismunandi greiningaraðferða á ekki við þar sem ECL greiningin var þróuð þannig að hún væri næmari og þolnari gagnvart lyfjum en ELISA greiningin. Uppsöfnuð tíðni mótefnamyndunar gegn abatacepti samkvæmt ECL greiningu með a.m.k. einu jákvæðu sýni á skammtíma og langtíma tímabilinu samanlagt var 15,7% (215/1369) meðan á meðferð með abatacepti stóð, með meðaltíma útsetningar í 48,8 mánuði og 17,3% (194/1121) eftir að meðferð var hætt (> 21 degi og allt að 168 dögum eftir síðasta skammt). Tíðni leiðréttrar útsetningar (talin í 100 mannsárum) hélst stöðug meðan á meðferðartímabilinu stóð.

Í samræmi við fyrri reynslu þá voru títrar og áframhaldandi mótefnasvörun yfirleitt lág og jukust ekki við áframhaldandi skömmtun (6,8% einstaklinga voru sermijákvæðir í tveimur skoðunum í röð), og engin greinileg fylgni á mótefnamyndun og klínískri svörun, aukaverkunum eða lyfjahvörfum.

Í rannsókn SC-III var tíðni mótefnamyndunar svipuð og hjá sjúklingum í hópnum sem fengu abatacept+MTX og abatacept einlyfjameðferð (2,9% (3/103) og 5,0% (5/101) á tvíblinda 12 mánaða tímabilinu. Eins og í rannsókn SC-I hafði mótefnamyndun engin áhrif á öryggi og verkun.

*Mótefnamyndun og öryggi abatacepts þegar hlé er gert á meðferð og meðferð hafin að nýju*  
Í prófununum á gjöf undir húð var gerð rannsókn til þess að skoða áhrif á mótefnamyndun þegar hlé er gert á meðferð (þrjú mánuðir) og meðferð hafin að nýju með abatacepti undir húð. Þegar hlé var gert á meðferð með abatacepti undir húð, var aukin tíðni mótefnamyndunar í samræmi við það sem sést þegar meðferð með abatacepti í bláæð er stöðvuð. Þegar meðferð var hafin að nýju komu ekki fram nein viðbrögð við inndælingu né önnur áhrif á öryggi hjá sjúklingum sem höfðu hætt meðferð með gjöf undir húð í allt að 3 mánuði samanborið við þá sem héldu áfram á meðferð með gjöf undir húð, án tillits til þess hvort meðferðin væri hafin að nýju með eða án hleðsluskammts í bláæð. Öryggi sem kom fram hjá meðferðarhópnum sem hóf meðferð að nýju án hleðsluskammts í bláæð var einnig í samræmi við niðurstöður úr hinum rannsóknunum.

Í rannsókn SC-III varð aukin tíðni mótefnamyndunar hjá þátttakendum í 6 mánaða lyfjalausa tímabilinu hjá hópnum sem fengu abatacept+MTX og abatacept einlyfjameðferð (37,7% [29/77] og 44,1% [27/59] yfirleitt með lítilli mótefnasvörun. Þessi mótefnasvörun hafði engin klínísk áhrif og engin áhrif á öryggi komu fram þegar meðferð með abatacepti hófst að nýju.

*Viðbrögð eftir inndælingu hjá fullorðnum sem fá meðferð með abatacepti undir húð*  
Í rannsókn SC-I var gerður samanburður á öryggi abatacept m.t.t. áhrifa á stungustað eftir gjöf undir húð eða gjöf í bláæð. Heildartíðni áhrifa á stungustað var 2,6% (19/736) hjá þeim sem fengu abatacept undir húð og 2,5% (18/721) hjá hópnum sem fékk lyfleysu undir húð (abatacept í bláæð). Viðbrögð á stungustað voru öll talin væg eða meðalalvarleg (mar, kláði eða roði) og yfirleitt þurfti ekki að hætta meðferðinni. Á uppsafnaða tímabilinu þegar allir sjúklingar sem fengu abatacept í 7 SC rannsóknum voru meðtaldir, var tíðni viðbragða á stungustað 4,6% (116/2.538) með tíðni 1,32 á hver 100 mannsár. Eftir markaðssetningu hefur verið greint frá altækum viðbrögðum (t.d. kláði, herpingur í hálsi, mæði) eftir notkun ORENCIA undir húð.

#### *Upplýsingar varðandi öryggi lyfjaflokksins*

Abatacept er fyrsta lyfið sem er sértækur hjálparboðamiðill (co-stimulation modulator). Í kafla 5.1 er samantekt á upplýsingum úr klínískum rannsóknum um hlutfallslegt öryggi miðað við infliximab.

#### Samantekt á öryggi við sóraliðagigt

Abatacept hefur verið rannsakað í tveimur samanburðarrannsóknum með lyfleysu hjá sjúklingum með virka sóraliðagigt (341 sjúklingur fékk abatacept, 253 sjúklingar fengu lyfleysu) (sjá kafla 5.1). Á 24 vikna tímabilinu með samanburði við lyfleysu í stærri rannsókninni PsA-II, var hlutfall sjúklinga með aukaverkanir í abatacepthópnum svipað því sem var í lyfleysuhópnum (15,5% og 11,4%, talið í sömu röð). Í báðum meðferðarhópnum komu engar aukaverkanir fram í  $\geq 2\%$  hlutfalli á 24 vikna tímabilinu með samanburði við lyfleysu. Heildaröryggi var sambærilegt milli PsA-I og PsA-II rannsóknanna og í samræmi við öryggi varðandi iktsýki (tafla 1).

## Tilkynning aukaverkana sem grunur er um að tengist lyfinu

Eftir að lyf hefur fengið markaðsleyfi er mikilvægt að tilkynna aukaverkanir sem grunur er um að tengist því. Þannig er hægt að fylgjast stöðugt með sambandinu milli ávinnings og áhættu af notkun lyfsins. Heilbrigðisstarfsmenn eru hvattir til að tilkynna allar aukaverkanir sem grunur er um að tengist lyfinu samkvæmt fyrirkomulagi sem gildir í hverju landi fyrir sig, sjá [Appendix V](#).

### **4.9 Ofskömmun**

Skammtar allt að 50 mg/kg hafa verið gefnir í bláæð án augljósrar eiturverkunar. Ef um ofskömmun er að ræða er mælt með að fylgst sé með sjúklingnum með tilliti til merkja eða einkenna um aukaverkanir og viðeigandi meðferð við einkennum hafin.

## **5. LYFJAFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR**

### **5.1 Lyfhrif**

Flokkun eftir verkun: Ónæmisbælandi lyf, sértæk lyf til ónæmisbælingar, ATC flokkur: L04AA24

Abatacept er samrunaprótein sem samanstendur af utanfrumuhluta frumudrepanði T eitifrumna tengdu mótefni-4 úr mönnum (CTLA-4) sem tengist breyttum halahluta (Fc portion) manna immúnoglóbúlíns G1 (IgG1). Abatacept er framleitt með raðbrigða DNA erfðatækni með frumum úr eggjastokkum kínverskra hamstra.

#### Verkunarháttur

Abatacept miðlar sértækt lykil hjálparboði (costimulatory signal) sem þarf til að fullvirkja T eitifrumur sem tjá CD28. Til að fullvirkja T eitifrumur þarf tvö boð sem frumur með mótefnavaka sjá fyrir: T frumu viðtaki ber kennsl á sérstakan mótefnavaka (boð 1) og annað, sem er hjálparboð. Aðal hjálparboðaferlið felur í sé bindingu CD80 og CD86 sameinda á yfirborði á mótefnisvakabirtandi frumum við CD28 móttaka á T eitifrumum (boð 2). Abatacept hamlar sértækt þessu hjálparboðaferli með því að bindast sérstaklega CD80 og CD86. Rannsóknir benda til þess að T eitifrumur sem ekki hafa fyrirhitt mótefnisvaka svari betur abatacepti en T eitifrumu með ónæmisminni.

Rannsóknir *in vitro* og í dýralíkönunum sýna að abatacept breytir T eitifrumu-háðum mótefna- og bólgusvörun. *In vitro* dregur abatacept úr virkni T eitifrumna úr mönnum, sem samkvæmt mælingum dregur úr fjölgun og cýtókínmyndun. Abatacept dregur úr myndun mótefnasértæku TNF $\alpha$ , interferon- $\gamma$  og interleukin-2 hjá T eitifrumum.

#### Lyfhrif

Hjá þeim sem fengu abatacept varð skammtaháð minnkun á sermisgildum á leysanlegum interleukin-2 viðtaka, sem er mælikvarði á T eitifrumu virkni, interleukin-6 í sermi; efni sem virkjaðar átfrumur í liðvökva og trefjakímfrumulíkar frumur í liðvökva hjá þeim sem eru með iktsýki mynda; gigtarþáttur, sjálfónæmismótefni sem plasmafrumur mynda; og C- reactive prótein (CRP), myndun þess tengist bráðafasa bólgu. Auk þess lækkuðu sermisgildi matrix metallopróteinasasa-3, sem veldur brjóskeyðingu og vefjabreytingum. Einnig kom í ljós lækkun á gildi TNF $\alpha$  í sermi.

#### Klínísk verkun og öryggi hjá fullorðnum með iktsýki

Verkun og öryggi abatacepts í bláæðvar metið í slembivals-, tvíblindum, klínískum samanburðarrannsóknnum með lyfleysu hjá fullorðnum sjúklingum með iktsýki sem sjúkdómsgreindir voru samkvæmt mælikvarða American College of Rheumatology (ACR). Í rannsóknnum I, II, III, V og VI voru þátttökuskilyrði að sjúklingar væru að minnsta kost með 12 auma og 10 bólgna liði í upphafi rannsóknar. Í rannsókn IV voru engin skilyrði um tiltekinn fjölda aumra eða bólginna liða. Rannsókn

SC-I var slembuð, tvíblind, tvílyfleysu, rannsókn til að sýna að verkun sé ekki lakari (non-inferiority study) þar sem sjúklingum var raðað eftir líkamsþyngd (< 60 kg, 60 til 100 kg, > 100 kg) og gerður var samanburður á verkun og öryggi abatacepts sem gefið er undir húð og í bláæð hjá sjúklingum með iktsýki, sem fengu grunnmeðferð með metótrexati samhliða og sem ekki svöruðu metótrexati nægilega.

Í rannsóknum I, II og V var öryggi og verkun abatacepts metin hjá sjúklingum sem ekki höfðu svarað nægilega meðferð með metótrexati og héldu áfram á stöðugum skammti af metótrexati. Auk þess var rannsakað í rannsókn V öryggi og verkun abatacepts eða infliximabs í samanburði við lyfleysu. Í rannsókn III var verkun og öryggi abatacepts metið hjá sjúklingum sem svöruðu ófullnægjandi TNF-hemli og höfðu hætt á meðferð með TNF-hemli áður en þeir voru teknir inn í rannsóknina, önnur sjúkdómstemplandi gigtarlyf voru leyfð. Í rannsókn IV var fyrst og fremst rannsakað öryggi meðferðar hjá sjúklingum með virka iktsýki sem þurftu frekari meðferðar við, þrátt fyrir yfirstandandi meðferð með sjúkdómstemplandi gigtarlyfi sem ekki er líftækniylf eða/og sjúkdómstemplandi líftækni gigtarlyfi, haldið var áfram allri sjúkdómstemplandi lyfjameðferð sem sjúklingar voru á fyrir upphaf rannsóknarinnar. Í rannsókn VI þar sem verkun og öryggi abatacepts var metið hjá sjúklingum sem ekki höfðu áður fengið metótrexat og voru með jákvæðan gigtarþátt (RF) og/eða and-CCP2 (anti-Cyclic Citrullinated Peptide 2) jákvæðir með nýtilkomna iktsýki með úrátu (þar sem sjúkdómur hefur varað í  $\leq 2$  ár) sem var slembiraðað til að fá annaðhvort abatacept og metótrexat eða metótrexat og lyfleysu. Í rannsókn SC-I var markmiðið að sýna fram á að verkun væri ekki lakari og að öryggi abatacepts undir húð væri sambærilegt og þegar það er gefið í bláæð hjá einstaklingum með meðalalvarlega/alvarlega iktsýki sem ekki svöruðu metótrexati nægilega. Í rannsókn SC-II var verkun og öryggi abatacepts og adalimumabs metið eftir gjöf undir húð án hleðsluskammts í bláæð og með metótrexat í bakgrunni hjá sjúklingum með meðalalvarlega til alvarlega iktsýki og ófullnægjandi svörun við fyrri meðferð með metótrexati. Í rannsókn SC-III var abatacept undir húð metið ásamt metótrexati eða sem abatacept einlyfjameðferð, og borið saman við metótrexat einlyfjameðferð við upphaf sjúkdómshlés eftir 12 mánaða meðferð, og hugsanlega viðhalds lyfjalauss sjúkdómshlés eftir algjört hlé á lyfjameðferð hjá fullorðnum sjúklingum sem höfðu ekki fengið metótrexat áður með mjög virka nýtilkomna iktsýki (meðalgildi DAS28-CRP 5,4; meðaltímalengd einkenna minna en 6,7 mánuðir) með slæmar horfur ágens hraðversnandi sjúkdóms (t.d. and-citrullinated protein mótefni [ACPA+] samkvæmt and-CCP2 greiningu og/eða jákvæðan gigtarþátt, úrátu í liðum við upphaf).

Í rannsókn I var sjúklingum slembiraðað til að fá abatacept 2 mg/kg eða 10 mg/kg eða lyfleysu í 12 mánuði. Í rannsóknum I, III, IV og VI völdust sjúklingarnir í tvo meðferðarhópa, annar hópurinn fékk fastan skammt, nálægt 10 mg/kg, af abatacepti og hinn lyfleysu í 12 mánuði (rannsókn II, IV og VI) eða 6 mánuði (rannsókn III). Abatacept skammtur var 500 mg handa þeim sjúklingum sem voru léttari en 60 kg, 750 mg handa þeim sem vógu 60 til 100 kg og 1.000 mg handa sjúklingum sem voru þyngri en 100 kg. Í rannsókn SC-I var abatacept gefið undir húð eftir stakan hleðsluskammt í bláæð og síðan vikulega eftir það. Sjúklingar héldu áfram að taka sama skammt af metótrexati og þeir tóku þegar slembiröðun fór fram. Sjúklingum í rannsókn V var slembiraðað til að fá sama fasta skammtinn af abatacepti eða 3 mg/kg af infliximabi eða lyfleysu í 6 mánuði. Rannsókn V var haldið áfram í 6 mánuði til viðbótar, en einungis með þátttöku abatacept og infliximabhópanna.

Í rannsóknum I, II, III, IV, V, VI, SC-II og SC-III voru 339, 638, 389, 1.441, 431, 509, 1371, 646 og 351 fullorðinn sjúklingur metinn, talið í sömu röð.

### Klínísk svörun

#### *ACR (American College of Rheumatology) svörun*

Í töflu 2 sést hlutfall þeirra sjúklinga sem fengu abatacept og náðu ACR svörun 20, 50 og 70 í rannsókn II (sjúklingar sem ekki svöruðu metótrexati nægilega), rannsókn III (sjúklingar sem ekki svöruðu TNF-hemli nægilega), rannsókn VI (sjúklingar sem höfðu ekki fengið metótrexat áður) og rannsókn SC-I (abatacept til notkunar undir húð).

Hjá sjúklingum sem fengu abatacept meðferð í rannsóknum II og III, sást tölfræðilega marktækur munur á bættingu ACR 20 svörunar eftir fyrsta skammt í samanburði við þá sem fengu lyfleysu (dagur 15) og bættingin hélst marktæk allan þann tíma sem rannsóknirnar stóðu yfir. Í rannsókn VI sást

tölfræðilega marktækur munur á bætingu ACR 20 svörunar eftir 29 daga hjá sjúklingum sem fengu meðferð með abatacepti og metótrexati í samanburði við þá sem fengu metótrexat og lyfleysu og bætingin hélst alla rannsóknina. Í rannsókn II, höfðu 43% þeirra sem ekki höfðu náð ACR 20 svörun eftir 6 mánaða meðferð náð ACR 20 svörun eftir 12 mánaða meðferð.

Í rannsókn SC-I var abatacept gefið undir húð ekki lakara en innrennsli abatacepts í bláæð með tilliti til ACR 20 svörunar í meðferð í allt að 6 mánuði. Sjúklingar sem fengu abatacept undir húð fengu einnig svipaða svörun eftir 6 mánuði með tilliti til ACR 50 og 70 og þeir sjúklingar sem fengu abatacept í bláæð.

Enginn munur var á klínískri svörun hvort sem abatacept var gefið undir húð eða í bláæð, hjá þessum þremur mismundandi þyngdarhópum. Á degi 169 í rannsókn SC-I var ACR 20 svörunarlutfall fyrir gjöf abatacepts undir húð 78,3% (472/603 s.c.) og fyrir gjöf í bláæð 76,0% (456/600 i.v.) hjá sjúklingum < 65 ára, á móti 61,1% (55/90 s.c.) og 74,4% (58/78 i.v.) hjá sjúklingum ≥ 65 ára.

**Tafla 2: Klínísk svörun í samanburðarrannsóknum**

Hlutfall sjúklinga (%)								
Svartíðni	Gjöf í bláæð						Gjöf undir húð	
	Sjúklingar sem hafa ekki áður fengið meðferð með MTX		Ófullnægjandi svörun við MTX		Ófullnægjandi svörun við TNF-hemli		Ófullnægjandi svörun við MTX	
	Rannsókn VI		Rannsókn II		Rannsókn III		Rannsókn SC-I	
	Abatacept <sup>a</sup> +MTX n = 256	Lyfleysa +MTX n = 253	Abatacept <sup>a</sup> +MTX n = 424	Lyfleysa +MTX n = 214	Abatacept <sup>a</sup> +sjúkdóms-temprandi gigtarlyf <sup>b</sup> n = 256	Lyfleysa + sDMARDs <sup>b</sup> n = 133	Abatacept <sup>f</sup> undir húð +MTX n = 693	Abatacept <sup>f</sup> í bláæð +MTX n = 678
<b>ACR 20</b>								
Dagur 15	24%	18%	23%*	14%	18%**	5%	25%	25%
Mánuður 3	64% <sup>††</sup>	53%	62%***	37%	46%***	18%	68%	69%
Mánuður 6	75% <sup>†</sup>	62%	68%***	40%	50%***	20%	76% <sup>§</sup>	76%
Mánuður 12	76% <sup>‡</sup>	62%	73%***	40%	NA <sup>d</sup>	NA <sup>d</sup>	NA	NA
<b>ACR 50</b>								
Mánuður 3	40% <sup>‡</sup>	23%	32%***	8%	18%**	6%	33%	39%
Mánuður 6	53% <sup>‡</sup>	38%	40%***	17%	20%***	4%	52%	50%
Mánuður 12	57% <sup>‡</sup>	42%	48%***	18%	NA <sup>d</sup>	NA <sup>d</sup>	NA	NA
<b>ACR 70</b>								
Mánuður 3	19% <sup>†</sup>	10%	13%***	3%	6% <sup>††</sup>	1%	13%	16%
Mánuður 6	32% <sup>†</sup>	20%	20%***	7%	10%**	2%	26%	25%
Mánuður 12	43% <sup>‡</sup>	27%	29%***	6%	NA <sup>d</sup>	NA <sup>d</sup>	NA	NA

Hlutfall sjúklinga (%)

	Gjöf í bláæð						Gjöf undir húð	
	Sjúklingar sem hafa ekki áður fengið meðferð með MTX		Ófullnægjandi svörun við MTX		Ófullnægjandi svörun við TNF-hemli		Ófullnægjandi svörun við MTX	
	Rannsókn VI		Rannsókn II		Rannsókn III		Rannsókn SC-I	
<b>Mikil klínísk svörun<sup>c</sup></b>	27% <sup>‡</sup>	12%	14%***	2%	NA <sup>d</sup>	NA <sup>d</sup>	NA	NA
<b>DAS28-CRP sjúkdómshlé<sup>e</sup></b>								
Mánuður 6	28% <sup>‡</sup>	15%	NA	NA	NA	NA	24% <sup>§§</sup>	25%
Mánuður 12	41% <sup>‡</sup>	23%	NA	NA	NA	NA	NA	NA

\* p < 0,05, abatacept samanborið við lyfleysu.

\*\* p < 0,01, abatacept samanborið við lyfleysu.

\*\*\* p < 0,001, abatacept samanborið við lyfleysu.

† p < 0,01, abatacept og MTX samanborið við MTX og lyfleysu.

‡ p < 0,001, abatacept og MTX samanborið við MTX og lyfleysu.

†† p < 0,05, abatacept og MTX samanborið við MTX og lyfleysu.

§ 95% CI: -4,2, 4,8 (byggt á fyrirfram skilgreindum vikmörkum fyrir jafngildi (non-inferiority) sem er -7,5%)

§§ITT (samkvæmt meðferðaráætlun) upplýsingar í töflunni

<sup>a</sup> Fastur skammtur nálægt 10 mg/kg (sjá kafla 4.2).

<sup>b</sup> Samhliða sjúkdómstemprandi gigtarlyf voru eitt eða fleiri eftirfarandi lyfja: metótrexat, klórókin/hýdroxíklórókin, súlfazalasin, leflúnómíð, azathioprin, gull, og anakinra.

<sup>c</sup> Mikil klínísk svörun er skilgreind sem ACR 70 svörun samfleytt í 6 mánuði.

<sup>d</sup> Eftir 6 mánuði var sjúklingum gefinn kostur á að taka þátt í opinni rannsókn.

<sup>e</sup> DAS28-CRP sjúkdómshlé er skilgreint sem < 2,6 á DAS28-CRP mælikvarða.

<sup>f</sup> Niðurstöður skv. rannsóknaráætlun (per protocol) eru í töflunni. Fyrir ITT; n = 736 fyrir gjöf abatacepts undir húð n = 721 fyrir gjöf í bláæð.

Við abatacept meðferð í opnu framhaldsrannsóknunum á rannsóknum I, II, III, VI og SC-I sást viðvarandi ACR 20, 50 og 70 svörun í 7 ár, 5 ár, 5 ár, 2 ár og 5 ár talið í sömu röð. Í rannsókn I var ACR svörun metin eftir 7 ár hjá 43 sjúklingum af þeim náðu 72% ACR 20 svörun, 58% náðu ACR 50 svörun og 44% náðu ACR 70 svörun. Í rannsókn II var ACR svörun metin í 5 ár hjá 270 sjúklingum, með 84% ACR 20 svörun, 61% ACR 50 svörun og 40% ACR 70 svörun. Í rannsókn III var ACR svörun metin í 2 ár hjá 91 sjúkling, með 74% ACR 20 svörun, 51% ACR 50 svörun og 23% ACR 70 svörun. Í rannsókn VI var ACR svörun metin í 2 ár hjá 232 sjúklingum með 85% ACR 20 svörun, 74% ACR 50 svörun og 54% ACR 70 svörun. Í rannsókn SC-I, var ACR svörun metin eftir 5 ár með 85% (356/421) ACR 20 svörun, 66% (277/423) ACR 50 svörun og 45% (191/425) ACR 70 svörun.

Greint var frá frekari bata, sem ekki er innifalinn í mælikvarða ACR svörunar, hjá þeim sem fengu abatacept en þeim sem fengu lyfleysu, s.s. minni morgunstirðleika.

*DAS28 svörun*

Virgni sjúkdóms var einnig metin með því að notast við mælikvarða á virkni sjúkdóms (Disease Activity Score 28). Í rannsóknum II, III, V og VI voru marktækar framfarir varðandi DAS samanborið við lyfleysu eða samanburðarlyf.

Í rannsókn VI, þar sem eingöngu fullorðnir tóku þátt, varð sjúkdómshlé hjá marktækt stærra hlutfalli sjúklinga í hópnum sem fékk abatacept og metótrexat (41%) (skor < 2,6), skilgreint samkvæmt DAS28 (CRP) samanborið við hópinn sem fékk metótrexat og lyfleysu (23%) eftir eitt ár. Svörunin á 1. ári hjá abatacepthópnum hélst í 2 ár.

### *Rannsókn V: abatacept eða infliximab í samanburði við lyfleysu.*

Gerð var tvíblind slembivalsrannsókn til að meta öryggi og verkun abatacepts í bláæð eða infliximabs í samanburði við lyfleysu hjá sjúklingum sem svöruðu ófullnægjandi metótextrati (rannsókn V). Aðalniðurstaðan var meðaltal breytinga eftir 6 mánuði á virkni sjúkdóms hjá sjúklingum sem fengu abatacept samanborið við sjúklinga sem fengu lyfleysu og síðan tvíblint mat á öryggi og verkun abatacepts og infliximabs eftir 12 mánuði. Samkvæmt DAS28 varð meiri bati ( $p < 0,001$ ) með abatacepti og infliximabi í samanburði við lyfleysu, í þeim hluta rannsóknarinnar sem lyfleysa var notuð til samanburðar. Niðurstöður varðandi abatacept og infliximabhópana voru svipaðar. ACR svörun í rannsókn V var í samræmi með tilliti til DAS28 skors. Frekari bati kom í ljós eftir 12 mánuði með abatacepti. Eftir 6 mánuði var tíðni aukaverkana á formi sýkinga 48,1% (75) eftir abatacept, 52,1% (86) eftir infliximab og 51,8% (57) eftir lyfleysu og tíðni alvarlegra aukaverkana á formi sýkinga 1,3% (2) eftir abatacept, 4,2% (7) eftir infliximab og 2,7% (3) eftir lyfleysu. Eftir 12 mánuði var tíðni aukaverkana á formi sýkinga 59,6% (93) eftir abatacept, 68,5% (113) eftir infliximab og tíðni alvarlegra aukaverkana á formi sýkinga 1,9% (3) eftir abatacept, 8,5% (14) eftir infliximab. Í opna hluta rannsóknarinnar var abatacept metið með tilliti til viðhalds verkunar hjá þeim einstaklingum sem höfðu upphaflega fengið abatacept samkvæmt slembivali og verkunarsvörunar þegar skipt var í abatacept úr meðferð með infliximabi. Lækkun frá upphafsgildi á meðalskori DAS28 á degi 365 (-3,06) hélst fram að degi 729 (-3,34) hjá þeim sjúklingum sem héldu áfram á abatacepti. Hjá sjúklingum sem fengu infliximab í upphafi og var skipt yfir á abatacept var lækkun frá upphafsgildi DAS28 skors að meðaltali 3,29 á degi 729 og 2,48 á degi 365.

### *Rannsókn SC-II: samanburður á abatacepti og adalimumabi*

Slembuð, einblind (rannsakandi blindaður) rannsókn, til að sýna að verkun sé ekki lakari, var gerð til að meta öryggi og verkun abatacepts eftir gjöf undir húð einu sinni í viku án hleðsluskammts abatacepts í bláæð samanborið við adalimumab undir húð aðra hverja viku, hvort tveggja með metótrexat í bakgrunni, hjá sjúklingum með ófullnægjandi svörun við metótrexati (rannsókn SC-II). Aðalendapunktur sýndi verkun sem var ekki lakari (fyrirframskilgreind mörk 12%) fyrir ACR 20 svörun eftir 12 mánaða meðferð, 64,8% (206/318) hjá hópnum sem fékk abatacept undir húð og 63,4% (208/328) hjá hópnum sem fékk adalimumab undir húð, munur á meðferðum var 1,8% [95% öryggisbil: -5,6; 9,2] með sambærilega svörun í 24 mánuði. Hlutfall ACR 20 svörunar eftir 24 mánuði var 59,7% (190/318) í hópnum sem fékk abatacept undir húð og 60,1% (197/328) í hópnum sem fékk adalimumab undir húð. Gildin fyrir ACR 50 og ACR 70 eftir 12 mánuði og 24 mánuði voru í samræmi við þetta og sambærileg fyrir abatacept og adalimumab. Aðlagðar meðalbreytingar (staðalskekkja) miðað við upphafsgildi DAS28-CRP eftir 24 mánuði voru -2,35 (staðalskekkja 0,08) [95% öryggisbil: -2,51, -2,19] hjá abatacepthópnum og -2,33 (staðalskekkja 0,08) [95% öryggisbil: -2,50; -2,17] hjá adalimumabhópnum með sambærilegum breytingum með tímanum. Eftir 24 mánuði náðu 50,6% (127/251) [95% CI: 44,4, 56,8] sjúklinga í abatacepthópnum og 53,3% (130/244) [95% öryggisbil: 47,0; 59,5] sjúklinga í adalimumabhópnum DAS 28 < 2,6. Breyting til batnaðar frá upphafsgildi HAQ-DI eftir 24 mánuði og með tímanum var einnig svipuð í hópnum sem fékk abatacept undir húð og hópnum sem fékk adalimumab undir húð.

Mat á öryggi og vefrænum skemmdum var gerð eftir eitt og tvö ár. Heildaröryggi með tilliti til aukaverkana var svipað hjá hópnum tveimur á 24 mánaða tímabili. Eftir 24 mánuði var greint frá aukaverkunum hjá 41,5% (132/318) sjúklinga sem fengu meðferð með abatacept og 50% (164/328) sem fengu meðferð með adalimumabi. Greint var frá alvarlegum aukaverkunum hjá 3,5% (11/318) í abatacepthópnum og 6,1% (20/328) í adalimumabhópnum. Eftir 24 mánuði höfðu 20,8% (66/318) sjúklinga í abatacepthópnum og 25,3% (83/328) sjúklinga í adalimumabhópnum hætt meðferðinni.

Í rannsókn SC-II var greint frá alvarlegum sýkingum hjá 3,8% (12/318) sjúklinga sem fengu abatacept undir húð einu sinni í viku, enginn þeirra hætti meðferð, og hjá 5,8% (19/328) sjúklinga sem fengu adalimumab undir húð aðra hverja viku sem varð til þess að 9 sjúklingar hættu meðferðinni á þessum 24 mánuðum.

Tíðni staðbundinna viðbragða á stungustað eftir gjöf undir húð eftir 12 mánuði var 3,8% (12/318) fyrir abatacept og 9,1% (30/328) ( $p = 0,006$ ) fyrir adalimumab og eftir 24 mánuði 4,1% (13/318) fyrir abatacept og 10,4% (34/328) fyrir adalimumab. Á tveggja ára rannsóknatímabili var greint frá vægum til meðalalvarlegum sjálfsnæmisviðbrögðum (t.d. sóra Raynauds fyrirbæri, þrymlaröða) hjá



3,8% (12/318) sjúklinga sem fengu meðferð með abatacepti undir húð og 1,5% (5/328) sjúklinga sem fengu meðferð með adalimumabi undir húð.

*Rannsókn SC-III: Upphaf sjúkdómshlés hjá sjúklingum með iktsýki sem hafa ekki fengið metótrexat áður*

Í slembaðri og tvíblindri rannsókn þar sem lagt var mat á abatacept undir húð ásamt metótrexati (abatacept + MTX), abatacept undir húð sem einlyfjameðferð eða metótrexat sem einlyfjameðferð (MTX hópur) við upphaf sjúkdómshlés eftir 12 mánaða meðferð og viðhald lyfjalauss sjúkdómshlés eftir algjört hlé á lyfjagjöf hjá fullorðnum sjúklingum, sem höfðu ekki fengið metótrexat áður, með mjög virka nýtilkomna iktsýki með lélega forspárþætti. Algjört hlé á lyfjameðferð varð til þess að sjúkdómshléi lauk (sjúkdómur varð aftur virkur) hjá öllum þremur meðferðarhópunum (abatacept ásamt metótrexati, abatacept eða metótrexat eitt sér) hjá meirihluta sjúklinganna (tafla 3).

**Tafla 3: Hlutfall í sjúkdómshléi við lok lyfjameðferðar og úthreinsunarfasa í rannsókn SC-III**

Fjöldi sjúklinga	Abatacept SC+ MTX n = 119	MTX n = 116	Abatacept SC n = 116
<b>Hlutfall slembivalinna sjúklinga við upphaf sjúkdómshlés eftir 12 mánaða meðferð</b>			
DAS28-sjúkdómshlé <sup>a</sup>	60,9%	45,2%	42,5%
Líkindahlutfall (95% CI) miðað við MTX	2,01 (1,18; 3,43)	N/A	0,92 (0,55; 1,57)
P gildi	0,010	N/A	N/A
SDAI Klínískt sjúkdómshlé <sup>b</sup>	42,0%	25,0%	29,3%
Áætlaður mismunur (95% CI) miðað við MTX	17,02 (4,30; 29,73)	N/A	4,31 (-7,98; 16,61)
Klínískt sjúkdómshlé (boolean)	37,0%	22,4%	26,7%
Áætlaður mismunur (95% CI) miðað við MTX	14,56 (2,19; 26,94)	N/A	4,31 (-7,62; 16,24)
<b>Hlutfall slembivalinna sjúklinga í sjúkdómshléi eftir 12 mánuði og 18 mánuði (6 mánaða algjört hlé á lyfjameðferð)</b>			
DAS28-sjúkdómshlé <sup>a</sup>	14,8%	7,8%	12,4%
Líkindahlutfall (95% CI) miðað við MTX	2,51 (1,02; 6,18)	N/A	2,04 (0,81; 5,14)
P gildi	0,045	N/A	N/A

<sup>a</sup> DAS28-skilgreint sjúkdómshlé (DAS28-CRP < 2,6)

<sup>b</sup> SDAI viðmið (SDAI ≤ 3,3)

Í SC-III var öryggi hjá meðferðarhópunum þremur (abatacept + MTX, abatacept einlyfjameðferð, MTX hópur) í heildina svipað. Á 12 mánaða meðferðartímabilinu var greint frá aukaverkunum hjá 44,5% (53/119), 41,4% (48/116) og 44,0% (51/116) og frá alvarlegum aukaverkunum hjá 2,5% (3/119), 2,6% (3/116) og 0,9% (1/116) sjúklinga í meðferðarhópunum þremur. Greint var frá alvarlegum sýkingum hjá 0,8% (1/119), 3,4% (4/116) og 0% (0/116) sjúklinga.

#### Svörun sem kom fram við röntgenmyndgreiningu

Skemmd á liðbyggingu með myndgreiningu var metin á tveggja ára tímabili í rannsóknnum II, VI og SC-II. Niðurstöður voru metnar samkvæmt Genant-modified total Sharp score (TSS) og þáttum þess, mælikvarða á úrátmyndun og mælikvarða á minnkun liðbils (JSN).

Í rannsókn II var miðgildi TSS í upphafi rannsóknar 31,7 í hópnum sem fékk meðferð með abatacepti og 33,4 í hópnum sem fékk lyfleysu. Abatacept/metótrexat minnkaði hlutfall aukinna liðskemmda í samanburði við lyfleysu/metótrexat eftir 12 mánuði, eins og sýnt er í töflu 4. Hlutfall aukningar á liðskemmdum á öðru ári var marktækt lægra en á fyrsta ári hjá sjúklingum sem fengu abatacept samkvæmt slembivali ( $p < 0,0001$ ). Allir sem tóku þátt í langtíma framhaldsrannsókninni eftir tvíblinda meðferð í 1 ár fengu meðferð með abatacepti og versnun sjúkdómsins var könnuð í myngreiningu yfir 5 ára tímabil. Niðurstöður voru metnar í greiningu (as-observed analysis) út frá meðaltalsbreytingu á heildargildi frá árlegri heimsókn árinu áður. Meðaltalsbreyting frá 1. ári til 2. árs var 0,41 og 0,74 ( $n = 290, 130$ ); frá 2. ári til 3. árs ( $n = 290, 130$ ) var 0,37 og 0,68; frá 3. ári til 4. árs ( $n = 290, 128$ ) var 0,34 og 0,43 og breytingin frá 4. ári til 5. árs var 0,26 og 0,29 ( $n = 233, 114$ ) hjá sjúklingum sem upphaflega fengu abatacept og MTX og lyfleysu og MTX samkvæmt slembivali, talið í sömu röð.

**Tafla 4: Meðaltal breytinga í myndgreiningu á 12 mánaða tímabili í rannsókn II**

Mælikvarði	Abatacept/MTX n = 391	Lyfleysa/MTX n = 195	P-gildi <sup>a</sup>
Úrátumyndanir og liðbilsminnkun í heild (Total Sharp score)	1,21	2,32	0,012
Úrátumyndunar-kvarði (erosion score)	0,63	1,14	0,029
Liðbilsminnkunar-kvarði (JSN score)	0,58	1,18	0,009

<sup>a</sup> Grundvallað á óstikabundinni greiningu (non-parametric analyses).

Í rannsókn VI var meðaltalsbreyting TSS eftir 12 mánuði marktækt minni hjá sjúklingum sem fengu meðferð með abatacepti og metótrexati miðað við þá sem fengu meðferð með metótrexati og lyfleysu. Hjá 61% (148/242) sjúklinga sem fengu meðferð með abatacepti og metótrexati og 53% (128/242) sjúklinga sem fengu meðferð með metótrexati og lyfleysu kom engin versnun fram ( $TSS \leq 0$ ) eftir 12 mánuði. Hlutfall aukinna liðskemmda var minna hjá sjúklingum sem fengu samfellda meðferð með abatacepti og metótrexati (í 24 mánuði) miðað við sjúklinga sem fengu metótrexat og lyfleysu í upphafi (í 12 mánuði) og síðan var skipt yfir í abatacept og metótrexat næstu 12 mánuði. Hjá þeim sjúklingum sem tóku þátt í opnu 12 mánaða tímabili höfðu 59% (125/213) sjúklinga sem fengu abatacept og metótrexat og 48% (92/192) sjúklinga sem fengu metótrexat í upphafi og fengu svo samsetta meðferð með abatacepti hafði sjúkdómurinn ekki versnað.

Í rannsókn SC-II var skemmd á liðbyggingu metin með röntgengreiningu og kom fram sem breyting frá upphafsgildi samkvæmt van der Heijde-mTSS (modified Total Sharp Score). Svipuð hömlun kom fram hjá báðum meðferðarhópnum í allt að 24 mánuði (mTSS (meðaltal  $\pm$  staðalfrávik =  $0,89 \pm 4,13$  á móti  $1,13 \pm 8,66$ ), fleiðurskor ( $0,41 \pm 2,57$  á móti  $0,41 \pm 5,04$ ) og JSN skor ( $0,48 \pm 2,18$  á móti  $0,72 \pm 3,81$ )) fyrir abatacept hópinn ( $n = 257$ ) og adalimumabhópinn ( $n = 260$ ), talið í sömu röð.

Í rannsókn SC-III voru vefrænar skemmdir í liðum metnar með segulómun (MRI). Hjá hópnum sem fékk abatacept + MTX var framvinda vefrænna skemmda í liðum minni en hjá MTX hópnum eins og meðalmunur á meðferð hjá abatacept + MTX hópnum og MTX hópnum gefur til kynna (tafla 5).

**Tafla 5: Mat á byggingu og bólgu samkvæmt MRI í rannsókn SC-III**

Meðalmunur á meðferð með abatacepti undir húð+MTX og MTX eftir 12 mánuði (95% CI)*	
MRI úráttumyndunar-kvarði	-1,22 (-2,20; -0,25)
MRI beinbólgu/beinbjúgsskor	-1,43 (-2,68; -0,18)
MRI liðslímubólgu-kvarði	-1,60 (-2,42; -0,78)

\* n = 119 fyrir abatacept undir húð + MTX; n = 116 fyrir MTX

#### Svörun með tilliti til líkamsfærni

Bætt líkamsfærni var metin með spurningalista um fötlun (Health Assessment Questionnaire Disability Index (HAQ-DI)) í rannsóknum II, III, IV, V og VI og aðlöguðum spurningalista um fötlun (modified HAQ-DI) í rannsókn I. Í rannsókn SC-I var bati miðað við upphafsgildi sem var mældur samkvæmt HAQ-DI, svipaður eftir gjöf undir húð og eftir gjöf í bláæð eftir 6 mánuði og á tímabilinu. Niðurstöður úr rannsóknum II, III og VI eru sýndar í töflu 6.

**Tafla 6: Bætt líkamsfærni í klínískum samanburðarrannsóknum**

	Sjúklingar sem hafa ekki áður fengið meðferð með metótrexati		Ófullnægjandi svörun við metótrexati		Ófullnægjandi svörun við TNF-hemli	
	Rannsókn VI		Rannsókn II		Rannsókn III	
HAQ <sup>c</sup> fötlunar-mælikvarði	Abatacept <sup>a</sup> +MTX	Lyfleysa +MTX	Abatacept <sup>a</sup> +MTX	Lyfleysa +MTX	Abatacept <sup>a</sup> +DMARDs <sup>b</sup>	Lyfleysa +DMARDs <sup>b</sup>
Grunnlína (meðaltal)	1,7 (n = 254)	1,7 (n = 251)	1,69 (n = 422)	1,69 (n = 212)	1,83 (n = 249)	1,82 (n = 130)
Meðaltal mælikvarða á bata frá grunnlínu						
Mánuður 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)
Mánuður 12	0,96 (n = 254)	0,76 (n = 251)	0,66*** (n = 422)	0,37 (n = 212)	NA <sup>e</sup>	NA <sup>e</sup>
Hlutfall sjúklinga með klínískan bata sem skipti máli <sup>d</sup>						
Mánuður 6	72% <sup>†</sup>	63%	61%***	45%	47%***	23%
Mánuður 12	72% <sup>†</sup>	62%	64%***	39%	NA <sup>e</sup>	NA <sup>e</sup>

\*\*\* p < 0,001, abatacept samanborið við lyfleysu.

† p < 0,05, abatacept og MTX í samanburði við MTX og lyfleysu

<sup>a</sup> Fastur skammtur nálægt 10 mg/kg (sjá kafla 4.2).

<sup>b</sup> Samhliða sjúkdómstemplandi gigtarlyf voru eitt eða fleiri eftirfarandi lyfja: metótrexat, klórókin/hýdroxíklórókin, súlfazalasin, leflúnómíð, azathioprin, gull, og anakinra.

<sup>c</sup> spurningalisti til að meta heilsufar; 0 = best, 3 = verst; 20 spurningar; 8 svið: klæða og snyrta sig, standa upp, borða, ganga, hreinlæti, teygja sig eftir, ná taki á, og virkni

<sup>d</sup> Minnkun á HAQ-DI um ≥ 0,3 einingar frá grunnlínu.

<sup>e</sup> Eftir 6 mánuði var sjúklingum boðin þátttaka í opinni rannsókn.

Hjá þeim sjúklingum sem voru með klínískan bata sem skipti máli í rannsókn II eftir 12 mánuði hélst svörun hjá 88% eftir 18 mánuði og hjá 85% eftir 24 mánuði. Á opnum tímabilum rannsókna I, II, III og VI hélst bætt líkamsfærni í 7 ár, 5 ár, 5 ár og 2 ár, talið í sömu röð.

Í rannsókn SC-III var hlutfall þátttakenda með HAQ svörun sem mælikvarða á klínískt þýðingarmikið bættu líkamlega færni (lækkun um > 0,3 á HAQ-D1 skor miðað við upphafsgildi) hærra hjá abatacept + MTX hópnunum en MTX hópnunum eftir 12 mánuði (65,5% miðað við 44,0%; munur á meðferð miðað við MTX hóp er 21,6% [95% CI: 8,3; 34,9]).

#### Heilsutengdar niðurstöður og lífsgæði

Heilsutengd lífsgæði voru metin samkvæmt SF-36 spurningalistanum eftir 6 mánuði í rannsóknnum I, II og III og eftir 12 mánuði í rannsóknnum I og II. Í þessum rannsóknnum náðist klínískt marktækur bati í abatacepthópnunum í samanburði við lyfleysuhópinn á öllum 8 sviðum SF-36 (4 þættir: líkamsfærni, líkamshlutverk (role physical), verkir, almennt heilsufar og 4 andlegir þættir: lífsþróttur, félagsleg færni, tilfinningalegt hlutverk, geðheilsa) og einnig í samanlögðum niðurstöðum varðandi líkamlega þætti (Physical Component Summary (PCS)) og samanlögðum niðurstöðum varðandi geðræna þætti (Mental Component Summary (MCS)). Í rannsókn VI náðist bati varðandi PCS og MCS, eftir 12 mánuði hjá abatacept- og metótrexathópnunum borið saman við metótrexat- og lyfleysuhópinn og hélst hann í 2 ár.

#### Rannsókn VII: Öryggi abatacepts hjá sjúklingum eftir fyrri meðferð með TNF-hemli með eða án útskolunar

Gerð var opin rannsókn með abatacepti í bláæð, með ólífræn sjúkdómstemplandi gigtarlyf í bakgrunni, hjá sjúklingum með virka iktsýki sem voru með ófullnægjandi svörun fyrir fyrri (útskolun í a.m.k. 2 mánuði; n = 449) eða yfirstandandi (engin útskolun, n = 597) meðferð með TNF-hemlum (rannsókn VII). Aðalútkoman, tíðni aukaverkana, alvarlegra aukaverkana og meðferðarrof vegna aukaverkana meðan á 6 mánaða meðferð stóð var svipuð hjá þeim sem höfðu notað áður eða notuðu TNF-hemil við inntöku í rannsóknina sama gildir um tíðni alvarlegra sýkinga.

#### Rannsókn SC-I: Áfylltur lyfjapenni undirrannsókn

Sjúklingar í undirrannsókninni (n = 117), sem var opin framlenging á rannsókn SC-I, fengu 125 mg abatacept undir húð með áfylltri sprautu vikulega í 4 mánuði minnst og var þá skipt yfir í að fá 125 mg abatacept undir húð með áfylltum lyfjapenna vikulega í 12 vikur. Leiðrétt margfeldismeðaltal þéttni abatacepts við lággildi jafnvægis (Cminss) var 25,3 míkróg/ml fyrir áfylltan lyfjapenna fyrir gjöf undir húð og 27,8 míkróg/ml fyrir áfyllta sprautu fyrir gjöf undir húð með hlutfallið 0,91 [90% CI: 0,83; 1,00]. Á 12 vikna tímabilinu í undirrannsókninni með áfyllta lyfjapennanum urðu engin dauðsföll eða tengdar alvarlegar aukaverkanir. Þrjú sjúklingar fengu alvarlegar aukaverkanir (sýkingu í sár eftir skurðaðgerð, H1N1 Inflúensúsýkingu og blóðþurrðarsjúkdóm í hjarta (myocardial ischemia), hver hjá 1 sjúklingi) sem voru ekki taldar tengjast rannsóknarlyfinu. Sex sjúklingar hættu þátttöku á tímabilinu, aðeins einn vegna alvarlegrar aukaverkunar (alvarleg aukaverkun vegna sýkingar í sári eftir skurðaðgerð). Tveir sjúklingar (2/117, 1,7%) sem notuðu áfyllta lyfjapennann undir húð fengu staðbundin viðbrögð á stungustað.

#### Klínísk verkun og öryggi hjá sjúklingum með sóraliðagigt

Verkun og öryggi abatacepts var metið í tveimur slembuðum, tvíblindum rannsóknnum með samanburði við lyfleysu (rannsóknnum PsA-I og PsA-II) hjá fullorðnum sjúklingum 18 ára og eldri. Sjúklingarnir voru með virka sóraliðagigt ( $\geq 3$  bólgna liði og  $\geq 3$  auma liði) þrátt fyrir fyrri meðferð með sjúkdómstemplandi gigtarlyfi og með að minnsta kosti eina meinsemd í húð, að lágmarki 2 cm að þvermáli, sem taldist vera vegna sóra.

Í PsA-I rannsókninni fengu 170 sjúklingar lyfleysu eða abatacept í bláæð á degi 1, 15, 29, og síðan á 28 daga fresti með tvíblindum hætti í 24 vikur að þeim tíma loknum var opin meðferð með abatacept 10 mg/kg í bláæð á 28 daga fresti. Sjúklingum var slembiraðað til að fá lyfleysu eða abatacept

3 mg/kg, 10 mg/kg, eða tvo skammta með 30 mg/kg og eftir það 10 mg/kg, án þess að breyting yrði á í 24 vikur, eftir það var opin meðferð með 10 mg/kg í bláæð mánaðarlega. Meðan á rannsókninni stóð máttu sjúklingarnir nota samhliða í stöðugum skömmtum metótrexat, lítinn skammt af barksterum (jafngildan  $\leq 10$  mg af prednisón) og/eða bólgueyðandi gigtarlyf (NSAIDs).

Í PsA-II rannsókninni var 424 sjúklingum slembiraðað 1:1 til að fá á tvíblindan hátt vikulegan skammt af lyfleysu eða abatacept 125 mg undir húð án hleðsluskammts í 24 vikur og í kjölfarið opna meðferð vikulega með abatacept 125 mg undir húð. Meðan á rannsókninni stóð máttu sjúklingarnir nota samhliða í stöðugum skömmtum metótrexat, súlfasalazín, leflúnómíð, hýdroxýklórókin, lítinn skammt af barksterum (jafngildan  $\leq 10$  mg af prednisóni) og/eða bólgueyðandi gigtarlyf (NSAIDs). Sjúklingar sem ekki höfðu náð að minnsta kosti 20% bata frá grunnlínu með tilliti til fjölda bólginna og aumra liða fyrir 16. viku fóru yfir á opna meðferð með 125 mg af abatacepti undir húð vikulega.

Aðalendapunktur bæði PsA-I og PsA-II var hlutfall sjúklinga sem náði ACR 20 svörun eftir 24 vikur (dagur 169).

### Klínísk svörun

#### *Vísbendingar og einkenni*

Hlutfall sjúklinga sem náði ACR (American College of Rheumatology) svörun 20, 50, eða 70 við ráðlagðan skammt af abatacepti í PsA-I (10 mg/kg bláæð) og PsA-II (125 mg undir húð) rannsóknunum er sýnt í töflu 7 hér fyrir neðan.

**Tafla 7: Hlutfall sjúklinga með ACR svörun eftir 24 vikur í PsA-I og PsA-II rannsóknunum**

	PsA-I <sup>a</sup>			PsA-II <sup>b,c</sup>		
	Abatacept 10 mg/kg IV N = 40	Lyf- leysa N = 42	Áætlaður mismunur (95% CI)	Abatacept 125 mg SC N = 213	Lyfleysa N = 211	Áætlaður mismunur (95% CI)
<b>ACR 20</b>	47,5%*	19,0%	28,7 (9,4; 48,0)	39,4%*	22,3%	17,2 (8,7; 25,6)
<b>ACR 50</b>	25,0%	2,4%	22,7 (8,6; 36,9)	19,2%	12,3%	6,9 (0,1; 13,7)
<b>ACR 70</b>	12,5%	0%	12,5 (2,3; 22,7)	10,3%	6,6%	3,7 (-1,5; 8,9)

\* p < 0,05 samanborið við lyfleysu, p gildi ekki metin með tilliti til ACR 50 og ACR 70.

<sup>a</sup> 37% sjúklinganna hafði áður fengið meferð með TNF-hemli.

<sup>b</sup> 61% sjúklinganna hafði áður fengið meferð með TNF-hemli

<sup>c</sup> Sjúklingar með minnri bata en 20% með tilliti fjölda bólginna og aumra liða eftir 16 vikur uppfylltu skilyrði fyrir að hætta á þeirri meðferð sem þeim hafði verið úthlutað og ályktað að þeir hafi ekki svarað meðferðinni.

Í heildarrannsóknarþýði náði marktækt herra hlutfall sjúklinga ACR 20 svörun eftir meðferð með abatacept 10 mg/kg í bláæð í PsA-I eða 125 mg undir húð í PsA-II samanborið við lyfleysu eftir 24 vikur. Í báðum rannsóknunum sást herra hlutfall ACR 20 svörunar við meðferð með abatacepti samanborið við lyfleysu burtséð frá fyrri meðferð með TNF-hemli. Í minni rannsókninni, PsA-I, var ACR 20 svörun með 10 mg/kg af abatacepti í bláæð samanborið við lyfleysu hjá sjúklingum sem höfðu aldrei fengið meðferð með TNF-hemli 55,6% á móti 20,0%, talið í sömu röð, og hjá sjúklingum sem höfðu fengið meðferð með TNF-hemli 30,8% á móti 16,7%, talið í sömu röð. Í PsA-II rannsókninni var ACR 20 svörunin með 125 mg af abatacepti undir húð samanborið við lyfleysu hjá sjúklingum sem höfðu aldrei fengið meðferð með TNF-hemli 44,0% á móti 22,2%, talið í sömu röð (21,9 [8,3; 35,6], áætlaður mismunur [95% öryggisbil]), og hjá sjúklingum sem höfðu fengið meðferð með TNF-hemli 36,4% á móti 22,3%, talið í sömu röð (14,0 [3,3; 24,8], áætlaður mismunur [95% öryggisbil]).

Hærra hlutfall ACR 20 svörunar kom fram í PsA-II rannsókninni meðal þeirra sem fengu meðferð með 125 mg af abatacepti undir húð samanborið við þá sem fengu lyfleysu burtséð frá samhliða

meðferð með sjúkdómstemprandi gigtarlyfi sem ekki er líftæknilyf. ACR 20 svörun með 125 mg af abatacepti undir húð samanborið við lyfleysu hjá sjúklingum sem notuðu ekki sjúkdómstemprandi gigtarlyf sem ekki er líftæknilyf var 27,3% á móti 12,1%, talið í sömu röð, (15,15 [1,83; 28,47], áætlaður mismunur [95% CI öryggisbil]), og hjá sjúklingum sem höfðu notað sjúkdómstemprandi lyf sem ekki er líftæknilyf 44,9% á móti 26,9%, talið í sömu röð, (18,00 [7,20; 28,81], áætlaður mismunur [95% CI]). Í PsA-I og PsA-II rannsóknunum hélst klínísk svörun eða hélt áfram að aukast í allt að eitt ár.

### Svörun með tilliti til uppbyggingar

Í rannsókn PsA-II, var hlutfall þeirra sem ekki svöruðu samkvæmt myndgreiningu ( $\leq$  engin breyting frá grunnlínu) á heildar PsA-modified SHS (Psoriatic arthritis (PsA)-modified Sharp/van der Heijde score) eftir 24 vikur hærra meðal þeirra sem fengu 125 mg af abatacepti undir húð (42,7%) en meðal þeirra sem fengu lyfleysu (32,7%) (10,0 [1,0; 19,1] áætlaður mismunur [95% öryggisbil]).

### Svörun með tilliti til líkamlegrar færni

Í PsA-I rannsókninni var hlutfall sjúklinga með  $\geq 0,30$  lækkun frá grunnlínu á skori HAQ-DI (The Health assessment questionnaire disability index) mælikvarða á skerðingu á líkamlegri færni 45,0% með abatacepti í bláæð á móti 19,0% með lyfleysu (26,1 [6,8; 45,5], áætlaður mismunur [95% öryggisbil]) eftir 24 vikur. Í PsA-II rannsókninni var hlutfall sjúklinga með að minnsta kosti  $\geq 0,35$  lækkun frá grunnlínu á skori HAQ-DI 31,0% með abatacepti á móti 23,7% með lyfleysu (7,2 [-1,1; 15,6], áætlaður mismunur [95% öryggisbil]). Ávinningur samkvæmt HAQ-DI skori hélst eða jókst í allt að eitt ár með áframhaldandi meðferð með abatacepti í bæði PsA-I og PsA-II rannsókninni.

Engar marktækar breytingar sáust á skori á PASI (Psoriasis Area Severity Index), sem er mælikvarði á alvarleika og umfangi sóra, við abataceptmeðferð á tvíblinda tímabilinu sem stóð yfir í 24 vikur. Sjúklingar sem tóku þátt í PsA rannsóknunum tveimur voru með vægan til miðlungsalvarlegan sóra með miðgildi PASI-skors 8,6 í PsA-I og 4,5 í PsA-II. Í PsA-I rannsókninni var hlutfall sjúklinga sem náði PASI 50 svörun 28,6% með abatacepti á móti 14,3% með lyfleysu (14,3 [-15,3; 43,9], áætlaður mismunur [95% öryggisbil]), og hlutfall sjúklinga sem náði PASI 75 svörun var 14,3% með abatacepti á móti 4,8% eð lyfleysu (9,5 [-13,0; 32,0], áætlaður mismunur [95% öryggisbil]). Í PsA-II rannsókninni var hlutfall sjúklinga sem náði PASI 50 svörun 26,7% með abatacepti á móti 19,6% með lyfleysu (7,3 [-2,2; 16,7], áætlaður mismunur [95% öryggisbil]), og hlutfall sjúklinga sem náði PASI 75 svörun var 16,4% með abatacepti á móti 10,1% með lyfleysu (6,4 [-1,3; 14,1], áætlaður mismunur [95% öryggisbil]).

### Börn

ORENCIA stofn fyrir innrennslispykkni, lausn og ORENCIA stungulyf, lausn í áfylltri sprautu er samþykkt til notkunar hjá börnum með sjálfvakina barnafjölliðagigt. Sjá SmPC fyrir ORENCIA stofn fyrir innrennslispykkni, lausn 250 mg og ORENCIA stungulyf, lausn 125 mg, 87,5 mg og 50 mg í áfylltri sprautu.

## **5.2 Lyfjahvörf**

### Iktsýki hjá fullorðnum

Mat á margfeldismeðaltali (geometric mean) (90% öryggisbil) á aðgengi abatacepts eftir gjöf undir húð í samanburði við gjöf í bláæð var 78,6% (64,7%, 95,6%). Meðaltal (bil) við jafnvægi eftir 85 daga meðferð var 32,5 míkrog/ml (6,6 til 113,8 míkrog/ml) fyrir  $c_{\min}$  og 48,1 míkrog/ml (9,8 til 132,4 míkrog/ml) fyrir  $c_{\max}$ . Mat á meðalgildum heildarúthreinsunar (0,28 ml/klst./kg), dreifingarrúmmáls (0,11 l/kg) og lokahelmingunartíma (14,3 dagar) var sambærilegt fyrir gjöf undir húð og gjöf í bláæð.

Stök rannsókn var gerð til þess að ákvarða áhrif einlyfjameðferðar abatacepts á mótetnamyndun eftir gjöf undir húð án hleðsluskammts í bláæð. Þegar hleðsluskammtur í bláæð var ekki gefinn var

meðaltal lægstu þéttni 12,6 mÍkróg/ml eftir gjöf lyfsins í 2 vikur. Verkunarsvörun eftir tíma í rannsókninni virðist vera í samræmi við þær rannsóknir þar sem gefinn var hleðsluskammtur í bláæð, þó hafa áhrif hleðsluskammts í bláæð á það hvenær verkun hefst ekki verið rannsökuð formlega.

Í samræmi við niðurstöður vegna notkunar í bláæð leiddi greining á lyfjahvörfum hjá sjúklingum með iktsýki sem fengu abatacept undir húð í ljós tilhneigingu til aukinnar úthreinsunar með aukinni líkamsþyngd. Aldur og kyn (þegar gerð var leiðrétting varðandi þyngd) hafði ekki áhrif á úthreinsun. Samhliða notkun metótrexats, bólgueyðandi gígtarlyfja (NSAIDs), barkstera og TNF-hemla hafði ekki áhrif á úthreinsun abatacepts.

### Sóraliðagigt hjá fullorðnum

Í PsA-I var sjúklingum slembiraðað til að fá í bláæð lyfleysu eða abatacept 3 mg/kg (3/3 mg/kg), 10 mg/kg (10/10 mg/kg), eða tvo skammta af 30 mg/kg og eftir það 10 mg/kg (30/10 mg/kg), á degi 1, 15, 29, og síðan á 28 daga fresti. Í þessari rannsókn var þéttni abatacepts háð skammti. Rótarmeðaltal (CV%)  $c_{\min}$  á degi 169 var 7,8 mÍkróg/ml (56,3%) fyrir 3/3 mg/kg, 24,3 mÍkróg/ml (40,8%) fyrir 10/10 mg/kg, og 26,6 mÍkróg/ml (39,0%) fyrir 30/10 mg/kg meðferðartilhögunina.

Eftir vikulega gjöf 125 mg af abatacepti undir húð í rannsókn PsA-II náðist jafnvægi á degi 57 með rótarmeðaltal (CV%)  $c_{\min}$  á bilinu 22,3 (54,2%) til 25,6 (47,7%) mÍkróg/ml á degi 57 til 169, talið í sömu röð.

Í samræmi við niðurstöður sem komu áður fram hjá sjúklingum með iktsýki leiddi þýðisgreining á lyfjahvörfum í ljós tilhneigingu til aukinnar úthreinsunar abatacepts með aukinni líkamsþyngd.

### **5.3 Forklínískar upplýsingar**

Engin stökkbreytandi eða litningasundrandi áhrif af abatacepti sáust í fjölda *in vitro* rannsókna. Í rannsókn á krabbameinsvaldandi áhrifum hjá músum, kom fram aukin tíðni eitilæxla og krabbameins í mjólkurkirtlum (hjá kvendýrum). Þessi aukna tíðni eitilæxla og æxla í mjólkurkirtlum sem kom fram við notkun abatacepts hjá músum getur hugsanlega hafa tengst minnkaðri stjórn á nagdýra hvítblæðiveiru og músa mjólkurkirtlaveiru, talið í sömu röð, vegna langvarandi ónæmisbreytingar. Í eins árs rannsókn á cynomolgus öpum, tengdist abatacept ekki marktækum eiturverkunum. Afturkræf lyfjafræðileg verkun var minniháttar tímabundin lækkun á IgG í sermi og minniháttar til alvarleg eyðing eitilfrumna á kímfrumnasvæðum í lifur og eitlum. Á rannsóknartímabilinu komu engar vísbendingar fram um myndun eitilæxla eða formfræðilegar forstigsbreytingar æxla, þrátt fyrir að til staðar væri veira, lymphocryptoveira, sem þekkt er að getur valdið slíkum breytingum hjá ónæmisbældum öpum. Ekki er vitað hvort þessar niðurstöður skipta máli við klíniska notkun abatacepts.

Hjá rottum hafði abatacept engar aukaverkanir á frjósemi karl og kvendýra. Rannsóknir voru gerðar á þroska fósturvísis-fósturs með notkun abatacepts hjá músum, rottum og kaninum í allt að 20 til 30 földum 10 mg/kg skammti ætluðum mönnum og engar aukaverkanir komu fram hjá afkvæmunum. Hjá rottum og kaninum var útsetning fyrir abatacepti, á grundvelli AUC, 29-föld útsetning 10 mg/kg skammts ætluðum mönnum. Í ljós kom að abatacept fer yfir fylgju hjá rottum og kaninum. Í rannsókn með abatacepti hjá rottum á þroska fyrir og eftir fæðingu komu engar aukaverkanir í ljós hjá ungum mæðra sem fengu abatacept í skömmtum allt að 45 mg/kg sem á grundvelli AUC samvarar þreföldum 10 mg/kg skammti ætluðum mönnum. Við 200 mg/kg skammt sem sem á grundvelli AUC samsvarar 11-földum 10 mg/kg skammti ætluðum mönnum, sáust takmarkaðar breytingar á ónæmisstarfsemi (níuföld aukning á meðaltali T eitilfrumnaháðri mótefnasvörun hjá kvenkyns ungum og bólga í skjaldkirtli hjá 1 kvenkyns unga af 10 karlkyns og 10 kvenkyns ungum sem metnir voru eftir þessa skammta).

### Forklínískar rannsóknir vegna notkunar hjá börnum

Rannsóknir á rottum sem útsettar voru fyrir abatacepti sýndu frávik í ónæmiskerfi, þ.m.t. örfá tilvik banvænna sýkinga (ungar rottur). Auk þess var algengt að sjá bólgu í skjaldkirtli og brisi hjá ungum og

fullorðnum rottum sem höfðu verið útsettar fyrir abatacept. Ungar rottur virtust vera móttækilegri fyrir eitilfrumuiferð í skjaldkirtli. Sambærilegar niðurstöður hafa ekki sést í rannsóknum hjá fullorðnum músum og öpum. Líklegt er að aukið næmi fyrir tækifærissýkingum sem kom fram hjá ungum rottum tengist útsetningu fyrir abatacept áður en ónæmiskerfið hefur þroskast til að þekkja sýkingar (memory responses). Þýðing þessara niðurstaðna hjá mönnum er ekki þekkt.

## **6. LYFJAGERÐARFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR**

### **6.1 Hjálparefni**

Súkrósi  
Póloxamer 188  
Natríumtvíhýdrógenfosfateinhýdrat  
Vatnsfrítt tvínatríumfosfat  
Vatn fyrir stungulyf

### **6.2 Ósamrýmanleiki**

Ekki má blanda þessu lyfi saman við önnur lyf, því rannsóknir á samrýmanleika hafa ekki verið gerðar.

### **6.3 Geymsluþol**

2 ár

### **6.4 Sérstakar varúðarreglur við geymslu**

Geymið í kæli (2°C – 8°C). Má ekki frjósa.  
Geymið í upprunalegum umbúðum til varnar gegn ljósi.

### **6.5 Gerð íláts og innihald**

Einn ml í áfylltri sprautu (teg 1 gler) í áfylltum lyfjapenna. Glersprautan (teg 1 gler) er með húðuðum tappa og áfastri nál úr ryðfríu stáli með stífri nálarhlíf.

Pakkning með 4 áfylltum lyfjapenum og fjölpakkning með 12 áfylltum lyfjapenum (3 pakkningar með 4).

Ekki er víst að allar pakkningastærðir séu markaðssettar.

### **6.6 Sérstakar varúðarráðstafanir við förgun og önnur meðhöndlun**

Lyfið er eingöngu einnota. Eftir að áfyllti lyfjapenninn hefur verið tekinn úr kæli skal leyfa honum að ná stofuhita með því að bíða í 30 mínútur áður en inndæling með ORENCIA fer fram. Ekki má hrista lyfjapennann.

Farga skal öllum lyfjaleifum og/eða úrgangi í samræmi við gildandi reglur.



## **7. MARKAÐSLEYFISHAFI**

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

## **8. MARKAÐSLEYFISNÚMER**

EU/1/07/389/011-012

## **9. DAGSETNING FYRSTU ÚTGÁFU MARKAÐSLEYFIS/ENDURNÝJUNAR MARKAÐSLEYFIS**

Dagsetning fyrstu útgáfu markaðsleyfis: 21. maí 2007  
Nýjasta dagsetning endurnýjunar markaðsleyfis: 21. maí 2012

## **10. DAGSETNING ENDURSKOÐUNAR TEXTANS**

Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu <http://www.ema.europa.eu/>.  
Upplýsingar á íslensku eru á <http://www.serlyfjaskra.is>.

## VIÐAUKI II

- A. **FRAMLEIÐENDUR LÍFFRÆÐILEGRA VIRKRA EFNA OG  
FRAMLEIÐENDUR SEM ERU ÁBYRGIR FYRIR LOKASAMÞYKKT**
- B. **FORSENDUR FYRIR, EÐA TAKMARKANIR Á, AFGREIÐSLU OG  
NOTKUN**
- C. **AÐRAR FORSENDUR OG SKILYRÐI MARKAÐSLEYFIS**
- D. **FORSENDUR EÐA TAKMARKANIR ER VARÐA ÖRYGGI OG VERKUN  
VIÐ NOTKUN LYFSINS**

**A. FRAMLEIÐENDUR LÍFFRÆÐILEGRA VIRKRA EFNA OG FRAMLEIÐENDUR SEM ERU ÁBYRGIR FYRIR LOKASAMÞYKKT**

Heiti og heimilisfang framleiðenda líffræðilegra virkra efna

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

Heiti og heimilisfang framleiðenda sem eru ábyrgir fyrir lokasamþykkt

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

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

Heiti og heimilisfang framleiðanda sem er ábyrgur fyrir lokasamþykkt viðkomandi lotu skal koma fram í prentuðum fylgiseðli.

**B. FORSENDUR FYRIR, EÐA TAKMARKANIR Á, AFGREIÐSLU OG NOTKUN**

Ávísun lyfsins er háð sérstökum takmörkunum (sjá viðauka I: Samantekt á eiginleikum lyfs, kafla 4.2).

**C. AÐRAR FORSENDUR OG SKILYRÐI MARKAÐSLEYFIS**

• **Samantektir um öryggi lyfsins (PSUR)**

Skilyrði um hvernig leggja skal fram samantektir um öryggi lyfsins koma fram í lista yfir viðmiðunardagsetningar Evrópusambandsins (EURD lista) sem gerð er krafa um í grein 107c(7) í tilskipun 2001/83/EB og öllum síðari uppfærslum sem birtar eru í evrópsku lyfjavefgáttinni.

**D. FORSENDUR EÐA TAKMARKANIR ER VARÐA ÖRYGGI OG VERKUN VIÐ NOTKUN LYFSINS**

• **Áætlun um áhættustjórnun**

Markaðsleyfishafi skal sinna lyfjagátaraðgerðum sem krafist er, sem og öðrum ráðstöfunum eins og fram kemur í áætlun um áhættustjórnun í kafla 1.8.2 í markaðsleyfinu og öllum uppfærslum á áætlun um áhættustjórnun sem ákveðnar verða.

Leggja skal fram uppfærða áætlun um áhættustjórnun:

- Að beiðni Lyfjastofnunar Evrópu.
- Þegar áhættustjórnunarkerfinu er breytt, sérstaklega ef það gerist í kjölfar þess að nýjar upplýsingar berast sem geta leitt til mikilvægra breytinga á hlutfalli ávinnings/áhættu eða vegna þess að mikilvægur áfangi (tengdur lyfjagát eða lágmarkun áhættu) næst.

- **Viðbótaraðgerðir til að lágmarka áhættu**

Í þeim löndum sem ORENCIA er markaðssett á markaðsleyfishafi að tryggja að sjúklingar sem gert er ráð fyrir að noti ORENCIA hafi aðgang að öryggiskorti fyrir sjúkling (fylgir hverri lyfjapakningu).

- **Öryggiskort fyrir sjúkling:**

- Varnaðarorð sem gefa til kynna að sjúklingurinn noti ORENCIA ætluð heilbrigðisstarfsmönnum sem geta komið að meðferð sjúklinga þ.m.t. í bráðatilvikum.
- Meðferð með ORENCIA getur aukið hættu á sýkingum og ofnæmisviðbrögðum.
- Teikn og einkenni sem varða öryggi og hvenær eigi að leita læknishjálpar
- Samskiptaupplýsingar um lækninn sem ávísaði ORENCIA
- Varnaðarorð ætluð sjúklingum sem hafa fengið ORENCIA á meðgöngu til þess að upplýsa heilbrigðisstarfsmenn fyrir hverja bólusetningu hjá barninu vegna hugsanlegrar hættu á verulegri sýkingu af völdum bólusetningar með lifandi bóluefnum

**VIÐAUKI III**  
**ÁLETRANIR OG FYLGISEDILL**

## **A. ÁLETRANIR**

## UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM

### ASKJA FYRIR 1 HETTUGLAS

#### 1. HEITI LYFS

ORENCIA 250 mg stofn fyrir innrennslisþykkni, lausn abatacept

#### 2. VIRK(T) EFNI

Hvert hettuglas inniheldur 250 mg abatacept

#### 3. HJÁLPAREFNI

Hjálparefni: maltósi, natríumdíhýdrógenfosfat monohýdrat og natríumklóríð

#### 4. LYFJAFORM OG INNIHALD

Stofn fyrir innrennslisþykkni, lausn

1 hettuglas  
1 silikonfrí sprauta

#### 5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.  
Til notkunar í bláæð eftir blöndun og þynningu

Aðeins til notkunar í eitt skipti.  
Notið meðfylgjandi einnota, silikonfría sprautu við blöndun.

#### 6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

#### 7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF

#### 8. FYRNINGARDAGSETNING

Fyrnist

Lesið fylgiseðilinn varðandi geymsluþol eftir blöndun lyfsins.

**9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI**

Geymið í kæli.

Geymið í upprunalegum umbúðum til varnar gegn ljósi.

**10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á**

Fleygið ónotaðri lausn.

**11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA**

Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG

Plaza 254

Blanchardstown Corporate Park 2

Dublin 15, D15 T867

Írland

**12. MARKAÐSLEYFISNÚMER**

EU/1/07/389/001 1 hettuglas og 1 silikonfrí sprauta

**13. LOTUNÚMER**

Lot

**14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN****15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR****16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI**

Fallist hefur verið á rök fyrir undanþágu frá kröfu um blindraletur.

**17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI**

Á pakkningunni er tvívítt strikamerki með einkvæmu auðkenni.

**18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ**

PC:

SN:

NN:



## UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM

### ASKJA FYRIR FJÖLPAKKNINGU (MEÐ BLUE BOX)

#### 1. HEITI LYFS

ORENCIA 250 mg stofn fyrir innrennslisþykkni, lausn abatacept

#### 2. VIRK(T) EFNI

Hvert hettuglas inniheldur 250 mg abatacept

#### 3. HJÁLPAEFNI

Hjálparefni: maltósi, natríumdíhýdrogenfosfat monohýdrat og natríumklóríð

#### 4. LYFJAFORM OG INNIHALD

Stofn fyrir innrennslisþykkni, lausn

Fjölþakking: 2 hettuglös og 2 silikonfríar sprautur (2 þakkingar, hver með 1 hettuglasi)

Fjölþakking: 3 hettuglös og 3 silikonfríar sprautur (3 þakkingar, hver með 1 hettuglasi)

#### 5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.  
Til notkunar í bláæð eftir blöndun og þynningu

Aðeins til notkunar í eitt skipti.  
Notið meðfylgjandi einnota, silikonfría sprautu við blöndun.

#### 6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

#### 7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF

#### 8. FYRNINGARDAGSETNING

Fyrnist

Lesið fylgiseðilinn varðandi geymsluþól eftir blöndun lyfsins.

**9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI**

Geymið í kæli.  
Geymið í upprunalegum umbúðum til varnar gegn ljósi.

**10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á**

Fleygið ónotaðri lausn.

**11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA**

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

**12. MARKAÐSLEYFISNÚMER**

EU/1/07/389/002 2 hettuglös og 2 silikonfríar sprautur (2 pakkningar með 1 sprautu)  
EU/1/07/389/003 3 hettuglös og 3 silikonfríar sprautur (3 pakkningar með 1 sprautu)

**13. LOTUNÚMER**

Lot

**14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN****15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR****16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI**

Fallist hefur verið á rök fyrir undanþágu frá kröfu um blindraletur.

**17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI**

Á pakkningunni er tvívítt strikamerki með einkvæmu auðkenni.

**18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ**

PC:  
SN:  
NN:

**UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM****PAKKNING SEM INNRI PAKKNING (ÁN BLUE BOX)****1. HEITI LYFS**

ORENCIA 250 mg stofn fyrir innrennslisþykkni, lausn abatacept

**2. VIRK(T) EFNI**

Hvert hettuglas inniheldur 250 mg abatacept

**3. HJÁLPAREFNI**

Hjálparefni: maltósi, natríumdíhýdrogenfosfat monohýdrat og natríumklóríð

**4. LYFJAFORM OG INNIHALD**

Stofn fyrir innrennslisþykkni, lausn

1 hettuglas  
1 silikonfrí sprauta

Hluti af fjölpakkningu, ekki er hægt að selja staka pakkningu.

**5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)**

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.  
Til notkunar í bláæð eftir blöndun og þynningu

Aðeins til notkunar í eitt skipti.  
Notið meðfylgjandi einnota, silikonfría sprautu við blöndun.

**6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ**

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

**7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF**

**8. FYRNINGARDAGSETNING**

Fyrnist

Lesið fylgiseðilinn varðandi geymsluþol eftir blöndun lyfsins.

**9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI**

Geymið í kæli.

Geymið í upprunalegum umbúðum til varnar gegn ljósi.

**10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á**

Fleygið ónotaðri lausn.

**11. NAFN OG HEIMILÍSFANG MARKAÐSLEYFISHAFA**

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

**12. MARKAÐSLEYFISNÚMER**

EU/1/07/389/002 2 hettuglös og 2 silikonfríar sprautur (2 pakkningar með 1 sprautu)  
EU/1/07/389/003 3 hettuglös og 3 silikonfríar sprautur (3 pakkningar með 1 sprautu)

**13. LOTUNÚMER**

Lot

**14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN****15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR****16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI**

Fallist hefur verið á rök fyrir undanþágu frá kröfu um blindraletur.

**17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI**

**18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ**

**LÁGMARKS UPPLÝSINGAR SEM SKULU KOMA FRAM Á INNRI UMBÚÐUM LÍTILLA EININGA**

**MÍÐI Á HETTUGLAS**

**1. HEITI LYFS OG ÍKOMULEIÐ**

ORENCIA 250 mg stofn fyrir innrennslisþykkni, lausn  
abatacept  
Til notkunar í bláæð

**2. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF**

**3. FYRNINGARDAGSETNING**

EXP

**4. LOTUNÚMER**

Lot

**5. INNIHALD TILGREINT SEM ÞYNGD, RÚMMÁL EÐA FJÖLDI EININGA**

**6. ANNAÐ**

Notið meðfylgjandi einnota, silikonfría sprautu við blöndun.

**UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM**

**ASKJA FYRIR PAKKNINGU MEÐ 4 ÁFYLLTUM SPRAUTUM MEÐ NÁLARVÖRN**

**1. HEITI LYFS**

ORENCIA 50 mg stungulyf, lausn í áfylltri sprautu  
abatacept

**2. VIRKT EFNI**

Hver áfyllt sprauta inniheldur 50 mg abatacept í 0,4 ml.

**3. HJÁLPAEFNI**

Hjálparefni: súkrósi, póloxamer 188, natríumtvíhýdrogenfosfateinhýdrat, vatnsfrítt tvínatríumfosfat og vatn fyrir stungulyf.

**4. LYFJAFORM OG INNIHALD**

Stungulyf, lausn í áfylltri sprautu

4 áfylltar sprautur með nálarvörn

**5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)**

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.  
Til notkunar undir húð.

**6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN  
HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ**

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

**7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF**

**8. FYRNINGARDAGSETNING**

EXP

**9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI**

Geymið í kæli.  
Má ekki frjósa.  
Geymið í upprunalegum umbúðum til varnar gegn ljósi.

**10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á****11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA**

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

**12. MARKAÐSLEYFISNÚMER**

EU/1/07/389/013 4 áfylltar sprautur með nálarvörn

**13. LOTUNÚMER**

Lot

**14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN****15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR****16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI**

ORENCIA 50 mg

**17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI**

Á pakkningunni er tvívítt strikamerki með einkvæmu auðkenni.

**18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ**

PC:  
SN:  
NN:



**LÁGMARKS UPPLÝSINGAR SEM SKULU KOMA FRAM Á ÞYNNUM EÐA STRIMLUM  
MÍÐI Á SPRAUTU**

**1. HEITI LYFS**

ORENCIA 50 mg stungulyf  
abatacept  
s.c.

**2. NAFN MARKAÐSLEYFISHAFA**

**3. FYRNINGARDAGSETNING**

EXP

**4. LOTUNÚMER**

Lot

**5. TILGREINT SEM ÞYNGD, RÚMMÁL EÐA FJÖLDI EINGA**

**6. ANNAÐ**

**UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM**

**ASKJA FYRIR PAKKNINGU MEÐ 4 ÁFYLLTUM SPRAUTUM MEÐ NÁLARVÖRN**

**1. HEITI LYFS**

ORENCIA 87,5 mg stungulyf, lausn í áfylltri sprautu  
abatacept

**2. VIRKT EFNI**

Hver áfyllt sprauta inniheldur 87,5 mg abatacept í 0,7 ml.

**3. HJÁLPAEFNI**

Hjálparefni: súkrósi, póloxamer 188, natríumtvíhýdrogenfosfateinhýdrat, vatnsfrítt tvínatríumfosfat og vatn fyrir stungulyf.

**4. LYFJAFORM OG INNIHALD**

Stungulyf, lausn í áfylltri sprautu

4 áfylltar sprautur með nálarvörn

**5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)**

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.  
Til notkunar undir húð.

**6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN  
HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ**

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

**7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF**

**8. FYRNINGARDAGSETNING**

EXP

**9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI**

Geymið í kæli.  
Má ekki frjósa.  
Geymið í upprunalegum umbúðum til varnar gegn ljósi.

**10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á****11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA**

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

**12. MARKAÐSLEYFISNÚMER**

EU/1/07/389/014 4 áfylltar sprautur með nálarvörn

**13. LOTUNÚMER**

Lot

**14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN****15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR****16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI**

ORENCIA 87,5 mg

**17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI**

Á pakkningunni er tvívítt strikamerki með einkvæmu auðkenni.

**18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ**

PC:  
SN:  
NN:

**LÁGMARKS UPPLÝSINGAR SEM SKULU KOMA FRAM Á ÞYNNUM EÐA STRIMLUM  
MÍÐI Á SPRAUTU**

**1. HEITI LYFS**

ORENCIA 87,5 mg stungulyf  
abatacept  
s.c.

**2. NAFN MARKAÐSLEYFISHAFA**

**3. FYRNINGARDAGSETNING**

EXP

**4. LOTUNÚMER**

Lot

**5. TILGREINT SEM ÞYNGD, RÚMMÁL EÐA FJÖLDI EININGA**

**6. ANNAÐ**

**UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM**

**PAKKNING FYRIR 1, 3 OG 4 ÁFYLLTAR SPRAUTUR MEÐ NÁLARVÖRN**

**1. HEITI LYFS**

ORENCIA 125 mg stungulyf, lausn í áfylltri sprautu  
abatacept

**2. VIRK(T) EFNI**

Hver áfyllt sprauta inniheldur 125 mg abatacept í einum ml.

**3. HJÁLPAEFNI**

Hjálparefni: súkrósi, póloxamer 188, natríumtvíhýdrogenfosfateinhýdrat, vatnsfrítt tvínatríumfosfat, vatn fyrir stungulyf.

**4. LYFJAFORM OG INNIHALD**

Stungulyf, lausn í áfylltri sprautu

1 áfyllt sprauta með nálarvörn

3 áfylltar sprautur með nálarvörn

4 áfylltar sprautur með nálarvörn

**5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)**

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.  
Til notkunar undir húð.

**6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ**

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

**7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF**

**8. FYRNINGARDAGSETNING**

EXP

**9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI**

Geymið í kæli.  
Má ekki frjósa.  
Geymið í upprunalegum umbúðum til varnar gegn ljósi.

**10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á****11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA**

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

**12. MARKAÐSLEYFISNÚMER**

EU/1/07/389/007 1 áfyllt sprauta með nálarvörn  
EU/1/07/389/008 4 áfylltar sprautur með nálarvörn  
EU/1/07/389/010 3 áfylltar sprautur með nálarvörn

**13. LOTUNÚMER**

Lot

**14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN****15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR****16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI**

ORENCIA 125 mg

**17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI**

Á pakkningunni er tvívítt strikamerki með einkvæmu auðkenni.

**18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ**

PC:  
SN:  
NN:

**UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM**

**ASKJA FYRIR FJÖLPAKKNINGU (MEÐ BLUE BOX)**

**1. HEITI LYFS**

ORENCIA 125 mg stungulyf, lausn í áfylltri sprautu  
abatacept

**2. VIRK(T) EFNI**

Hver áfyllt sprauta inniheldur 125 mg abatacept í einum ml.

**3. HJÁLPAREFNI**

Hjálparefni: súkrósi, póloxamer 188, natríumtvíhýdrogenfosfateinhýdrat, vatnsfrítt tvínatríumfosfat, vatn fyrir stungulyf.

**4. LYFJAFORM OG INNIHALD**

Stungulyf, lausn í áfylltri sprautu

Fjölþakking: 12 áfylltar sprautur með nálarvörn (3 þakkingar með 4)

**5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)**

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.  
Til notkunar undir húð.

**6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN  
HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ**

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

**7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF**

**8. FYRNINGARDAGSETNING**

Fyrnist

**9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI**

Geymið í kæli.  
Má ekki frjósa.  
Geymið í upprunalegum umbúðum til varnar gegn ljósi.

**10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á****11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA**

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

**12. MARKAÐSLEYFISNÚMER**

EU/1/07/389/009 12 áfylltar sprautur með nálarvörn (3 pakkningar með 4)

**13. LOTUNÚMER**

Lot

**14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN****15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR****16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI**

ORENCIA 125 mg

**17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI**

Á pakkningunni er tvívítt strikamerki með einkvæmu auðkenni.

**18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ**

PC:  
SN:  
NN:



## UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM

### ASKJA SEM INNRI PAKKNING (ÁN BLUE BOX)

#### 1. HEITI LYFS

ORENCIA 125 mg stungulyf, lausn í áfylltri sprautu  
abatacept

#### 2. VIRKT EFNI

Hver áfyllt sprauta inniheldur 125 mg abatacept í einum ml.

#### 3. HJÁLPAEFNI

Hjálparefni: súkrósi, póloxamer 188, natríumtvíhýdrogenfosfateinhýdrat, vatnsfrítt tvínatríumfosfat, vatn fyrir stungulyf.

#### 4. LYFJAFORM OG INNIHALD

Stungulyf, lausn í áfylltri sprautu

4 áfylltar sprautur með nálarvörn

Hluti af fjölpakksningu, Ekki hægt að selja stakar pakkningar.

#### 5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Til notkunar undir húð.  
Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.

#### 6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

#### 7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF

#### 8. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

**9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI**

Geymið í kæli.  
Má ekki frjósa.  
Geymið í upprunalegum umbúðum til varnar gegn ljósi.

**10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á****11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA**

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

**12. MARKAÐSLEYFISNÚMER**

EU/1/07/389/009 12 áfylltar sprautur með nálarvörn (3 pakkningar með 4)

**13. LOTUNÚMER**

Lot

**14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN****15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR****16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI**

ORENCIA 125 mg

**17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI****18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ**

**LÁGMARKS UPPLÝSINGAR SEM SKULU KOMA FRAM Á ÞYNNUM EÐA STRIMLUM  
MÍÐI Á SPRAUTU**

**1. HEITI LYFS**

ORENCIA 125 mg stl.  
abatacept  
s.c.

**2. NAFN MARKAÐSLEYFISHAFA**

**3. FYRNINGARDAGSETNING**

EXP

**4. LOTUNÚMER**

Lot

**5. INNIHALD TILGREINT SEM ÞYNGD, RÚMMÁL EÐA FJÖLDI EINGA**

**6. ANNAÐ**

**UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM**

**ASKJA FYRIR 1 OG 4 ÁFYLLTAR SPRAUTUR**

**1. HEITI LYFS**

ORENCIA 125 mg stungulyf, lausn í áfylltri sprautu  
abatacept

**2. VIRK(T) EFNI**

Hver áfyllt sprauta inniheldur 125 mg abatacept í einum ml.

**3. HJÁLPAREFNI**

Hjálparefni: súkrósi, póloxamer 188, natríumtvíhýdrogenfosfateinhýdrat, vatnsfrítt tvínatríumfosfat, vatn fyrir stungulyf.

**4. LYFJAFORM OG INNIHALD**

Stungulyf, lausn í áfylltri sprautu

1 áfyllt sprauta

4 áfylltar sprautur

**5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)**

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.  
Til notkunar undir húð.

**6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN  
HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ**

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

**7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF**

**8. FYRNINGARDAGSETNING**

EXP

**9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI**

Geymið í kæli.  
Má ekki frjósa.  
Geymið í upprunalegum umbúðum til varnar gegn ljósi.

**10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á****11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA**

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

**12. MARKAÐSLEYFISNÚMER**

EU/1/07/389/004 1 áfyllt sprauta  
EU/1/07/389/005 4 áfylltar sprautur

**13. LOTUNÚMER**

Lot

**14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN****15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR****16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI**

ORENCIA 125 mg

**17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI**

Á pakkningunni er tvívítt strikamerki með einkvæmu auðkenni.

**18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ**

PC:  
SN:  
NN:

**UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM**

**ASKJA FYRIR FJÖLPAKKNINGU (MEÐ BLUE BOX)**

**1. HEITI LYFS**

ORENCIA 125 mg stungulyf, lausn í áfylltri sprautu  
abatacept

**2. VIRK(T) EFNI**

Hver áfyllt sprauta inniheldur 125 mg abatacept í einum ml.

**3. HJÁLPAREFNI**

Hjálparefni: súkrósi, póloxamer 188, natríumtvíhýdrogenfosfateinhýdrat, vatnsfrítt tvínatríumfosfat, og vatn fyrir stungulyf.

**4. LYFJAFORM OG INNIHALD**

Stungulyf, lausn í áfylltri sprautu

Fjölþakking: 12 áfylltar sprautur (3 þakkingar með 4)

**5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)**

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.  
Til notkunar undir húð.

**6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN  
HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ**

Geymið þar sem börn hvorki ná til ná sjá.

**7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF**

**8. FYRNINGARDAGSETNING**

EXP

**9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI**

Geymið í kæli.  
Má ekki frjósa.  
Geymið í upprunalegum umbúðum til varnar gegn ljósi.

**10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á****11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA**

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

**12. MARKAÐSLEYFISNÚMER**

EU/1/07/389/006 12 áfylltar sprautur (3 pakkningar með 4)

**13. LOTUNÚMER**

Lot

**14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN****15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR****16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI**

ORENCIA 125 mg

**17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI**

Á pakkningunni er tvívítt strikamerki með einkvæmu auðkenni.

**18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ**

PC:  
SN:  
NN:

**UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM**

**ASKJA SEM INNRI PAKKNING (ÁN BLUE BOX)**

**1. HEITI LYFS**

ORENCIA 125 mg stungulyf, lausn í áfylltri sprautu  
abatacept

**2. VIRK(T) EFNI**

Hver áfyllt sprauta inniheldur 125 mg abatacept í einum ml.

**3. HJÁLPAEFNI**

Hjálparefni: súkrósi, póloxamer 188, natríumtvíhýdrogenfosfateinhýdrat, vatnsfrítt tvínatríumfosfat, og vatn fyrir stungulyf.

**4. LYFJAFORM OG INNIHALD**

Stungulyf, lausn í áfylltri sprautu

4 áfylltar sprautur

Hluti af fjölpakksningu, Ekki hægt að selja stakar pakkningar.

**5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)**

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.  
Til notkunar undir húð.

**6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN  
HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ**

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

**7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF**

**8. FYRNINGARDAGSETNING**

EXP



**9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI**

Geymið í kæli.  
Má ekki frjósa.  
Geymið í upprunalegum umbúðum til varnar gegn ljósi.

**10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á****11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA**

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

**12. MARKAÐSLEYFISNÚMER**

EU/1/07/389/006 12 áfylltar sprautur (3 pakkningar með 4)

**13. LOTUNÚMER**

Lot

**14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN****15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR****16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI**

ORENCIA 125 mg

**17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI****18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ**

**UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM**

**ASKJA FYRIR 4 ÁFYLLTA LYFJAPENNA**

**1. HEITI LYFS**

ORENCIA 125 mg stungulyf, lausn í áfylltum lyfjapenna abatacept

**2. VIRK(T) EFNI**

Hver áfylltur lyfjapenni inniheldur 125 mg abatacept í einum ml.

**3. HJÁLPAEFNI**

Hjálparefni: súkrósi, póloxamer 188, natríumtvíhýdrogenfosfateinhýdrat, vatnsfrítt tvínatríumfosfat, vatn fyrir stungulyf.

**4. LYFJAFORM OG INNIHALD**

Stungulyf, lausn í áfylltum lyfjapenna (ClickJect)

4 áfylltir ClickJect lyfjapennar

**5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)**

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.  
Til notkunar undir húð.

**6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ**

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

**7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF**

**8. FYRNINGARDAGSETNING**

EXP

**9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI**

Geymið í kæli.  
Má ekki frjósa.  
Geymið í upprunalegum umbúðum til varnar ljósi.

**10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á****11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA**

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

**12. MARKAÐSLEYFISNÚMER**

EU/1/07/389/011 4 áfylltir lyfjapennar

**13. LOTUNÚMER**

Lot

**14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN****15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR****16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI**

ORENCIA 125 mg

**17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI**

Á pakkningunni er tvívítt strikamerki með einkvæmu auðkenni.

**18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ**

PC:  
SN:  
NN:

**UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM**

**ASKJA FYRIR FJÖLPAKKNINGU (MEÐ BLUE BOX)**

**1. HEITI LYFS**

ORENCIA 125 mg stungulyf, lausn í áfylltum lyfjapenna abatacept

**2. VIRK(T) EFNI**

Hver áfylltur lyfjapenni inniheldur 125 mg abatacept í einum ml.

**3. HJÁLPAREFNI**

Hjálparefni: súkrósi, póloxamer 188, natríumtvíhýdrogenfosfateinhýdrat, vatnsfrítt tvínatríumfosfat, vatn fyrir stungulyf.

**4. LYFJAFORM OG INNIHALD**

Stungulyf, lausn í áfylltum lyfjapenna (ClickJect)

Fjölþakking: 12 áfylltir ClickJect lyfjapennar (3 þakkingar með 4)

**5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)**

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.  
Til notkunar undir húð.

**6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ**

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

**7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF**

**8. FYRNINGARDAGSETNING**

EXP

**9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI**

Geymið í kæli.  
Má ekki frjósa.  
Geymið í upprunalegum umbúðum til varnar ljósi.

**10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á****11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA**

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

**12. MARKAÐSLEYFISNÚMER**

EU/1/07/389/012 12 áfylltir lyfjapennar (3 pakkningar með 4)

**13. LOTUNÚMER**

Lot

**14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN****15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR****16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI**

ORENCIA 125 mg

**17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI**

Á pakkningunni er tvívítt strikamerki með einkvæmu auðkenni.

**18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ**

PC:  
SN:  
NN:

## UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM

### ASKJA SEM INNRI PAKKNING (ÁN BLUE BOX)

#### 1. HEITI LYFS

ORENCIA 125 mg stungulyf, lausn í áfylltum lyfjapenna abatacept

#### 2. VIRKT EFNI

Hver áfylltur lyfjapenni inniheldur 125 mg abatacept í einum ml.

#### 3. HJÁLPAEFNI

Hjálparefni: súkrósi, póloxamer 188, natríumtvíhýdrogenfosfateinhýdrat, vatnsfrítt tvínatríumfosfat, vatn fyrir stungulyf.

#### 4. LYFJAFORM OG INNIHALD

Stungulyf, lausn í áfylltum lyfjapenna (ClickJect)

4 áfylltir ClickJect lyfjapennar

Hluti af fjölpakksningu, ekki hægt að selja stakar pakkningar.

#### 5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.  
Til notkunar undir húð.

#### 6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

#### 7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF

#### 8. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

**9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI**

Geymið í kæli.  
Má ekki frjósa.  
Geymið í upprunalegum umbúðum til varnar ljósi.

**10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á****11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA**

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

**12. MARKAÐSLEYFISNÚMER**

EU/1/07/389/012 12 áfylltir lyfjapennar (3 pakkningar með 4)

**13. LOTUNÚMER**

Lot

**14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN****15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR****16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI**

ORENCIA 125 mg

**17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI****18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ**

**LÁGMARKS UPPLÝSINGAR SEM SKULU KOMA FRAM Á ÞYNNUM EÐA STRIMLUM  
MÍÐI Á ÁFYLLTAN LYFJAPENNA**

**1. HEITI LYFS**

ORENCIA 125 mg stl.  
abatacept  
Til notkunar undir húð

**2. NAFN MARKAÐSLEYFISHAFA**

**3. FYRNINGARDAGSETNING**

EXP

**4. LOTUNÚMER**

Lot

**5. INNIHALD TILGREINT SEM ÞYNGD, RÚMMÁL EÐA FJÖLDI EINGA**

**6. ANNAÐ**



## ORENCIA TIL GJAFAR Í BLÁÆÐ (I.V.)

<p><b>- TEXTI Á ÖRYGGISKORT SJÚKLINGS</b></p> <p>Öryggiskort fyrir sjúkling með ORENCIA Þetta öryggiskort inniheldur mikilvægar öryggisupplýsingar sem þú þarft að vita af áður en þú færð ORENCIA og meðan á meðferð með ORENCIA stendur.</p> <ul style="list-style-type: none"><li>• Sýnið þetta kort öllum þeim læknum sem koma að meðferðinni.</li></ul> <p><b>Sýkingar</b></p> <p>ORENCIA eykur hættu á sýkingum.</p> <ul style="list-style-type: none"><li>- - Ef þú ert með alvarlega sýkingu má ekki meðhöndla þig með ORENCIA.</li><li>- - Fyrir meðferð með ORENCIA á að skima fyrir sýkingum.</li></ul> <p><b>Berklar:</b> Áður en ORENCIA meðferð hefst á að skima fyrir berklum. Mjög mikilvægt er að þú segir læknum ef þú hefur einhvern tíma fengið berkla eða ef þú hefur verið í náinni snertingu við einhvern sem hefur haft berkla.</p> <p><b>Lifrabólga:</b> Meðferð við gigt hefur verið tengd endurvirkjun á lifrabólgu B. Skima á fyrir lifrabólgu af völdum veira í samræmi við birtar viðmiðunarreglur.</p>	<p><b>Sýkingar</b></p> <ul style="list-style-type: none"><li>- - Ef þú ert með einkenni sem benda til sýkingar, t.d. hita, þrálátan hósta, þyngdartap eða áhugaleysi skaltu tafarlaust leita læknis.</li></ul> <p><b>Ofnæmisviðbrögð</b></p> <p>Ofnæmisviðbrögð geta komið fyrir við notkun ORENCIA. Ef þú finnur fyrir einkennum eins og brjóstþyngslum, mási, verulegu sundli eða vægum svima skaltu hafa samband við lækni tafarlaust.</p> <p><b>Dagsetning ORENCIA meðferðar:</b></p> <p>Upphaf meðferðar: _____</p> <p>Síðasta meðferð: _____</p> <ul style="list-style-type: none"><li>• Sjá frekari upplýsingar í fylgiseðli sem fylgir hverri ORENCIA pakkningu.</li><li>• Vinsamlegast athugið að hafa meðferðis lista yfir öll önnur lyf sem tekin eru í hvert skipti sem leitað er til heilbrigðisstarfsmanns.</li></ul> <p>Nafn sjúklings: _____</p> <p>Nafn læknis: _____</p> <p>Símanúmer læknis: _____</p> <p>Hafið þetta kort meðferðis í 3 mánuði eftir síðasta ORENCIA skammt, þar sem aukaverkanir geta komið fram töluvert löngu eftir síðasta ORENCIA skammt.</p> <p>ORENCIA á ekki að nota hjá þunguðum konum nema að það sé algjörlega nauðsynlegt. Ef þú hefur fengið ORENCIA á meðan þú varst þunguð þá er mikilvægt að upplýsa heilbrigðisstarfsfólk barnsins áður en barnið fær bólusetningar. Barnið þitt getur verið í hættu á að fá alvarlegar sýkingar vegna „lifandi bóluefnis“ í 14 vikur frá því þú fékkst síðustu ORENCIA gjöfina.</p> <p>[Mmm ÁÁÁÁ]</p>
---	---

## ORENCIA TIL GJAFARA UNDIR HÚÐ (s.c.) - TEXTI Á ÖRYGGISKORT SJÚKLINGS

<p><b>Öryggiskort fyrir sjúkling með ORENCIA</b></p> <p>Þetta öryggiskort inniheldur mikilvægar öryggisupplýsingar sem þú þarft að vita af áður en þú færð ORENCIA og meðan á meðferð með ORENCIA stendur.</p> <ul style="list-style-type: none"><li>• Sýnið þetta kort öllum þeim læknum sem koma að meðferðinni.</li></ul> <p><b>Sýkingar</b></p> <p>ORENCIA eykur hættu á sýkingum.</p> <ul style="list-style-type: none"><li>- - Ef þú ert með alvarlega sýkingu má ekki meðhöndla þig með ORENCIA.</li><li>- - Fyrir meðferð með ORENCIA á að skima fyrir sýkingum.</li></ul> <p><b>Berklar:</b> Áður en ORENCIA meðferð hefst á að skima fyrir berklum. Mjög mikilvægt er að þú segir læknum ef þú hefur einhvern tíma fengið berkla eða ef þú hefur verið í náinni snertingu við einhvern sem hefur haft berkla.</p> <p><b>Lifrabólga:</b> Meðferð við gigt hefur verið tengd endurvirkjun á lifrabólgu B. Skima á fyrir lifrabólgu af völdum veira í samræmi við birtar viðmiðunarreglur.</p>	<p><b>Sýkingar</b></p> <ul style="list-style-type: none"><li>- - Ef þú ert með einkenni sem benda til sýkingar, t.d. hita, þrálátan hósta, þyngdartap eða áhugaleysi skaltu tafarlaust leita læknis.</li></ul> <p><b>Ofnæmisviðbrögð</b></p> <p>Ofnæmisviðbrögð geta komið fyrir við notkun ORENCIA. Ef þú finnur fyrir einkennum eins og brjóstþyngslum, mási, verulegu sundli eða vægum svima skaltu hafa samband við lækni tafarlaust.</p> <p><b>Upphaf ORENCIA meðferðar:</b></p> <p>_____</p> <ul style="list-style-type: none"><li>• Sjá frekari upplýsingar í fylgiseðli sem fylgir hverri ORENCIA pakkningu.</li><li>• Vinsamlegast athugið að hafa meðferðis lista yfir öll önnur lyf sem tekin eru í hvert skipti sem leitað er til heilbrigðisstarfsmanns.</li></ul> <p>Nafn sjúklings: _____</p> <p>Nafn læknis: _____</p> <p>Símanúmer læknis: _____</p> <p>Hafið þetta kort meðferðis í 3 mánuði eftir síðasta ORENCIA skammt, þar sem aukaverkanir geta komið fram töluvert löngu eftir síðasta ORENCIA skammt.</p> <p>ORENCIA á ekki að nota hjá þunguðum konum nema að það sé algjörlega nauðsynlegt. Ef þú hefur fengið ORENCIA á meðan þú varst þunguð þá er mikilvægt að upplýsa heilbrigðisstarfsfólk barnsins áður en barnið fær bólusetningar. Barnið þitt getur verið í hættu á að fá alvarlegar sýkingar vegna „lifandi bóluefnis“ í 14 vikur frá því þú fékkst síðustu ORENCIA gjöfina.</p> <p>[Mmm ÁÁÁÁ]</p>
---	---

## **B. FYLGISEDILL**

**Fylgiseðill: Upplýsingar fyrir sjúkling**  
**ORENCIA 250 mg stofn fyrir innrennslisþykkni, lausn**  
abatacept

**Lesið allan fylgiseðilinn vandlega áður en byrjað er að nota lyfið. Í honum eru mikilvægar upplýsingar.**

- Geymið fylgiseðilinn. Nauðsynlegt getur verið að lesa hann síðar.
- Leitið til læknisins, lyfjafræðings eða hjúkrunarfræðingsins ef þörf er á frekari upplýsingum.
- Látið lækninn, lyfjafræðing eða hjúkrunarfræðinginn vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli. Sjá kafla 4.

**Í fylgiseðlinum eru eftirfarandi kaflar:**

1. Upplýsingar um ORENCIA og við hverju það er notað
2. Áður en byrjað er að nota ORENCIA
3. Hvernig nota á ORENCIA
4. Hugsanlegar aukaverkanir
5. Hvernig geyma á ORENCIA
6. Pakkningar og aðrar upplýsingar

## **1. Upplýsingar um ORENCIA og við hverju það er notað**

Virka innihaldsefni ORENCIA abatacept, er prótein sem framleitt er í frumuræktun. ORENCIA dregur úr árás ónæmiskerfisins á heilbrigða vefi með því að trufla ónæmisfrumurnar (kallaðar T eitilfrumur) sem stuðla að þróun iktsýki. ORENCIA breytir sértækt virkjun T frumna sem taka þátt í bólgusvörun í ónæmiskerfinu.

ORENCIA er notað við iktsýki og sóraliðagigt hjá fullorðnum og einnig sjálfvakinni fjölliðagigt hjá börnum 6 ára og eldri.

### Iktsýki

Iktsýki er langvinnur sjúkdómur sem fer stigversnandi og ef hann er ekki meðhöndlaður getur það haft alvarlegar afleiðingar í för með sér, s.s. eyðileggingu liða, vaxandi fötlun og vangetu til að sinna daglegum störfum. Hjá sjúklingum með iktsýki ræðst ónæmiskerfið á heilbrigða vefi líkamans, sem leiðir til verkja og bólgu í liðanna. Þetta getur valdið liðskemmdum. Iktsýki er mismunandi eftir einstaklingum. Hjá flestum koma einkenni frá liðum smátt og smátt fram á nokkrum árum. Hjá sumum getur hins vegar iktsýki farið hratt versnandi og hjá öðrum getur iktsýki varað tímabundið þar til sjúkdómshlé verður. Yfirleitt er iktsýki langvinnur stigversnandi sjúkdómur. Þetta þýðir að þótt þú sért á meðferð, hvort sem þú ert enn með einkenni eða ekki, getur sjúkdómurinn haldið áfram að skemma liðina. Með réttri meðferð er hægt að hægja á sjúkdómsferlinu sem getur stuðlað að því að draga úr liðskemmdum þegar til lengri tíma er litið sem og verkjum og þreytu og bætt heildarlífsgæði.

ORENCIA er notað til að meðhöndla í meðallagi alvarlega eða alvarlega virka iktsýki þegar nægjanleg svörun fæst ekki með öðrum sjúkdómstemplandi lyfjum eða öðrum lyfjaflokki sem kallast tumor necrosis factor (TNF) hemlar. Það er notað samhliða lyfi sem kallast metótrexat.

ORENCIA má einnig nota með metótrexati við mjög virkri og ágengri iktsýki án fyrri meðferðar með metótrexati.

### Sóraliðagigt

Sóraliðagigt er bólgusjúkdómur í liðum venjulega ásamt sóra sem er bólgusjúkdómur í húð. Ef þú ert með virka sóraliðagigt færðu fyrst meðferð með öðrum lyfjum. Ef þú svarar ekki fullnægjandi meðferð með þeim lyfjum munt þú fá meðferð með ORENCIA til:

- að draga úr einkennum sjúkdómsins.
- að hægja á skemmdum beina og liða.
- að bæta líkamlega færni og getu til að framkvæma venjulegar athafnir daglegs lífs

ORENCIA er notað til meðferðar við sóraliðagigt eitt sér eða í samsettri meðferð með metótrexati.

### Sjálfvakin fjölíðagigt hjá börnum

Sjálfvakin fjölíðagigt hjá börnum er langvinnur bólgusjúkdómur sem hefur áhrif á einn eða fleiri liði hjá börnum og unglingum.

ORENCIA stofn fyrir innrennslisþykkni, lausn er notað hjá börnum og unglingum 6 til 17 ára þegar fyrri sjúkdómstemplandi lyf hafa ekki haft nógu góð áhrif eða ekki hentað. ORENCIA er yfirleitt notað samhliða metótrexati, ORENCIA má þó einnig nota eitt og sér ef metótrexat þolist ekki eða þegar meðferð með metótrexati hentar ekki.

ORENCIA er notað til:

- að hægja á liðskemmdum
- að bæta líkamsfærni
- að draga úr öðrum einkennum sjálfvakinnar fjölíðagigtar hjá börnum

## 2. Áður en byrjað er að nota ORENCIA

### Ekki má nota ORENCIA

- **ef um er að ræða ofnæmi** fyrir abatacepti eða einhverju öðru innihaldsefni lyfsins (talin upp í kafla 6).
- **ef þú ert með alvarlega sýkingu sem ekki hefur tekist að komast fyrir**, á ekki að hefja meðferð með ORENCIA. Ef þú ert með sýkingu geturðu átt á hættu að fá alvarlegar aukaverkanir af ORENCIA.

### Varnaðarorð og varúðarreglur

Leitið ráða hjá læknum, lyfjafræðingi eða hjúkrunarfræðingnum:

- **ef þú færð ofnæmiseinkenni** eins og þyngsli fyrir brjósti, blísturshljóð við öndun, ef þig sundlar mikið eða svimar, eða þú færð bólgu eða útbrot, **skaltu tafarlaust hafa samband við lækinn**.
- **ef þú ert með einhverja sýkingu**, þar á meðal langvinna staðbundna sýkingu, ef þú færð oft sýkingar eða ef þú ert með sýkingareinkenni (t.d. hita, slappleika, tannvandamál) er mikilvægt að þú segir læknum frá því. ORENCIA getur minnkað hæfni líkamans til að berjast við sýkingar og meðferðin getur aukið líkur á sýkingum eða valdið versnun þeirra sýkinga sem þú ert með.
- **ef þú hefur verið með berkla** eða ert með berklaeinkenni (þrálátur hósti, þyngdartap, áhugaleysi, vægur hiti) **skaltu láta lækinn vita**. Áður en þér er gefið ORENCIA, þarf lækinn að rannsaka þig með tilliti til berkla eða gera húðpróf.
- **ef þú ert með lifrabólgu af völdum veiru** skaltu láta lækinn vita. Áður en þér er gefið ORENCIA er hugsanlegt að lækinn rannsaki þig með tilliti til lifrabólgu.
- **ef þú ert með krabbamein** ákveður lækinn hvort þú getir fengið ORENCIA.
- **ef þú hefur nýlega verið bólusettur** eða ráðgerir að fara í bólusetningu, **skaltu láta lækinn vita**. Sumar bólusetningar má ekki framkvæma meðan á notkun ORENCIA stendur. **Leitaðu ráða hjá læknum áður en þú ferð í bólusetningu**. Ráðlagt er að tryggja að bólusetningar hjá börnum með liðagigt hafi farið fram samkvæmt gildandi leiðbeiningum um ónæmissaðgerðir áður en meðferð með ORENCIA er hafin. Ákveðnar bólusetningar geta valdið sýkingum vegna bóluefnanna. Ef þú fékkst ORENCIA á meðgöngu, getur barnið þitt verið í aukinni hættu á að fá slíkar sýkingar í um 14 vikur eftir að þú fékkst síðustu gjöfina á meðgöngunni. Mikilvægt er að þú segir lækni barnsins og öðru heilbrigðisstarfsfólki frá því að þú hafir fengið ORENCIA á meðgöngunni svo hægt sé að ákveða hvenær barnið þitt fær bólusetningu.
- **ef þú notar blóðsykursmæli** til að fylgjast með blóðsykursmagni. ORENCIA inniheldur maltósa, sem er sykurtegund sem getur leitt til þess að sumar gerðir blóðsykursmæla sýni fölsk há blóðsykursgildi. Lækinn mælir hugsanlega með því að þú notir aðra aðferð til að fylgjast með blóðsykursgildum.

Hugsanlegt er að lækinn taki blóðsýni til að athuga blóðgildi.

### **Börn og unglingar**

Engar rannsóknir hafa verið gerðar með ORENCIA stofni fyrir innrennslisþykkni, lausn hjá börnum og unglingum yngri en 6 ára, þess vegna er ekki mælt með notkun ORENCIA stofni fyrir innrennslisþykkni, lausn handa þessum sjúklingahópi.

ORENCIA stungulyf, lausn í áfylltri sprautu er fánlegt fyrir gjöf undir húð hjá börnum 2 ára og eldri.

### **Notkun annarra lyfja samhliða ORENCIA**

Látið lækninn vita um öll önnur lyf sem eru notuð, hafa nýlega verið notuð, eða kynnu að verða notuð.

**ORENCIA má ekki nota** með líftækni-gigtarlyfjum þar á meðal TNF-hemlum eins og adalimumabi, etanercepti og infliximabi; ekki eru fyrirbyggjandi nægilegar upplýsingar til að hægt sé að mæla með notkun þess samhliða anakinra og rituximabi.

**ORENCIA má gefa** með öðrum lyfjum sem algengt er að notuð séu til meðferðar við iktsýki, s.s. sterum eða verkjalyfjum þar með talið bólgueyðandi gigtarlyf s.s. íbúprófen eða díklófenak. Meðan á notkun ORENCIA stendur skal leita ráða hjá læknum eða lyfjafræðingi áður en öll önnur lyf eru notuð.

### **Meðganga og brjóstgjöf**

Áhrif ORENCIA á meðgöngu eru ekki þekkt, þess vegna má ekki gefa þér ORENCIA á meðgöngu nema læknirinn hafi sérstaklega mælt með því.

- Konur á barneignaraldri eiga að nota örugga getnaðarvörn meðan á notkun ORENCIA stendur og þar til 14 vikum eftir síðasta skammt. Læknirinn ráðleggur viðeigandi getnaðarvörn
- ef þungun verður meðan ORENCIA er notað skal láta lækninn vita.

Ef þú færð ORENCIA á meðgöngu, getur barnið þitt verið í aukinni hættu á að fá sýkingar. Mikilvægt er að þú segir lækni barnsins og öðru heilbrigðisstarfsfólki frá því að þú hafir fengið ORENCIA á meðgöngunni áður en barnið þitt fær nokkurt bóluefni (sjá nánari upplýsingar í kaflanum um bólusetningar).

Ekki er vitað hvort ORENCIA berist í brjóstamjólki. **Hætta verður brjóstgjöf** meðan á meðferð ORENCIA stendur og þar til 14 vikum eftir síðasta skammt.

### **Akstur og notkun véla**

Ekki er búist við að notkun ORENCIA hafi áhrif á hæfni til aksturs, hjólreiða og notkunar véla. Ef þú hins vegar finnur fyrir þreytu eða vanlíðan þegar þú færð ORENCIA skaltu hvorki aka, hjóla né stjórna vélum.

### **ORENCIA inniheldur natríum**

Lyfið inniheldur 34,5 mg af natríum (aðalefnið í matarsalti) í hámarksskammti sem er 4 hettuglös (8,625 mg natríum í hverju hettuglasi). Þetta jafngildir 1,7% af daglegri hámarksinntöku natríums úr fæðu samkvæmt ráðleggingum fyrir fullorðna.

## **3. Hvernig nota á ORENCIA**

ORENCIA er gefið undir eftirliti reynds læknis.

## Ráðlagður skammtur fyrir fullorðna

Ráðlagður skammtur af abatacepti fyrir fullorðna með iktsýki eða sóraliðagigt fer eftir líkamsþyngd:

Líkamsþyngd	Skammtur	Hettuglös
Undir 60 kg	500 mg	2
60 kg - 100 kg	750 mg	3
Yfir 100 kg	1.000 mg	4

Læknirinn ráðleggur meðferðarlengd og hvaða önnur lyf að meðtöldum öðrum sjúkdómstemplandi lyfjum, ef einhver, þú mátt halda áfram að nota meðan á meðferð með ORENCIA stendur.

Þeir sem eru eldri en 65 ára mega nota ORENCIA án þess að breyta skömmtum.

## Notkun handa börnum og unglingum

Ráðlagður skammtur fyrir börn og unglinga 6 til 17 ára með sjálfvakta barnafjölliðagigt sem eru minna en 75 kg er abatacept 10 mg/kg í bláæð. Börn 75 kg eða meira eiga að fá ORENCIA stofn fyrir innrennslisþykkni, lausn samkvæmt skömmtun fyrir fullorðna.

## ORENCIA er gefið á eftirfarandi hátt

ORENCIA er gefið í bláæð, yfirleitt í handlegg, á 30 mínútum. Þessi aðferð er kölluð innrennslí. Heilbrigðisstarfsfólk fylgist með sjúklingum meðan á innrennslí ORENCIA stendur.

ORENCIA er stofn fyrir innrennslisþykkni, lausn. Áður en ORENCIA er gefið þarf því að leysa það upp í vatni fyrir stungulyf og síðan þynna það með natríumklóríði 9 mg/ml (0,9%) lausn fyrir stungulyf.

## Hversu oft er ORENCIA gefið

Gefa á ORENCIA aftur 2 og síðan 4 vikum eftir fyrsta innrennslíð. Eftir það er gefinn skammtur á 4 vikna fresti. Læknirinn ráðleggur meðferðarlengd og hvaða lyf má halda áfram að taka meðan á ORENCIA meðferð stendur.

## Ef notaður er stærri skammtur en mælt er fyrir um

Ef slíkt kemur fyrir mun læknirinn fylgjast með sjúklingum með tilliti til merkja eða einkenna um aukaverkanir og veita meðhöndlun við einkennum ef nauðsyn ber til.

## Ef gleymist að nota ORENCIA

Ef þú missir af að fá ORENCIA skammt á tilætluðum tíma, skaltu spyrja lækninn hvenær þú eigir að fá tíma fyrir næsta skammt.

## Ef hætt er að nota ORENCIA

Ákvörðun um að hætta notkun ORENCIA ætti að ræða við lækninn.

Leitið til læknisins, lyfjafræðings eða hjúkrunarfræðings ef þörf er á frekari upplýsingum um notkun lyfsins.

## 4. Hugsanlegar aukaverkanir

Eins og við á um öll lyf getur þetta lyf valdið aukaverkunum en það gerist þó ekki hjá öllum. Algengustu aukaverkanir ORENCIA eru sýkingar í efri öndunarvegi (þ.m.t. sýkingar í nefi og hálsi), höfuðverkur og ógleði, eins og kemur fram hér að neðan. ORENCIA getur valdið alvarlegum aukaverkunum sem hugsanlega þarf að meðhöndla.

**Hugsanlegar alvarlegar aukaverkanir** eru alvarlegar sýkingar, illkynja sjúkdómar (krabbamein) og ofnæmisviðbrögð, eins og kemur fram hér að neðan.

**Látið lækninn strax vita** ef vart verður við eitthvað af eftirfarandi:

- veruleg útbrot, ofsakláða eða önnur ofnæmiseinkenni
- bólgu í andliti, höndum eða fótum
- öndunar- eða kyngingarerfiðleika
- hita, þrálátan hósta, þyngdartap, sinnuleysi

**Látið lækninn vita eins fljótt og auðið er** ef vart verður við eitthvað af eftirfarandi:

- almenna vanlíðan, tannvandamál, sviðatilfinningu við þvaglát, sársaukafull útbrot á húð, sársaukafullar blöðrur á húð, hósta.

Einkennin hér fyrir ofan geta verið merki um aukaverkanir sem taldar eru upp hér á eftir, sem allar hafa komið fram við notkun ORENCIA í klínískum rannsóknum hjá fullorðnum.

**Mjög algengar** (geta komið fyrir hjá fleiri en 1 af hverjum 10 einstaklingum):

- sýkingar í efri öndunarvegi (m.a. sýkingar í nefi, hálsi og kinn-/ennisholum).

**Algengar** (geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 10 einstaklingum):

- sýkingar í lungum, þvagfærasýkingar, sársaukafullar blöðrur á húð (herpes), flensa
- höfuðverkur, sundl
- hár blóðþrýstingur
- hósti
- kviðverkir, niðurgangur, ógleði, uppþemba, munnsár, uppköst
- útbrot
- þreyta, slappleiki
- óeðlilegar niðurstöður úr rannsóknum á lifrarástærsemi.

**Sjaldgæfar** (geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 100 einstaklingum):

- sýking í tönn, naglasveppasýking, sýking í vöðvum, sýking í blóði, gröftur undir húð, sýking í nýrum, sýking í eyra
- fækkun hvítra blóðkorna
- húðkrabbamein, vörtur á húð
- fækkun blóðflagna
- ofnæmisviðbrögð
- þunglyndi, kvíði, svefntruflanir
- mígreni
- dofi
- augnþurrkur, sjónskerðing
- bólga í augum
- hjartsláttarónot, hraður hjartsláttur, hægur hjartsláttur
- lágur blóðþrýstingur, hitakóf, æðabólga, andlitsroði
- öndunarerfiðleikar, blísturshljóð við öndun, mæði, skyndileg versnun á lungnasjúkdómi sem kallast langvinn lungnateppa
- herpingur í hálsi
- nefslímubólga
- aukin tilhneiging til að fá mar, húðþurrkur, sóri, húðroði, óhófleg svitamyndun, þrymlabólur
- hárlós, kláði, ofsakláði
- liðverkir
- verkur í útlimum
- tíðateppa, miklar tíðablæðingar
- flensulík einkenni, þyngdaraukning, aukaverkanir sem tengjast innrennsli.

**Mjög sjaldgæfar** (geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 1.000 einstaklingum):

- berklar
- bólga í legi, eggjaleiðurum og/eða eggjastokkum
- sýking í meltingarfærum
- krabbamein tengt hvítum blóðkornum, lungnakrabbamein



## Börn og unglingar með sjálfvakta barnafjölliðagigt

Aukaverkanirnar sem komu fram hjá börnum og unglingum með sjálfvakta barnafjölliðagigt eru svipaðar þeim sem koma fram hjá fullorðnum og lýst er hér fyrir ofan, fyrir utan eftirfarandi:

**Algengar** (geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 10 einstaklingum):

- sýking í efri öndunarvegi (m.a. sýking í nefi, kinn-/ennisholum og hálsi)
- hiti

**Sjaldgæfar** (geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 100 einstaklingum):

- blóð í þvagi
- sýking í eyra

### **Tilkynning aukaverkana**

Látið lækinn, lyfjafræðing eða hjúkrunarfræðinginn vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli. Einnig er hægt að tilkynna aukaverkanir beint samkvæmt fyrirkomulagi sem gildir í hverju landi fyrir sig, sjá [Appendix V](#). Með því að tilkynna aukaverkanir er hægt að hjálpa til við að auka upplýsingar um öryggi lyfsins.

## **5. Hvernig geyma á ORENCIA**

Geymið lyfið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

Ekki skal nota lyfið eftir fyrningardagsetningu sem tilgreind er á umbúðunum á eftir EXP og öskjunnri á eftir Fyrnist. Fyrningardagsetning er síðasti dagur mánaðarins sem þar kemur fram.

Geymið í kæli (2°C - 8°C).

Geymið í upprunalegum umbúðum til varnar gegn ljósi.

Eftir blöndun og þynningu er innrennslislausnin stöðug í 24 klst. í kæli, en til þess að koma í veg fyrir sýklamengun skal nota hana samstundis.

Ekki skal nota lyfið ef vart verður við ógegnsæjar agnir, mislitun eða aðskotaagnir í innrennslislausninni.

Ekki má skola lyfjum niður í frárennslislagnir eða fleygja þeim með heimilissorpi. Leitið ráða í apóteki um hvernig heppilegast er að farga lyfjum sem hætt er að nota. Markmiðið er að vernda umhverfið.

## **6. Pakkningar og aðrar upplýsingar**

### **Hvað ORENCIA inniheldur**

- Virka innihaldsefnið er abatacept. Hvert hettuglas inniheldur 250 mg af abatacepti.
- Eftir blöndun inniheldur hver ml 25 mg af abatacepti.
- Önnur innihaldsefni eru maltósi, natriumtvíhýdrógenfosfateinhýdrat og natriumklóríð (sjá kafla 2 „ORENCIA inniheldur natrium“)

### **Lýsing á útliti ORENCIA og pakkningastærðir**

ORENCIA stofn fyrir innrennslisþykkni, lausn er hvítt til beinhvítt duft sem getur virst ein heild eða í molum.

ORENCIA er í pakkningum með 1 hettuglasi og 1 silikonfrírri sprautu og í fjölpakkningum með 2 eða 3 hettuglösum og 2 eða 3 silikonfríum sprautum (2 eða 3 pakkningar, hver með 1 hettuglasi).

Ekki er víst að allar pakkningastærðir séu markaðssettar.

**Markaðsleyfishafi**

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

**Framleiðandi**

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

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

**Þessi fylgiseðill var síðast uppfærður****Upplýsingar sem hægt er að nálgast annars staðar**

Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu <http://www.ema.europa.eu/>.  
Upplýsingar á íslensku eru á <http://www.serlyfjaskra.is>.

**Eftirfarandi upplýsingar eru einungis ætlaðar heilbrigðisstarfsfólki:**

Blöndun og þynningu á að framkvæma samkvæmt góðum verklagsreglum, sérstaklega með tilliti til smitgátar.

**Ákvörðun skammta:** sjá kafla 3 í fylgiseðlinum „Hvernig nota á ORENCIA“.

**Blöndun á innihaldi hettuglasanna:** að viðhafðri smitgát, skal blanda innihaldi hvers hettuglass með 10 ml af vatni fyrir stungulyf, nota skal **silikonfría einnota sprautu sem fylgir með hverju hettuglasi** og nálarstærð 18 - 21. Fjarlægjið innsiglið af hettuglasinu og þvoið tappann með alkóhólvattri þurrku. Stingið nálinni gegnum miðju gúmmítappans á hettuglasinu og beinið bununni, af vatninu fyrir stungulyf, að gleri hettuglassins. Notið ekki hettuglasið ef það er ekki lofttæmt. Fjarlægjið nálina eftir að 10 ml af vatni fyrir stungulyf hefur verið dælt í hettuglasið. Til að draga úr froðumyndun ORENCIA lausnarinnar, á að snúa hettuglasinu varlega í hringi þar til innihaldið er alveg uppleyst. **Hristið ekki. Forðist langvarandi eða kröftugan hristing.** Þegar innrennslisstofninn er að fullu uppleystur, skal hleypt úr hettuglasinu með nál til að losa alla þá froðu sem hugsanlega gæti verið til staðar. Eftir blöndun á lausnin að vera tær og litlaus til ljósgul. Notið ekki ef í lausninni eru ógegnisæjar agnir, hún er mislit eða aðrar aðskotaagnir eru til staðar.

**Undirbúningur innrennslis:** strax eftir blöndun skal þynna þykknið frekar í 100 ml með natríumklóríði 9 mg/ml (0,9%) lausn fyrir stungulyf. Dragið úr 100 ml innrennslispoka eða flösku það rúmmál af natríumklóríði 9 mg/ml (0,9%) lausn fyrir stungulyf sem samsvarar rúmmáli ORENCIA hettuglasanna sem blönduð voru. Bætið blönduðu ORENCIA lausninni úr hverju hettuglasi hægt í innrennslispoka eða flösku og notið sömu **einnota silikonfríu sprautuna sem fylgdi hverju hettuglasi**. Blandið varlega. Lokastyrkur abatacepts í pokanum eða flöskunni fer eftir magni virka efnisins sem bætt er í en er ekki meiri en 10 mg/ml.

**Lyfjagjöf:** þegar viðhöfð er smitgát við blöndun og þynningu má nota ORENCIA innrennslislausnina strax eða innan 24 klst., ef hún er geymd í kæli við 2°C - 8°C. Samt sem áður skal nota innrennslislausnina strax til að koma í veg fyrir örverumengun. Fyrir notkun skal skoða ORENCIA

lausnina með tilliti til agna eða mislitunar. Fargið lausninni ef einhverjar agnir eða mislitun er sjáanleg. Gefa á alla fullþynntu ORENCIA lausnina á 30 mínútum og nota innrennslisfæri með síu sem er sæfð, veldur ekki hækkun líkamshita og er með lítilli próteinbindingu (gatastærð 0,2 til 1,2 míkrocmm). Geymið ekki leifar af innrennslislausninni til að nota síðar.

**Önnur lyf:** ORENCIA má ekki blanda saman við önnur lyf eða gefa samhliða öðru lyfi í sömu innrennslisslöngu. Engar eðlis- eða lífefnafræðilegar rannsóknir hafa farið fram til að rannsaka notkun ORENCIA samhliða öðrum lyfjum.

Ekki má skola lyfjum niður í frárennslislagnir eða fleygja þeim með heimilissorpi. Leitið ráða í apóteki um hvernig heppilegast er að farga lyfjum sem hætt er að nota. Markmiðið er að vernda umhverfið.

**Fylgiseðill: Upplýsingar fyrir sjúkling**  
**ORENCIA 50 mg stungulyf, lausn í áfylltri sprautu**  
**ORENCIA 87,5 mg stungulyf, lausn í áfylltri sprautu**  
**ORENCIA 125 mg stungulyf, lausn í áfylltri sprautu**  
abatacept

**Lesið allan fylgiseðilinn vandlega áður en byrjað er að nota lyfið. Í honum eru mikilvægar upplýsingar.**

- Geymið fylgiseðilinn. Nauðsynlegt getur verið að lesa hann síðar.
- Leitið til læknisins, lyfjafræðings eða hjúkrunarfræðingsins ef þörf er á frekari upplýsingum.
- Þessu lyfi hefur verið ávísað til persónulegra nota. Ekki má gefa það öðrum. Það getur valdið þeim skaða, jafnvel þótt um sömu sjúkdómseinkenni sé að ræða.
- Látið lækninn, lyfjafræðing eða hjúkrunarfræðinginn vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli. Sjá kafla 4.

**Í fylgiseðlinum eru eftirfarandi kaflar:**

1. Upplýsingar um ORENCIA og við hverju það er notað
2. Áður en byrjað er að nota ORENCIA
3. Hvernig nota á ORENCIA
4. Hugsanlegar aukaverkanir
5. Hvernig geyma á ORENCIA
6. Þakkingar og aðrar upplýsingar

## **1. Upplýsingar um ORENCIA og við hverju það er notað**

Virka innihaldsefni ORENCIA abatacept, er prótein sem framleitt er í frumuræktun. ORENCIA dregur úr árás ónæmiskerfisins á heilbrigða vefi með því að trufla ónæmisfrumurnar (kallaðar T eitilfrumur) sem stuðla að þróun iktsýki. ORENCIA breytir sértækt virkjun T frumna sem taka þátt í bólgusvörun í ónæmiskerfinu.

ORENCIA er notað við iktsýki og sóraliðagigt hjá fullorðnum og einnig sjálfvakinni fjölliðagigt hjá börnum 2 ára og eldri.

### Iktsýki

Iktsýki er langvinnur sjúkdómur sem fer stigversnandi og ef hann er ekki meðhöndlaður getur það haft alvarlegar afleiðingar í för með sér, s.s. eyðileggingu liða, vaxandi fötlun og vangetu til að sinna daglegum störfum. Hjá sjúklingum með iktsýki ræðst ónæmiskerfið á heilbrigða vefi líkamans, sem leiðir til verkja og bólgu í liðum. Þetta getur valdið liðskemmdum. Iktsýki er mismunandi eftir einstaklingum. Yfirleitt koma einkenni á liði smátt og smátt fram á nokkrum árum. Hjá sumum getur iktsýki farið hratt versnandi og hjá öðrum getur iktsýki varað tímabundið þar til batatímabili er náð. Yfirleitt er iktsýki langvinnur stigversnandi sjúkdómur. Þetta þýðir að þótt þú sért á meðferð, hvort sem þú ert enn með einkenni eða ekki, getur sjúkdómurinn haldið áfram að skemma liðina. Með réttri meðferð er hægt að hægja á sjúkdómsferlinu, sem getur stuðlað að því að draga úr liðskemmdum þegar til lengri tíma er litið, sem og verkjum og þreytu og bæta heildarlífsgæði.

ORENCIA er notað til að meðhöndla í meðallagi alvarlega eða alvarlega virka iktsýki þegar nægjanleg svörun fæst ekki með öðrum sjúkdómstemplandi lyfjum eða öðrum lyfjaflokk sem kallast tumor necrosis factor (TNF) hemlar. Það er notað samhliða lyfi sem kallast metótrexat.

ORENCIA má einnig nota með metótrexati við mjög virkri og ágengri iktsýki án fyrri meðferðar með metótrexati.

ORENCIA er notað til:

- að hægja á liðskemmdum
- að bæta líkamsfærni

## Sóraliðagigt

Sóraliðagigt er bólgusjúkdómur í liðum venjulega ásamt sóra sem er bólgusjúkdómur í húð. Ef þú ert með virka sóraliðagigt færðu fyrst meðferð með öðrum lyfjum. Ef þú svarar ekki fullnægjandi meðferð með þeim lyfjum munt þú fá meðferð með ORENCIA til:

- að draga úr einkennum sjúkdómsins.
- að hægja á skemmdum beina og liða.
- að bæta líkamlega færni og getu til að framkvæma venjulegar athafnir daglegs lífs

ORENCIA er notað til meðferðar við sóraliðagigt eitt sér eða í samsettri meðferð með metótrexati.

## Sjálfvakin fjölliðagigt hjá börnum

Sjálfvakin fjölliðagigt hjá börnum er langvinnur bólgusjúkdómur sem hefur áhrif á einn eða fleiri liði hjá börnum og unglíngum.

ORENCIA stungulyf, lausn í áfylltri sprautu er notað hjá börnum og unglíngum 2 til 17 ára þegar fyrri sjúkdómstemprandi lyf hafa ekki haft nógu góð áhrif eða ekki hentað. ORENCIA er yfirleitt notað samhliða metótrexati, ORENCIA má þó einnig nota eitt og sér ef metótrexat þolist ekki eða þegar meðferð með metótrexati hentar ekki.

ORENCIA er notað til:

- að hægja á liðskemmdum
- að bæta líkamsfærni
- að draga úr einkennum sjálfvakinnar fjölliðagigtar hjá börnum

## 2. Áður en byrjað er að nota ORENCIA

### Ekki má nota ORENCIA

- **ef um er að ræða ofnæmi** fyrir abatacepti eða einhverju öðru innihaldsefni lyfsins (talin upp í kafla 6).
- **ef þú ert með alvarlega sýkingu sem ekki hefur tekist að komast fyrir**, á ekki að hefja meðferð með ORENCIA. Ef þú ert með sýkingu geturðu átt á hættu að fá alvarlegar aukaverkanir af ORENCIA.

### Varnaðarorð og varúðarreglur

Leitið ráða hjá læknum, lyfjafræðingi eða hjúkrunarfræðingnum:

- **ef þú færð ofnæmiseinkenni** eins og þyngsli fyrir brjósti, blísturshljóð við öndun, ef þig sundlar mikið eða svimar, eða þú færð bólgu eða útbrot, **skaltu tafarlaust hafa samband við lækinn**.
- **ef þú ert með einhverja sýkingu**, þar á meðal langvinna staðbundna sýkingu, ef þú færð oft sýkingar eða **ef þú ert með sýkingareinkenni (t.d. hita, slappleika, tannvandamál) er mikilvægt að þú segir læknum frá því**. ORENCIA getur minnkað hæfni líkamans til að berjast við sýkingar og meðferðin getur aukið líkur á sýkingum eða orsakað versnun þeirra sýkinga sem þú ert með.
- **ef þú hefur verið með berkla** eða ert með berklaeinkenni (þrálátur hósti, þyngdartap, áhugaleysi, vægur hiti) **skaltu láta lækinn vita**. Áður en þú notar ORENCIA, þarf lækinn að rannsaka þig með tilliti til berkla eða gera húðpróf.
- **ef þú ert með lifrabólgu af völdum veiru** skaltu láta lækinn vita. Áður en þú notar ORENCIA er hugsanlegt að lækinn rannsaki þig með tilliti til lifrabólgu.
- **ef þú ert með krabbamein** ákveður lækinn hvort þú getir fengið ORENCIA.
- **ef þú hefur nýlega verið bólusettur** eða ráðgerir að fara í bólusetningu, **skaltu láta lækinn vita**. Sumar bólusetningar má ekki framkvæma meðan á notkun ORENCIA stendur. **Leitaðu ráða hjá læknum áður en þú ferð í bólusetningu**. Ákveðnar bólusetningar geta valdið sýkingum vegna bóluefnanna. Ef þú fékkst ORENCIA á meðgöngu, getur barnið þitt verið í

aukinni hættu á að fá slíkar sýkingar í um 14 vikur eftir að þú fékkst síðustu gjöfina á meðgöngunni. Mikilvægt er að þú segir lækni barnsins og öðru heilbrigðisstarfsfólki frá því að þú hafir fengið ORENCIA á meðgöngunni svo hægt sé að ákveða hvenær barnið þitt fær bólusetningu.

Hugsanlegt er að lækningarnar taki blóðpróf til að athuga blóðgildi.

### **Börn og unglingar**

ORENCIA stungulyf, lausn í áfylltri sprautu hefur ekki verið rannsakað hjá börnum yngri en 2 ára. Því er ekki mælt með notkun ORENCIA stungulyfi, lausn í áfylltri sprautu hjá þessum sjúklingahópi.

### **Notkun annarra lyfja samhliða ORENCIA**

Látið lækningarnar vita um öll önnur lyf sem eru notuð, hafa nýlega verið notuð, eða kynnu að verða notuð. **ORENCIA má ekki nota** með líftækni-gigtarlyfjum þar á meðal TNF-hemlum eins og adalimumabi, etanercepti og infliximabi; ekki eru fyrirliggjandi nægilegar upplýsingar til að hægt sé að mæla með notkun þess samhliða anakinra og rituximabi.

**ORENCIA má nota** með öðrum lyfjum sem algengt er að notuð séu við meðferð á iktsýki, s.s. sterar eða verkjalyf þar með talið bólgueyðandi gigtarlyf s.s. íbúprófen eða díklófenak. Meðan á notkun ORENCIA stendur skal leita ráða hjá lækningunum eða lyfjafræðingi áður en öll önnur lyf eru notuð.

### **Meðganga og brjóstgjöf**

Áhrif ORENCIA á meðgöngu eru ekki þekkt, þess vegna má ekki gefa þér ORENCIA á meðgöngu nema lækningarnar hafi sérstaklega mælt með því.

- Konur á barneignaraldri eiga að nota örugga getnaðarvörn meðan á notkun ORENCIA stendur og þar til 14 vikur eftir síðasta skammt. Lækningarnar ráðleggur viðeigandi getnaðarvörn.
- ef þungun verður meðan ORENCIA er notað skal láta lækningarnar vita.

Ef þú færð ORENCIA á meðgöngu, getur barnið þitt verið í aukinni hættu á að fá sýkingar. Mikilvægt er að þú segir lækni barnsins og öðru heilbrigðisstarfsfólki frá því að þú hafir fengið ORENCIA á meðgöngunni áður en barnið þitt fær nokkurt bóluefni (sjá kaflann um bólusetningar fyrir frekari upplýsingar).

Ekki er vitað hvort ORENCIA berist í brjóstamjólk. **Hætta verður brjóstgjöf** meðan á meðferð ORENCIA stendur og þar til 14 vikum eftir síðasta skammt.

### **Akstur og notkun véla**

Ekki er búist við að notkun ORENCIA hafi áhrif á hæfni til aksturs, hjólreiða og notkunar véla. Ef þú hins vegar finnur fyrir þreytu eða vanlíðan þegar þú færð ORENCIA skaltu hvorki aka, hjóla né stjórna vélum.

### **ORENCIA inniheldur natríum**

Lyfið inniheldur minna en 1 mmól (23 mg) af natríum í hverjum skammti, þ.e.a.s. er sem næst natríumlaust.

## **3. Hvernig nota á ORENCIA**

Notið lyfið alltaf eins og lækningarnar eða lyfjafræðingur hefur sagt til um. Ef ekki er ljóst hvernig nota á lyfið skal leita upplýsinga hjá lækningunum eða lyfjafræðingi.

ORENCIA stungulyf, lausn er gefið með inndælingu undið húð.

### **Ráðlagður skammtur fyrir fullorðna**

Ráðlagður skammtur af ORENCIA fyrir fullorðna með iktsýki eða sóraliðagigt er 125 mg einu sinni í viku óháð þyngd.

Læknirinn getur byrjar meðferð með ORENCIA með (eða án) einum skammti af stofni fyrir innrennslisþykkni, lausn (gefið í bláæð, yfirleitt í handlegg, á 30 mínútum). Ef stakur skammtur í bláæð er gefinn til þess að hefja meðferðina er fyrsti ORENCIA skammturinn undir húð gefinn innan dags frá innrennslinu, fylgt eftir með 125 mg vikulegri inndælingu undir húð.

Þeir sem eru eldri en 65 ára mega nota ORENCIA án þess að breyta skömmtum.

#### **Notkun handa börnum og unglungum**

Hjá sjúklingum 2 til 17 ára með sjálfvakta barnafjölliðagigt er ráðlagður vikuskammtur af ORENCIA stungulyfi, lausn í áfylltri sprautu byggður á líkamsþyngd:

<b>Vikulegur skammtur af ORENCIA</b>	
<b>Líkamsþyngd sjúklings</b>	<b>Skammtur</b>
10 kg eða minna en 25 kg	50 mg
25 kg eða minna en 50 kg	87,5 mg
50 kg eða meira	125 mg

Ef þú ert á meðferð með ORENCIA í bláæð og vilt skipta yfir í ORENCIA undir húð færðu skammt af ORENCIA með inndælingu undir húð í staðinn fyrir næsta innrennslu í bláæð og síðan ORENCIA einu sinni í viku undir húð.

Læknirinn ráðleggur meðferðarlengd og hvaða lyf má halda áfram að taka að meðtöldum öðrum sjúkdómstemandi lyfjum, ef einhver, meðan á ORENCIA meðferð stendur.

Læknirinn eða hjúkrunarfræðingur gefa þér ef til vill ORENCIA í byrjun. Þú og læknirinn gætuð samt ákveðið að þú sjáir um inndælingu ORENCIA. Ef svo er þá færðu þjálfun í að sprauta þig með ORENCIA.

Leitaðu ráða hjá læknum ef þú ert með spurningar varðandi þetta. Ítarlegar leiðbeiningar um undirbúning og gjöf ORENCIA eru í lok fylgiseðilsins (sjá „**Mikilvægar notkunarleiðbeiningar**“).

#### **Ef notaður er stærri skammtur en mælt er fyrir um**

Ef slíkt kemur fyrir hafðu tafarlaust samband við læknum sem mun fylgjast með þér með tilliti til einkenna um aukaverkanir og meðhöndlur einkenni ef nauðsyn krefur.

#### **Ef gleymist að nota ORENCIA**

Þú skalt fylgjast með hvenær þú átt að fá næsta skammt. Mjög mikilvægt er að nota ORENCIA nákvæmlega eins og læknirinn hefur ákveðið. Ef þú missir úr skammt af ORENCIA og minna en 3 dagar eru frá því að þú áttir að fá skammtinn, þá skaltu taka skammtinn um leið og þú manst eftir því og fylgja síðan upprunalegri áætlun. Ef meira en þrjú dagar eru frá því að skammtur gleymdist, skaltu spyrja læknum hvenær þú eigir að fá næsta skammt.

#### **Ef hætt er að nota ORENCIA**

Ákvörðun um að hætta notkun ORENCIA skal ræða við læknum.

**Leitið til læknisins, lyfjafræðings eða hjúkrunarfræðings** ef þörf er á frekari upplýsingum um notkun lyfsins.

## **4. Hugsanlegar aukaverkanir**

Eins og við á um öll lyf getur þetta lyf valdið aukaverkunum en það gerist þó ekki hjá öllum. Algengustu aukaverkanir ORENCIA eru sýkingar í efri öndunarvegi (þ.m.t. sýkingar í nefi og hálsi), höfuðverkur og ógleði, eins og kemur fram hér að neðan. ORENCIA getur valdið alvarlegum aukaverkunum sem hugsanlega þarf að meðhöndla.

**Hugsanlegar alvarlegar aukaverkanir** eru alvarlegar sýkingar, illkynja sjúkdómar (krabbamein) og ofnæmisviðbrögð, eins og kemur fram hér að neðan.

**Látið lækninn vita tafarlaust** ef vart verður við eitthvað af eftirfarandi:

- veruleg útbrot, ofsakláða eða önnur ofnæmiseinkenni
- bólgu í andliti, höndum eða fótum
- öndunar- eða kyngingarerfiðleika
- hita, þrálátan hósta, þyngdartap, sinnuleysi

**Látið lækninn vita eins fljótt og auðið er** ef vart verður við eitthvað af eftirfarandi:

- almenna vanlíðan, tannvandamál, sviðatilfinningu við þvaglát, sársaukafull útbrot á húð, sársaukafullar blöðrur á húð, hósta.

Einkennin hér fyrir ofan geta verið merki um aukaverkanir sem taldar eru upp hér á eftir, sem allar hafa komið fram við notkun ORENCIA í klínískum rannsóknum hjá fullorðnum.

#### Aukaverkanir:

**Mjög algengar** (geta komið fyrir hjá fleiri en 1 af hverjum 10 einstaklingum):

- sýkingar í efri öndunarvegi (m.a. sýkingar í nefi, hálsi og kinn-/ennisholum).

**Algengar** (geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 10 einstaklingum):

- sýkingar í lungum, þvagfærasýkingar, sársaukafullar blöðrur á húð (herpes), flensa
- höfuðverkur, sundl
- hár blóðþrýstingur
- hósti
- kviðverkir, niðurgangur, ógleði, uppþemba, munnsár, uppköst
- útbrot
- þreyta, slappleiki
- óeðlilegar niðurstöður úr rannsóknum á lifrarstarfsemi

**Sjaldgæfar** (geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 100 einstaklingum):

- sýking í tónn, naglasveppasýking, sýking í vöðvum, sýking í blóði, gröftur undir húð, sýking í nýrum, sýking í eyra
- fækkun hvítra blóðkorna
- húðkrabbamein, vörtur á húð
- fækkun blóðflagna
- ofnæmisviðbrögð
- þunglyndi, kvíði, svefntruflanir
- mígreni
- dofi
- augnþurrkur, sjónskerðing
- bólga í augum
- hjartsláttarónot, hraður hjartsláttur, hægur hjartsláttur
- lágur blóðþrýstingur, hitakóf, æðabólga, andlitsroði
- öndunarefniþleikar, blísturshljóð við öndun, mæði, skyndileg versnun á lungnasjúkdómi sem kallast langvinn lungnateppa
- herpingur í hálsi
- nefslímubólga
- aukin tilhneiging til að fá mar, húðþurrkur, sóri, húðroði, óhófleg svitamyndun, þrymlabólur
- hárlos, kláði, ofsakláði
- liðverkir
- verkur í útlimum
- tíðateppa, miklar tíðablæðingar
- flensulík einkenni, þyngdaraukning, aukaverkanir sem tengjast innrennsli.



**Mjög sjaldgæfar** (geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 1.000 einstaklingum):

- berklar
- bólga í legi, eggjaleiðurum og/eða eggjastokkum
- sýking í meltingarfærum
- krabbamein tengt hvítum blóðkornum, lungnakrabbamein

#### Börn og unglingar með sjálfvakta barnafjölliðagigt

Aukaverkanirnar sem komu fram hjá börnum og unglingum með sjálfvakta barnafjölliðagigt eru svipaðar þeim sem koma fram hjá fullorðnum og lýst er hér fyrir ofan, fyrir utan eftirfarandi:

**Algengar** (geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 10 einstaklingum):

- sýking í efri öndunarvegi (m.a. sýking í nefi, kinn-/ennisholum og hálsi
- hiti

**Sjaldgæfar** (geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 100 einstaklingum):

- blóð í þvagi
- sýking í eyra

#### Tilkynning aukaverkana

Látið lækninn, lyfjafræðing eða hjúkrunarfræðinginn vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli. Einnig er hægt að tilkynna aukaverkanir beint samkvæmt fyrirkomulagi sem gildir í hverju landi fyrir sig, sjá [Appendix V](#). Með því að tilkynna aukaverkanir er hægt að hjálpa til við að auka upplýsingar um öryggi lyfsins.

## 5. Hvernig geyma á ORENCIA

Geymið lyfið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

Ekki skal nota lyfið eftir fyrningardagsetningu sem tilgreind er á umbúðunum á eftir EXP og öskjunni á eftir Fyrnist. Fyrningardagsetning er síðasti dagur mánaðarins sem þar kemur fram.

Geymið í kæli (2°C - 8°C). Má ekki frjósa.

Geymið í upprunalegum umbúðum til varnar gegn ljósi.

Ekki skal nota lyfið ef lausnin er skýjuð eða mislituð eða ef í henni eru stórar agnir. Lausnin á að vera tær, litlaus eða fölgul.

Ekki má skola lyfjum niður í frárennislagnir eða fleygja þeim með heimilissorpi. Leitið ráða í apóteki um hvernig heppilegast er að farga lyfjum sem hætt er að nota. Markmiðið er að vernda umhverfið.

## 6. Pakkningar og aðrar upplýsingar

### ORENCIA inniheldur

#### ORENCIA 50 mg stungulyf, lausn í áfylltri sprautu

- Virka innihaldsefnið er abatacept.
- Hver áfyllt sprauta inniheldur 50 mg af abatacepti í 0,4 ml.

#### ORENCIA 87,5 mg stungulyf, lausn í áfylltri sprautu

- Virka innihaldsefnið er abatacept.
- Hver áfyllt sprauta inniheldur 87,5 mg af abatacepti í 0,7 ml.

#### ORENCIA 125 mg stungulyf, lausn í áfylltri sprautu

- Virka innihaldsefnið er abatacept.
- Hver áfyllt sprauta inniheldur 125 mg af abatacepti í 1 ml.
- Önnur innihaldsefni eru súkrósi, poloxamer 188, natríumtvíhýdrógenfosfateinhýdrat, vatnsfrítt tvínatríumfosfat og vatn fyrir stungulyf (sjá kafla 2 „ORENCIA inniheldur natríum“)

#### **Lýsing á útliti ORENCIA og pakkningastærðir**

ORENCIA stungulyf, lausn (stungulyf) er tær, litlaus eða fölgul lausn.

ORENCIA er fáanlegt í eftirfarandi pakkningum:

#### ORENCIA 50 mg stungulyf, lausn í áfylltri sprautu með hvítum stimpli

- Pakkning með 4 áfylltum sprautum með nálarvörn

#### ORENCIA 87,5 mg stungulyf, lausn í áfylltri sprautu með ljósbláum stimpli

- Pakkning með 4 áfylltum sprautum með nálarvörn

#### ORENCIA 125 mg stungulyf, lausn í áfylltri sprautu með appelsínugulum stimpli

- Pakkning með 1 eða 4 áfylltum sprautum og fjölpakkning með 12 áfylltum sprautum (3 pakkningar með 4).
- pakkning með 1, 3 eða 4 áfylltum sprautum með nálarvörn og fjölpakkning með 12 áfylltum sprautum með nálarvörn (3 pakkningar með 4)

Ekki er víst að allar pakkningastærðir séu markaðssettar.

#### **Markaðsleyfishafi**

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

#### **Framleiðandi**

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

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

#### **Þessi fylgiseðill var síðast uppfærður**

#### **Upplýsingar sem hægt er að nálgast annars staðar**

Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu <http://www.ema.europa.eu/>.  
Upplýsingar á íslensku eru á <http://www.serlyfjaskra.is>.

**Mikilvægar notkunarleiðbeiningar. Lesið vandlega.**

HVERNIG NOTA Á

ORENCIA 50 mg

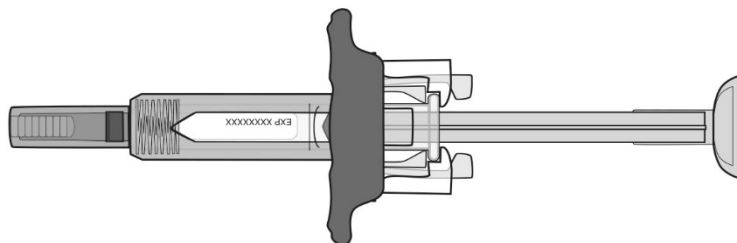
ORENCIA 87,5 mg

ORENCIA 125 mg

stungulyf, lausn í áfylltri sprautu með nálarvörn

Abatacept

Til notkunar undir húð



**Lesið leiðbeiningarnar áður en ORENCIA í áfylltri sprautu er notað.**

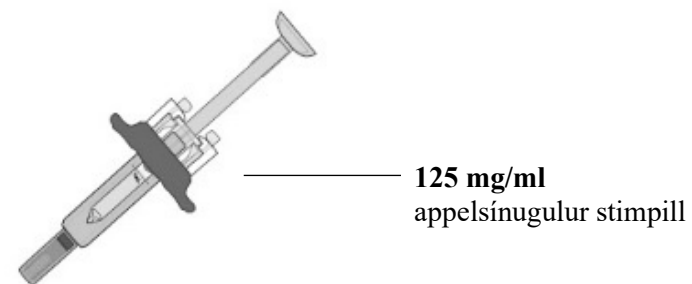
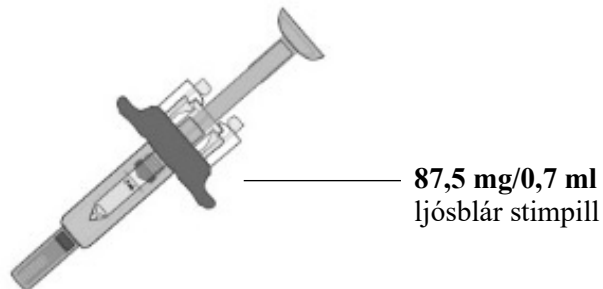
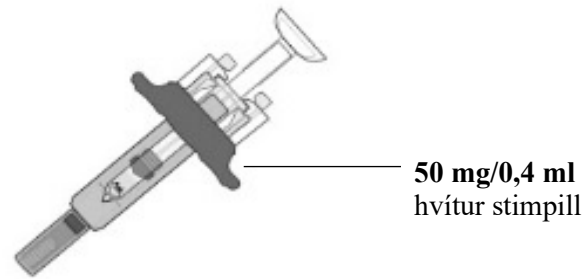
Áður en þú notar áfylltu sprautuna í fyrsta skipti þarf læknirinn, hjúkrunarfræðingurinn eða lyfjafræðingur að sýna þér rétta notkun.

**Geymið í kæli fram að notkun. MÁ EKKI FRJÓSA.**

**Ef þú hefur spurningar um lyfið skaltu lesa fylgiseðilinn.**

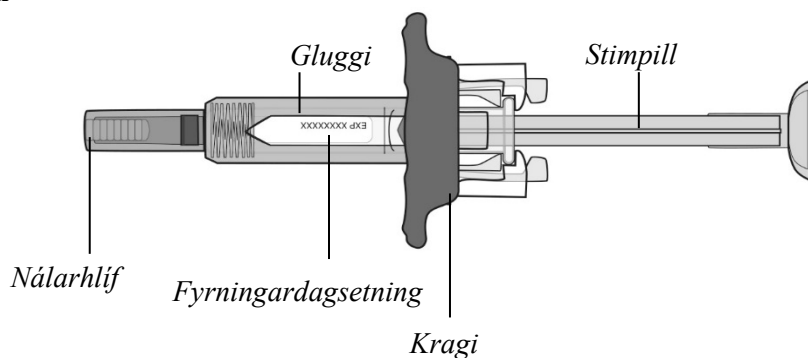
### ÁÐUR EN ÞÚ BYRJAR:

Þarftu að kynna þér áfylltu sprauturnar  
3 tegundir eru af áfylltum sprautum:

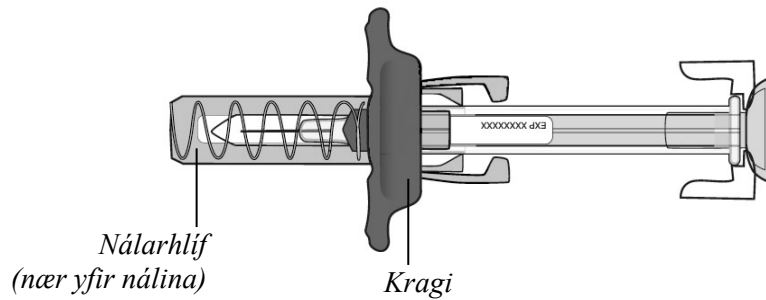


Tegund áfylltu sprautunnar sem þú færð fer eftir skammtinum sem læknirinn ávísaði.  
125 mg/ml áfyllt sprauta er sýnd hér á eftir.

Fyrir notkun



## Eftir notkun



Áfyllta sprautan er með **kragi** þannig að auðveldara er að halda á henni og gefa inndælingu og **nálarvörn** sem hylur nálina sjálfkrafa þegar inndælingu er lokið.



**EKKI** fjarlægja nálarhlífina fyrr en rétt fyrir inndælingu.

**EKKI TOGA** í stimpilinn.

**EKKI SETJA HETTUNA AFTUR** Á áfylltu sprautuna þar sem nálin getur skemmst, bognað eða brotnað.

Haldið um bol sprautunnar.

Haldið áfram í 1. skref

### SKREF 1: Undirbúningur fyrir inndælingu með ORENCIA

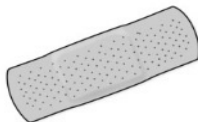
Setjið það sem þarf fyrir inndælinguna á hreinan og sléttan flöt.

Pakkningin inniheldur eingöngu áfylltu sprautuna

- Sprittklútur



- Sárplástur



- Bómullarhnoðri eða grisja



- Áfyllt sprauta með UltraSafe Passive nálarvörn



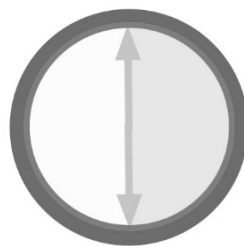
- Nálabox

### Látið áfylltu sprautuna hitna.

Takið áfylltu sprautuna úr kæli og bíðið í **30 mínútur** þannig að hún nái stofuhita.

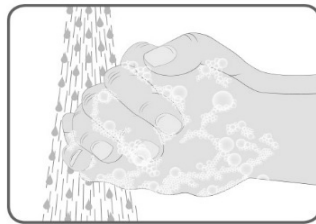
- **Ekki** reyna að flýta fyrir að sprautan hitni t.d. með því að nota örbylgjuofn eða með því að koma sprautunni fyrir í heitu vatni.
- **Ekki** fjarlægja nálarhettuna þegar áfyllta sprautan er að ná stofuhita.

Bíðið



30 mínútur

Þvoíð hendur vandlega með sápu og vatni fyrir inndælinguna.

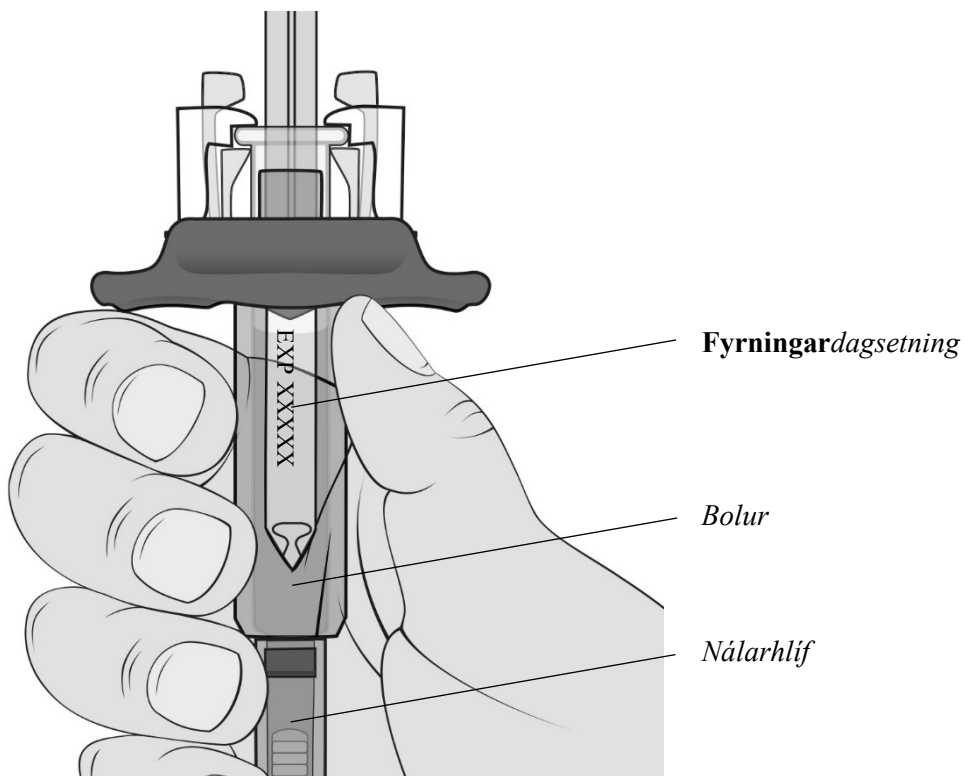


Haldið áfram í 2. skref

### SKREF 2: Skoðið áfylltu sprautuna

Haldið um bol áfylltu sprautunnar þannig að nálarhettan vísi niður á við eins og sýnt er.

- Athugið fyrningardagsetninguna sem er á merkimiðanum.  
**Ekki** nota ef komið er fram yfir fyrningardagsetningu.
- Skoðið áfylltu sprautuna með tilliti til skemmda.  
**Ekki** nota hana ef hún er sprungin eða brotin.

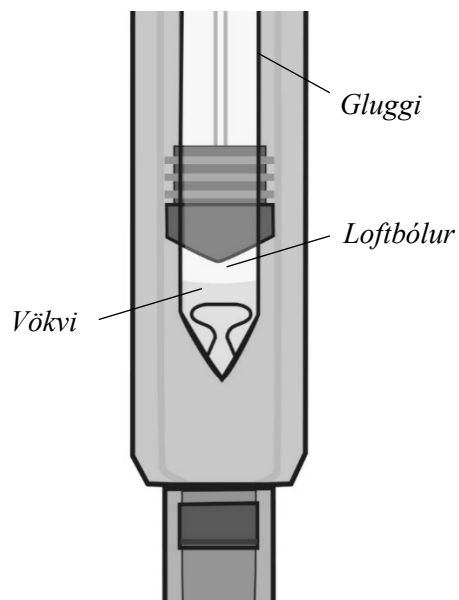


### **Skoðið vökvann**

**Skoðið vökvann** í glugganum á áfylltu sprautunni. Hann á að vera tær og litlaus eða fölgulur.

Þú gætir séð litlar loftbólur. **Ekki** reyna að fjarlægja þær.

**Ekki** sprauta lyfinu inn ef vökvinn er skýjaður, mislitur eða inniheldur agnir.

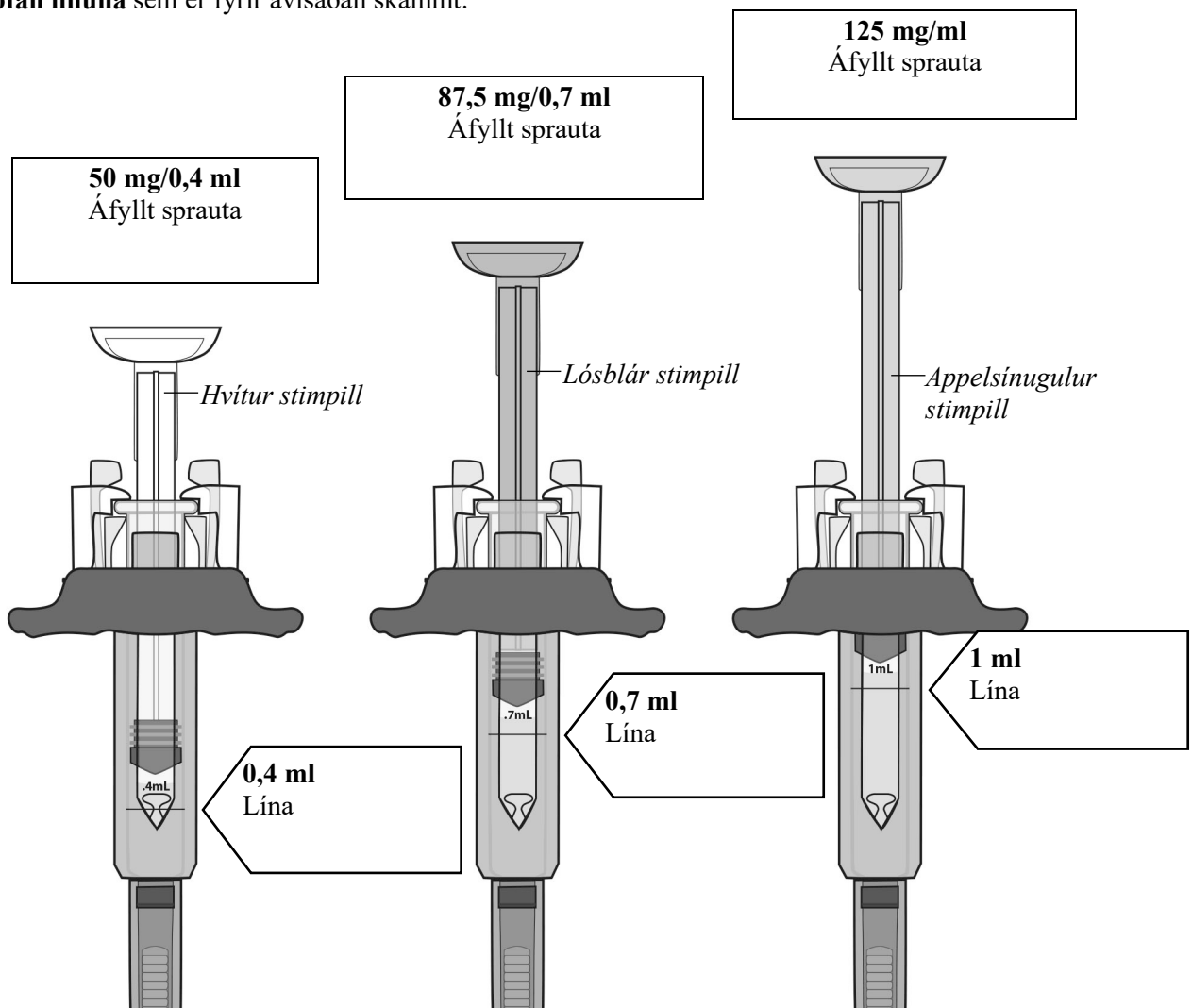


Athugið: myndin sýnir 50 mg áfyllta sprautu

Haldið áfram í 3. skref

### SKREF 3: Athugið skammtinn í áfylltu sprautunni

Haldið sprautunni í augnhæð. Gangið úr skugga um að magn vökva í áfylltu sprautunni sé **rétt fyrir ofan línuna** sem er fyrir ávísaðan skammt:



**Ekki** nota sprautuna ef hún inniheldur ekki rétt magn af vökva. Hafðu samband við lækinn, hjúkrunarfræðinginn eða lyfjafræðing fyrir frekari leiðbeiningar.

Haldið áfram í 4. skref

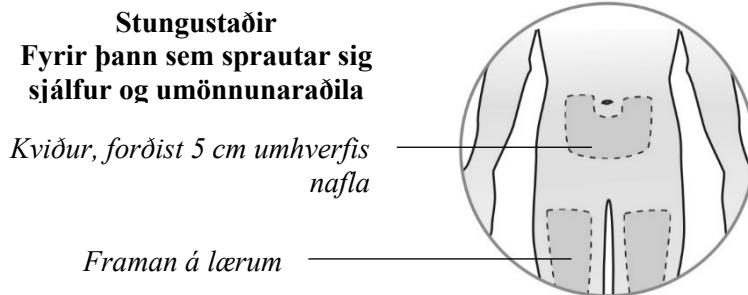


#### SKREF 4: Veljið og undirbúið stungustað

Veljið stungustað annaðhvort á **kvið**, á framan á **lærum** eða á utanverðum **upphandlegg** (eingöngu ef umönnunaraðili annast lyfjagjöfina).

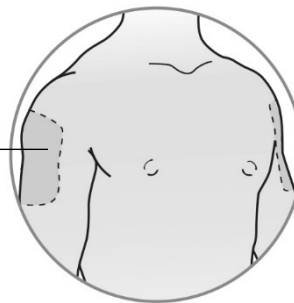
#### Skiptið um stungustað

- Þú getur notað sama svæði líkamans hverja viku en notaðu mismunandi stungustaði innan þess svæðis.
- **Ekki** sprauta í svæði þar sem húðin er viðkvæm, marín, rauð, flögnuð eða hörð. **Ekki** nota svæði með örum eða sliti.
- Skráðu dagsetninguna, tímann og stungustað.



#### Umönnunaraðili EINGÖNGU

*Utanverðir upphandleggir*



#### Hreinsið stungustaðinn gætilega

- Hreinsið stungusvæðið með sprittþurrku og leyfið húðinni að þorna.
- Snertið **ekki** stungustað fyrr en inndælingu er lokið.
- **Ekki** blása á svæðið eða nota hárfurrku.

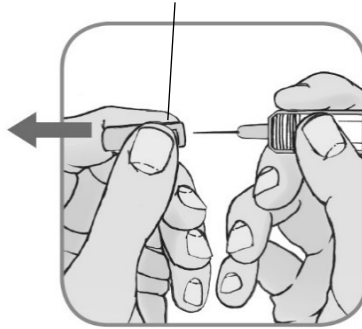
**Takið nálarhlífina af** með því að halda um bol áfylltu sprautunnar með annarri hendi og dragið hlífina beint af með hinni hendinni.

**Ekki setja nálarhlífina aftur á.** Þú getur fleygt hettunni með heimilissorpi eftir inndælinguna.

- **Ekki** nota áfylltu sprautuna ef hún hefur dottið eftir að nálarhlífin hefur verið fjarlægð.
- **Ekki** nota áfylltu sprautuna ef nálin hefur skemmst eða bognað.

Athugið: Það er eðlilegt að sjá dropa af vökva koma úr nálinni.

Nálarhlíf



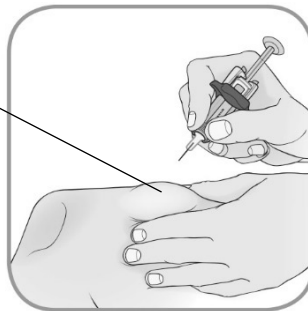
**EKKI SETJA HETTUNA AFTUR** á áfylltu sprautuna þar sem nálin getur skemmst.

Haldið áfram í 5. skref

**SKREF 5: Gefið ORENCIA skammtinn með inndælingu**

**Haldið um bol** áfylltu sprautunnar með þumal- og vísingri. **Klípið í hreina húðina** með hinni hendinni.

*Klípið í húðina*

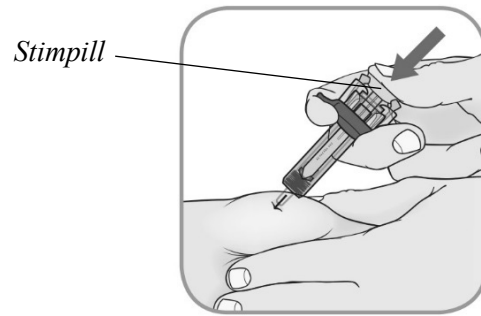


**Stingið nálinni í**

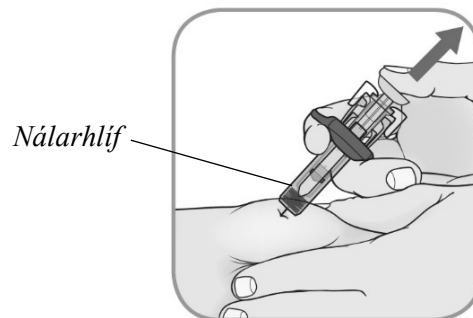
**Stingið nálinni varlega** í húðina með 45° halla.



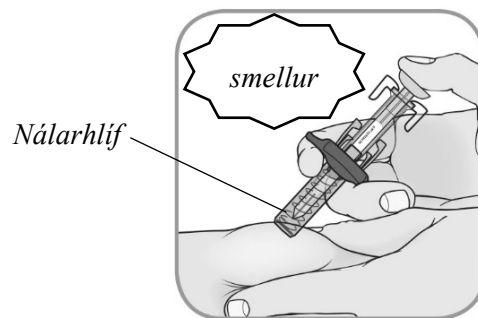
Ljúkið ÖLLUM skrefum til þess að fá fullan skammt



**Inndæling:** þrýstið með þumalfingri á stimpilinn þar til hann kemst ekki lengra.



**Losið um nálarvörnina:** losið þumalfingur rólega af stimplinum til þess að virkja nálarvörnina.



**Staðfesting:** að lokinni inndælingu **hylur nálarvörninn nálina** og það getur heyrst smellur.

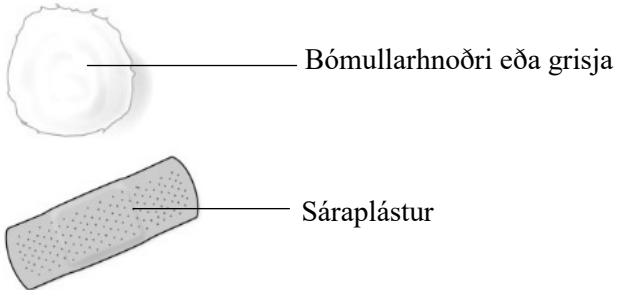
**Takið áfylltu sprautuna** af stungustaðnum og sleppið húðinni.

Haldið áfram í 6. skref

## SKREF 6: Eftir lyfjagjöfina

### Umönnun stungustaðar:

- Það getur blætt lítillega á stungustaðnum. Þú getur þrýst bómullarhnoðra eða grisju á stungustaðinn.
- **Ekki** nudda stungustaðinn.
- Ef þess þarf má hylja stungustaðinn með sáraplástri.



**Fleygið notuðu áfylltu sprautunni** í nálabox strax eftir notkun. Ef spurningar vakna skaltu spyrja lyfjafræðing.

Sjá **fylgiseðilinn** varðandi frekari upplýsingar um förgun.

Ef umönnunaraðili sér um lyfjagjöf verður hann að fara varlega með sprautuna til að koma í veg fyrir áverka vegna stunguslyss og hugsanlega dreifingu sýkingar.

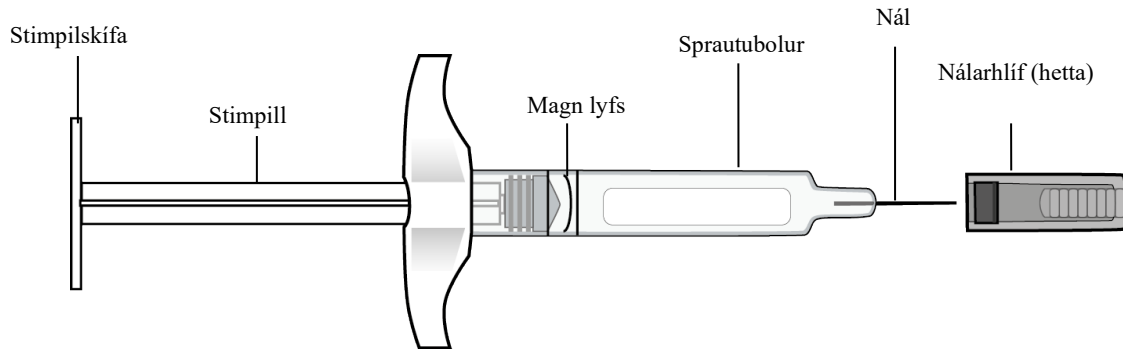
**Geymið lyfjapennann og nálaboxið þar sem börn hvorki ná til né sjá.**

## Mikilvægar notkunarleiðbeiningar

Lesið þessar leiðbeiningar vandlega og fylgið þeim skref fyrir skref.

Læknirinn eða hjúkrunarfræðingur mun þjálfá þig í notkun áfylltu sprautunnar við inndælingu ORENCIA.

Reynið ekki inndælingu sjálf fyrir en fullvíst er að skilningur á undirbúningi og inndælingu sé fyrir hendi. Eftir viðeigandi þjálfun getur þú eða einhver annar t.d. fjölskyldumeðlimur eða vinur gefið lyfið.



Mynd 1

### Áður en byrjað er – rétt og rangt

#### Rétt

- ✓ Farið alltaf gætilega með ORENCIA sprautuna, sérstaklega innan um annað fólk og börn.
- ✓ Haldið alltaf um bol sprautunnar.
- ✓ Geymið ónotaðar sprautur í kæli í upprunalegum umbúðum.
- ✓ Hafið allan aukabúnað tiltækan áður en byrjað er á inndælingu.
  - ☑ **Gátlisti fyrir aukabúnað:** sprittþurrkur, bómullarhnoðrar eða grisjur, plástur, ílát undir notaðar nálar og þess háttar (nálabox).  
Nálabox eru sérstaklega ætluð fyrir oddhvassa hluti sem á að farga og fást í flestum apótekum.

#### Rangt

- ✗ Fjarlægjið **ekki** nálarhlífina (hettuna) fyrir en allt er tilbúið fyrir inngjöf.
- ✗ Dragið sprautustimpilinn **aldrei** til baka.
- ✗ Hristið **ekki** sprautuna því það getur skemmt lyfið ORENCIA.
- ✗ Setjið **ekki** hlíf aftur á nál.

## SKREF 1: Sprautan undirbúin

### A. Athugið fyrningardagsetningu og lotunúmer á öskjunni

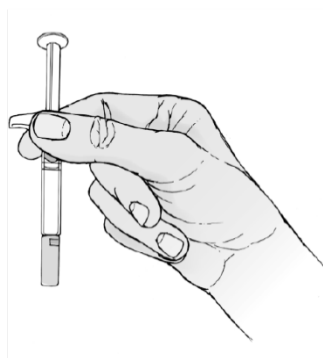
- Fyrningardagsetningin er á öskjunni fyrir ORENCIA og á hverri sprautu.
- Ekki nota sprautuna ef komið er fram yfir fyrningardagsetningu. Leitið ráða hjá læknum eða lyfjafræðingi.

### B. Látið sprautuna ná stofuhita

- Finnið hentugan stað með hreinu og sléttu vinnusvæði.
- Takið sprautuna úr kæli. Geymið sprautur sem ekki á að nota í kæli í upprunalegum pakkningum.
- Athugið hvort fyrningardagsetning og lotunúmer séu eins og á öskjunni.
- Skoðið sprautuna með tilliti til augljósra galla en fjarlægjið **ekki** nálarhlífina.
- Geymið sprautuna við stofuhita í 30 til 60 mínútur áður en hún er notuð.
- ✗ **Ekki** reyna að flýta fyrir að sprautan hitni t.d. með því að nota örbylgjuofn eða með því að koma sprautunni fyrir í heitu vatni.

### C. Skoðið lausnina í sprautunni

- Haldið um bol sprautunnar, með nálina í hlífinni vísandi niður.



Mynd 2

- Skoðið lausnina í sprautunni (mynd 2). Lausnin á að vera tær og litlaus eða fölgul.
- ✗ Notið **ekki** ef lausnin er skýjuð, mislit eða inniheldur sjáanlegar agnir.
- Loftbólur eru eðlilegar og ekki ástæða til að fjarlægja þær. Gefa skal allt innihald sprautunnar með inndælingu.

### D. Hafið allan aukabúnað tilbúinn í seilingarfjarlægð

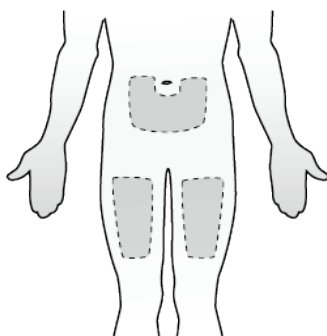
### E. Þvoið hendur vandlega með sápu og volgu vatni.

### SKREF 2: Veljið og undirbúið stungustað

Hafið sprautuna tilbúna til notkunar um leið og stungustaður hefur verið undirbúinn.

#### A. Val á stungustað

- Þú getur valið:
  - Framan á læri
  - Kvið, að undanskildu 5 cm svæði í kringum naflann (mynd 3).



Mynd 3

- Veljið nýjan stungustað fyrir hverja inndælingu. Nota má sama lærið fyrir vikulega inndælingu svo framarlega sem 2,5 cm séu frá síðasta stungustað.
- ✗ Veljið **ekki** stungustað þar sem húð er viðkvæm, marin, rauð, flögnuð eða hörð. Forðist húðsvæði með örum eða sliti.

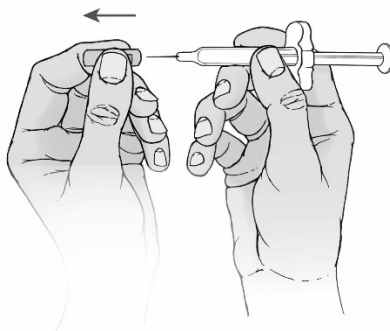
## B. Undirbúningur á stungustað

- Þerrið stungustað með sprittþurrku með hringlaga hreyfingu.
- Látið húðina þorna fyrir inndælingu.
  - × Snertið **ekki** stungustað fyrir en inndælingu er lokið.
  - × **Ekki** blása á svæðið eða nota hárfurrku.

## SKREF 3: Inndæling ORENCIA

### A. Fjarlægið nálarhlífina (hettuna) aðeins þegar þið eruð tilbúin að sprauta lyfinu.

- Haldið um bol sprautunnar með annarri hendi og dragið nálarhlífina beint af með hinni hendinni (mynd 4).



**Mynd 4**

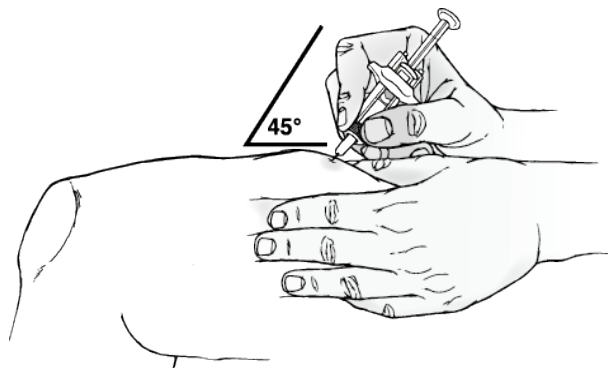
Lítill loftbóla getur verið í sprautunni. Ekki er þörf á að fjarlægja loftbóluna.

Verið getur að lausn drjúpi úr nálinni. Þetta er eðlilegt og hefur ekki áhrif á skammtinn.

- × Snertið **ekki** stimpilinn á meðan nálarhlífina er fjarlægð.
- × **Ekki fjarlægja nálarhlífina fyrir en komið er að gjöf ORENCIA.**
- × Snertið **ekki** nálina og látið nálina ekki komast í snertingu við neitt.
- × Notið **ekki** sprautuna ef hún hefur dottið án þess að sprautuhlífina hafi verið á.
- × Setjið **ekki** nálarhlífina aftur á nálina eftir að hún hefur verið fjarlægð.
- × Notið **ekki** sprautuna ef það eru sjáanleg merki þess að hún er skemmd eða hefur beygst.

## B. Komið sprautunni fyrir og byrjið inndælingu ORENCIA

- Haldið um bol sprautunnar með þumalfingri og vísifingri annarrar handar (mynd 5)
  - × Þrýstið **ekki** á stimpilinn fyrr en inndæling á að hefjast.
  - × Dragið stimpilinn **aldrei** til baka.
- Klípið varlega um hreina húðina með hinnri hendinni. Haldið þétt.
- Stingið nálinni með 45° halla með snöggri hreyfingu í húðina sem haldið er um (mynd 5).



Mynd 5



Mynd 6

- Notið þumalfingur til að þrýsta stimplinum niður, ýtið þéttingsfast þar til stimpillinn kemst ekki lengra og allt lyfið hefur verið gefið með inndælingu (mynd 6).
- Takið nálina úr húðinni og sleppið húðinni.
  - × **Ekki** setja hettuna aftur á nálina.
- Þrýstið bómullarhnoðra á stungustaðinn og haldið í 10 sekúndur.
  - × Nuddið **ekki** stungustaðinn. Lítilsháttar blæðing er eðlileg.
- Nota má lítinn plástur á stungustaðinn ef þörf krefur.

## SKREF 4: Fleygið sprautunni og haldið skrá

### A. Hendið notaðri sprautunni í þar til gert nálabox.

- Leitið ráða hjá læknum, hjúkrunarfræðingi eða lyfjafræðingi um reglur varðandi förgun lyfjaleifa sem innihalda nálar.
- ✓ Geymið nálaboxið **alltaf** þar sem börn og dýr ná ekki til.
- × Hendið notuðum sprautum **ekki** með heimilissorpi eða í endurvinnslu.

### B. Haldið skrá yfir inndælingu

- Skrifið niður dagsetningu, tíma og stungustað. Einnig getur verið hjálplegt að skrifa niður spurningar eða vangaveltur varðandi inndælinguna svo hægt sé að spyrja lækinn, hjúkrunarfræðing eða lyfjafræðing.

Ekki má skola lyfjum niður í frárennislagnir eða fleygja þeim með heimilissorpi. Leitið ráða í apóteki um hvernig heppilegast er að farga lyfjum sem hætt er að nota. Markmiðið er að vernda umhverfið.



**Fylgiseðill: Upplýsingar fyrir sjúkling**  
**ORENCIA 125 mg stungulyf, lausn í áfylltum lyfjapenna**  
abatacept

**Lesið allan fylgiseðilinn vandlega áður en byrjað er að nota lyfið. Í honum eru mikilvægar upplýsingar.**

- Geymið fylgiseðilinn. Nauðsynlegt getur verið að lesa hann síðar.
- Leitið til læknisins, lyfjafræðings eða hjúkrunarfræðingsins ef þörf er á frekari upplýsingum.
- Þessu lyfi hefur verið ávísað til persónulegra nota. Ekki má gefa það öðrum. Það getur valdið þeim skaða, jafnvel þótt um sömu sjúkdómseinkenni sé að ræða.
- Látið lækninn, lyfjafræðing eða hjúkrunarfræðinginn vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli. Sjá kafla 4.

**Í fylgiseðlinum eru eftirfarandi kaflar:**

1. Upplýsingar um ORENCIA og við hverju það er notað
2. Áður en byrjað er að nota ORENCIA
3. Hvernig nota á ORENCIA
4. Hugsanlegar aukaverkanir
5. Hvernig geyma á ORENCIA
6. Pakkningar og aðrar upplýsingar

**1. Upplýsingar um ORENCIA og við hverju það er notað**

Virka innihaldsefni ORENCIA abatacept, er prótein sem framleitt er í frumuræktun. ORENCIA dregur úr árás ónæmiskerfisins á heilbrigða vefi með því að trufla ónæmisfrumurnar (kallaðar T eitilfrumur) sem stuðla að þróun iktsýki. ORENCIA breytir sértækt virkjun T frumna sem taka þátt í bólgusvörun í ónæmiskerfinu.

ORENCIA er notað við iktsýki og sóraliðagigt hjá fullorðnum.

**Iktsýki**

Iktsýki er langvinnur sjúkdómur sem fer stigversnandi og ef hann er ekki meðhöndlaður getur það haft alvarlegar afleiðingar í för með sér, s.s. eyðileggingu liða, vaxandi fötlun og vangetu til að sinna daglegum störfum. Hjá sjúklingum með iktsýki ræðst ónæmiskerfið á heilbrigða vefi líkamans, sem leiðir til verkja og bólgu í liðum. Þetta getur valdið liðskemmdum. Iktsýki er mismunandi eftir einstaklingum. Yfirleitt koma einkenni á liði smátt og smátt fram á nokkrum árum. Hjá sumum getur iktsýki farið hratt versnandi og hjá öðrum getur iktsýki varað tímabundið þar til batatímabili er náð. Yfirleitt er iktsýki langvinnur stigversnandi sjúkdómur. Þetta þýðir að þótt þú sért á meðferð, hvort sem þú ert enn með einkenni eða ekki, getur sjúkdómurinn haldið áfram að skemma liðina. Með réttri meðferð er hægt að hægja á sjúkdómsferlinu, sem getur stuðlað að því að draga úr liðskemmdum þegar til lengri tíma er litið, sem og verkjum og þreytu og bæta heildarlífsgæði.

ORENCIA er notað til að meðhöndla í meðallagi alvarlega eða alvarlega virka iktsýki þegar nægjanleg svörun fæst ekki með öðrum sjúkdómstemplandi lyfjum eða öðrum lyfjaflokk sem kallast tumor necrosis factor (TNF) hemlar. Það er notað samhliða lyfi sem kallast metótrexat.

ORENCIA má einnig nota með metótrexati við mjög virkri og ágengri iktsýki án fyrri meðferðar með metótrexati.

ORENCIA er notað til:

- að hægja á liðskemmdum
- að bæta líkamsfærni

## Sóraliðagigt

Sóraliðagigt er bólgusjúkdómur í liðum venjulega ásamt sóra sem er bólgusjúkdómur í húð. Ef þú ert með virka sóraliðagigt færðu fyrst meðferð með öðrum lyfjum. Ef þú svarar ekki fullnægjandi meðferð með þeim lyfjum munt þú fá meðferð með ORENCIA til:

- að draga úr einkennum sjúkdómsins.
- að hægja á skemmdum beina og liða.
- að bæta líkamlega færni og getu til að framkvæma venjulegar athafnir daglegs lífs

ORENCIA er notað til meðferðar við sóraliðagigt eitt sér eða í samsettri meðferð með metótrexati.

## 2. Áður en byrjað er að nota ORENCIA

### Ekki má nota ORENCIA

- **ef um er að ræða ofnæmi** fyrir abatacepti eða einhverju öðru innihaldsefni lyfsins (talin upp í kafla 6).
- **ef þú ert með alvarlega sýkingu sem ekki hefur tekist að komast fyrir**, á ekki að hefja meðferð með ORENCIA. Ef þú ert með sýkingu geturðu átt á hættu að fá alvarlegar aukaverkanir af ORENCIA.

### Varnaðarorð og varúðarreglur

Leitið ráða hjá læknum, lyfjafræðingi eða hjúkrunarfræðingnum:

- **ef þú færð ofnæmiseinkenni** eins og þyngsli fyrir brjósti, blísturshljóð við öndun, ef þig sundlar mikið eða svimar, eða þú færð bólgu eða útbrot, **skaltu tafarlaust hafa samband við lækinn**.
- **ef þú ert með einhverja sýkingu**, þar á meðal langvinna staðbundna sýkingu, ef þú færð oft sýkingar eða ef þú ert með sýkingareinkenni (t.d. hita, slappleika, tannvandamál) er mikilvægt að þú segir læknum frá því. ORENCIA getur minnkað hæfni líkamans til að berjast við sýkingar og meðferðin getur aukið líkur á sýkingum eða orsakað versnun þeirra sýkinga sem þú ert með.
- **ef þú hefur verið með berkla** eða ert með berklacinkenni (þrálátur hósti, þyngdartap, áhugaleysi, vægur hiti) **skaltu láta lækinn vita**. Áður en þú notar ORENCIA, þarf lækinn að rannsaka þig með tilliti til berkla eða gera húðpróf.
- **ef þú ert með lifrabólgu af völdum veiru** skaltu láta lækinn vita. Áður en þú notar ORENCIA er hugsanlegt að lækinn rannsaki þig með tilliti til lifrabólgu.
- **ef þú ert með krabbamein** ákveður lækinn hvort þú getir fengið ORENCIA.
- **ef þú hefur nýlega verið bólusettur** eða ráðgerir að fara í bólusetningu, **skaltu láta lækinn vita**. Sumar bólusetningar má ekki framkvæma meðan á notkun ORENCIA stendur. **Leitaðu ráða hjá læknum áður en þú ferð í bólusetningu**. Ákveðnar bólusetningar geta valdið sýkingum vegna bóluefnanna. Ef þú fékkst ORENCIA á meðgöngu, getur barnið þitt verið í aukinni hættu á að fá slíkar sýkingar í um 14 vikur eftir að þú fékkst síðustu gjöfina á meðgöngunni. Mikilvægt er að þú segir lækni barnsins og öðru heilbrigðisstarfsfólki frá því að þú hafir fengið ORENCIA á meðgöngunni svo hægt sé að ákveða hvenær barnið þitt fær bólusetningu.

Hugsanlegt er að lækinn taki blóðpróf til að athuga blóðgildi.

### Börn og unglingar

ORENCIA stungulyf, lausn í áfylltum lyfjapenna hefur ekki verið rannsakað hjá börnum og unglungum yngri en 18 ára. Því er ekki mælt með notkun ORENCIA stungulyfi, lausn í áfylltum lyfjapenna hjá þessum sjúklingahópi.

ORENCIA stofn fyrir innrennslisþykkni, lausn er fánlegt fyrir börn 6 ára og eldri.

ORENCIA stungulyf, lausn í áfylltri sprautu er fánlegt fyrir börn 2 ára og eldri.

## **Notkun annarra lyfja samhliða ORENCIA**

Látid lækninn vita um öll önnur lyf sem eru notuð, hafa nýlega verið notuð, eða kynnu að verða notuð.

**ORENCIA má ekki nota** með líffræðilegum gigtarlyfjum þar á meðal TNF hemlum eins og adalimumabi, etanercepti og infliximabi; ekki eru fyrirbyggjandi nægilegar upplýsingar til að hægt sé að mæla með notkun þess samhliða anakinra og rituximabi.

**ORENCIA má nota** með öðrum lyfjum sem algengt er að notuð séu við meðferð á iktsýki, s.s. sterar eða verkjalyf þar með talið bólgueyðandi gigtarlyf s.s. íbúprófen eða díklófenak.

Meðan á notkun ORENCIA stendur skal leita ráða hjá læknum eða lyfjafræðingi áður en öll önnur lyf eru notuð.

## **Meðganga og brjóstgjöf**

Áhrif ORENCIA á meðgöngu eru ekki þekkt, þess vegna má ekki gefa þér ORENCIA á meðgöngu nema læknirinn hafi sérstaklega mælt með því.

- Konur á barneignaraldri eiga að nota örugga getnaðarvörn meðan á notkun ORENCIA stendur og þar til 14 vikum eftir síðasta skammt. Læknirinn ráðleggur viðeigandi getnaðarvörn.
- ef þungun verður meðan ORENCIA er notað skal láta lækninn vita.

Ef þú færð ORENCIA á meðgöngu, getur barnið þitt verið í aukinni hættu á að fá sýkingar. Mikilvægt er að þú segir lækni barnsins og öðru heilbrigðisstarfsfólki frá því að þú hafir fengið ORENCIA á meðgöngunni áður en barnið þitt fær nokkurt bóluefni (sjá kaflann um bólusetningar fyrir frekari upplýsingar).

Ekki er vitað hvort ORENCIA berist í brjóstamjólk. **Hætta verður brjóstgjöf** meðan á meðferð ORENCIA stendur og þar til 14 vikum eftir síðasta skammt.

## **Akstur og notkun véla**

Ekki er búist við að notkun ORENCIA hafi áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla. Ef þú hins vegar finnur fyrir þreytu eða vanlíðan þegar þú færð ORENCIA skaltu hvorki aka né stjórna vélum.

## **ORENCIA inniheldur natríum**

Lyfið inniheldur minna en 1 mmól (23 mg) af natríum í hverjum skammti, þ.e.a.s. er sem næst natríumlaust.

## **3. Hvernig nota á ORENCIA**

Notið lyfið alltaf eins og læknirinn eða lyfjafræðingur hefur sagt til um. Ef ekki er ljóst hvernig nota á lyfið skal leita upplýsinga hjá læknum eða lyfjafræðingi.

ORENCIA stungulyf, lausn er gefið með inndælingu undir húð.

### **Ráðlagður skammtur**

Ráðlagður skammtur af ORENCIA fyrir fullorðna með iktsýki eða sóraliðagigt er 125 mg abatacept einu sinni í viku óháð þyngd.

Læknirinn getur byrjar meðferð með ORENCIA með (eða án) einum skammti af stofni fyrir innrennslisþykkni, lausn (gefið í bláæð, yfirleitt í handlegg, á 30 mínútum). Ef stakur skammtur í bláæð er gefinn til þess að hefja meðferðina er fyrsti ORENCIA skammturinn undir húð gefinn innan dags frá innrennslinu, fylgt eftir með 125 mg vikulegri inndælingu undir húð.

Þeir sem eru eldri en 65 ára mega nota ORENCIA án þess að breyta skömmtum.

Ef þú ert á meðferð með ORENCIA í bláæð og vilt skipta yfir í ORENCIA undir húð færðu skammt af ORENCIA með inndælingu undir húð í staðinn fyrir næsta innrennsli í bláæð og síðan ORENCIA einu sinni í viku undir húð.

Læknirinn ráðleggur meðferðarlengd og hvaða lyf má halda áfram að taka að meðtöldum öðrum sjúkdómstemplandi lyf, ef einhver, meðan á ORENCIA meðferð stendur.

Læknirinn eða hjúkrunarfræðingur gefa þér ef til vill ORENCIA í byrjun. Þú og læknirinn gætuð samt ákveðið að þú sjáir um inndælingu ORENCIA. Ef svo er þá færðu þjálfun í að sprauta þig með ORENCIA.

Leitaðu ráða hjá læknum ef þú ert með spurningar varðandi þetta. Ítarlegar leiðbeiningar um undirbúning og gjöf ORENCIA eru í lok fylgiseðilsins (sjá „**Mikilvægar notkunarleiðbeiningar**“).

#### **Ef notaður er stærri skammtur en mælt er fyrir um**

Ef slíkt kemur fyrir hafðu tafarlaust samband við læknum sem mun fylgjast með þér með tilliti til einkenna um aukaverkanir og meðhöndlur einkenni ef nauðsyn krefur.

#### **Ef gleymist að nota ORENCIA**

Þú skalt fylgjast með hvenær þú átt að fá næsta skammt. Mjög mikilvægt er að nota ORENCIA nákvæmlega eins og læknirinn hefur ákveðið. Ef þú missir úr skammt af ORENCIA og minna en 3 dagar eru frá því að þú áttir að fá skammtinn, þá skaltu taka skammtinn um leið og þú manst eftir því og fylgja síðan upprunalegri áætlun. Ef meira en þrjú dagar eru frá því að skammtur gleymdist, skaltu spyrja læknum hvenær þú eigir að fá næsta skammt.

#### **Ef hætt er að nota ORENCIA**

Ákvörðun um að hætta notkun ORENCIA skal ræða við læknum.

**Leitið til læknisins, lyfjafræðings eða hjúkrunarfræðings** ef þörf er á frekari upplýsingum um notkun lyfsins.

## **4. Hugsanlegar aukaverkanir**

Eins og við á um öll lyf getur þetta lyf valdið aukaverkunum en það gerist þó ekki hjá öllum. Algengustu aukaverkanir ORENCIA eru sýkingar í efri öndunarvegi (þ.m.t. sýkingar í nefi og hálsi), höfuðverkur og ógleði, eins og kemur fram hér að neðan. ORENCIA getur valdið alvarlegum aukaverkunum sem hugsanlega þarf að meðhöndla.

**Hugsanlegar alvarlegar aukaverkanir** eru alvarlegar sýkingar, illkynja sjúkdómar (krabbamein) og ofnæmisviðbrögð eins og kemur fram hér að neðan.

**Látið læknum vita tafarlaust** ef vart verður við eitthvað af eftirfarandi:

- veruleg útbrot, ofsakláða eða önnur ofnæmiseinkenni
- bólgu í andliti, höndum eða fótum
- öndunar- eða kyngingarferfiðleika
- hita, þrálátan hósta, þyngdartap, sinnuleysi

**Látið læknum vita eins fljótt og auðið er** ef vart verður við eitthvað af eftirfarandi:

- almenna vanlíðan, tannvandamál, sviðatilfinningu við þvaglát, sársaukafull útbrot á húð, sársaukafullar blöðrur á húð, hósta.

Einkennin hér fyrir ofan geta verið merki um aukaverkanir sem taldar eru upp hér á eftir, sem allar hafa komið fram með ORENCIA í klínískum rannsóknum hjá fullorðnum.

#### Aukaverkanir:

**Mjög algengar** (geta komið fyrir hjá fleiri en 1 af hverjum 10 einstaklingum):

- sýkingar í efri öndunarvegi (m.a. sýkingar í nefi, hálsi og kinn-/ennisholum).

**Algengar** (geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 10 einstaklingum):

- sýkingar í lungum, þvagfærasýkingar, sársaukafullar blöðrur á húð (herpes), flensa
- höfuðverkur, sundl
- hár blóðþrýstingur
- hósti
- kviðverkir, niðurgangur, ógleði, uppþemba, munnsár, uppköst
- útbrot
- þreyta, slappleiki
- óeðlilegar niðurstöður úr rannsóknum á lifrarstarfsemi.

**Sjaldgæfar** (geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 100 einstaklingum):

- sýking í tönn, naglasveppasýking, sýking í vöðvum, sýking í blóði, gröftur undir húð, sýking í nýrum, sýking í eyra
- fækkun hvítra blóðkorna
- húðkrabbamein, vörtur á húð
- fækkun blóðflagna
- ofnæmisviðbrögð
- þunglyndi, kvíði, svefntruflanir
- mígreni
- dofi
- augnþurrkur, sjónskerðing
- bólga í augum
- hjartsláttarnot, hraður hjartsláttur, hægur hjartsláttur
- lágur blóðþrýstingur, hitakóf, æðabólga, andlitsroði
- öndunarerfiðleikar, blísturshljóð við öndun, mæði, skyndileg versnun á lungnasjúkdómi sem kallast langvinn lungnateppa
- herpingur í hálsi
- nefslímubólga
- aukin tilhneiging til að fá mar, húðþurrkur, sóri, húðroði, óhófleg svitamyndun, þrymlabólur
- hárlos, kláði, ofsakláði
- liðverkir
- verkur í útlimum
- tíðateppa, miklar tíðablæðingar
- flensulík einkenni, þyngdaraukning, aukaverkanir sem tengjast innrennsli.

**Mjög sjaldgæfar** (geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 1.000 einstaklingum):

- berklar
- bólga í legi, eggjaleiðurum og/eða eggjastokkum
- sýking í meltingarfærum
- krabbamein tengt hvítum blóðkornum, lungnakrabbamein

#### Tilkynning aukaverkana

Látið lækinn, lyfjafræðing eða hjúkrunarfræðinginn vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli. Einnig er hægt að tilkynna aukaverkanir beint samkvæmt fyrirkomulagi sem gildir í hverju landi fyrir sig, sjá [Appendix V](#). Með því að tilkynna aukaverkanir er hægt að hjálpa til við að auka upplýsingar um öryggi lyfsins.

## 5. Hvernig geyma á ORENCIA

Geymið lyfið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

Ekki skal nota lyfið eftir fyrningardagsetningu sem tilgreind er á umbúðunum á eftir EXP og öskjunni á eftir Fymist. Fyrningardagsetning er síðasti dagur mánaðarins sem þar kemur fram.

Geymið í kæli (2°C - 8°C). Má ekki frjósa.

Geymið í upprunalegum umbúðum til varnar gegn ljósi.

Ekki skal nota lyfið ef lausnin er skýjuð eða mislituð eða ef í henni eru stórar agnir. Lausnin á að vera tær, litlaus eða fölgul.

Ekki má skola lyfjum niður í frárennslislagnir eða fleygja þeim með heimilissorpi. Leitið ráða í apóteki um hvernig heppilegast er að farga lyfjum sem hætt er að nota. Markmiðið er að vernda umhverfið.

## 6. Pakkningar og aðrar upplýsingar

### ORENCIA inniheldur

- Virka innihaldsefnið er abatacept.
- Hver áfylltur lyfjapenni inniheldur 125 mg af abatacepti í 1 ml.
- Önnur innihaldsefni eru súkrósi, poloxamer 188, natriúmtvíhýdrógenfosfateinhýdrat, vatnsfrítt tvínatriumfosfat og vatn fyrir stungulyf (sjá kafla 2 „ORENCIA inniheldur natríum“)

### Lýsing á útliti ORENCIA og pakkningastærðir

ORENCIA stungulyf, lausn (stungulyf) er tær, litlaus eða fölgul lausn í áfylltum lyfjapenna sem heitir ClickJect.

ORENCIA er fáanlegt í eftirfarandi pakkningum:

- - pakkning með 4 áfylltum lyfjapenum og fjölpakkning með 12 áfylltum lyfjapenum (3 pakkningar með 4)

Ekki er víst að allar pakkningastærðir séu markaðssettar.

### Markaðsleyfishafi

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

### Framleiðandi

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

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

**Þessi fylgiseðill var síðast uppfærður**

**Upplýsingar sem hægt er að nálgast annars staðar**

Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu <http://www.ema.europa.eu/>.  
Upplýsingar á íslensku eru á <http://www.serlyfjaskra.is>.

## Mikilvægar notkunarleiðbeiningar. Lesið vandlega.

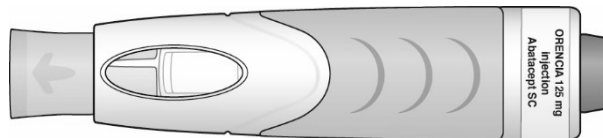
HVERNIG NOTA Á

ORENCIA (abatcept)

ClickJect áfylltan lyfjapenna

125 mg, stungulyf, lausn

til notkunar undir húð



## Lesið þessar leiðbeiningar áður en ClickJect áfyllti lyfjapenninn er notaður.

Vertu viss um að heilbrigðisstarfsmaðurinn sýni þér rétta notkun lyfjapennans áður en þú notar ClickJect lyfjapennann í fyrsta skipti.

Geymið lyfjapennann í kæli þar til hann er notaður. **MÁ EKKI FRJÓSA.**

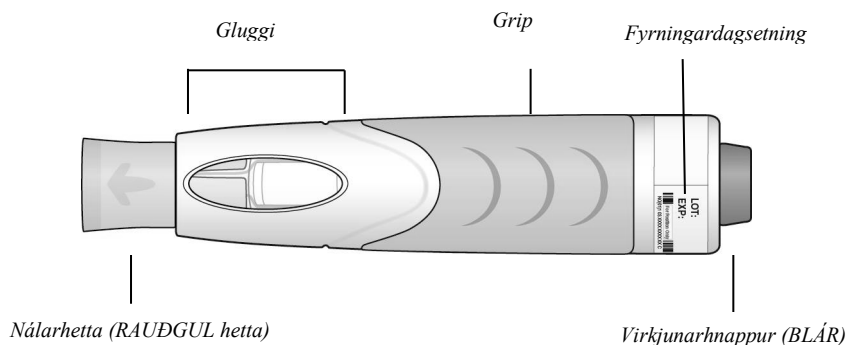
Ef þú hefur spurningar um lyfið skaltu lesa fylgiseðilinn.

## ÁÐUR EN ÞÚ BYRJAR

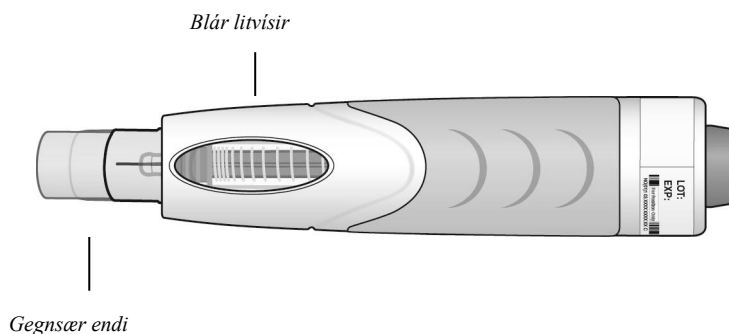
### Kynntu þér ClickJect áfyllta lyfjapennann

- Lyfjapenninn gefur lyfið sjálfkrafa. Gegnsæi endinn læsist yfir nálina þegar inndælingunni er lokið og lyfjapenninn er tekinn af húðinni.
- **EKKI fjarlægja rauðgulu nálarhettuna fyrr en þú ert tilbúin(n) að sprauta lyfinu inn.**

### Fyrir notkun



### Eftir notkun



## Raðaðu fylgihlutum lyfjagjafarinnar á hreinan, flatan flöt

(aðeins ClickJect áfyllti lyfjapenninn fylgir með pakkningunni):

- Sprittklútur
- Sárplástur
- Bómullarhnoðri eða grisja



- ClickJect áfylltur lyfjapenni
- Nálabox

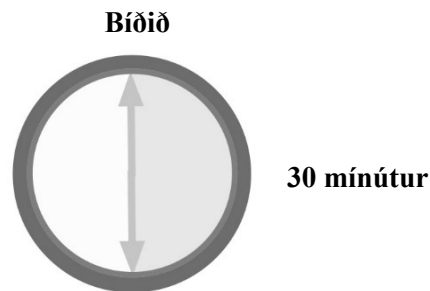
Haldið áfram í 1. skref

## 1. UNDIRBÚNINGUR CLICKJECT LYFJAPENNANS

**Leyfðu ClickJect lyfjapennanum að ná stofuhita.**

Taktu einn lyfjapenna úr kælinum og láttu hann vera við stofuhita (u.þ.b. 25°C) í **30 mínútur**.

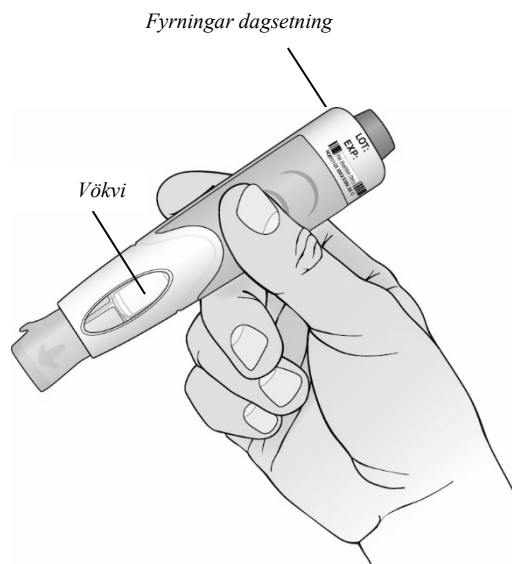
**EKKI** fjarlægja nálarhettuna af lyfjapennanum á meðan hann er að ná stofuhita.



**Þvo**ð hendur vandlega með sápu og vatni til að undirbúa lyfjagjöfina.

**Skoðið** ClickJect áfyllta lyfjapennann:

- **Athugið fyrningardagsetningu** sem er prentuð á merkimiðann. **EKKI** nota lyfið eftir fyrningardagsetningu þess.
- **Athugið hvort lyfjapenninn sé skemmdur.** **EKKI** nota lyfjapennann ef hann er sprunginn eða brotinn.
- **Athugið vökvann** í gegnum gluggann á lyfjapennanum. Hann á að vera tær eða fölgulur. Þú gætir séð smáa loftbólur. Þú þarft ekki að fjarlægja hana. **EKKI sprauta lyfinu** inn ef vökvinn er skýjaður, hefur mislitast eða ef agnir eru sjáanlegar.



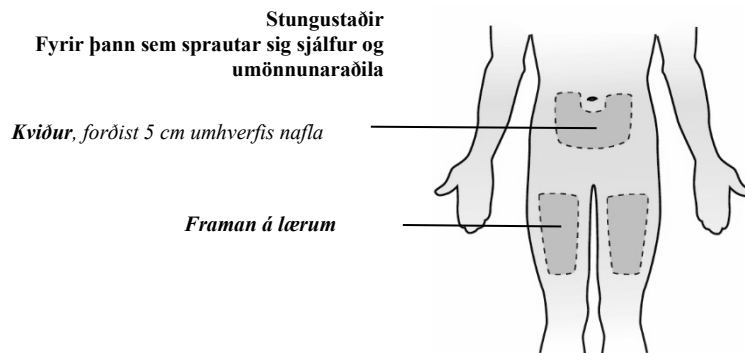
Haldið áfram í 2. skref

## 2. UNDIRBÚNINGUR LYFJAGJAFAR

**Veldu stungustað**, annaðhvort **kviðinn** eða **framan á læri**.

Þú getur notað sama svæði líkamans hverja viku en notaðu mismunandi stungustaði innan þess svæðis.

**EKKI** sprauta í svæði þar sem húðin er viðkvæm, marín, rauð, flögnuð eða hörð. Forðist svæði með örum eða slitrákum.

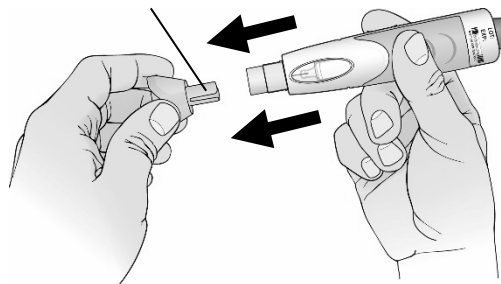


Hreinsið stungusvæðið varlega með sprittklúti og leyfið húðinni að þorna.

Dragið rauðgulu nálarhettuna **BEINT** af

- **EKKI** snúa nálarhettunni
- **EKKI** setja hettuna aftur á lyfjapennann. Þú getur fleygt hettunni með heimilissorpi eftir lyfjagjöfina.
- **EKKI** nota lyfjapennann ef þú missir hann eftir að hettan er fjarlægð. Það er eðlilegt að sjá dropa af vökva koma úr nálinni.

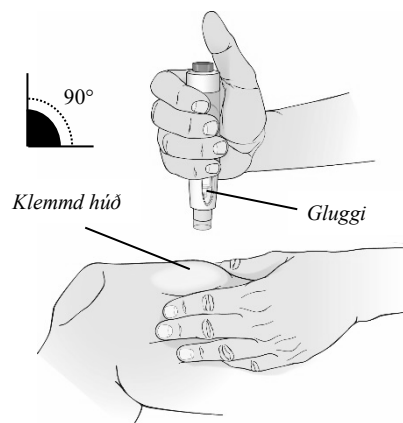
Dragið nálarhettuna beint af



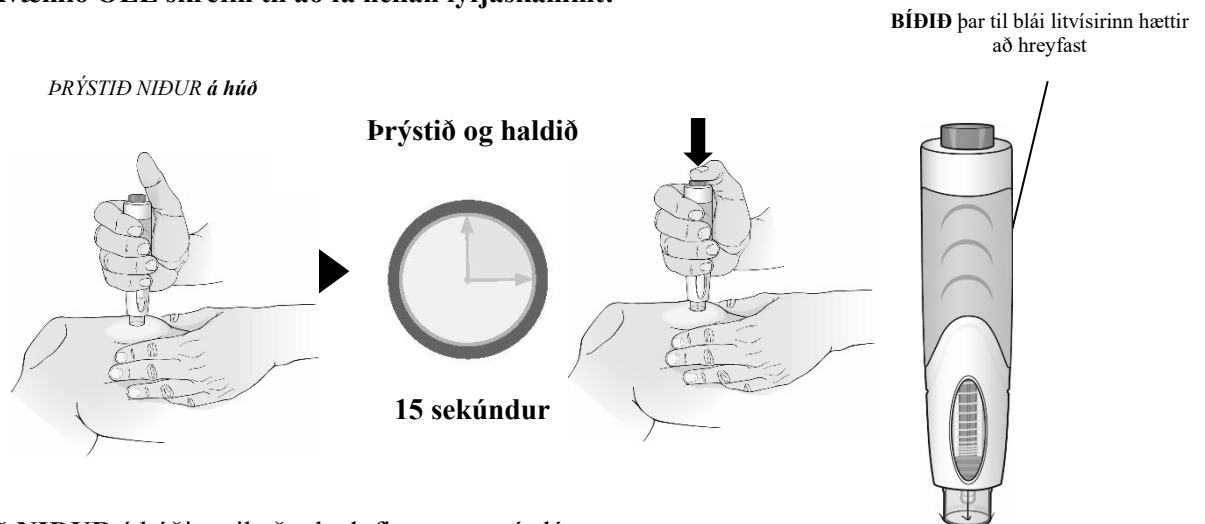
Haldið áfram í 3. skref

### 3. SPRAUTAÐU LYFJASKAMMTINUM INN

Staðsettu ClickJect lyfjapennann þannig að þú getir séð **gluggann** og að hann myndi 90° horn við stungustaðinn. **Klemmdu hreinsuðu húðina** varlega saman með hinni hendinni.



## Framkvæmið ÖLL skrefin til að fá heilan lyfjaskammt:



**Þrýstið NIÐUR** á húðina til að taka lyfjapennann úr lás.

**Þrýstið á hnappinn, HALDIÐ honum í 15 sekúndur OG fylgist með glugganum.**

- Smellur mun heyrast þegar lyfjagjöfin hefst.
- Haldið áfyllta lyfjapennanum á sama stað í 15 sekúndur OG bíðið þar til blái litvísirinn í glugganum hættir að hreyfast til að fá heilan lyfjaskammt.

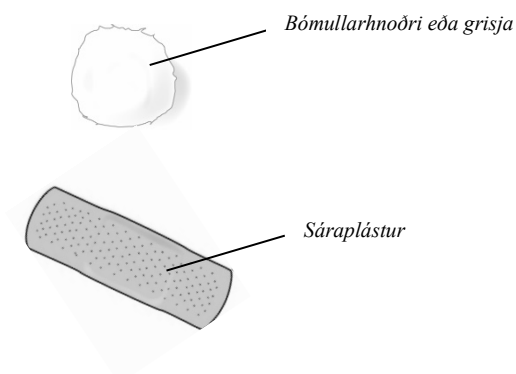
**Fjarlægið áfyllta ClickJect lyfjapennann** af stungustaðnum með því að lyfta honum beint upp. Þegar hann hefur verið fjarlægður af húðinni mun gegnsæi endinn læsast yfir nálina. Sleppið samanklemmdu húðinni.

Haldið áfram í 4. skref

## 4. EFTIR LYFJAGJÖFINA

**Umönnun stungustaðar:**

- Það getur blætt lítillega á stungustaðnum. Þú getur þrýst bómullarhnoðra eða grisju á stungustaðinn.
- **EKKI** nudda stungustaðinn.
- Ef þess þarf má hylja stungustaðinn með litlum sáraplástri.



**Fleygið notuðum ClickJect lyfjapenna** í nálabox strax eftir notkun. Ef spurningar vakna skaltu spyrja lyfjafræðing.

- **EKKI** setja hettuna aftur á notaðan lyfjapenna.

Sjá fylgiseðilinn varðandi frekari upplýsingar um förgun.

Ef lyfjagjöfin er framkvæmd af umönnunaraðila verður hann að meðhöndla lyfjapennann varlega til að koma í veg fyrir slystunguáverka og hugsanlega dreifingu sýkingar.

Geymið lyfjapennann og nálaboxið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

**Skráðu dagsetninguna, tímann og stungustað.**