

BILAGA I
PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

ORENCIA 250 mg pulver till koncentrat till infusionsvätska, lösning.

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Varje injektionsflaska innehåller 250 mg abatacept.

Varje ml innehåller 25 mg abatacept efter beredning.

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

Hjälpämne: natrium: 0,375 mmol per injektionsflaska

För fullständig förteckning över hjälpämnena, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELFORM

Pulver till koncentrat till infusionsvätska, lösning.

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

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

ORENCIA i kombination med metotrexat är indicerad för behandling av måttlig till svår aktiv reumatoid artrit hos vuxna patienter som svarat otillräckligt på, eller som uppvisat intolerans mot, andra sjukdomsmodifierande antireumatiska läkemedel, inklusive åtminstone en tumörnekrosfaktor (TNF)-hämmare. Vid kombinationsbehandling med abatacept och metotrexat har reduktion av progressiv leddestruktion och förbättring av fysisk funktion påvisats.

4.2 Dosering och administreringsätt

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

Vuxna

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

Tabell 1: Dosering av ORENCIA^a

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

^a Cirka 10 mg/kg.

^b Varje injektionsflaska innehåller 250 mg abatacept för administrering.

Varje injektionsflaska med ORENCIA 250 mg måste beredas med 10 ml vatten för injektionsvätskor, med hjälp av den silikonfria spruta som tillhandahålls. Den beredda lösningen spädes sedan till 100 ml

med natriumklorid injektionsvätska 9 mg/ml (0,9%), innan den ges som intravenös infusion (se avsnitt 6.6).

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

Vid uteblivet svar på abataceptbehandling inom 6 månader ska man överväga eventuella fördelar med fortsatt behandling mot eventuella och kända risker samt andra behandlingsalternativ (se avsnitt 5.1).

Äldre patienter

Ingen dosjustering nödvändig.

Yngre patienter

Erfarenhet från barn och ungdomar saknas. ORENCIA rekommenderas därför inte till barn och ungdomar innan ytterligare data blir tillgängliga.

Nedsatt njur- och leverfunktion

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

4.3 Kontraindikationer

Överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne.

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

4.4 Varningar och försiktighet

Kombination med TNF-blockerande medel

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

Vid övergång från behandling med TNF-blockerare till behandling med ORENCIA bör patienter övervakas med avseende på tecken på infektion.

Allergiska reaktioner

Allergiska reaktioner rapporterades som en ovanligt förekommande biverkan vid administrering av abatacept vid kliniska prövningar där ingen premedicinering krävdes för att förhindra allergiska reaktioner (se avsnitt 4.8). Särskild försiktighet bör iakttas hos patienter som tidigare uppvisat allergiska reaktioner mot abatacept eller något av hjälpämnena. Vid en allvarlig allergisk eller anafylaktisk reaktion bör behandlingen med ORENCIA genast avbrytas och adekvat behandling sättas in.

Effekter på immunsystemet

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

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

Infektioner

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

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

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

Malignitet

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

Vaccinationer

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

Äldre patienter

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

Autoimmuna processer

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

Blodglukosmätning

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

Patienter på kontrollerad saltdiet

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

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Kombination med TNF-blockerande medel

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

Kombination med andra läkemedel

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

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

4.6 Gravitet och amning

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

Amning

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

Fertilitet

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

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

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

4.8 Biverkningar

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

vanligast klorokin/hydroxyklorokin, leflunomid och/eller sulfasalazin (26,9% med abatacept, 32,1% med placebo); TNF-blockerande medel, huvudsakligen etanercept (9,4% med abatacept, 12,3% med placebo); och anakinra (1,1% med abatacept, 1,6% med placebo).

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

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

Tabell 2: Biverkningar i placebokontrollerade prövningar

Undersökningar	Vanliga Mindre vanliga	Blodtrycksökning, avvikande leverfunktionstest (inklusive transaminasstegring) Blodtryckssänkning, viktökning
Hjärtat	Mindre vanliga	Takykardi, bradykardi, hjärtklappning
Blodet och lymfsystemet	Mindre vanliga	Trombocytopeni, leukopeni
Centrala och perifera nervsystemet	Mycket vanliga Vanliga Mindre vanliga	Huvudvärk Ostadighetskänsla Parestesi
Ögon	Mindre vanliga	Konjunktivit, minskad synskärpa
Öron och balansorgan	Mindre vanliga	Yrsel
Andningsvägar, bröstorg och mediastinum	Vanliga	Hosta
Magtarmkanalen	Vanliga Mindre vanliga	Buksmärtor, diarré, illamående, dyspepsi Gastrit, munsår, aftös stomatit
Hud och subkutan vävnad	Vanliga Mindre vanliga	Utslag (inklusive dermatit) Ökad benägenhet för blåmärken, alopeci, torr hud
Muskeloskeletala systemet och bindväv	Mindre vanliga	Artralgi, smärta i extremitet

Infektioner och infestationer	Vanliga Mindre vanliga	Nedre luftvägsinfektion (inklusive bronkit), urinvägsinfektion, herpes simplex, övre luftvägsinfektion (inklusive trakeit, nasofaryngit), rinit Tandinfektion, infekterade hudsår, onykomykos
Benigna och maligna neoplasier och ospecificerad	Mindre vanliga	Basaliom
Blodkärl	Vanliga Mindre vanliga	Hypertoni, flush (ansiktsrodnad) Hypotoni, blodvallningar
Allmänna symptom och/eller symptom vid administreringsstället	Vanliga Mindre vanliga	Trötthet, asteni Influensaliknande sjukdom
Reproduktionsorgan och bröstkörtel	Mindre vanliga	Amenorré
Psyksiska störningar	Mindre vanliga	Depression, ångest

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

Vanliga: herpes zoster;

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

Sällsynta: sepsis, bakteriemi.

Ytterligare information

Infektioner

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

Allvarliga infektioner som möjligen hade samband med behandlingen rapporterades hos 1,8% av de patienter som behandlades med abatacept och hos 1,0% av de placebobehandlade patienterna.

Allvarliga infektioner som rapporterats hos minst en av de abataceptbehandlade patienterna (0,05% av patienterna) inkluderade följande: lunginflammation; bronkit; cellulit; akut pyelonefrit; urinvägsinfektion; divertikulit; tarmabscess; lokal infektion; hudabscess; muskoskeletala infektioner; sepsis; empyem; hepatit E och tuberkulos (se avsnitt 4.4).

Maligniteter

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

I dubbelblinda och öppna kliniska prövningar hos 4 149 abataceptbehandlade patienter med 10 365 patientårs exponering, var incidensen av malignitet 1,41 per 100 patientår. Incidensen per 100 patientår var 0,74 för icke-melanom hudcancer, 0,59 för solida maligniteter och 0,12 för hematologiska maligniteter. Lungcancer var den mest frekventa formen av organcancer (0,16 per

100 patientår) och lymfom var den vanligaste hematologiska maligniteten (0,07 per 100 patientår). Generellt sett ökade inte incidensen av maligniteter, med avseende på huvudgrupp (icke-melanom hudcancer, solida tumörer och hematologiska maligniteter) eller individuella tumörtyper, under den dubbelblinda och öppna fasen jämfört med enbart den dubbelblinda fasen. Arten och förloppet hos de maligniteter som rapporterades under prövningarnas öppna respektive dubbelblinda del var likartade.

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

Infusionsrelaterade reaktioner

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

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

Överkänslighetsreaktioner, anafylaxi och överkänslighet mot läkemedlet, rapporterades som sällsynta hos patienter behandlade med abatacept i kontrollerade och öppna kliniska prövningar. Andra reaktioner som eventuellt kan förknippas med överkänslighet mot läkemedlet, som hypotoni, urtikaria och dyspné, som inträffade inom 24 timmar efter en ORENCIA-infusion var mindre vanliga.

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

Biverkningar hos patienter med kronisk obstruktiv lungsjukdom (KOL)

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

Autoantikroppar

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

Immunogenicitet

Antikroppar riktade mot abataceptmolekylen fastställdes med ELISA-tester hos reumatoid artrit-patienter som behandlats med abatacept i upp till 3 år. Sextiotvå av 2 237 (2,8%) patienter utvecklade bindande antikroppar. Bland de patienter där förekomsten av antikroppar undersöktes och där behandling med abatacept avbrutits minst 56 dagar tidigare utvecklade 15 av 203 (7,4%) antikroppar.

Prover med bekräftad bindningsaktivitet till CTLA-4 undersöktes för närvaro av neutraliserande antikroppar. Åtta av 13 utvärderbara patienter hade neutraliserande antikroppar.

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

Säkerhetsinformation med avseende på farmakologisk klass

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

4.9 Överdoser

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

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

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

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

Verkningsmekanism

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

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

Farmakodynamiska effekter

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

Klinisk effekt och säkerhet

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

I studierna I, II, och V jämfördes effekten och säkerheten hos abatacept med placebo hos patienter med otillräckligt svar på metotrexat, och hos de som fortsatte med sina stabila metotrexatdoser. Vidare undersöktes i studie V effekten och säkerheten hos abatacept respektive infliximab jämfört med placebo. I Studie III utvärderades effekten och säkerheten hos abatacept hos patienter med otillräckligt svar på en TNF-blockerare. TNF-blockeraren seponerades före randomisering. Behandling med andra

DMARD var tillåtet. I studie IV utvärderades i första hand säkerheten hos abatacept hos patienter med aktiv reumatoid artrit som behövde ytterligare behandling trots pågående terapi med icke-biologiska och/eller biologiska DMARD. Samtliga DMARD-behandlingar som användes vid rekryteringen fortsatte under studiens gång.

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

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

Klinisk respons

ACR-respons

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

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

Tabell 3: ACR-respons i placebokontrollerade prövningar

	Andel patienter i procent			
	Otillräckligt svar på metotrexat (MTX)		Otillräckligt svar på TNF-blockerare	
	Studie II		Studie III	
Svarsfrekvens	Abatacept ^a +MTX n = 424	Placebo +MTX n = 214	Abatacept ^a +DMARD ^b n = 256	Placebo +DMARD ^b n = 133
ACR 20				
Dag 15	23%*	14%	18%**	5%
Månad 6	68%***	40%	50%***	20%
Månad 12	73%***	40%	NA ^d	NA ^d
ACR 50				
Månad 6	40%***	17%	20%***	4%
Månad 12	48%***	18%	NA ^d	NA ^d
ACR 70				
Månad 6	20%***	7%	10%**	2%
Månad 12	29%***	6%	NA ^d	NA ^d
Major Clinical Response^c	14%***	2%	NA ^d	NA ^d

* p < 0,05, abatacept vs. placebo.

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

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

^a Fast dos ca. 10 mg/kg (se avsnitt 4.2).

^b Samtidiga DMARD innefattade en eller fler av följande: metotrexat, klorokin /hydroxyklorokin, sulfasalazin, leflunomid, azatioprin, guld, och anakinra.

^c Major clinical response definieras som att patienten uppnår ett ACR 70-svar som bibehålls under 6 månader.

^d Efter 6 månader erbjöds patienterna möjligheten att ingå i en öppen studie.

I den öppna förlängningen av studierna I, II, och III sågs varaktiga och oförminskade ACR 20-, 50-, och 70-svar hos abataceptbehandlade patienter vid 48, 24 respektive 18 månader. I studie I observerades ACR 20-svar hos 71% (42/59) av patienterna, ACR 50 hos 41% (24/59), och ACR 70 hos 31% (18/58) vid 48 månader. I studie II observerades ACR 20-svar hos 88% (291/332) av patienterna, ACR 50 hos 62% (205/332), och ACR 70 hos 38% (127/334) vid 24 månader. I studie III sågs ACR 20-svar hos 70% (118/167) av patienterna, ACR 50 hos 43% (73/168), och ACR 70 hos 22% (37/169) vid 18 månader.

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

DAS28-respons

Sjukdomsaktivitet skattades även med *Disease Activity Score 28* (DAS28 ESR). Det var en signifikant förbättring av DAS i studierna II, III, och V jämfört med placebo.

Studie V: abatacept respektive infliximab jämfört med placebo

I en randomiserad, dubbelblind studie utvärderades säkerheten och effekten av abatacept respektive infliximab jämfört med placebo hos patienter som hade svarat otillräckligt på metotrexat (studie V). Det primära effektmåttet var medelförändringen i sjukdomsaktivitet hos abataceptbehandlade patienter jämfört med placebobehandlade patienter vid 6 månader med en efterföljande dubbelblind utvärdering av säkerheten och effekten av abatacept och infliximab vid 12 månader. En större förbättring (p < 0,001) i DAS28 observerades med abatacept och med infliximab jämfört med placebo vid sex månader under den placebokontrollerade delen av studien. Resultaten för abataceptgruppen och

infiximabgruppen var likartade. ACR-svaren i studie V överensstämde med DAS28-värdet. Abataceptgruppen uppvisade ytterligare förbättring vid 12 månader. Vid 6 månader var incidensen av infektioner 48,1% (75), 52,1% (86) och 51,8% (57) och incidensen av allvarliga infektioner 1,3% (2), 4,2% (7) och 2,7% (3) hos abatacept, infiximab respektive placebogruppen. Vid 12 månader var incidensen av infektioner 59,6% (93), 68,5% (113) och incidensen av allvarliga infektioner 1,9% (3) och 8,5% (14) hos abatacept respektive infiximabgruppen.

Röntgen fynd

Strukturell ledskada utvärderades med hjälp av röntgenundersökningar under två år i studie II. Resultaten utvärderades enligt Genant-modifierad *Total Sharp Score* (TSS) och dess komponenter: antal erosioner (*Erosion Score*) och minskning av ledspalten (*Joint Space Narrowing Score JSN*). Utgångsvärdet för median TSS var 31,7 hos abataceptbehandlade patienter och 33,4 hos placebobehandlade patienter. Abatacept/metotrexat minskade progressionshastigheten av strukturell skada jämfört med placebo/metotrexat efter behandling under 12 månader såsom anges i Tabell 4. Hos patienter som randomiserats till behandling med abatacept var progressionshastigheten för strukturell skada signifikant lägre under år 2 än under år 1 ($p < 0,0001$).

Tabell 4: Röntgenologiska medelförändringar under 12 månader i Studie II

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

^a Baserad på icke-parametrisk analys.

Fysisk funktion - respons

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

Tabell 5: Förbättring i fysisk funktion i placebokontrollerade prövningar

	Otillräckligt svar på metotrexat		Otillräckligt svar på TNF-blockerare	
	Studie II		Studie III	
HAQ ^c Disability Index	Abatacept ^a +MTX	Placebo +MTX	Abatacept ^a +DMARD ^b	Placebo +DMARD ^b
Utgångsvärdet (medel)	1,69 (n = 422)	1,69 (n = 212)	1,83 (n = 249)	1,82 (n = 130)
Medelförbättring jämfört med utgångsvärdet				
Månad 6	0,59*** (n = 420)	0,40 (n = 211)	0,45*** (n = 249)	0,11 (n = 130)
Månad 12	0,66*** (n = 422)	0,37 (n = 212)	NA ^e	NA ^e
Andel patienter med en kliniskt betydelsefull förbättring ^d				
Månad 6	61%***	45%	47%***	23%
Månad 12	64%***	39%	NA ^e	NA ^e

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

^a Fast dos ca. 10 mg/kg (se avsnitt 4.2)

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

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

^d Minskning i HAQ-DI med $\geq 0,3$ enheter jämfört med utgångsvärdet.

^e Efter 6 månader erbjöds patienterna möjligheten att ingå i en öppen studie.

I studie II, bland patienter med en kliniskt betydelsefull förbättring vid månad 12, bibehöll 88% svaret vid månad 18, och 85% bibehöll svaret vid månad 24. Under den öppna fasen av studie I, II, och III, bibehölls förbättringen i fysisk funktion vid 48, 24 respektive 18 månader.

Hälsorelaterade utfall och livskvalitet

Hälsorelaterad livskvalitet utvärderades med SF-36-enkäten vid 6 månader i studie I, II, och III samt vid 12 månader i studie I och II. I dessa studier iaktogs en klinisk och statistisk signifikant förbättring i abataceptgruppen jämfört med placebogruppen i alla 8 kategorier av SF-36 (4 fysiska kategorier: fysisk funktion, fysisk roll, kroppslig smärta, allmänt hälsotillstånd, samt 4 psykiska kategorier: vitalitet, social funktion, känslomässig roll, mental hälsa), liksom *Physical Component Summary* och *Mental Component Summary*.

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

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

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

Populationsfarmakokinetiska analyser påvisade en trend mot högre clearance av abatacept med ökande kroppsvikt. Varken ålder eller kön (efter justering för kroppsvikt) påverkade clearance. Metotrexat, NSAID, kortikosteroider och TNF-blockerare påverkade inte clearance av abatacept.

Abatacepts farmakokinetik har inte studerats hos barn och ungdomar. Inga studier har genomförts för att undersöka effekterna av nedsatt njur- eller leverfunktion på abatacepts farmakokinetik.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

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

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

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Maltos
Natriumdivätefosfatmonohydrat
Natriumklorid

6.2 Inkompatibiliteter

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

6.3 Hållbarhet

Oöppnad flaska: 3 år

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

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

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras i kylskåp (2°C - 8°C).

Förvaras i originalförpackningen. Ljuskänsligt.

För förvaringsanvisningar för färdigberedd produkt, se avsnitt 6.3.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

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

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

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering

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

Beredning

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

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

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

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

- Använd inte flaskan om vakuum uteblir.

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

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

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

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

Utspädning

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

- Avlägsna från en 100 ml infusionspåse eller infusionsflaska natriumklorid injektionsvätska 9 mg/ml (0,9%) motsvarande volymen för de beredda ORENCIA-injektionsflaskorna (för 2 injektionsflaskor avlägsna 20 ml, för 3 injektionsflaskor 30 ml, för 4 injektionsflaskor 40 ml).

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

- Blanda försiktigt. Koncentrationen i den fullständigt spädda ORENCIA-lösningen i infusionspåsen eller infusionsflaskan kommer att vara cirka 5, 7,5 eller 10 mg abatacept per ml lösning beroende på om 2, 3 eller 4 injektionsflaskor abatacept har används.

- Oanvänt läkemedel i injektionsflaskorna ska kasseras omedelbart i enlighet med lokala föreskrifter.

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

- Spara inte någon del av oanvänd lösning för återanvändning.

Ej använt läkemedel och avfall skall kasseras enligt gällande anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

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

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/07/389/001-003

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

21/05/2007

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

Information om detta läkemedel finns tillgänglig på EMEAs hemsida <http://www.emea.europa.eu/>

BILAGA II

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

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

Namn och adress till tillverkare av aktiv substans av biologiskt ursprung

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

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

Namn och adress till tillverkare som ansvarar för frisläppande av tillverkningsatts

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

B. VILLKOR FÖR GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

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

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

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

CHMP ansåg att ett patientkort bör tillgodses och det har inkluderats i Bilaga III.

- **ÖVRIGA VILLKOR**

Farmakovigilanssystem

Innehavaren av godkännandet för försäljning måste säkerställa att det farmakovigilanssystem som beskrivs i version 3.0 i Modul 1.8.1 i ansökan om marknadsföringstillstånd, finns på plats och fungerar innan och under den tid produkten är på marknaden.

Riskhanteringsplan för farmakovigilans

MAH förbinder sig att utföra de studier och ytterligare farmakovigilansaktiviteter som är beskrivna i farmakovigilansplanen.

En uppdaterad riskhanteringsplan för farmakovigilans skall tillhandahållas i enlighet med CHMPs gällande riktlinjer för riskhanteringssystem för läkemedel för humant bruk.

BILAGA III
MÄRKNING OCH BIPACKSEDEL

A. MÄRKNING

UPPGIFTER SOM SKALL FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN

YTTERKARTONG

1. LÄKEMEDLETS NAMN

ORENCIA 250 mg pulver till koncentrat till infusionsvätska, lösning
Abatacept

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

Varje injektionsflaska innehåller 250 mg abatacept.

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

Hjälpämnen: maltos, natriumdivätefosfatmonohydrat och natriumklorid

4. LÄKEMEDELFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK

Pulver till koncentrat till infusionsvätska, lösning

1 injektionsflaska
1 steril silikonfri spruta

2 injektionsflaskor
2 sterila silikonfria sprutor

3 injektionsflaskor
3 sterila silikonfria sprutor

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

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

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

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT

8. UTGÅNGSDATUM

Utg.dat

Läs bipacksedeln för hållbarhet av beredd produkt.

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

Förvaras i kylskåp.
Förvaras i originalförpackning. Ljuskänsligt.

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

Kassera överbliven lösning.

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

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

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

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

13. BATCHNUMMER

Lot

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING

Receptbelagt läkemedel.

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMATION I BLINDSKRIFT

Braille krävs ej

UPPGIFTER SOM SKALL FINNAS PÅ SMÅ INRE LÄKEMEDELSFÖRPACKNINGAR
BRICKETIKETT

1. LÄKEMEDLETS NAMN

ORENCIA 250 mg pulver till koncentrat till infusionsvätska, lösning
Abatacept

2. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG

3. UTGÅNGSDATUM

EXP

4. BATCHNUMMER

Lot

5. ÖVRIGT

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

UPPGIFTER SOM SKALL FINNAS PÅ SMÅ INRE LÄKEMEDELSFÖRPACKNINGAR
ETIKETT TILL INJEKTIONSFLASKA

1. LÄKEMEDLETS NAMN OCH ADMINISTRERINGSVÄG

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

2. ADMINISTRERINGSSÄTT

Läs bipacksedeln före användning.

3. UTGÅNGSDATUM

EXP

4. BATCHNUMMER

Lot

5. MÄNGD UTTRYCKT I VIKT, VOLYM ELLER PER ENHET

250 mg abatacept

6. ÖVRIGT

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

Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG

TEXT TILL PATIENTKORT

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

B. BIPACKSEDEL

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

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

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

I denna bipacksedel finner du information om:

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

1. VAD ORENCIA ÄR OCH VAD DET ANVÄNDS FÖR

ORENCIA är en infusionsbehandling för vuxna med måttlig till svår reumatoid artrit (ledgångsreumatism); den används tillsammans med läkemedlet metotrexat. Den aktiva substansen i ORENCIA, abatacept, är ett protein som produceras i cellodlingar.

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

ORENCIA används efter en annan läkemedelsgrupp som kallas TNF-blockerare. ORENCIA används för att:

- bromsa ledskadan
- förbättra din fysiska förmåga

2. INNAN DU ANVÄNDER ORENCIA

Använd inte ORENCIA

- **Om du är allergisk** (överkänslig) mot abatacept eller något annat innehållsämne.
- **Om du har en allvarlig eller okontrollerad infektion** skall behandling med ORENCIA inte påbörjas. En infektion gör att du riskerar att få allvarliga biverkningar av ORENCIA.

Var särskilt försiktig med ORENCIA

- **Om du upplever allergiska reaktioner** som tryck över bröstet, väsande andning, allvarlig yrsel eller ostadighet, svullnader eller hudutslag, meddela **genast din läkare**.
- **Om du har en infektion av något slag**, inklusive långvarig eller lokal infektion, eller om du ofta får infektioner. **Det är viktigt att du talar om för din läkare om du har infektionssymtom (t.ex. feber, sjukdomskänsla, tandbesvär)**. ORENCIA kan försämra kroppens förmåga att bekämpa infektioner och behandlingen kan göra att du blir mer infektionsbenägen eller förvärra befintliga infektioner.

- **Om du har haft tuberkulos (tbc)** eller har symtom på tuberkulos (ihållande hosta, viktminskning, slöhet, lätt feber), **tala om det för din läkare**. Innan du använder ORENCIA kommer du att undersökas för tuberkulos eller genomgå ett hudtest.
- **Om du har virushepatit**, tala om det för din läkare. Innan du använder ORENCIA kan din läkare komma att undersöka dig för att se om du har hepatit.
- **Om du har cancer**. Din läkare måste då besluta om du ändå kan få ORENCIA.
- **Om du nyligen vaccinerat dig** eller planerar att vaccinera dig. Vissa vaccin ska inte ges samtidigt som behandling med ORENCIA pågår. **Kontrollera med din läkare innan du låter dig vaccineras.**
- **Om du använder en blodglukosmätare** för att kontrollera dina blodglukosnivåer. ORENCIA innehåller maltos som är ett slags socker som kan orsaka falskt förhöjda blodglukosvärden med vissa typer av blodglukosmätare. Din läkare kan rekommendera att du använder en annan metod för att mäta dina blodglukosnivåer.

ORENCIA och äldre människor

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

ORENCIA och barn/ungdomar

ORENCIA har inte studerats hos patienter under 18 års ålder, varför ORENCIA inte rekommenderas för denna patientgrupp.

Användning av andra läkemedel

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

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

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

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

Graviditet och amning

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

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

Körförmåga och användning av maskiner

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

Viktig information om något innehållsämne i ORENCIA

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

3. HUR DU ANVÄNDER ORENCIA

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

Den rekommenderade dosen abatacept som ges baseras på kroppsvikt:

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

Hur du får ORENCIA

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

Hur ofta får du ORENCIA

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

Om du använt för stor mängd av ORENCIA

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

Om du har glömt att använda ORENCIA

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

Om du slutar att använda ORENCIA

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

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

4. EVENTUELLA BIVERKNINGAR

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

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

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

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

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

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

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

Mycket vanliga biverkningar (minst 1 av 10 patienter): huvudvärk.

Vanliga biverkningar (minst 1 av 100 och färre än 1 av 10 patienter): Infektioner i näsa, hals och lungor, urinvägsinfektion, smärtsamma hudblåsor (herpes), rinit, yrsel, högt blodtryck, ansiktsrodnad, hosta, illamående, diarré, magbesvär, buksmärta, utslag, trötthet, svaghetskänsla och avvikande leverfunktionstester.

Mindre vanliga biverkningar (minst 1 av 1 000 och färre än 1 av 100 patienter): tandinfektion, infekterat hudsår, nagelsvampsinfektion, hudcancer, lågt antal blodplättar, lågt antal blodkroppar, allergiska reaktioner, ångest, domningar, nässelfeber, ögoninflammation, torra ögon, synnedbättring, hjärtklappning, hög hjärtfrekvens, låg hjärtfrekvens, lågt blodtryck, blodvallningar, munsår, ökad benägenhet för blåmärken, håravfall, torr hud, ledvärk, smärta i armar och ben, influensaliknande sjukdom, viktökning, infusionsrelaterade reaktioner, depression, utebliven menstruation, migrän, njurinfektion, psoriasis, andningssvårigheter och strammingskänsla över halsen.

Sällsynta biverkningar (minst 1 av 10 000 och färre än 1 av 1 000 patienter): blodinfektion.

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

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

5. HUR ORENCIA SKA FÖRVARAS

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

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

Förvaras i kylskåp (2°C - 8°C).

Förvaras i originalförpackning. Ljuskänsligt.

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

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

6. ÖVRIGA UPPLYSNINGAR

Vad ORENCIA innehåller

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

ORENCIAS utseende och förpackningsstorlekar

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

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

Det är möjligt att vissa förpackningsstorlekar inte marknadsförs.

Innehavare av godkännande för försäljning och tillverkare

Innehavare av godkännande för försäljning:

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

Tillverkare:

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

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

Belgique/België/Belgien

BRISTOL-MYERS SQUIBB BELGIUM S.A./N.V.
Tél/Tel: + 32 2 352 74 60

Luxembourg/Luxemburg

BRISTOL-MYERS SQUIBB BELGIUM S.A./N.V.
Tél/Tel: + 32 2 352 74 60

България

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

Magyarország

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

Česká republika

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

Malta

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

Danmark

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

Nederland

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

Deutschland

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

Norge

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

Eesti

BRISTOL-MYERS SQUIBB
GYÓGYSZERKERESKEDELMI KFT.
Tel: + 372 640 1301

Österreich

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

Ελλάδα

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

Polska

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

España

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

Portugal

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

France

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

România

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

Ireland

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

Slovenija

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

Ísland

VISTOR HF
Sími: + 354 535 7000

Slovenská republika

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

Italia

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

Suomi/Finland

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

Κύπρος

AKHΣ ΠΑΝΑΓΙΩΤΟΥ & ΥΙΟΣ Ε.Π.Ε.
Τηλ: + 357 22 677038

Sverige

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

Latvija

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

United Kingdom

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

Lietuva

BRISTOL-MYERS SQUIBB
GYÓGYSZERKERESKEDELMI KFT.
Tel: + 370 5 2790 762

Denna bipacksedel godkändes senast den

Information om detta läkemedel finns tillgänglig på EMEAs hemsida <http://www.emea.europa.eu/>

Följande uppgifter är endast avsedda för hälso- och sjukvårdspersonal:

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

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

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

Beredning av infusionsvätska: omedelbart efter beredning, spädes produkten till 100 ml med natriumklorid injektionsvätska 9 mg/ml (0,9%). Avlägsna från en 100 ml infusionspåse eller infusionsflaska natriumklorid injektionsvätska (0,9%) motsvarande volymen för de beredda ORENCIA-injektionsflaskorna (för 2 injektionsflaskor avlägsna 20 ml, för 3 injektionsflaskor 30 ml, för 4 injektionsflaskor 40 ml). Tillför långsamt den beredda ORENCIA-lösningen från varje injektionsflaska till infusionspåsen eller infusionsflaskan med hjälp av samma **silikonfria spruta för engångsbruk som bifogas varje injektionsflaska**. Blanda försiktigt. Koncentrationen i den fullständigt spädda ORENCIA-lösningen i infusionspåsen eller infusionsflaskan kommer att vara cirka 5, 7,5 eller 10 mg abatacept per ml lösning beroende på om 2, 3 eller 4 injektionsflaskor abatacept används.

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

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

Oanvänd produkt eller avfall ska kasseras i enlighet med lokala föreskrifter.