

BIJLAGE I
SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

ORENCIA 250 mg poeder voor concentraat voor oplossing voor infusie.

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke injectieflacon bevat 250 mg abatacept.

Elke ml bevat na bereiding van het concentraat 25 mg abatacept.

Abatacept is een fusie-eiwit verkregen door recombinant DNA technologie uit ovariumcellen van Chinese hamsters.

Hulpstof met bekend effect: natrium 0,375 mmol (8,625 mg) per injectieflacon

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Poeder voor concentraat voor oplossing voor infusie.

Wit tot gebroken-wit poeder als hele of gefragmenteerde koek.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Reumatoïde artritis

ORENCIA in combinatie met methotrexaat is geïndiceerd voor:

- de behandeling van matig-ernstige tot ernstige reumatoïde artritis (RA) bij volwassen patiënten met onvoldoende respons op eerdere therapie met één of meer Disease-Modifying Anti-Rheumatic Drugs (DMARD's) inclusief methotrexaat (MTX) of een tumornecrosefactor (TNF)-alfa-remmer.
- de behandeling van hoog actieve en progressieve ziekte bij volwassen patiënten met reumatoïde artritis die niet eerder behandeld zijn met methotrexaat.

Een reductie in de progressie van gewrichtsschade en verbetering van fysieke functies zijn aangetoond tijdens gecombineerd gebruik van abatacept en methotrexaat.

Artritis psoriatica

ORENCIA, alleen of in combinatie met methotrexaat (MTX), is geïndiceerd voor de behandeling van actieve artritis psoriatica (PsA) bij volwassen patiënten wanneer de respons op eerdere DMARD-behandeling inclusief MTX onvoldoende was en voor wie extra systemische therapie voor psoriatische huidletsels niet vereist is.

Polyarticulaire juveniele idiopathische artritis

ORENCIA in combinatie met methotrexaat is geïndiceerd voor de behandeling van matige tot ernstige actieve polyarticulaire juveniele idiopathische artritis (JIA) bij jonge patiënten van 6 jaar en ouder met een ontoereikende respons op andere DMARD's inclusief ten minste één TNF-remmer.

4.2 Dosering en wijze van toediening

Behandeling dient te worden begonnen en onder toezicht plaats te vinden van artsen gespecialiseerd in de diagnosticering en behandeling van reumatoïde artritis of JIA.

Indien er geen respons op abatacept is binnen een behandelduur van 6 maanden, dient voortzetting van de therapie heroverwogen te worden (zie rubriek 5.1).

Dosering

Reumatoïde artritis

Volwassenen

Toedienen als intraveneuze infusie gedurende 30 minuten zoals aangegeven in Tabel 1. Na de initiële dosering dient ORENCIA wederom toegediend te worden na 2 en 4 weken en daarna elke 4 weken.

Lichaamsgewicht van de patiënt	Dosering	Aantal injectieflacons^b
< 60 kg	500 mg	2
≥ 60 kg tot ≤ 100 kg	750 mg	3
> 100 kg	1.000 mg	4

^a Bij benadering 10 mg/kg.

^b Elke injectieflacon levert 250 mg abatacept voor toediening.

Geen doseringscorrectie is nodig bij gelijktijdig gebruik van andere DMARD's, corticosteroiden, salicylaten, Non Steroïdal Anti-Inflammatory Drugs (NSAIDs) of pijnstillers.

Artritis psoriatica

Volwassenen

Toedienen als intraveneuze infusie gedurende 30 minuten zoals aangegeven in Tabel 1. Na de initiële dosering dient ORENCIA wederom toegediend te worden na 2 en 4 weken en daarna elke 4 weken.

Juvenile Idiopathische Artritis

Pediatrische patiënten

De aanbevolen dosering ORENCIA voor patiënten met juvenile idiopathische artritis tussen 6 en 17 jaar met een lichaamsgewicht tot 75 kg is 10 mg/kg, berekend op basis van het lichaamsgewicht van de patiënt bij elke toediening. Pediatriche patiënten met een gewicht van 75 kg of meer dienen de volwassen dosering ORENCIA te krijgen, waarbij de maximumdosering van 1000 mg niet overschreden mag worden. Na de initiële dosering dient ORENCIA wederom toegediend te worden na 2 en 4 weken en daarna elke 4 weken.

De veiligheid en werkzaamheid van ORENCIA bij kinderen jonger dan 6 jaar zijn niet onderzocht en daarom wordt ORENCIA afgeraden voor kinderen jonger dan 6 jaar.

Speciale patiëntengroepen

Oudere patiënten

Een doseringsaanpassing is niet nodig (zie rubriek 4.4).

Nier- en leverfunctiestoornissen

ORENCIA is niet onderzocht in deze patiëntenpopulatie. Er kunnen geen doseringsadviezen worden gegeven.

Wijze van toediening

De gehele, volledig verdunde ORENCIA-oplossing moet toegediend worden binnen een periode van 30 minuten via een infuusset en een steriel, niet-pyrogeen, laag-eiwitbinded filter (porie-diameter 0,2 tot 1,2 µm). Voor instructies over bereiding van het geneesmiddel voorafgaand aan toediening, zie rubriek 6.6.

4.3 Contra-indicaties

Overgevoeligheid voor het werkzame bestanddeel of voor één van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.

Ernstige en onbeheersbare infecties zoals sepsis en opportunistische infecties (zie rubriek 4.4).

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Combinatie met TNF-remmers

Er is beperkte ervaring met het gebruik van abatacept in combinatie met TNF-remmers (zie rubriek 5.1). In placebogecontroleerde klinische onderzoeken, waarin de combinatie van TNF-remmers en placebo is vergeleken met de combinatie van TNF-remmers en abatacept, ondervonden de patiënten die werden behandeld met de combinatie van TNF-remmers en abatacept een verhoging van het totale aantal infecties en ernstige infecties (zie rubriek 4.5). Abatacept wordt niet aangeraden voor gebruik in combinatie met TNF-remmers.

Bij de overstap van behandeling met TNF-remmers naar ORENCIA dienen patiënten te worden gecontroleerd op tekenen van infectie (zie rubriek 5.1 onderzoek VII).

Allergische reacties

Allergische reacties zijn niet vaak gemeld bij het gebruik van abatacept tijdens klinische onderzoeken, waarbij patiënten geen voorbehandeling nodig hadden om allergische reacties te voorkomen (zie rubriek 4.8). Anafylactische of anafylactoïde reacties kunnen optreden na de eerste infusie en kunnen levensbedreigend zijn. In postmarketingervaring is een geval van fatale anafylaxie na de eerste infusie van ORENCIA gemeld. Indien een ernstige allergische of anafylactische reactie optreedt, dient het gebruik van ORENCIA intraveneus of subcutaan onmiddellijk te worden gestaakt en dient een passende behandeling te worden ingesteld, en het gebruik van ORENCIA dient permanent te worden gestaakt.

Effecten op het immuunsysteem

Geneesmiddelen die het immuunsysteem beïnvloeden, waaronder ORENCIA, beïnvloeden mogelijk het afweersysteem tegen infecties en maligniteiten en de respons op vaccinaties.

Gelijktijdig gebruik van ORENCIA en biologische immunosuppressieve of immunomodulerende middelen kunnen het effect van abatacept op het immuunsysteem versterken (zie rubriek 4.5).

Infecties

Ernstige infecties, waaronder sepsis en longontsteking, zijn gemeld bij het gebruik van abatacept (zie rubriek 4.8). Sommige van deze infecties hadden een fatale afloop. Veel van deze ernstige infecties traden op bij patiënten die tegelijkertijd behandeld werden met immunosuppressiva, hetgeen hen naast de onderliggende aandoening vatbaarder kon maken voor infecties. Behandeling met ORENCIA dient niet te worden gestart bij patiënten met actieve infecties voordat deze onder controle zijn. Artsen dienen voorzichtigheid te betrachten bij het gebruik van ORENCIA bij patiënten met een voorgeschiedenis van recidiverende infecties of onderliggende aandoeningen die hen vatbaar kunnen maken voor infecties. Patiënten die een nieuwe infectie ontwikkelen tijdens de behandeling met ORENCIA dienen nauwlettend in de gaten te worden gehouden. Toediening van ORENCIA dient te worden gestopt indien een patiënt een ernstige infectie krijgt.

Toename van tuberculose werd niet waargenomen in de placebogecontroleerde hoofdonderzoeken; echter, alle ORENCIA-patiënten werden gecontroleerd op tuberculose. De veiligheid van ORENCIA bij patiënten met latente tuberculose is onbekend. Er zijn meldingen geweest van tuberculose bij patiënten die ORENCIA kregen (zie rubriek 4.8). Patiënten dienen te worden gecontroleerd op latente tuberculose voorafgaand aan behandeling met ORENCIA. De beschikbare medische richtlijnen dienen tevens in acht te worden genomen.

Antireumatische therapie is in verband gebracht met hepatitis B-activatie. Daarom dient er te worden gecontroleerd op virale hepatitis volgens de gepubliceerde richtlijnen voordat de therapie met ORENCIA wordt gestart.

Immunosuppressieve therapie, zoals ORENCIA, kan gepaard gaan met progressieve multifocale leukencefalopathie (PML). Als er tijdens het gebruik van ORENCIA neurologische symptomen optreden die duiden op PML, dient de ORENCIA-behandeling onmiddellijk te worden gestaakt en dienen de daarvoor bestemde diagnostische maatregelen te worden genomen.

Maligniteiten

In de placebogecontroleerde klinische onderzoeken waren de frequenties van maligniteiten bij met abatacept en placebo behandelde patiënten respectievelijk 1,2% en 0,9% (zie rubriek 4.8). Patiënten met bekende maligniteiten waren in deze onderzoeken niet opgenomen. In carcinogeniteitsonderzoeken bij muizen werd een toename in lymfomen en mammatumoren waargenomen. De klinische significantie van deze waarneming is onbekend (zie rubriek 5.3). De mogelijke rol van abatacept bij de ontwikkeling van maligniteiten, waaronder lymfomen, bij mensen is onbekend. Er zijn meldingen geweest van niet-melanome huidkankers bij patiënten die ORENCIA kregen (zie rubriek 4.8). Regelmatige controle van de huid is aangeraden voor alle patiënten, in het bijzonder voor diegenen met risicofactoren voor huidkanker.

Vaccinaties

Patiënten die behandeld worden met ORENCIA kunnen gelijktijdig vaccinaties toegediend krijgen, maar geen levende vaccins. Levende vaccins dienen niet gelijktijdig te worden gegeven met abatacept of binnen 3 maanden na staken van de therapie. Geneesmiddelen die het immuunsysteem beïnvloeden, waaronder ORENCIA, kunnen de werkzaamheid van sommige immunisaties verlagen (zie rubriek 4.5).

Het wordt aangeraden om voordat de behandeling met ORENCIA wordt gestart patiënten met juveniele idiopathische artritis vaccins die zij nog niet hebben gekregen maar die wel door de huidige vaccinatierichtlijnen worden voorgeschreven alsnog toe te dienen (zie rubriek 4.5).

Oudere patiënten

In totaal kregen 404 patiënten van 65 jaar of ouder, inclusief 67 patiënten van 75 jaar en ouder, abatacept in placebogecontroleerde klinische onderzoeken. Vergelijkbare werkzaamheid werd waargenomen bij deze patiënten en bij jongere patiënten. De frequenties van ernstige infecties en maligniteiten ten opzichte van placebo bij met abatacept behandelde patiënten ouder dan 65 waren hoger dan bij degenen onder 65 jaar. Vanwege de over het algemeen hogere incidentie van infecties en maligniteiten bij ouderen is voorzichtigheid geboden bij de behandeling van oudere patiënten (zie rubriek 4.8)

Auto-immuunprocessen

Theoretisch bestaat de kans dat behandeling met abatacept auto-immuunprocessen kan verhogen bij volwassenen en kinderen, bijvoorbeeld verslechtering van multiple sclerose. In placebogecontroleerde klinische onderzoeken leidde abatacept niet tot een verhoogde aanmaak van antilichamen, waaronder antinucleaire en anti-dsDNA antilichamen ten opzichte van placebo (zie rubrieken 4.8 en 5.3)

Bloedglucose bepalingen

Parenterale geneesmiddelen die maltose bevatten kunnen de bloedglucose bepalingen verstoren die gedaan worden met teststrips die glucose dehydrogenase pyrroloquinolinequinone (GDH-PQQ) bevatten. Bloedglucose meetsystemen gebaseerd op GDH-PQQ kunnen reageren met de in ORENCIA aanwezige maltose met als gevolg een vals verhoogde meting van de bloedglucose waarden op de dag van infusie. Bij de behandeling met ORENCIA dienen patiënten, waarbij de bloedglucosewaarden bepaald dient te worden, geadviseerd te worden andere bepalingsmethodes te kiezen die niet reageren met maltose zoals testmethoden die gebaseerd zijn op glucose dehydrogenase nicotine adenine dinucleotide (GDH-NAD), glucose oxidase of glucose hexokinase.

Patiënten met een natriumarm dieet

Dit geneesmiddel bevat 1,5 mmol (of 34,5 mg) natrium per maximale dosering van 4 injectieflacons (0,375 mmol of 8,625 mg natrium per injectieflacon). Bij de behandeling van patiënten met een natriumarm dieet dient hier rekening mee gehouden te worden.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

De combinatie met TNF-remmers

Er is beperkte ervaring met het gebruik van abatacept in combinatie met TNF-remmers (zie rubriek 5.1). Hoewel TNF-remmers de klaring van abatacept niet beïnvloedden, was in placebogecontroleerde klinische onderzoeken de frequentie van infecties en ernstige infecties bij patiënten die gelijktijdig behandeld werden met abatacept en een TNF-remmer hoger dan bij patiënten die alleen behandeld werden met TNF-remmers. Daarom wordt gelijktijdig gebruik van ORENCIA en een TNF-remmer niet aanbevolen.

De combinatie met andere geneesmiddelen

Farmacokinetische onderzoeken in de populaties toonde geen effecten aan van methotrexaat, NSAID's en corticosteroïden op de klaring van abatacept (zie rubriek 5.2).

Er werden geen grote veiligheidsrisico's geïdentificeerd bij het gebruik van abatacept in combinatie met sulfasalazine, hydroxychloroquine of leflunomide.

De combinatie met andere geneesmiddelen die het immuunsysteem beïnvloeden en met vaccins

Gelijktijdige toediening van ORENCIA met biologische immunosuppressiva of immunomodulerende middelen kan het effect van abatacept op het immuunsysteem versterken. Er is onvoldoende bewijs om de veiligheid en werkzaamheid van ORENCIA in combinatie met anakinra of rituximab te beoordelen (zie rubriek 4.4).

Vaccins

Levende vaccins mogen niet gelijktijdig of binnen 3 maanden na beëindiging van de behandeling met abatacept gegeven worden. Er zijn geen gegevens beschikbaar over secundaire infectieoverdracht van personen die levende vaccins krijgen op patiënten die ORENCIA krijgen. Geneesmiddelen die invloed hebben op het immuunsysteem, waaronder ORENCIA, kunnen de werkzaamheid van sommige immunisaties verlagen (zie rubrieken 4.4 en 4.6).

Verkennde studies om het effect van abatacept op de antilichaamrespons bij vaccinatie van gezonde proefpersonen evenals de antilichaamrespons bij griep- en pneumokokkenvaccinatie van RA-patiënten te beoordelen suggereren dat abatacept de werkzaamheid van de immuunrespons kan verminderen, maar het vermogen om een klinisch significante of positieve immuunreactie te ontwikkelen werd niet significant afgeremd.

Abatacept werd geëvalueerd in een open-label studie bij RA-patiënten die het 23-valent pneumokokkenvaccin toegediend kregen. Na pneumokokkenvaccinatie, waren 62 van de 112 met abatacept behandelde patiënten in staat om een adequate immuunrespons van ten minste een 2-voudige toename in de antistoftiters tegen het pneumokokkenpolysaccharidevaccin te ontwikkelen.

Abatacept werd ook geëvalueerd in een open-label studie bij RA-patiënten die het trivalente virusvaccin tegen seizoensgriep toegediend kregen. Na griepvaccinatie, waren 73 van de 119 met abatacept behandelde patiënten die geen beschermende hoeveelheid antistof hadden bij aanvang, in staat om een adequate immuunrespons van ten minste een 4-voudige toename van de antistoftiters tegen het trivalente griepvaccin te ontwikkelen.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap en vrouwen die zwanger kunnen worden

Er is onvoldoende informatie over het gebruik van abatacept bij zwangere vrouwen. In preklinische embryo-foetale ontwikkelingsonderzoeken werden er geen ongewenste effecten waargenomen bij een tot 29 maal de humane dosis van 10 mg/kg gebaseerd op de AUC. In een pre- en postnataal ontwikkelingsonderzoek bij ratten werden beperkte veranderingen in de immuunfunctie waargenomen bij een dosis 11 maal hoger dan de humane dosis van 10 mg/kg gebaseerd op de AUC (zie rubriek 5.3). ORENCIA dient niet gebruikt te worden bij zwangere vrouwen tenzij strikt noodzakelijk. Vruchtbare vrouwen dienen passende anticonceptie maatregelen te nemen gedurende de behandeling met ORENCIA tot en met 14 weken na toediening van de laatste dosis abatacept.

Abatacept kan de placenta passeren en terechtkomen in het bloedserum van kinderen geboren uit vrouwen die zijn behandeld met abatacept tijdens de zwangerschap. Als gevolg hiervan kunnen deze kinderen een verhoogd risico op infecties lopen. De veiligheid van het toedienen van levende vaccins aan kinderen die *in utero* zijn blootgesteld aan abatacept is onbekend. Het toedienen van levende vaccins aan kinderen die *in utero* zijn blootgesteld aan abatacept wordt niet aanbevolen gedurende 14 weken na de laatste toediening van abatacept aan de moeder tijdens de zwangerschap.

Borstvoeding

Het is aangetoond dat abatacept overgaat in de moedermelk bij ratten. Het is echter onbekend of abatacept overgaat in de moedermelk bij de mens. Vrouwen dienen daarom geen borstvoeding te geven tijdens de behandeling met ORENCIA tot en met 14 weken na toediening van de laatste toediening van abatacept.

Vruchtbaarheid

Formeel onderzoek naar mogelijke effecten van abatacept op de vruchtbaarheid is niet uitgevoerd. Bij ratten gaf abatacept geen ongewenste effecten op de vruchtbaarheid, noch bij mannelijke noch bij vrouwelijke dieren (zie rubriek 5.3).

4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen

Op basis van het werkingsmechanisme, wordt verwacht dat abatacept geen of een verwaarloosbare invloed heeft op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen. Duizeligheid en verminderde gezichtsscherpte zijn echter gemeld als respectievelijk vaak voorkomende en soms voorkomende bijwerking bij patiënten die met ORENCIA worden behandeld. Autorijden en het gebruik van machines moet daarom worden vermeden als een patiënt dergelijke symptomen ervaart.

4.8 Bijwerkingen

Bijwerkingen bij volwassenen

Samenvatting van het veiligheidsprofiel bij reumatoïde artritis

Abatacept is onderzocht bij patiënten met actieve reumatoïde artritis in placebogecontroleerde klinische onderzoeken (2.653 patiënten met abatacept, 1.485 met placebo). In placebogecontroleerde klinische onderzoeken met abatacept werden bijwerkingen gemeld bij 49,4% van de met abatacept behandelde patiënten en 45,8% in de placebogroep. De frequentst gemelde bijwerkingen ($\geq 5\%$) bij de met abatacept behandelde patiënten waren hoofdpijn, misselijkheid en bovenste luchtweginfecties (inclusief sinusitis). Het deel van de patiënten dat stopte met de behandeling in verband met bijwerkingen was 3,0% voor de met abatacept behandelde patiënten en 2,0% voor de placebogroep.

Lijst van bijwerkingen in tabelvorm

In Tabel 2 zijn de bijwerkingen, waargenomen in klinische studies en postmarketingervaring, weergegeven per systeem/orgaanklasse en frequentie waarbij de volgende categorieën zijn gebruikt: zeer vaak ($\geq 1/10$), vaak ($\geq 1/100$, $< 1/10$), soms ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$), zelden ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$), zeer zelden ($< 1/10.000$). Binnen iedere frequentiegroep worden bijwerkingen gerangschikt naar afnemende ernst.

Tabel 2:**Bijwerkingen**

Infecties en parasitaire aandoeningen	Zeer Vaak	Bovenste luchtweginfectie (waaronder tracheïtis, nasopharyngitis en sinusitis)
	Vaak	Infectie van de onderste luchtwegen (waaronder bronchitis), urineweginfectie, herpes infecties (waaronder herpes simplex, orale herpes en herpes zoster), pneumonie, influenza
	Soms	Tandinfectie, onychomycose, sepsis, skeletspierstelselinfecties, huidabces, pyelonefritis, rhinitis, oorinfectie
	Zelden	Tuberculose, bacteriëmie, gastro-intestinale infectie, bekkenontstekingsziekte
Neoplasmata, benigne, maligne en niet-gespecificeerd (inclusief cysten en poliepen)	Soms	Basaalcelcarcinoom, huidpapilloom
	Zelden	Lymfoom, maligne longneoplasma, plaveiselcelcarcinoom
Bloed- en lymfestelselaandoeningen	Soms	Trombocytopenie, leukopenie
Immuunsysteemaandoeningen	Soms	Overgevoeligheid
Psychische stoornissen	Soms	Depressie, angst, slaapstoornis (inclusief slapeloosheid)
Zenuwstelselaandoeningen	Vaak	Hoofdpijn, duizeligheid
	Soms	Migraine, paresthesieën
Oogaandoeningen	Soms	Conjunctivitis, droge ogen, verminderde gezichtsscherpte
Evenwichtsorgaan- en ooraandoeningen	Soms	Duizeligheid
Hartaandoeningen	Soms	Palpataties, tachycardie, bradycardie
Bloedvataandoeningen	Vaak	Hypertensie, verhoogde bloeddruk
	Soms	Hypotensie, opvliegers, blozen, vasculitis, verlaagde bloeddruk

Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen	Vaak Soms	Hoest Exacerbatie chronische aspecifieke respiratoire aandoening, bronchospasme, piepen, dyspneu, keelbeklemming
Maagdarmsstelselaandoeningen	Vaak Soms	Buikpijn, diarree, misselijkheid, dyspepsie, mondulceratie, afteuze stomatitis, braken Gastritis
Lever- en galaandoeningen	Vaak	Leverfunctietest abnormaal (waaronder verhoogde transaminases)
Huid- en onderhuidaandoeningen	Vaak Soms	Uitslag (inclusief dermatitis) Verhoogde kans op bloeduitstortingen, droge huid, alopecia, pruritus, urticaria, psoriasis, acne, erytheem, hyperhidrose
Skeletspierstelsel- en bindweefsel-aandoeningen	Soms	Artralgie, pijn in de extremiteiten
Voortplantingsstelsel- en borstaandoeningen	Soms	Amenorroe, menorrhagie
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen	Vaak Soms	Vermoeidheid, asthenie Influenza-achtige symptomen, gewichtstoename

Beschrijving van geselecteerde bijwerkingen

Infecties

In placebogecontroleerde klinische onderzoeken zijn infecties gemeld die mogelijk gerelateerd waren aan de behandeling bij 22,7% van de met abatacept behandelde patiënten en 20,5% bij de placebogroep.

Ernstige infecties die mogelijk gerelateerd waren aan de behandeling werden gemeld bij 1,5% van de met abatacept behandelde patiënten; dit was 1,1% bij de placebogroep. Het type ernstige infecties was vergelijkbaar tussen de abatacept- en placebobehandelgroepen (zie rubriek 4.4).

In de dubbelblinde onderzoeken was de incidentie (95% BI) van ernstige infecties 3,0 (2,3, 3,8) per 100 patiëntjaren bij met abatacept behandelde patiënten en 2,3 (1,5, 3,3) per 100 patiëntjaren bij met placebo behandelde patiënten.

In de cumulatieve periode in de klinische onderzoeken bij 7.044 patiënten behandeld met abatacept gedurende 20.510 patiëntjaren bedroeg de incidentie van ernstige infecties 2,4 per 100 patiëntjaren en de geannualiseerde incidentie bleef stabiel.

Maligniteiten

In placebogecontroleerde klinische onderzoeken werden maligniteiten gemeld bij 1,2% (31/2.653) van de met abatacept behandelde patiënten en bij 0,9% (14/1.485) van de met placebo behandelde patiënten. De incidentie van maligniteiten was 1,3 (0,9, 1,9) per 100 patiëntjaren bij met abatacept behandelde patiënten en 1,1 (0,6, 1,9) per 100 patiëntjaren bij met placebo behandelde patiënten.

In de cumulatieve periode bij 7.044 met abatacept behandelde patiënten gedurende 21.011 patiëntjaren (waarvan meer dan 1.000 langer dan 5 jaar behandeld waren met abatacept), was de incidentie van maligniteiten 1,2 (1,1, 1,4) per 100 patiëntjaren en de geannualiseerde incidenties bleven stabiel.

De meest voorkomende vorm van maligniteiten in de placebogecontroleerde klinische onderzoeken was niet-melanome huidkanker; 0,6 (0,3, 1,0) per 100 patiëntjaren bij de met abatacept behandelde patiënten en 0,4 (0,1, 0,9) per 100 patiëntjaren bij de met placebo behandelde patiënten en 0,5 (0,4, 0,6) per 100 patiëntjaren in de cumulatieve periode.

De meest voorkomende vorm van orgaantumoren, in de placebogecontroleerde klinische onderzoeken was longkanker; 0,17 (0,05, 0,43) per 100 patiëntjaren bij de met abatacept behandelde patiënten, 0 voor met placebo behandelde patiënten en 0,12 (0,08, 0,17) per 100 patiëntjaren in de cumulatieve periode. De meest voorkomende hematologische maligniteiten waren lymfomen; 0,04 (0, 0,24) per 100 patiëntjaren bij met abatacept behandelde patiënten, 0 bij met placebo behandelde patiënten en 0,06 (0,03, 0,1) per 100 patiëntjaren in de cumulatieve periode.

Infuusgerelateerde reacties

Acute infuusgerelateerde bijwerkingen (ADRs die optreden binnen 1 uur na start van het infuus) in zeven gepoolde intraveneuze onderzoeken (voor onderzoek II, III, IV en V zie rubriek 5.1) kwamen vaker voor in de met abatacept behandelde groep patiënten ten opzichte van de placebogroep (5,2% voor abatacept, 3,7% voor de placebogroep). De meest voorkomende reactie met abatacept (1-2%) was duizeligheid.

Acute infusie gerelateerde bijwerkingen gemeld in > 0,1% en ≤ 1% van de patiënten die behandeld waren met abatacept waren cardiopulmonale symptomen zoals hypotensie, bloeddrukverlaging, tachycardie, bronchospasme en dyspnoe; andere symptomen waren spierpijn, misselijkheid, erytheem, blozen, urticaria, overgevoeligheid, pruritus, keelbeklemming, pijn op de borst, rillingen, infusieplaats extravasatie, infusieplaatspijn, infusieplaatszwellings, infusiegerelateerde reactie en uitslag. De meeste van deze reacties waren mild tot matig-ernstig.

Het voorkomen van anafylaxie bleef zeldzaam tijdens de dubbelblinde- en cumulatieve periode. Overgevoeligheidsreacties waren soms gerapporteerd. Andere reacties potentieel geassocieerd met overgevoeligheid voor het geneesmiddel, zoals hypotensie, urticaria en dyspnoe traden binnen 24 uur na infusie van ORENCIA soms op.

Staken van het gebruik als gevolg van een acute infusie gerelateerde bijwerking kwam voor in 0,3% van de patiënten behandeld met abatacept en in 0,1% van de placebogroep.

Bijwerkingen bij patiënten met chronic obstructive pulmonary disease (COPD)

In onderzoek IV werden 37 patiënten met COPD behandeld met abatacept en 17 met placebo. De COPD-patiënten behandeld met abatacept hadden vaker bijwerkingen dan de placebogroep (respectievelijk 51,4% vs. 47,1%). Respiratoire aandoeningen kwamen vaker voor bij de met abatacept behandelde patiënten dan in de placebogroep (respectievelijk 10,8% vs. 5,9%); deze aandoeningen betroffen onder meer exacerbaties van de COPD-klachten en dyspneu. Vergeleken met COPD-patiënten in de placebogroep ontwikkelde een hoger percentage met abatacept behandelde COPD-patiënten ernstige bijwerkingen (5,4% vs. 0%) waaronder COPD-exacerbaties (1 van de 37 patiënten [2,7%]) en bronchitis (1 van de 37 patiënten [2,7%]).

Auto-immuunprocessen

Therapie met abatacept leidde niet tot een toename van de aanmaak van autoantilichamen waaronder antinucleaire en anti-dsDNA-antilichamen vergeleken met de placebogroep.

De incidentie van auto-immuunziekten was bij met abatacept behandelde patiënten gedurende de dubbelblinde periode 8,8 (7,6, 10,1) per 100 patiëntjaren aan blootstelling en 9,6 (7,9, 11,5) per 100 patiëntjaren aan blootstelling bij met placebo behandelde patiënten. De incidentie in de cumulatieve periode bij met abatacept behandelde patiënten was 3,8 per 100 patiëntjaren. De meest

gemelde auto-immuungerelateerde aandoeningen, naast de onderzochte indicatie tijdens de cumulatieve periode waren psoriasis, nodulus rheumaticus en het syndroom van Sjögren.

Immunogeniciteit

De hoeveelheid antilichamen gericht tegen het abataceptmolecuul werden gemeten met ELISA assays bij 3.985 patiënten met reumatoïde artritis die tot 8 jaar lang behandeld waren met abatacept. 187 van de 3.877 (4,8%) patiënten ontwikkelden anti-abataceptantilichamen tijdens de behandeling. Bij controle op anti-abataceptantilichamen na beëindiging van abataceptbehandeling (> 42 dagen na de laatste dosering) waren 103 van de 1.888 (5,5%) patiënten seropositief.

Monsters met vastgestelde bindingsactiviteit aan CTLA-4 werden onderzocht op aanwezigheid van neutraliserende antilichamen. Bij 22 van 48 evalueerbare patiënten was sprake van significante neutraliserende activiteit. De potentiële klinische relevantie van de vorming van neutraliserende antilichamen is niet bekend.

Over het geheel gezien was er geen duidelijke correlatie tussen de ontwikkeling van antilichamen en klinische respons of bijwerkingen. Het aantal patiënten dat antilichamen vormt, is echter te beperkt om een definitieve uitspraak te doen. Omdat immunogeniciteitanalyses productspecifiek zijn, kunnen cijfers voor antilichamen niet vergeleken worden met die van andere producten.

Veiligheidsinformatie gerelateerd aan de farmacologische klasse

Abatacept is de eerste selectieve co-stimulatiemodulator. Informatie over de relatieve veiligheid in een klinisch onderzoek ten opzichte van infliximab is samengevat in rubriek 5.1

Samenvatting van het veiligheidsprofiel bij artritis psoriatica

Abatacept is onderzocht bij patiënten met actieve artritis psoriatica in twee placebogecontroleerde klinische onderzoeken (341 patiënten met abatacept, 253 patiënten met placebo) (zie rubriek 5.1). Gedurende de 24-weekse placebogecontroleerde periode in de grotere PsA-II studie was het percentage patiënten met bijwerkingen vergelijkbaar tussen de abatacept- en placebobehandelgroepen (respectievelijk 15,5% en 11,4%). Er waren geen bijwerkingen die $\geq 2\%$ voorkwamen in een van de behandelingsgroepen tijdens de 24-weekse placebogecontroleerde periode. Het algehele veiligheidsprofiel was vergelijkbaar tussen studies PsA I en PsA II en in overeenstemming met het veiligheidsprofiel bij reumatoïde artritis (tabel 2).

Bijwerkingen bij pediatrische patiënten met polyarticulaire idiopathische artritis

ORENCIA is onderzocht bij 190 pediatrische patiënten tussen 6 en 17 jaar, met polyarticulair JIA (zie rubriek 5.1). De aard van de bijwerkingen die voorkwamen gedurende de 4 maanden durende lead-in open-label periode van het onderzoek was vergelijkbaar in type en frequentie met die waargenomen bij volwassenen (Tabel 2), met de volgende uitzonderingen:

Vaak: infectie van de bovenste luchtwegen (waaronder sinusitis, nasofaryngitis en rhinitis), otitis (media en externa), hematurie, pyrexie.

Beschrijving van de geselecteerde bijwerkingen

Infecties

De infectietypen waren in overeenstemming met die die normaliter worden waargenomen bij poliklinische pediatrische patiënten. De infecties waren van voorbijgaande aard en zonder gevolgen. Een ernstige infectie (varicella) werd gemeld tijdens de initiële 4 maanden behandeling met ORENCIA.

Infusiegerelateerde reacties

Van de 190 patiënten met JIA die behandeld waren met ORENCIA is één patiënt (0,5%) tijdens het onderzoek gestopt vanwege niet-achtereenvolgende infusiereacties bestaande uit bronchospasmen en urticaria. Tijdens de perioden A, B en C traden acute infusiegerelateerde bijwerkingen op met

respectievelijk de frequenties 4%, 2% en 4%; deze waren in overeenstemming met de reactietypen gemeld bij volwassenen.

Immunogeniciteit

Antilichamen tegen het gehele abataceptmolecuul of tegen het CTLA-4 deel van abatacept zijn bepaald met behulp van ELISA-assays bij patiënten met polyarticulaire JIA na herhaalde behandeling met ORENCIA. De mate van seropositiviteit bij patiënten gedurende de behandeling met abatacept was 0,5% (1/189) in periode A; 13,0% (7/54) in periode B; en 12,8% (19/148) in periode C. Voor patiënten in periode B die gerandomiseerd waren aan placebo (en daarom ook onttrokken aan therapie tot 6 maanden) was de seropositiviteit 40,7% (22/54). Anti-abatacept antilichamen waren over het algemeen tijdelijk en hadden een lage titer. De afwezigheid van gelijktijdig toegediend methotrexaat (MTX) bleek niet te zijn gerelateerd aan een hogere mate van seropositiviteit in de placebo-ontvangers in periode B. Er was geen verband tussen de aanwezigheid van antilichamen en bijwerkingen, infusiereacties of veranderingen in werkzaamheid of in de abataceptconcentraties in het serum. Geen van de 54 patiënten die waren onttrokken aan ORENCIA gedurende de dubbelblinde periode tot 6 maanden had last van infusiereacties bij het opnieuw toedienen van ORENCIA.

Open-label extensieperiode

Bij voortgezette behandeling tijdens de open-label extensieperiode waren de bijwerkingen vergelijkbaar met de typen gezien bij volwassen patiënten. Eén patiënt werd gediagnosticeerd met multiple-sclerose gedurende periode C (open-label extensieperiode).

Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via het nationale meldsysteem zoals vermeld in aanhangsel V.

4.9 Overdosering

Doseringen tot 50 mg/kg zijn toegediend zonder duidelijk toxisch effect. In geval van overdosering wordt aangeraden om de patiënt te monitoren op tekenen of symptomen van bijwerkingen en passende symptomatische behandeling in te stellen.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: selectieve immunosuppressiva, ATC-code: L04AA24

Abatacept is een fusie-eiwit dat bestaat uit het extracellulaire domein van humaan cytotoxisch T-lymfocytegeassocieerd antigeen 4 (CTLA-4) gebonden aan een gemodificeerd Fc-deel van humaan immunoglobuline G1 (IgG1). Abatacept wordt geproduceerd middels recombinant-DNA-technologie in ovariumcellen van de Chinese hamster.

Werkingsmechanisme

Abatacept moduleert selectief een belangrijk costimulatorisch signaal dat nodig is voor volledige activatie van T-lymfocyten met CD28-expressie. Voor volledige activatie van T0-lymfocyten zijn twee signalen van antigeenpresenterende cellen nodig: herkenning van een specifiek antigeen door een T-celreceptor (signaal 1) en een tweede, costimulatorisch signaal. Een belangrijke costimulatorische weg omvat de binding van CD80- en CD86-moleculen op het oppervlak van de antigeenpresenterende cellen aan de CD28-receptor op T-lymfocyten (signaal 2). Abatacept remt deze costimulatorische weg selectief door specifiek te binden aan CD80 en CD86. Onderzoeken laten zien dat naïeve T-lymfocyten responsen meer worden beïnvloed door abatacept dan geheugen T-lymfocyten responsen.

In-vitro-onderzoeken en diermodellen tonen aan dat abatacept T-lymfocytenafhankelijke antilichaamresponsen en ontsteking moduleert. *In vitro* vermindert abatacept de activering van humane T-lymfocyten zoals gemeten aan de hand van verminderde proliferatie en cytokineproductie. Abatacept vermindert de productie van antigeenspecifiek TNF α , interferon- γ en interleukine-2 door T-lymfocyten.

Farmacodynamische effecten

Dosisafhankelijke afnames werden gezien met abatacept in serumspiegels van oplosbare interleukine-2-receptor, een marker van T-lymfocytactivatie; seruminterleukine-6, een product van geactiveerde synoviale macrofagen en fibroblastachtige synoviocyten bij reumatoïde artritis; reumafactor, een autoantilichaam aangemaakt door plasmacellen; en C-reactief eiwit, een acute-fasereactant van ontsteking. Tevens was er sprake van verlaagde serumspiegels van matrixmetalloproteïnase-3, dat kraakbeenvernietiging en weefselremodellering vermindert. Afnames in serum-TNF α werden ook gezien.

Klinische werkzaamheid en veiligheid bij volwassenen met reumatoïde artritis

De werkzaamheid en veiligheid van abatacept werden beoordeeld in gerandomiseerde, dubbelblinde, placebogecontroleerde klinische onderzoeken bij volwassen patiënten met actieve reumatoïde artritis gediagnosticeerd volgens de criteria van het American College of Rheumatology (ACR). De onderzoeken I, II, III, V en VI hadden als inclusiecriteria bij randomisatie de aanwezigheid van ten minste 12 pijnlijke en 10 gezwollen gewrichten. Onderzoek IV vereiste geen specifiek aantal pijnlijke of gezwollen gewrichten.

In onderzoeken I, II, en V werden de werkzaamheid en veiligheid van abatacept vergeleken met placebo bij patiënten met een ontoereikende respons op methotrexaat en die hun stabiele dosis methotrexaat continueerden. Bovendien werden in onderzoek V de veiligheid en werkzaamheid van abatacept of infliximab ten opzichte van placebo onderzocht. In onderzoek III werden de werkzaamheid en de veiligheid van abatacept beoordeeld bij patiënten met een ontoereikende respons op TNF-remmers, waarbij gebruik van de TNF-remmer voorafgaand aan de randomisatie werd beëindigd; andere DMARD's waren toegestaan. Onderzoek IV beoordeelde hoofdzakelijk veiligheid bij patiënten met actieve reumatoïde artritis die ondanks huidige therapie met niet biologische en/of biologische DMARD's extra interventie vereisen; alle DMARD's die bij inclusie werden gebruikt werden voortgezet. In onderzoek VI werden de effectiviteit en veiligheid van abatacept beoordeeld bij patiënten met erosieve reumatoïde artritis in een vroeg stadium (duur van de aandoening \leq 2 jaar), die methotrexaatnaïef waren en positief testten op reumafactor (RF) en/of anticyclisch gecitrulineerd peptide 2 (anti-CCP2). De patiënten werden gerandomiseerd naar abatacept plus methotrexaat of methotrexaat plus placebo. In onderzoek SC-II werden de relatieve werkzaamheid en veiligheid van abatacept en adalimumab, beide subcutaan gegeven zonder een intraveneuze oplaaddosis en met als achtergrondbehandeling MTX, onderzocht bij patiënten met matig tot ernstige actieve RA en onvoldoende respons op eerdere behandeling met MTX. In onderzoek SC-III werd abatacept s.c. onderzocht in combinatie met methotrexaat (MTX), of als abatacept monotherapie, en vergeleken met MTX monotherapie op remissie-inductie na 12 maanden van behandeling, en op het mogelijk behouden van geneesmiddelvrije remissie na volledig staken van geneesmiddelen bij volwassen MTX-naïeve patiënten met hoog actieve vroege reumatoïde artritis (gemiddelde DAS28-CRP van 5,4; gemiddelde duur van de symptomen minder dan 6,7 maanden) met slechte prognostische factoren voor snel progressieve ziekte (bijv. anti-gecitrullineerd-eiwit-antilichamen [ACPA+], gemeten d.m.v. anti-CCP2 meting en/of RF+, gewrichtserosies bij baseline).

In onderzoek I werden patiënten gerandomiseerd naar abatacept 2 of 10 mg/kg of placebo gedurende 12 maanden. Patiënten in onderzoek II, III, IV en VI werden gerandomiseerd naar een vaste dosis overeenkomend met ongeveer 10 mg/kg abatacept of placebo gedurende 12 (onderzoeken II, IV en VI) of 6 maanden (onderzoek III). De dosis abatacept was 500 mg voor patiënten die minder wogen dan 60 kg, 750 mg voor patiënten die 60 tot 100 kg wogen en 1.000 mg voor patiënten die meer dan 100 kg wogen. Patiënten in onderzoek V werden gerandomiseerd naar deze zelfde vaste dosis abatacept of 3 mg/kg infliximab of placebo gedurende 6 maanden. Onderzoek V werd nog eens 6 extra maanden voortgezet met alleen de abatacept- en infliximabarmen.

De onderzoeken I, II, III, IV, V, VI, SC-II en SC-III evalueerden respectievelijk 339, 638, 389, 1.441, 431, 509, 646 en 351 volwassen patiënten.

Klinische respons

ACR-respons

Het percentage met abatacept behandelde patiënten die een ACR 20-, 50- en 70-respons bereiken in onderzoek II (patiënten met een ontoereikende respons op methotrexaat), onderzoek III (patiënten met een ontoereikende respons op een TNF-remmer) en onderzoek VI (methotrexaatnaïeve patiënten), wordt getoond in Tabel 3.

Bij met abatacept behandelde patiënten in de onderzoeken II en III, werd een statistisch significante verbetering van de ACR 20 respons versus placebo waargenomen (dag 15) na toediening van de eerste dosis, en deze verbetering bleef significant gedurende deze onderzoeken. In onderzoek VI werd een statistisch significante verbetering gezien in de ACR 20-respons op dag 29, bij patiënten behandeld met abatacept plus methotrexaat ten opzichte van de met methotrexaat plus placebo behandelde patiënten. De respons bleef gehandhaafd tijdens de gehele duur van het onderzoek. In onderzoek II werd na 12 maanden een ACR 20-respons bereikt bij 43% van de patiënten die bij 6 maanden nog geen ACR-20 respons hadden bereikt.

Tabel 3: Klinische responsen in gecontroleerde onderzoeken

	Percentage patiënten					
	MTX-naïef		Ontoereikende Respons op MTX		Ontoereikende Respons op TNF-remmer	
	Onderzoek VI		Onderzoek II		Onderzoek III	
Mate van Respons	Abatacept ^a +MTX n = 256	Placebo +MTX n = 253	Abatacept ^a +MTX n = 424	Placebo +MTX n = 214	Abatacept ^a +DMARD's ^b n = 256	Placebo +DMARD's ^b n = 133
ACR 20						
Dag 15	24%	18%	23%*	14%	18%**	5%
Maand 3	64%††	53%	62%***	37%	46%***	18%
Maand 6	75%†	62%	68%***	40%	50%***	20%
Maand 12	76%‡	62%	73%***	40%	n.v.t. ^d	n.v.t. ^d
ACR 50						
Maand 3	40%‡	23%	32%***	8%	18%**	6%
Maand 6	53%‡	38%	40%***	17%	20%***	4%
Maand 12	57%‡	42%	48%***	18%	n.v.t. ^d	n.v.t. ^d
ACR 70						
Month 3	19%†	10%	13%***	3%	6%††	1%
Maand 6	32%†	20%	20%***	7%	10%**	2%
Maand 12	43%‡	27%	29%***	6%	n.v.t. ^d	n.v.t. ^d
Belangrijke klinische respons^c	27%‡	12%	14%***	2%	n.v.t. ^d	n.v.t. ^d
DAS28-CRP Remissie^e						
Maand 6	28%‡	15%	n.v.t.	n.v.t.	n.v.t.	n.v.t.
Maand 12	41%‡	23%	n.v.t.	n.v.t.	n.v.t.	n.v.t.

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

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

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

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

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

†† p < 0,05, abatacept plus MTX vs. MTX plus placebo^a Vaste dosis, bij benadering 10 mg/kg (zie rubriek 4.2).

^b Gelijktijdige DMARD's waaronder een of meer van de volgende: methotrexaat, chloroquine/hydroxychloroquine, sulfasalazine, leflunomide, azathioprine, goud en anakinra.

^c Belangrijke klinische respons wordt gedefinieerd als het bereiken van een ACR 70 respons voor een aaneengesloten periode van 6 maanden.

^d Na 6 maanden werd de patiënten de gelegenheid geboden om aan een open-label onderzoek mee te doen.

^e DAS28-CRP remissie is gedefinieerd als een DAS28-CRP score < 2,6

In de open-label verlenging van de onderzoeken I, II, III en VI werden duurzame en aanhoudende ACR 20-, 50- en 70-responsen waargenomen na respectievelijk 7, 5, 5 en 2 jaren behandeling met abatacept. In onderzoek I werden de ACR-responsen beoordeeld na 7 jaar bij 43 patiënten van wie 72% een ACR 20-respons, 58% een ACR 50-respons en 44% een ACR 70-respons had. In onderzoek II, werden de ACR-responsen beoordeeld na 5 jaar bij 270 patiënten van wie 84% een ACR 20-respons, 61% een ACR 50-respons en 40% een ACR-70 respons had. In onderzoek III werden de ACR responsen beoordeeld na 5 jaar bij 91 patiënten van wie 74% een ACR 20-respons, 51% een ACR 50-respons en 23% een ACR 70-respons had. In onderzoek VI werden de ACR responsen beoordeeld na 2 jaar bij 232 patiënten van wie 85% een ACR 20-respons, 74% een ACR 50-respons had en 54% een ACR 70-respons had.

Met abatacept werden grotere verbeteringen gezien dan met placebo voor andere parameters van de activiteit van de reumatoïde artritis die niet vallen onder de ACR-responscriteria, zoals ochtendstijfheid.

DAS28 respons

Ziekteactiviteit werd ook beoordeeld aan de hand van de Disease Activity Score 28. Er was een significante verbetering van DAS in de onderzoeken II, III, V en VI vergeleken met placebo of comparator.

In onderzoek VI, met uitsluitend volwassenen, bereikte een significant groter deel van de patiënten behandeld met abatacept en methotrexaat (41%) een DAS28 (CRP)-gedefinieerde remissie (score < 2,6) dan de groep behandeld met methotrexaat en placebo (23%) na 1 jaar. De respons bij jaar 1 in de abataceptgroep werd gehandhaafd tot en met jaar 2.

In de substudie van onderzoek VI kwamen patiënten die remissie hadden bereikt na 2 jaar (DAS 28 ESR < 2,6), en die minimaal 1 jaar behandeld werden met abatacept in onderzoek VI in aanmerking om deel te nemen in een substudie. In de substudie werden 108 proefpersonen 1:1 dubbelblind gerandomiseerd en ontvingen abatacept in een dosering van ongeveer 10 mg/kg (ABA 10) of 5 mg/kg (ABA 5). Na behandeling van 1 jaar werd het behoud van remissie beoordeeld middels relaps van de ziekte. De tijd tot relaps en het aantal patiënten met relaps van de ziekte waren vergelijkbaar tussen de twee groepen.

Onderzoek V: abatacept of infliximab versus placebo

Een gerandomiseerd, dubbelblind onderzoek werd uitgevoerd om de veiligheid en de werkzaamheid van abatacept of infliximab ten opzichte van placebo te beoordelen bij patiënten met een ontoereikende respons op methotrexaat (onderzoek V). De primaire uitkomst was de gemiddelde verandering in ziekteactiviteit bij met abatacept behandelde patiënten in vergelijking met patiënten behandeld met placebo na 6 maanden met een daaropvolgende dubbelblinde beoordeling van de veiligheid en werkzaamheid van abatacept en infliximab na 12 maanden. Na 6 maanden werd in het placebogecontroleerde gedeelte van het onderzoek met abatacept en met infliximab een grotere verbetering ($p < 0,001$) in DAS28 waargenomen dan met placebo; de resultaten tussen de abatacept- en infliximabgroep waren vergelijkbaar. De ACR-responsen in onderzoek V kwamen overeen met de DAS28-score. Een verdere verbetering werd gezien na 12 maanden met abatacept. Na 6 maanden was de incidentie van infecties als bijwerking 48,1% (75), 52,1% (86) en 51,8% (57) en de incidentie van ernstige infecties als bijwerking was 1,3% (2), 4,2% (7) en 2,7% (3) voor respectievelijk de groep met abatacept, met infliximab en met placebo. Na 12 maanden was de incidentie van infecties als bijwerking 59,6% (93), 68,5% (113) en de incidentie van ernstige infecties als bijwerking was 1,9% (3) en 8,5% (14) voor respectievelijk de groep met abatacept en met infliximab. De open-label periode van het onderzoek leverde een beoordeling op van het vermogen van abatacept om de werkzaamheid te handhaven bij patiënten die oorspronkelijk waren gerandomiseerd naar abatacept. Daarnaast kon de effectiviteitsrespons worden beoordeeld van patiënten die waren overgezet op abatacept na behandeling met infliximab. De afname ten opzichte van baseline van de gemiddelde DAS28-score na 365 dagen (-3,06) werd gehandhaafd tot en met 729 (-3,34) bij de patiënten die doorbehandeld werden met abatacept. Bij de patiënten die gestart waren met infliximab en daarna waren overgezet op abatacept, was de afname ten opzichte van baseline van de gemiddelde DAS28-score 3,29 na 729 dagen en 2,48 na 365 dagen.

Onderzoek SC-II: abatacept versus adalimumab

Een gerandomiseerd, eenzijdig (onderzoeker)-geblindeerd, non-inferioriteitsonderzoek werd uitgevoerd om de veiligheid en werkzaamheid te onderzoeken van wekelijks subcutaan (s.c.) toegediende abatacept zonder een intraveneuze (i.v.) abatacept oplaaddosis versus om de week subcutane toediening van adalimumab, beiden met MTX als achtergrondbehandeling, bij patiënten met een onvoldoende respons op methotrexaat (Onderzoek SC-II): Het primaire eindpunt liet non-inferioriteit zien (vooraf gedefinieerde marge van 12%) van ACR 20 respons na 12 maanden behandeling, 64,8% (206/318) voor de s.c. abatacept groep en 63,4% (208/328) voor de s.c. adalimumab groep. Het behandelingsverschil was 1,8% [95% betrouwbaarheidsinterval (BI): -5,9,

9,2], met vergelijkbare responsen gedurende de periode van 24 maanden. De respectievelijke waarden voor ACR 20 na 24 maanden waren 59,7% (190/318) voor de s.c. abatacept-groep en 60,1% (197/238) voor de s.c. adalimumab-groep. De respectievelijke waarden voor ACR 50 en ACR 70 bij 12 maanden en 24 maanden waren consistent en vergelijkbaar voor abatacept en adalimumab. De gecorrigeerde gemiddelde veranderingen (standard error, SE) ten opzichte van beginpunt in DAS28-CRP waren respectievelijk -2,35 (SE 0,08) [95% BI: -2,51, -2,19] en -2,33 (SE 0,08) [95% BI: -2,50, -2,17] in de S.C. abatacept-groep en de adalimumab-groep na 24 maanden, met vergelijkbare veranderingen in de loop van de tijd. Na 24 maanden, had 50,6% (127/251) [95% BI: 44,4, 56,8] van de patiënten in de abatacept-groep en 53,3% (130/224) [95% BI: 47,0, 59,5] van de patiënten in de adalimumab-groep DAS 28 < 2,6 bereikt. Verbetering t.o.v. uitgangswaarde zoals gemeten door middel van HAQ-DI na 24 maanden en na verloop van tijd was ook vergelijkbaar tussen s.c. abatacept en s.c. adalimumab.

Beoordelingen van veiligheid en structurele schade werden uitgevoerd na 1 en 2 jaar. Het algemene veiligheidsprofiel met betrekking tot bijwerkingen was vergelijkbaar tussen de twee groepen gedurende de periode van 24 maanden. Na 24 maanden werden bijwerkingen gemeld bij 41,5% (132/318) en 50% (164/328) van de met abatacept en adalimumab behandelde patiënten. Ernstige bijwerkingen werden gemeld bij respectievelijk 3,5% (11/318) en 6,1% (20/328) van de groepen. Na 24 maanden was 20,8% (66/318) van de patiënten op abatacept en 25,3% (83/328) van de patiënten op adalimumab gestopt.

In SC-II werden ernstige infecties gemeld bij 3,8% (12/318) van de patiënten die werden behandeld met wekelijks subcutaan toegediende abatacept, geen daarvan heeft geleid tot staken, en bij 5,8% (19/328) van de patiënten die waren behandeld met om de week subcutaan toegediende adalimumab, wat heeft geleid tot staken van de behandeling in 9 gevallen in de periode van 24 maanden.

De frequentie van lokale injectieplaatsreacties was respectievelijk 3,8% (12/318) en 9,1% (30/328) na 12 maanden ($p=0,006$) en 4,1% (13/318) en 10,4% (34/328) na 24 maanden voor abatacept s.c. en adalimumab s.c. Gedurende de studieperiode van 2 jaar hebben respectievelijk 3,8% (12/318) en 1,5% (5/328) van de patiënten die met subcutaan toegediende abatacept en subcutaan toegediende adalimumab waren behandeld auto-immuunaandoeningen gemeld die mild tot matig in ernst waren (bijv. psoriasis, fenomeen van Raynaud, erythema nodosum).

Studie SC-III: Inductie van remissie bij methotrexaat-naïeve RA-patiënten

Dit was een gerandomiseerd en dubbelblind onderzoek waarin abatacept s.c. in combinatie met methotrexaat (abatacept + MTX), abatacept s.c. monotherapie, of methotrexaat monotherapie (MTX-groep) werden onderzocht op inductie van remissie na 12 maanden van behandeling, en op behoud van geneesmiddelvrije remissie na volledig staken van medicatie bij MTX-naïeve volwassen patiënten met hoog actieve vroege reumatoïde artritis met slechte prognostische factoren. Volledig staken van medicatie leidde tot verlies van remissie (terug naar ziekte-activiteit) in alle drie de behandelarmen (abatacept met methotrexaat, abatacept of methotrexaat alleen) bij een meerderheid van patiënten (Tabel 4).

Tabel 4: Remissiepercentages aan het einde van de behandeling met geneesmiddelen en na de fase van staken van de behandeling in onderzoek SC-III

Aantal patiënten	Abatacept s.c.+ MTX n = 119	MTX n = 116	Abatacept s.c. n = 116
Deel van gerandomiseerde patiënten met remissie-inductie na 12 maanden van behandeling			
DAS28-remissie ^a	60,9%	45,2%	42,5%
Odds Ratio (95%-BI) vs. MTX	2,01 (1,18, 3,43)	n.v.t.	0,92 (0,55, 1,57)
p-waarde	0,010	n.v.t.	n.v.t.
SDAI klinische remissie ^b	42,0%	25,0%	29,3%
Schatting van het verschil (95%-BI) vs. MTX	17,02 (4,30, 29,73)	n.v.t.	4,31 (-7,98, 16,61)
Boolean klinische remissie	37,0%	22,4%	26,7%
Schatting van verschil (95%-BI) vs. MTX	14,56 (2,19, 26,94)	n.v.t.	4,31 (-7,62, 16,24)
Deel van gerandomiseerde patiënten in remissie na 12 maanden en na 18 maanden (6 maanden van volledig staken van medicatie)			
DAS28-remissie ^a	14,8%	7,8%	12,4%
Odds Ratio (95%-BI) vs. MTX	2,51 (1,02, 6,18)	n.v.t.	2,04 (0,81, 5,14)
p-waarde	0,045	n.v.t.	n.v.t.

^a DAS28-gedefiniëerde remissie (DAS28-CRP <2,6)

^b SDAI criterium (SDAI ≤ 3,3)

In SC-III waren de veiligheidsprofielen van de drie behandelgroepen (abatacept + MTX, abatacept monotherapie, MTX-groep) over het algemeen gelijk. Tijdens de behandelperiode van 12 maanden werden bijwerkingen gemeld bij respectievelijk 44,5% (53/119), 41,4% (48/116) en 44,0% (51/116) en ernstige bijwerkingen bij 2,5% (3/119), 2,6% (3/116) en 0,9% (1/116) van de patiënten die behandeld werden in de drie behandelgroepen. Ernstige infecties werden gemeld bij 0,8% (1/119), 3,4% (4/116) en 0% (0/116) van de patiënten.

Radiologische respons

Structurele gewrichtsschade werd radiologisch beoordeeld gedurende een periode van twee jaar in de onderzoeken II en VI. De resultaten werden gemeten door gebruik te maken van de *Genant-modified total Sharp score* (TSS) en zijn onderdelen, de erosiescore en *joint space narrowing* (JSN)-score.

In onderzoek II was de mediane baseline-TSS-31,7 bij met abatacept behandelde patiënten en 33,4 bij placebobehandelde patiënten. Abatacept/methotrexaat remde de progressie van structurele beschadiging af in vergelijking met placebo/methotrexaat na 12 maanden van behandeling zoals getoond in de Tabel 5. De progressiesnelheid van structurele beschadiging in jaar 2 was significant lager dan in jaar 1 voor patiënten die waren gerandomiseerd naar abatacept ($p < 0,0001$). Patiënten die na 1 jaar dubbelblinde behandeling startten met langdurige verlenging, kregen allemaal abatacept waarbij de radiologische progressie werd onderzocht tot en met jaar 5. De gegevens werden

geanalyseerd in een as-treated-analyse waarbij gebruikgemaakt werd van de gemiddelde verandering in de totaalscore ten opzichte van het vorige jaarlijkse bezoek. De gemiddelde verandering voor patiënten die oorspronkelijk gerandomiseerd waren naar abatacept plus methotrexaat en placebo plus methotrexaat was respectievelijk 0,41 en 0,74 van jaar 1 tot jaar 2 (n=290, 130), 0,37 en 0,68 van jaar 2 tot jaar 3 (n=293, 130), 0,34 en 0,43 van jaar 3 tot jaar 4 (n=290, 128) en 0,26 en 0,29 (n=233, 114) van jaar 4 tot jaar 5.

Tabel 5: Gemiddelde radiologische veranderingen gedurende 12 maanden in onderzoek II

Parameter	Abatacept/MTX n = 391	Placebo/MTX n = 195	p-waarde ^a
Totale Sharp score	1,21	2,32	0,012
Erosiescore	0,63	1,14	0,029
JSN-score	0,58	1,18	0,009

^a Gebaseerd op niet-parametrische analyse.

In onderzoek VI was de gemiddelde verandering in TSS na 12 maanden significant lager bij patiënten die behandeld waren met abatacept plus methotrexaat in vergelijking met patiënten die behandeld waren met methotrexaat plus placebo. 61% (148/242) van de patiënten behandeld met abatacept plus methotrexaat en 53% (128/242) van de patiënten behandeld met methotrexaat plus placebo hadden geen progressie (TTS ≤ 0) na 12 maanden. De progressie van structurele schade was lager bij patiënten die continu abatacept plus methotrexaat kregen (gedurende 24 maanden) vergeleken met patiënten die oorspronkelijk alleen methotrexaat plus placebo kregen (gedurende 12 maanden) en daarna werden overgezet op abatacept plus methotrexaat voor de volgende 12 maanden. Van de patiënten die deelnamen aan de 12 maanden durende openlabelperiode vertoonde 59% (125/213) die continu abatacept plus methotrexaat hadden gekregen en 48% (92/192) van degenen die oorspronkelijk methotrexaat hadden gekregen en daarna waren overgezet op abatacept geen progressie.

In onderzoek SC-III werd structurele gewrichtsschade beoordeeld d.m.v. MRI. De abatacept + MTX-groep had minder progressie in structurele schade vergeleken met de MTX-groep zoals weergegeven in gemiddeld verschil in behandeling van de abatacept + MTX-groep vs. de MTX-groep (Tabel 6).

Tabel 6: Structurele en ontstekings-MRI-beoordeling in onderzoek SC-III

Gemiddeld behandelverschil tussen abatacept s.c.+MTX vs. MTX na 12 maanden (95%- BI)^{*}

MRI erosie-score	-1,22 (-2,20, -0,25)
MRI osteïtis/botoedeem-score	-1,43 (-2,68, -0,18)
MRI synovitis-score	-1,60, (-2,42, -0,78)

^{*} n = 119 voor abatacept s.c. + MTX; n = 116 voor MTX

Respons in fysieke functie

Verbetering van de fysieke functie werd bepaald middels de Health Assessment Questionnaire Disability Index (HAQ-DI) in de onderzoeken II, III, IV, V en VI en de gemodificeerde HAQ-DI in onderzoek I. De resultaten van de onderzoeken II, III en VI worden weergegeven in Tabel 7.

Tabel 7: Verbetering van fysieke functie in placebogecontroleerd onderzoek

	Methotrexaatnaïef		Ontoereikende respons op methotrexaat		Ontoereikende respons op TNF-remmer	
	Onderzoek VI		Onderzoek II		Onderzoek III	
HAQ ^c Disability Index	Abatacept ^a +MTX	Placebo +MTX	Abatacept ^a +MTX	Placebo +MTX	Abatacept ^a +DMARD's _b	Placebo +DMARD's _b
Baseline (gemiddelde)	1,7 (n=254)	1,7 (n=251)	1,69 (n=422)	1,69 (n=212)	1,83 (n=249)	1,82 (n=130)
Gemiddelde verbetering ten opzichte van Baseline						
Maand 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)
Maand 12	0,96 (n=254)	0,76 (n=251)	0,66*** (n=422)	0,37 (n=212)	n.v.t. ^e	n.v.t. ^e
Aantal patiënten met een klinisch relevante verbetering ^d						
Maand 6	72% [†]	63%	61%***	45%	47%***	23%
Maand 12	72% [†]	62%	64%***	39%	n.v.t. ^e	n.v.t. ^e

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

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

^a Vaste dosis gemiddeld 10 mg/kg (zie rubriek 4.2)

^b Gelijktijdig gebruik van DMARD's waaronder een of meer van de volgende: methotrexaat, chloroquine/hydroxychloroquine, sulfasalazine, leflunomide, azathioprine, goud en anakinra.

^c Health Assessment Questionnaire; 0 = beste, 3 = slechtste; 20 vragen; 8 categorieën: aankleden en verzorgen van uiterlijk, opstaan, eten, lopen, hygiëne, reikwijdte, grip en activiteiten.

^d Reductie in HAQ-DI van $\geq 0,3$ eenheden ten opzichte van baseline.

^e Na 6 maanden hadden patiënten de mogelijkheid om mee te doen met een open-label onderzoek.

Tijdens onderzoek II behield 88% van de patiënten met een klinisch relevante verbetering bij maand 12 de verbetering tot maand 18 en 85% behield de respons tot maand 24. Gedurende de open-label perioden van de onderzoeken I, II, III en VI is de verbetering van fysieke functie behouden gedurende respectievelijk 7, 5, 5 en 2 jaren.

In onderzoek SC-III was het percentage deelnemers met een HAQ-respons als maat voor klinisch betekenisvolle verbetering in fysieke functie (reductie vanaf baseline in HAQ-DI-score van $\geq 0,3$) hoger voor de abatacept+MTX-groep vs. de MTX-groep op maand 12 (respectievelijk 65,5% vs 44,0%; behandelverschil vs. MTX-groep van 21,6% [95%-BI: 8,3, 34,9]).

Gezondheidsgerelateerde uitkomsten en kwaliteit van leven

Gezondheidsgerelateerde kwaliteit van leven werd beoordeeld op basis van de SF-36 vragenlijst bij 6 maanden in onderzoek I, II en III en bij 12 maanden in onderzoek I en II. Tijdens deze onderzoeken werd een klinisch en statistisch significante verbetering waargenomen in de abataceptgroep ten opzichte van de placebogroep voor alle 8 domeinen van de SF-36 (4 fysieke domeinen: fysieke functie, algemene fysieke toestand, lichaamspijn, algemene gezondheid; en 4 mentale domeinen: vitaliteit, sociaal functioneren, emotioneel, geestelijke gezondheid), evenals de *Physical Component Summary* (PCS) en de *Mental Component Summary* (MCS). In onderzoek VI werd een verbetering waargenomen bij 12 maanden in de groep behandeld met abatacept plus methotrexaat in vergelijking met de groep behandeld met methotrexaat plus placebo in zowel de PCS als de MCS en deze bleef gehandhaafd gedurende 2 jaar.

Onderzoek VII: Veiligheid van abatacept bij patiënten met of zonder 'wash-out' van eerdere behandeling met een TNF-remmer

Er werd een open-label onderzoek uitgevoerd met abatacept op een achtergrond van niet-biologische DMARD's is uitgevoerd bij patiënten met actieve RA die een ontoereikende respons hadden op eerdere behandeling met een TNF-remmer ('wash-out' minimaal 2 maanden; n=449) of op huidige behandeling met een TNF-remmer (zonder 'wash-out' periode; n=597) (onderzoek VII). De primaire uitkomst, de incidentie van AE's, SAE's en discontinuering vanwege AE's gedurende 6 maanden behandeling, was vergelijkbaar tussen de al eerder met TNF-remmers behandelde groep en de huidige met TNF-remmers behandelde groep. Hetzelfde geldt ook voor de frequentie van ernstige infecties.

Klinische werkzaamheid en veiligheid bij volwassenen met artritis psoriatica

De werkzaamheid en veiligheid van abatacept werden beoordeeld in twee gerandomiseerde, dubbelblinde, placebogecontroleerde onderzoeken (Studies PsA-I en PsA-II) bij volwassen patiënten in de leeftijd van 18 jaar en ouder. De patiënten hadden actieve PsA (≥ 3 gezwollen gewrichten en ≥ 3 gevoelige gewrichten) ondanks eerdere behandeling met DMARD-therapie en hadden één kwalificerende psoriatische huidlaesie met een diameter van ten minste 2 cm.

In studie PsA-I ontvingen 170 patiënten dubbelblind placebo of intraveneus (IV) abatacept op Dag 1, 15, 29 en vervolgens elke 28 dagen gedurende 24 weken, gevolgd door open-label IV abatacept 10 mg/kg elke 28 dagen. De patiënten werden gerandomiseerd om placebo of abatacept 3 mg/kg, 10 mg/kg, of twee doses van 30 mg/kg gevolgd door 10 mg/kg, zonder escape, gedurende 24 weken te ontvangen, gevolgd door maandelijks open-label IV abatacept 10 mg/kg. De patiënten mochten tijdens het onderzoek stabiele doses van gelijktijdig methotrexaat, laag gedoseerde corticosteroiden (equivalent aan ≤ 10 mg prednison) en/of NSAID's ontvangen.

In studie PsA-II werden 424 patiënten 1:1 gerandomiseerd om dubbelblind wekelijkse doses subcutane (SC) placebo of abatacept 125 mg zonder oplaaddosis gedurende 24 weken te ontvangen gevolgd door wekelijks open-label abatacept 125 mg SC. Patiënten mochten tijdens het onderzoek stabiele doses van gelijktijdig methotrexaat, sulfasalazine, leflunomide, hydroxychloroquine, laag gedoseerde corticosteroiden (equivalent aan ≤ 10 mg prednison) en/of NSAID's ontvangen. Patiënten die in Week 16 niet minstens 20% verbetering ten opzichte van baseline hadden bereikt in het aantal gezwollen en gevoelige gewrichten werden overgezet naar wekelijks open-label abatacept 125 mg SC.

Het primaire eindpunt voor zowel PsA-I als PsA-II was het percentage van patiënten dat ACR 20-respons op Week 24 (Dag 169) bereikte.

Klinische respons

Klachten en verschijnselen

Het percentage patiënten dat ACR 20-, 50- of 70-responsen bereikte bij de aanbevolen abataceptdosis in Studies PsA-I (10 mg/kg IV) en PsA-II (125 mg SC) worden hieronder getoond in Tabel 8.

Tabel 8: Percentage patiënten met ACR-responsen op Week 24 in Studies PsA-I en PsA-II

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

* $p < 0,05$ vs placebo, p-waarden niet beoordeeld voor ACR 50 en ACR 70.

^a 37% van de patiënten was eerder behandeld met een TNF-remmer.

^b 61% van de patiënten was eerder behandeld met een TNF-remmer.

^c Patiënten die minder dan 20% verbetering hadden van het aantal gevoelige of gezwollen gewrichten op Week 16 hadden ontsnappingscriteria en werden beschouwd als non-responders.

Een significant hoger percentage patiënten bereikte een ACR 20-respons na behandeling met abatacept 10 mg/kg IV in PsA-I of 125 mg SC in PsA-II in vergelijking tot placebo op Week 24 in de totale studiepopulaties. In beide studies werden hogere ACR 20-responsen waargenomen met abatacept vs placebo, ongeacht de voorafgaande TNF-remmerbehandeling. In de kleinere studie PsA-I waren de ACR 20-responsen met abatacept 10 mg/kg IV vs placebo bij patiënten die nog niet eerder behandeld waren met een TNF-remmer respectievelijk 55,6% vs 20,0% en bij patiënten die al eerder behandeld waren met een TNF-remmer respectievelijk 30,8% vs 16,7%. In studie PsA-II waren de ACR 20-responsen met abatacept 125 mg SC vs placebo bij patiënten die nog niet eerder behandeld waren met een TNF-remmer respectievelijk 44,0% vs 22,2% (21,9 [8,3, 35,6], schatting van verschil [95% CI]) en bij patiënten die al eerder behandeld waren met een TNF-remmer respectievelijk 36,4% vs 22,3% (14,0 [3,3, 24,8], schatting van verschil [95% CI]).

In studie PsA-II werden hogere ACR 20-responsen gezien bij abatacept 125 mg SC vs. placebo ongeacht de gelijktijdige niet-biologische DMARD-behandeling. De ACR 20-responsen met abatacept 125 mg SC vs placebo bij patiënten die geen niet-biologische DMARD's gebruikten waren respectievelijk 27,3% vs 12,1% (15,15 [1,83, 28,47], schatting van verschil [95% CI]) en bij patiënten die wel niet-biologische DMARD's gebruikten waren respectievelijk 44,9% vs 26,9% (18,00 [7,20, 28,81], schatting van verschil [95% CI]). In studies PsA-I en PsA-II werden klinische responsen gehandhaafd of bleven verbeteren tot aan één jaar.

Structurele respons

In studie PsA-II was het percentage patiënten zonder radiologisch aantoonbare ziekteprogressie (≤ 0 verschil ten opzichte van baseline) in totaal PsA-gemodificeerde SHS op röntgenfoto's op Week 24 groter met abatacept 125 mg SC (42,7%) dan placebo (32,7%) (10,0 [1,0, 19,1] schatting van verschil [95% CI]).

Respons in fysieke functie

In studie PsA-I was op Week 24 het percentage patiënten met $\geq 0,30$ daling ten opzichte van baseline in de HAQ-DI-score 45,0% met IV abatacept vs 19,0% met placebo (26,1 [6,8, 45,5], schatting van verschil [95% CI]). In studie PsA-II was het percentage patiënten met ten minste $\geq 0,35$ daling ten opzichte van baseline in de HAQ-DI 31,0% met abatacept vs. 23,7% met placebo (7,2 [-1,1, 15,6], schatting van verschil [95% CI]). In zowel de PsA-I als PsA-II studie werden met voortgezette abataceptbehandeling verbetering van HAQ-DI-scores gehandhaafd of verbeterd tot aan één jaar.

Tijdens de 24-weekse dubbelblinde periode werden bij de abataceptbehandeling geen significante veranderingen gezien in PASI-scores. Patiënten die de twee PsA-studies startten hadden lichte tot matige psoriasis met mediane PASI-scores van 8,6 in PsA-I en 4,5 in PsA-II. In studie PsA-I was het percentage patiënten dat PASI 50-respons bereikte 28,6% met abatacept vs. 14,3% met placebo (14,3 [-15,3, 43,9], schatting van verschil [95% CI]) en het percentage patiënten dat PASI 75-respons bereikte was 14,3% met abatacept vs. 4,8% met placebo (9,5 [-13,0, 32,0], schatting van verschil [95% CI]). In studie PsA-II was het percentage patiënten dat PASI 50-respons bereikte 26,7% met abatacept vs. 19,6% met placebo (7,3 [-2,2, 16,7], schatting van verschil [95% CI]) en het percentage patiënten dat PASI 75-respons bereikte was 16,4% met abatacept vs. 10,1% met placebo (6,4 [-1,3, 14,1], schatting van verschil [95% CI]).

Pediatrie populatie met polyarticulaire juveniele idiopathische artritis

Kinderen en jongeren tussen 6 en 17 jaar met matige tot ernstige actieve JIA met een ontoereikende respons op of intolerantie voor minstens één DMARD, met daarbij mogelijk inbegrepen biologische agentia, werden geïnccludeerd. De veiligheid en werkzaamheid van abatacept werden bepaald in een drievoudig onderzoek. Periode A was een 4 maanden durende open-label lead-in ontworpen om een ACR Pedi 30 respons te induceren. Patiënten die minimaal een ACR Pedi 30 respons hadden aan het eind van periode A werden gerandomiseerd in een dubbelblinde onttrekkingsfase (periode B). In de onttrekkingsfase kregen ze abatacept of placebo gedurende 6 maanden of totdat de JIA ontstekingen weer verergerden zoals gedefinieerd in het onderzoek. Met uitzondering van diegenen die uit

veiligheidsoverwegingen waren gestopt, werd aan alle patiënten die de periodes hadden voltooid, een flare hadden tijdens periode B of non-responders in periode A, aangeboden of zij wilden meedoen in periode C, de open-label extensie waarbij de langetermijn effecten en de veiligheid werden beoordeeld.

In periode A kregen alle patiënten 10 mg/kg abatacept op de dagen 1, 15, 29, 57 en 85 en werden beoordeeld op dag 113. Gedurende periode A kreeg 74% methotrexaat (gemiddelde dosering bij studieaanvang 13,2 mg/m²/week) dus 26% van de patiënten kreeg abatacept monotherapie in periode A. Van de 190 patiënten bij aanvang van de studie waren 57 (30%) al eerder behandeld met TNF-remmers.

ACR Pedi 30 responders aan het eind van periode A werden gerandomiseerd in periode B, de dubbelblinde onttrekkingsfase en kregen daarbij abatacept of placebo gedurende 6 maanden of totdat de JIA verergerde.

Een flare werd gedefinieerd als:

- $\geq 30\%$ verslechtering op minstens 3 van de 6 polyarticulaire JIA basisvariabelen
- $\geq 30\%$ verbetering op niet meer dan 1 van de 6 polyarticulaire JIA basisvariabelen
- ≥ 2 cm (mogelijk tot 10 cm) verslechtering moet aanwezig zijn indien de Physician or Parent Global Assessment werd gebruikt om flare te definiëren.
- Verslechtering in ≥ 2 gewrichten moet aanwezig zijn indien het aantal actieve gewrichten of gewrichten met beperkte bewegingsvrijheid gebruikt werd om de flare te definiëren.

De patiënten die deelnamen aan het onderzoek waren gemiddeld 12,4 jaar oud met een gemiddelde ziekteduur van 4,4 jaar. Zij hadden allen een actieve aandoening met een baseline gemiddelde actieve gewrichtstelling van 16 en gemiddeld 16 gewrichten met bewegingsverlies, verhoogde spiegels C-reactief proteïne (CRP) (gemiddeld 3,2 mg/dl) en ESRs (gemiddeld 32 mm/h). De JIA-subtypen bij ziekte-aanvang waren: oligoarticulair (16%), polyarticulair (64%; 20% van het totaal was positief voor reumafactor) en systemisch (20%).

Van de 190 patiënten die gestart waren, hebben 170 periode A afgerond, 65% (123/190) bereikten een ACR Pedi 30 respons en 122 werden gerandomiseerd aan periode B. De responsen waren vergelijkbaar voor alle bestudeerde JIA-subtypen en voor patiënten met en zonder methotrexaat. Van de 133 (70%) TNF-remmer-naïeve patiënten bereikten 101 (76%) minimaal een ACR Pedi 30 respons, van de 57 patiënten die eerder behandeld waren met een TNF-remmer bereikten 22 (39%) minstens een ACR Pedi 30 respons.

Gedurende periode B was de tijd tot symptoomverergering voor de op placebo gerandomiseerde patiëntengroep significant korter dan bij de voor abatacept gerandomiseerde groep (primair eindpunt $p = 0,0002$; log-score test). De placebogroep vertoonde significant meer symptoomverergering gedurende periode B (33/62; 53%) dan de groep die blijvend behandeld werd met abatacept (12/60; 20% chi-kwadraat $p < 0,001$). Het risico op symptoomverergering bij patiënten die blijvend behandeld waren met abatacept was minder dan eenderde vergeleken met de placebogroep (hazard ratio schatting = 0,31; 95% BI 0,16 – 0,59).

De meeste gerandomiseerde patiënten uit periode B startten in periode C (58/60 periode B blijvend behandeld met abatacept; 59/62 placebogroep uit periode B) en 36 van de 47 non-responders uit periode A ($n = 153$ totale patiënten).

De respons ratio aan het eind van periode A, het eind van periode B en na 5 jaar blootstelling in periode C zijn samengevat in tabel 9:

Tabel 9: Percentage (%) polyarticulair JIA patiënten met ACR-responsen of inactieve ziekte

	Eind van periode A (Dag 113)	Eind van periode B ^a (Dag 169)		Eind van periode C ^b (Dag 1765)		
	Abatacept n= 190	Abatacept n= 58	Placebo n= 59	Abataceptgroep in periode B n= 33	Placebogroep in periode B n= 30	Non-responder in periode A 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
Inactief disease	Niet vastgesteld	31	10	52	33	31

^a Dag 169 Last Observation Carried Forward (LOCF) voor patiënten behandeld in periode C

^b Zoals waargenomen

De deelnemers in periode C op dag 1765 waren 33 van de 58 abatacept-ontvangers uit periode B, 30 van de 59 placebo-ontvangers uit periode B en 13 van de 36 non-responders uit periode A. De mediane behandelduur van abatacept in periode C was 1815 dagen (bereik 57 – 2.415 dagen; bijna 61 maanden). In periode C werden 102 personen (67%) minstens 1080 dagen (~ 36 maanden) behandeld met abatacept. Alle patiënten waren vooraf minstens 4 maanden behandeld met abatacept in de open-label periode A.

Het Europees Geneesmiddelenbureau heeft besloten af te zien van de verplichting om de resultaten in te dienen van onderzoek met ORENCIA in alle subgroepen van pediatrie patiënten met reumatoïde artritis vanaf hun geboorte tot de leeftijd van 18 jaar (zie rubriek 4.2 voor informatie over pediatrie gebruik).

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Volwassenen met reumatoïde artritis

Na meerdere intraveneuze infusies (dag 1, 15, 30 en vervolgens elke 4 weken) vertoonde de farmacokinetiek van abatacept in reumatoïde artritis patiënten een dosisafhankelijke toename van de C_{max} en AUC over het doseringsgebied van 2 mg/kg tot 10 mg/kg. Bij 10 mg/kg was de gemiddelde terminale halfwaardetijd 13,1 dagen variërend van 8 tot 25 dagen. Het gemiddelde distributievolume (V_{ss}) was 0,07 l/kg en varieerde van 0,02 tot 0,13 l/kg. De systemische klaring was ongeveer 0,22 ml/h/kg. Gemiddelde steady-state voor de dalconcentraties was ongeveer 25 µg/ml, en de gemiddelde C_{max} concentraties waren ongeveer 290 µg/ml. Er vond geen systemische accumulatie van abatacept plaats na continue herhaalde behandeling met 10 mg/kg op maandelijkse intervallen bij reumatoïde artritis patiënten.

Populatiefarmacokinetische analyses lieten zien dat er een trend was naar een hogere klaring van abatacept met toenemend lichaamsgewicht. Leeftijd en geslacht (na correctie voor lichaamsgewicht) hadden geen invloed op de klaring. Methotrexaat, NSAIDs, corticosteroïden en TNF-remmers hadden geen invloed op de fictieve abataceptklaring. Geen onderzoeken zijn gedaan ten aanzien van de farmacokinetische gevolgen voor abatacept van een verstoorde nier- of leverfunctie.

Volwassenen met artritis psoriatica

In PsA-I werden patiënten gerandomiseerd om IV placebo of abatacept 3 mg/kg (3/3 mg/kg), 10 mg/kg (10/10 mg/kg) of twee doses van 30 mg/kg gevolgd door 10 mg/kg (30/10 mg/kg) op Dag 1, 15, 29 en vervolgens elke 28 dagen daarna te ontvangen. In deze studie waren de steady-state concentraties van abatacept dosisgerelateerd. Het geometrisch gemiddelde (CV%) C_{min} op Dag 169 was 7,8 mcg/ml (56,3%) voor de 3/3 mg/kg, 24,3 mcg/ml (40,8%) voor 10/10 mg/kg en 26,6 mcg/ml (39,0%) voor de 30/10 mg/kg behandelarmen.

In studie PsA-II waarbij wekelijkse SC toediening van abatacept 125 mg plaatsvond, werd steady-state van abatacept bereikt op Dag 57 met het geometrische gemiddelde (CV%) C_{min} variërend van 22,3 (54,2%) tot 25,6 (47,7%) mcg/ml op Dag 57 tot 169, respectievelijk. Overeenkomend met de resultaten die eerder bij RA-patiënten werden waargenomen, toonden populatiefarmacokinetische analyses van abatacept bij PsA-patiënten aan dat er een trend was richting hogere klaring (1/u) van abatacept bij toenemend lichaamsgewicht.

Pediatrische populatie

Populatiefarmacokinetische analyse van abatacept serumconcentratiegegevens van patiënten tussen 6 en 17 jaar met JIA na toediening van abatacept 10 mg/kg liet zien dat de geschatte klaring van abatacept, indien genormaliseerd voor baseline-lichaamsgewicht, hoger was bij JIA-patiënten (0,4 ml/h/kg voor een kind van 40 kg) vergeleken met volwassen reumatoïde arthritis patiënten. Typerende schattingen voor distributievolume en eliminatiehalfwaardetijd waren respectievelijk 0,12 l/kg en 11,4 dagen voor een kind met een lichaamsgewicht van 40 kg. Als gevolg van de hogere lichaamsgewichtgenormaliseerde klaring en distributievolume bij patiënten met JIA is de voorspelde en waargenomen systemische blootstelling aan abatacept lager dan die waargenomen bij volwassenen. De waargenomen gemiddelde piek (bereik) en constante concentraties waren respectievelijk 204 (66 tot 595) µg/ml en 10,6 (0,15 tot 44,2) µg/ml bij patiënten met een lichaamsgewicht lager dan 40 kg. Voor patiënten met een lichaamsgewicht hoger dan 40 kg waren deze respectievelijk 229 (58 tot 700) µg/ml en 13,1 (0,34 tot 44,6) µg/ml.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Er werd geen mutageniteit of clastogeniteit waargenomen tijdens een serie *in-vitro*-onderzoeken. In een carcinogeniteitsonderzoek bij muizen werd een toename in de incidentie van maligne lymfomen en borstkliertumoren (bij vrouwelijke dieren) waargenomen. De toegenomen incidentie van lymfomen en mammatumoren waargenomen bij muizen behandeld met abatacept zou mogelijk geassocieerd zijn geweest met verminderde controle van respectievelijk het murine leukemievirus en muis-mammatumovirus in aanwezigheid van langdurige immunomodulatie. In een eenjarige toxiciteitsonderzoek bij cynomolgusapen werd abatacept niet in verband gebracht met enige significante toxiciteit. Reversibele farmacologische effecten bestonden uit minimale voorbijgaande afnames in serum-IgG en minimale tot ernstige lymfoïde depletie van kiemcentra in de milt en/of lymfeknopen. Binnen het tijdsbestek van dit onderzoek waren er geen aanwijzingen voor lymfomen of preneoplastische morfologische veranderingen waargenomen, ondanks de aanwezigheid van een virus, lymfocryptovirus, waarvan bekend is dat het zulke laesies veroorzaakt bij apen waarvan het immuunsysteem onderdrukt is. De relevantie van deze bevindingen voor het klinische gebruik van abatacept is onbekend.

Bij ratten had abatacept geen ongewenste effecten op de mannelijke en vrouwelijke vruchtbaarheid. Embryo-foetale ontwikkelingsonderzoeken werden uitgevoerd met abatacept bij muizen, ratten en konijnen met doses van maximaal 20 tot 30 maal de humane dosis van 10 mg/kg en geen ongewenste effecten werden waargenomen bij de nakomelingen. Bij ratten en konijnen was de blootstelling aan abatacept tot 29 maal de humane blootstelling van 10 mg/kg gebaseerd op de AUC. Van abatacept is aangetoond dat het de placenta van ratten en konijnen passeert. In pre- en postnatale ontwikkelingsonderzoeken met abatacept bij ratten werden er geen ongewenste effecten waargenomen in de pups van de vrouwtjes die abatacept kregen in doses tot 45 mg/kg, overeenkomend met een blootstelling die 3 maal zo hoog was als met 10 mg/kg bij de mens gebaseerd op de AUC. Bij een dosis van 200 mg/kg overeenkomend met een 11-voudige humane blootstelling van met 10 mg/kg gebaseerd op de AUC werden beperkte veranderingen in de immunfunctie waargenomen (een 9-voudige toename in de gemiddelde T-cel-afhankelijke antilichaamrespons bij vrouwelijke pups en ontsteking van de schildklier bij 1 vrouwelijke pup van de 10 mannelijke en 10 vrouwelijke pups geëvalueerd bij deze dosis).

Niet-klinische onderzoeken relevant voor gebruik in de pediatriese populatie

Uit onderzoek bij ratten bleken deze bij blootstelling aan abatacept immuunsysteemafwijkingen te vertonen, waaronder een lage incidentie van infecties met de dood als gevolg (jonge ratten). Daarbij werden schildklierontsteking en pancreasontsteking vaak gezien bij zowel jonge als volwassen ratten

die waren blootgesteld aan abatacept. Jonge ratten bleken gevoeliger te zijn voor lymfocyttaire ontsteking van de schildklier. Onderzoeken bij volwassen muizen en apen vertoonden geen vergelijkbare resultaten. Het is mogelijk dat de verhoogde gevoeligheid voor opportunistische infecties waargenomen bij jonge ratten verband houdt met blootstelling aan abatacept vóór de ontwikkeling van de geheugenrespons. De relevantie van deze resultaten bij mensen die ouder zijn dan 6 jaar is onbekend.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Maltose
Natriumdiwaterstoffosfaatmonohydraat
Natriumchloride.

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

In verband met het ontbreken van onderzoek naar verenigbaarheid, mag dit geneesmiddel niet met andere geneesmiddelen gemengd worden. ORENCIA dient niet gelijktijdig geïnfundeerd worden via dezelfde infusielijn met andere geneesmiddelen.

ORENCIA dient NIET gebruikt te worden met siliconenbevattende spuit (zie rubriek 6.6).

6.3 Houdbaarheid

Ongeopende injectieflacon: 3 jaar

Na bereiding van het concentraat: De chemische en fysische stabiliteit bij gebruik is vastgesteld voor 24 uur bij 2°C - 8°C. Vanuit microbiologisch oogpunt, dient het concentraat meteen doorverdund te worden.

Na verdunning: Indien het concentraat onmiddellijk verdund wordt is de chemische en fysische stabiliteit bij gebruik vastgesteld voor 24 uur bij 2°C - 8°C. Vanuit microbiologisch oogpunt dient het product onmiddellijk gebruikt te worden.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren in de koelkast (2°C - 8°C).

Bewaren in oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen licht.

Voor de bewaarcondities van het geneesmiddel na oplossing en verdunning, zie rubriek 6.3.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Poeder in een injectieflacon (15 ml type 1-glas) met stop (halobutyl-rubber) en een flip-off seal (aluminium) met siliconenvrije spuit (polyethyleen).

Verpakking van 1 injectieflacon en 1 siliconenvrije spuit, en meerstuksverpakking met 2, of 3 injectieflacons en 2, of 3 siliconenvrije spuiten (2 of 3 verpakkingen van 1).

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

Bereiden en verdunnen dienen uitgevoerd te worden volgens de regelen der kunst, in het bijzonder de aseptische handelingen.

Bereiden van het concentraat

1. Bepaal de dosering en het aantal benodigde ORENCIA injectieflacons (zie rubriek 4.2).
2. Werk onder aseptische condities, maak elke injectieflacon aan met 10 ml water voor injecties, gebruikmakend van de **siliconenvrije wegwerpspuit bijgeleverd met elke injectieflacon** (zie rubriek 6.2) en een 18-21 gauge naald.
 - verwijder het flapdeksel van de injectieflacon en neem de bovenkant af met een alcoholdoekje.
 - doe de naald van de spuit in de injectieflacon door het midden van de rubberen stop en voer het water voor injecties langs de glaswand van de injectieflacon.
 - gebruik de injectieflacon niet indien er geen vacuüm aanwezig is.
 - verwijder de spuit en naald als er 10 ml water voor injecties in de injectieflacon zit.
 - om schuimvorming in de ORENCIA-oplossing te voorkomen, dient deze voorzichtig te worden omgezwinkt totdat de inhoud volledig is opgelost. **Niet schudden**. Voorkom lange en heftige bewegingen.
 - nadat alle poeder volledig is opgelost dient de injectieflacon ontlucht te worden met een naald om het eventuele ontstane schuim te verwijderen.
 - na bereiding dient de oplossing helder en kleurloos tot lichtgeel te zijn. Niet gebruiken indien er ondoorzichtige deeltjes, verkleuring of andere vreemde deeltjes voorkomen.

Verdunning

3. Direct na aanmaken van het concentraat dient het concentraat verder verdund te worden tot 100 ml met natriumchloride 9 mg/ml (0,9%) oplossing voor injectie.
 - neem afhankelijk van het aantal injectieflacons het benodigde volume natriumchloride 9 mg/ml (0,9%) oplossing voor injectie op uit een 100 ml infuuszak of -fles.
 - voeg het ORENCIA-concentraat van elke injectieflacon langzaam toe aan de infuuszak of -fles, gebruikmakend van dezelfde **siliconenvrije wegwerpspuit bijgeleverd met elke injectieflacon**.
 - meng voorzichtig. De eindconcentratie van abatacept in de zak of fles hangt af van de hoeveelheid toegevoegd actief bestanddeel, maar is niet hoger dan 10 mg/ml.
 - alle ongebruikte resten in de injectieflacons dienen onmiddellijk te worden verwijderd volgens de geldende voorschriften.
4. Indien de bereiding en verdunning uitgevoerd worden onder aseptische condities kan de ORENCIA-oplossing voor infusie onmiddellijk gebruikt worden of binnen 24 uur indien bewaard in de koelkast bij 2°C tot 8°C. Voor toediening dient de ORENCIA-oplossing visueel te worden gecontroleerd op deeltjes en verkleuring. Gooi de oplossing weg indien er deeltjes of verkleuring wordt waargenomen. De volledig opgeloste ORENCIA-oplossing dient te worden toegediend gedurende een periode van 30 minuten en moet worden toegediend met een infusieset en een steriel, niet-pyrogeen, laag-eiwitbindend filter (poriediameter van 0,2 tot 1,2 µm).
 - Bewaar ongebruikte porties van de infusievloeistof niet voor hergebruik.

Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.

7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

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

8. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EU/1/07/389/001-003

9. DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING/HERNIEUWING VAN DE VERGUNNING

Datum van eerste verlening van de vergunning: 21 mei 2007

Datum van laatste hernieuwing: 21 mei 2012

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Gedetailleerde informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau (<http://www.ema.europa.eu>).

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

ORENCIA 125 mg oplossing voor injectie in een voorgevulde spuit.

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke voorgevulde spuit bevat 125 mg abatacept in één ml.

Abatacept is een fusie-eiwit verkregen door recombinant DNA technologie uit ovariumcellen van Chinese hamsters.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Oplossing voor injectie (injectie) in een voorgevulde spuit.

De oplossing is helder, kleurloos tot lichtgeel met een pH van 6,8 tot 7,4.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Reumatoïde artritis

ORENCIA in combinatie met methotrexaat is geïndiceerd voor:

- de behandeling van matig ernstige tot ernstige reumatoïde artritis (RA) bij volwassen patiënten met onvoldoende respons op eerdere therapie met één of meer Disease-Modifying Anti-Rheumatic Drugs (DMARD's) inclusief methotrexaat (MTX) of een tumornecrosefactor (TNF)-alfa-remmer.
- de behandeling van hoog actieve en progressieve ziekte bij volwassen patiënten met reumatoïde artritis die niet eerder behandeld zijn met methotrexaat.

Een reductie in de progressie van gewrichtsschade en verbetering van fysieke functies zijn aangetoond tijdens gecombineerd gebruik van abatacept en methotrexaat.

Artritis psoriatica

ORENCIA, alleen of in combinatie met methotrexaat, is geïndiceerd voor de behandeling van actieve artritis psoriatica (PsA) bij volwassen patiënten wanneer de respons op eerdere DMARD-behandeling inclusief MTX onvoldoende was en voor wie extra systemische therapie voor psoriatische huidletsels niet vereist is.

4.2 Dosering en wijze van toediening

Behandeling dient te worden begonnen en onder toezicht plaats te vinden van artsen gespecialiseerd in de diagnosticering en behandeling van reumatoïde artritis.

Indien er geen respons op abatacept is binnen een behandelduur van 6 maanden, dient voortzetting van de therapie heroverwogen te worden (zie rubriek 5.1).

Dosering

Reumatoïde artritis

Volwassenen

Subcutaan (s.c.) toegediende Orenzia kan zowel met als zonder een intraveneuze oplaaddosis (i.v.) worden gestart. Orenzia s.c. dient wekelijks in een dosis van 125 mg te worden toegediend door middel van subcutane injectie, onafhankelijk van het gewicht (zie rubriek 5.1). Als een enkelvoudige i.v. infusie wordt gegeven om de behandeling te starten (i.v. oplaaddosis voorafgaand aan s.c. toediening), dient de eerste subcutane injectie van 125 mg abatacept te worden toegediend binnen een dag na de i.v. infusie, gevolgd door de wekelijkse 125 mg abatacept s.c. injecties (voor de dosering van de intraveneuze oplaaddosis wordt verwezen naar punt 4.2 van ORENCIA 250 mg poeder voor concentraat voor oplossing voor infusie).

Patiënten die switchen van intraveneuze behandeling met ORENCIA naar subcutane toediening, dienen de eerste dosis subcutaan toe te dienen in plaats van de eerstvolgende geplande intraveneuze toediening.

Geen doseringscorrectie is nodig bij gelijktijdig gebruik van andere DMARD's, corticosteroiden, salicylaten, niet-steroïde ontstekingsremmers (NSAID's) of pijnstillers.

Artritis psoriatica

Volwassenen

ORENCIA moet wekelijks worden toegediend bij een dosis van 125 mg door subcutane (SC) injectie zonder dat er een intraveneuze (IV) oplaaddosis nodig is.

Patiënten die van intraveneuze ORENCIA behandeling naar subcutane toediening overschakelen, dienen de eerste subcutane dosis te geven in plaats van de volgende geplande intraveneuze dosis.

Gemiste dosis

Als een patiënt een injectie van Orenzia heeft gemist en het nog binnen 3 dagen na de geplande datum is, moet hij/zij geïnstrueerd worden om onmiddellijk de gemiste dosis toe te dienen en zich verder aan het oorspronkelijke wekelijkse schema te houden. Als de gemiste dosis na meer dan drie dagen wordt opgemerkt, dient de patiënt geadviseerd te worden over wanneer hij/zij de volgende dosis moet nemen, op basis van medische beoordeling (conditie van de patiënt, status van ziekteactiviteit, etc.).

Oudere patiënten

Een doseringsaanpassing is niet nodig (zie rubriek 4.4).

Nier- en leverfunctiestoornissen

ORENCIA is niet onderzocht in deze patiëntenpopulatie. Er kunnen geen doseringsadviezen worden gegeven.

Pediatrische patiënten

De veiligheid en werkzaamheid van ORENCIA subcutane toediening bij kinderen jonger dan 18 jaar zijn niet vastgesteld. Er zijn geen gegevens beschikbaar.

De veiligheid en werkzaamheid van intraveneuze toediening van ORENCIA zijn onderzocht bij kinderen. De momenteel beschikbare gegevens worden beschreven in de Samenvatting van de Productkenmerken van ORENCIA 250 mg poeder voor concentraat voor oplossing voor infusie.

Wijze van toediening

Voor subcutane toediening.

ORENCIA is bestemd voor gebruik onder begeleiding van een medische beroepsbeoefenaar. Na de benodigde training in de subcutane toedieningstechniek, kan een patiënt zichzelf injecteren met ORENCIA indien een arts of andere medische beroepsbeoefenaar heeft bepaald dat dat kan.

De totale inhoud (1 ml) van de voorgevulde spuit dient alleen als subcutane injectie te worden toegediend. Injectieplaatsen moeten afgewisseld worden en injecties mogen nooit toegediend worden op plaatsen waar de huid gevoelig, gekneusd, rood of hard is.

Uitgebreide instructies voor het voorbereiden en toedienen van ORENCIA in een voorgevulde injectiespuit worden gegeven in de bijsluiter. Voor instructies over bereiding van het geneesmiddel voorafgaand aan toediening, zie rubriek 6.6.

4.3 Contra-indicaties

Overgevoeligheid voor het werkzame bestanddeel of voor één van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.

Ernstige en onbeheersbare infecties zoals sepsis en opportunistische infecties (zie rubriek 4.4).

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Combinatie met TNF-remmers

Er is beperkte ervaring met het gebruik van abatacept in combinatie met TNF-remmers (zie rubriek 5.1). In placebogecontroleerde klinische onderzoeken, waarin de combinatie van TNF-remmers en placebo is vergeleken met de combinatie van TNF-remmers en abatacept, ondervonden de patiënten die werden behandeld met de combinatie van TNF-remmers en abatacept een verhoging van het totale aantal infecties en ernstige infecties (zie rubriek 4.5). Abatacept wordt niet aangeraden voor gebruik in combinatie met TNF-remmers.

Bij de overstap van behandeling met TNF-remmers naar ORENCIA dienen patiënten te worden gecontroleerd op tekenen van infectie (zie rubriek 5.1, onderzoek VII).

Allergische reacties

Allergische reacties zijn niet vaak gemeld bij abatacept tijdens klinische onderzoeken, waarbij patiënten geen voorbehandeling nodig hadden om allergische reacties te voorkomen (zie rubriek 4.8). Anafylactische of anafylactoïde reacties kunnen optreden na de eerste infusie en kunnen levensbedreigend zijn. In postmarketingervaring is een geval van fatale anafylaxie na de eerste infusie van ORENCIA gemeld. Indien een ernstige allergische of anafylactische reactie optreedt, dient het gebruik van ORENCIA intraveneus of subcutaan onmiddellijk te worden gestaakt en dient een passende behandeling te worden ingesteld, en het gebruik van ORENCIA dient permanent te worden gestaakt (zie rubriek 4.8).

Effecten op het immuunsysteem

Geneesmiddelen die het immuunsysteem beïnvloeden, waaronder ORENCIA, beïnvloeden mogelijk het afweersysteem tegen infecties en maligniteiten en de respons op vaccinaties.

Gelijktijdig gebruik van ORENCIA en biologische immunosuppressieve of immunomodulerende middelen kunnen het effect van abatacept op het immuunsysteem versterken (zie rubriek 4.5).

Infecties

Ernstige infecties, waaronder sepsis en longontsteking, zijn gemeld bij het gebruik van abatacept (zie rubriek 4.8). Sommige van deze infecties hadden een fatale afloop. Veel van deze ernstige infecties traden op bij patiënten die tegelijkertijd behandeld werden met immunosuppressiva, hetgeen hen naast de onderliggende aandoening vatbaarder kon maken voor infecties. Behandeling met ORENCIA dient niet te worden gestart bij patiënten met actieve infecties voordat deze onder controle zijn. Artsen dienen voorzichtigheid te betrachten bij het gebruik van ORENCIA bij patiënten met een voorgeschiedenis van recidiverende infecties of onderliggende aandoeningen die hen vatbaar kunnen maken voor infecties. Patiënten die een nieuwe infectie ontwikkelen tijdens de behandeling met ORENCIA dienen nauwlettend in de gaten te worden gehouden. Toediening van ORENCIA dient te worden gestopt indien een patiënt een ernstige infectie krijgt.

Toename van tuberculose werd niet waargenomen in de placebogecontroleerde hoofdonderzoeken; echter, alle ORENCIA-patiënten werden gecontroleerd op tuberculose. De veiligheid van ORENCIA bij patiënten met latente tuberculose is onbekend. Er zijn meldingen geweest van tuberculose bij patiënten die ORENCIA kregen (zie rubriek 4.8). Patiënten dienen te worden gecontroleerd op latente

tuberculose voorafgaand aan behandeling met ORENCIA. De beschikbare medische richtlijnen dienen tevens in acht te worden genomen.

Antireumatische therapie is in verband gebracht met hepatitis B-reactivatie. Daarom dient er te worden gecontroleerd op virale hepatitis volgens de gepubliceerde richtlijnen voordat therapie met ORENCIA wordt gestart.

Immunosuppressieve therapie, zoals ORENCIA, kan gepaard gaan met progressieve multifocale leukencefalopathie (PML). Als er tijdens het gebruik van ORENCIA neurologische symptomen optreden die duiden op PML, dient de ORENCIA-behandeling onmiddellijk te worden gestaakt en dienen de daarvoor bestemde diagnostische maatregelen te worden genomen.

Maligniteiten

In de placebogecontroleerde klinische onderzoeken waren de frequenties van maligniteiten bij met abatacept en placebo behandelde patiënten respectievelijk 1,2% en 0,9% (zie rubriek 4.8). Patiënten met bekende maligniteiten waren in deze onderzoeken niet opgenomen. In carcinogeniteitsonderzoeken bij muizen werd een toename in lymfomen en mammatumoren waargenomen. De klinische significantie van deze waarneming is onbekend (zie rubriek 5.3). De mogelijke rol van abatacept bij de ontwikkeling van maligniteiten, waaronder lymfomen, bij mensen is onbekend. Er zijn meldingen geweest van niet-melanome huidkankers bij patiënten die ORENCIA kregen (zie rubriek 4.8). Regelmatige controle van de huid is aangeraden voor alle patiënten, in het bijzonder voor diegenen met risicofactoren voor huidkanker.

Vaccinaties

Patiënten die behandeld worden met ORENCIA kunnen gelijktijdig vaccinaties toegediend krijgen, maar geen levende vaccins. Levende vaccins dienen niet gelijktijdig te worden gegeven met abatacept of binnen 3 maanden na staken van de therapie. Geneesmiddelen die het immuunsysteem beïnvloeden, waaronder abatacept, kunnen de werkzaamheid van sommige immunisaties verlagen (zie rubriek 4.5).

Oudere patiënten

In totaal kregen 404 patiënten van 65 jaar of ouder, inclusief 67 patiënten van 75 jaar en ouder, abatacept intraveneus in placebogecontroleerde klinische onderzoeken. In totaal ontvingen 270 patiënten van 65 jaar en ouder, waaronder 46 patiënten van 75 jaar en ouder, abatacept subcutaan in gecontroleerde klinische studies. De frequenties van ernstige infecties en maligniteiten ten opzichte van placebo bij met intraveneus abatacept behandelde patiënten ouder dan 65 waren hoger dan bij patiënten jonger dan 65 jaar. De frequenties van ernstige infectie en maligniteit onder met subcutaan abatacept behandelde patiënten ouder dan 65 waren hoger dan bij degenen onder 65 jaar. Vanwege de over het algemeen hogere incidentie van infecties en maligniteiten bij ouderen is voorzichtigheid geboden bij de behandeling van oudere patiënten (zie rubriek 4.8)

Auto-immuunprocessen

Theoretisch bestaat de kans dat behandeling met abatacept auto-immuunprocessen kan verhogen bij volwassenen, bijvoorbeeld verslechtering van multiple sclerose. In placebogecontroleerde klinische onderzoeken leidde abatacept niet tot een verhoogde aanmaak van antilichamen, waaronder antinucleaire en anti-dsDNA-antilichamen ten opzichte van placebo (zie rubrieken 4.8 en 5.3)

Patiënten met een natriumarm dieet

Dit geneesmiddel bevat 0,014 mmol natrium (0,322 mg) per voorgevulde injectiespuit, en is dus in wezen "natriumvrij".

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

De combinatie met TNF-remmers

Er is beperkte ervaring met het gebruik van abatacept in combinatie met TNF-remmers (zie rubriek 5.1). Hoewel TNF-remmers de klaring van abatacept niet beïnvloedden, was in placebogecontroleerde klinische onderzoeken de frequentie van infecties en ernstige infecties bij patiënten die gelijktijdig behandeld werden met abatacept en een TNF-remmer hoger dan bij patiënten

die alleen behandeld werden met TNF-remmers. Daarom wordt gelijktijdig gebruik van ORENCIA en een TNF-remmer niet aanbevolen.

De combinatie met andere geneesmiddelen

Farmacokinetische onderzoeken in populaties toonde geen effecten aan van methotrexaat, NSAID's en corticosteroiden op de klaring van abatacept (zie rubriek 5.2).

Er werden geen grote veiligheidsrisico's geïdentificeerd bij het gebruik van abatacept in combinatie met sulfasalazine, hydroxychloroquine of leflunomide.

De combinatie met andere geneesmiddelen die het immuunsysteem beïnvloeden en met vaccins

Gelijktijdige toediening van ORENCIA met biologische immunosuppressiva of immunomodulerende middelen kan het effect van abatacept op het immuunsysteem versterken. Er is onvoldoende bewijs om de veiligheid en werkzaamheid van ORENCIA in combinatie met anakinra of rituximab te beoordelen (zie rubriek 4.4).

Vaccins

Levende vaccins mogen niet gelijktijdig of binnen 3 maanden na beëindiging van de behandeling met abatacept gegeven worden. Er zijn geen gegevens beschikbaar over secundaire infectieoverdracht van personen die levende vaccins krijgen op patiënten die ORENCIA krijgen. Geneesmiddelen die invloed hebben op het immuunsysteem, waaronder ORENCIA, kunnen de werkzaamheid van sommige immunisaties verlagen (zie rubrieken 4.4 en 4.6).

Verkennde studies om het effect van abatacept op de antilichaamrespons bij vaccinatie van gezonde proefpersonen evenals de antilichaamrespons bij griep- en pneumokokkenvaccinatie van RA-patiënten te beoordelen suggereren dat abatacept de werkzaamheid van de immunorespons kan verminderen, maar het vermogen om een klinisch significante of positieve immunoreactie te ontwikkelen werd niet significant afgeremd.

Abatacept werd geëvalueerd in een open-label studie bij RA-patiënten die het 23-valent pneumokokkenvaccin toegediend kregen. Na pneumokokkenvaccinatie, waren 62 van de 112 met abatacept behandelde patiënten in staat om een adequate immunorespons van ten minste een 2-voudige toename in de antistoftiters tegen het pneumokokkenpolysaccharidevaccin te ontwikkelen.

Abatacept werd ook geëvalueerd in een open-label studie bij RA-patiënten die het trivalente virusvaccin tegen seizoensgriep toegediend kregen. Na griepvaccinatie, waren 73 van de 119 met abatacept behandelde patiënten die geen beschermende hoeveelheid antistof hadden bij aanvang, in staat om een adequate immunorespons van ten minste een 4-voudige toename van de antistoftiters tegen het trivalente griepvaccin te ontwikkelen.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap en vrouwen die zwanger kunnen worden

Er is onvoldoende informatie over het gebruik van abatacept bij zwangere vrouwen. In preklinische embryo-foetale ontwikkelingsonderzoeken werden er geen ongewenste effecten waargenomen bij een tot 29 maal de humane dosis van 10 mg/kg gebaseerd op de AUC. In een pre- en postnataal ontwikkelingsonderzoek bij ratten werden beperkte veranderingen in de immunofunctie waargenomen bij een dosis 11 maal hoger dan de humane dosis van 10 mg/kg gebaseerd op de AUC (zie rubriek 5.3). ORENCIA dient niet gebruikt te worden bij zwangere vrouwen tenzij strikt noodzakelijk. Vruchtbare vrouwen dienen passende anticonceptie maatregelen te nemen gedurende de behandeling met ORENCIA tot en met 14 weken na toediening van de laatste dosis abatacept.

Abatacept kan de placenta passeren en terecht komen in het bloedserum van kinderen geboren uit vrouwen die zijn behandeld met abatacept tijdens de zwangerschap. Als gevolg hiervan kunnen deze kinderen een verhoogd risico op infecties lopen. De veiligheid van het toedienen van levende vaccins aan kinderen die *in utero* zijn blootgesteld aan abatacept is onbekend. Het toedienen van levende vaccins aan kinderen die *in utero* zijn blootgesteld aan abatacept wordt niet aanbevolen gedurende 14 weken na de laatste toediening van abatacept aan de moeder tijdens de zwangerschap.

Borstvoeding

Het is aangetoond dat abatacept overgaat in de moedermelk bij ratten. Het is echter onbekend of abatacept overgaat in de moedermelk bij de mens. Vrouwen dienen daarom geen borstvoeding te geven tijdens de behandeling met ORENCIA tot en met 14 weken na toediening van de laatste toediening van abatacept.

Vruchtbaarheid

Formeel onderzoek naar mogelijke effecten van abatacept op de vruchtbaarheid is niet uitgevoerd. Bij ratten gaf abatacept geen ongewenste effecten op de vruchtbaarheid, noch bij mannelijke noch bij vrouwelijke dieren (zie rubriek 5.3).

4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen

Op basis van het werkingsmechanisme, wordt verwacht dat abatacept geen of een verwaarloosbare invloed heeft op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen. Duizeligheid en verminderde gezichtsscherpte zijn echter gemeld als respectievelijk vaak en soms voorkomende bijwerking bij patiënten die met ORENCIA worden behandeld. Autorijden en het gebruik van machines moet daarom worden vermeden als een patiënt dergelijke symptomen ervaart.

4.8 Bijwerkingen

Samenvatting van het veiligheidsprofiel bij reumatoïde artritis

Abatacept is onderzocht bij patiënten met actieve reumatoïde artritis in placebogecontroleerde klinische onderzoeken (2.653 patiënten met abatacept, 1.485 met placebo).

In placebogecontroleerde klinische onderzoeken met abatacept werden bijwerkingen gemeld bij 49,4% van de met abatacept behandelde patiënten en bij 45,8% in de placebogroep. De frequentst gemelde bijwerkingen ($\geq 5\%$) bij de met abatacept behandelde patiënten waren hoofdpijn, misselijkheid en bovenste luchtweginfecties (inclusief sinusitis). Het deel van de patiënten dat stopte met de behandeling in verband met bijwerkingen was 3,0% voor de met abatacept behandelde patiënten en 2,0% voor de placebogroep.

Lijst met bijwerkingen in tabelvorm

In Tabel 1 zijn de bijwerkingen, waargenomen in klinische studies en postmarketingervaring, weergegeven per systeem/orgaanklasse en frequentie waarbij de volgende categorieën zijn gebruikt: zeer vaak ($\geq 1/10$), vaak ($\geq 1/100$, $< 1/10$), soms ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$), zelden ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$), zeer zelden ($< 1/10.000$). Binnen iedere frequentiegroep worden bijwerkingen gerangschikt naar afnemende ernst.

Tabel 1: Bijwerkingen

Infecties en parasitaire aandoeningen	Zeer Vaak	Bovenste luchtweginfectie (waaronder tracheïtis, nasopharyngitis en sinusitis)
	Vaak	Infectie van de onderste luchtwegen (waaronder bronchitis), urineweginfectie, herpes infecties (waaronder herpes simplex, orale herpes en herpes zoster), pneumonie, influenza
	Soms	Tandinfectie, onychomycose, sepsis, skeletspierstelselinfecties, huidabces, pyelonefritis, rhinitis, oorinfectie
	Zelden	Tuberculose, bacteriëmie, gastro-intestinale infectie, bekkenontsteking

Neoplasmata, benigne, maligne en niet-gespecificeerd (inclusief cysten en poliepen)	Soms	Basaalcelcarcinoom, huidpapilloom
	Zelden	Lymfoom, maligne longneoplasma, plaveiselcelcarcinoom
Bloed- en lymfestelselaandoeningen	Soms	Trombocytopenie, leukopenie
Immuunsysteemaandoeningen	Soms	Overgevoeligheid
Psychische stoornissen	Soms	Depressie, angst, slaapstoornis (inclusief slapeloosheid)
Zenuwstelselaandoeningen	Vaak	Hoofdpijn, duizeligheid
	Soms	Migraine, paresthesieën
Oogaandoeningen	Soms	Conjunctivitis, droge ogen, verminderde gezichtsscherpte
Evenwichtsorgaan- en ooraandoeningen	Soms	Duizeligheid
Hartaandoeningen	Soms	Palpitaties, tachycardie, bradycardie
Bloedvataandoeningen	Vaak	Hypertensie, verhoogde bloeddruk
	Soms	Hypotensie, opvliegers, blozen, vasculitis, verlaagde bloeddruk
Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen	Vaak	Hoest
	Soms	Exacerbatie chronische aspecifieke respiratoire aandoening, bronchospasme, piepen, dyspneu, keelbeklemming
Maagdarmsstelselaandoeningen	Vaak	Buikpijn, diarree, misselijkheid, dyspepsie, mondulceratie, afteuze stomatitis, braken
	Soms	Gastritis
Lever- en galaandoeningen	Vaak	Leverfunctietest abnormaal (waaronder verhoogde transaminases)

Huid- en onderhuidaandoeningen	Vaak Soms	Uitslag (inclusief dermatitis) Verhoogde kans op bloedingstoringen, droge huid, alopecia, pruritus, urticaria, psoriasis, acne, erytheem, hyperhidrose
Skeletspierstelsel- en bindweefsel-aandoeningen	Soms	Artralgie, pijn in de extremiteiten
Voortplantingsstelsel- en borstaandoeningen	Soms	Amenorroe, menorrhagie
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen	Vaak Soms	Vermoeidheid, asthenie, lokale reacties op de injectieplaats, systemische reacties op de injectie* Influenza-achtige symptomen, gewichtstoename

*(bijv. pruritus, beklemmend gevoel in de keel, dyspneu)

Beschrijving van geselecteerde bijwerkingen

Infecties

In placebogecontroleerde klinische onderzoeken met abatacept zijn infecties gemeld die mogelijk gerelateerd waren aan de behandeling bij 22,7% van de met abatacept behandelde patiënten en 20,5% bij de placebogroep.

Ernstige infecties die mogelijk gerelateerd waren aan de behandeling werden gemeld bij 1,5% van de met abatacept behandelde patiënten; dit was 1,1% bij de placebogroep. Het type ernstige infecties was vergelijkbaar tussen de abatacept- en placebobehandelgroepen (zie rubriek 4.4).

In de dubbelblinde onderzoeken was de incidentie (95% BI) van ernstige infecties 3,0 (2,3, 3,8) per 100 patiëntjaren bij met abatacept behandelde patiënten en 2,3 (1,5, 3,3) per 100 patiëntjaren bij met placebo behandelde patiënten.

In de cumulatieve periode in de klinische onderzoeken bij 7.044 patiënten behandeld met abatacept gedurende 20.510 patiëntjaren bedroeg de incidentie van ernstige infecties 2,4 per 100 patiëntjaren en de geannualiseerde incidentie bleef stabiel.

Maligniteiten

In placebogecontroleerde klinische onderzoeken werden maligniteiten gemeld bij 1,2% (31/2.653) van de met abatacept behandelde patiënten en bij 0,9% (14/1.485) van de met placebo behandelde patiënten. De incidentie van maligniteiten was 1,3 (0,9, 1,9) per 100 patiëntjaren bij met abatacept behandelde patiënten en 1,1 (0,6, 1,9) per 100 patiëntjaren bij met placebo behandelde patiënten.

In de cumulatieve periode bij 7.044 met abatacept behandelde patiënten gedurende 21.011 patiëntjaren (waarvan meer dan 1.000 langer dan 5 jaar behandeld waren met abatacept), was de incidentie van maligniteiten 1,2 (1,1, 1,4) per 100 patiëntjaren en de geannualiseerde incidenties bleven stabiel.

De meest voorkomende vorm van maligniteiten in de placebogecontroleerde klinische onderzoeken was niet-melanome huidkanker; 0,6 (0,3, 1,0) per 100 patiëntjaren bij de met abatacept behandelde patiënten en 0,4 (0,1, 0,9) per 100 patiëntjaar bij de met placebo behandelde patiënten en 0,5 (0,4, 0,6) per 100 patiëntjaren in de cumulatieve periode.

De meest voorkomende vorm van orgaantumoren in de placebogecontroleerde klinische onderzoeken was longkanker; 0,17 (0,05, 0,43) per 100 patiëntjaren bij de met abatacept behandelde patiënten, 0 voor met placebo behandelde patiënten en 0,12 (0,08, 0,17) per 100 patiëntjaren in de cumulatieve periode. De meest voorkomende hematologische maligniteiten waren lymfomen; 0,04 (0, 0,24) per 100 patiëntjaren bij met abatacept behandelde patiënten, 0 bij met placebo behandelde patiënten en 0,06 (0,03, 0,1) per 100 patiëntjaren in de cumulatieve periode.

Bijwerkingen bij patiënten met chronic obstructive pulmonary disease (COPD)

In onderzoek IV werden 37 patiënten met COPD behandeld met intraveneus abatacept en 17 met placebo. De COPD-patiënten behandeld met abatacept hadden vaker bijwerkingen dan de placebogroep (respectievelijk 51,4% vs. 47,1%). Respiratoire aandoeningen kwamen vaker voor bij de met abatacept behandelde patiënten dan in de placebogroep (respectievelijk 10,8% vs. 5,9%); deze aandoeningen betroffen onder meer exacerbaties van de COPD-klachten en dyspneu. Vergeleken met COPD-patiënten in de placebogroep ontwikkelde een hoger percentage met abatacept behandelde COPD-patiënten ernstige bijwerkingen (5,4% vs. 0%) waaronder COPD-exacerbaties (1 van de 37 patiënten [2,7%]) en bronchitis (1 van de 37 patiënten [2,7%]).

Auto-immuunprocessen

Therapie met abatacept leidde niet tot een toename van de aanmaak van autoantilichamen waaronder antinucleaire en anti-dsDNA-antilichamen vergeleken met de placebogroep.

De incidentie van auto-immuunziekten was bij met abatacept behandelde patiënten gedurende de dubbelblinde periode 8,8 (7,6, 10,1) per 100 patiëntjaren aan blootstelling en 9,6 (7,9, 11,5) per 100 patiëntjaren aan blootstelling bij met placebo behandelde patiënten. De incidentie in de cumulatieve periode bij met abatacept behandelde patiënten was 3,8 per 100 patiëntjaren. De meest gemelde auto-immuungerelateerde aandoeningen naast de onderzochte indicatie tijdens de cumulatieve periode waren psoriasis, nodulus rheumaticus en het syndroom van Sjögren.

Immunogeniciteit bij volwassenen die behandeld worden met intraveneus abatacept

De hoeveelheid antilichamen gericht tegen het abataceptmolecuul werden gemeten met ELISA-assays bij 3.985 patiënten met reumatoïde artritis die tot 8 jaar lang behandeld waren met abatacept. 187 van de 3.877 (4,8%) patiënten ontwikkelden anti-abataceptantilichamen tijdens de behandeling. Bij controle op anti-abataceptantilichamen na beëindiging van abataceptbehandeling (> 42 dagen na de laatste dosering) waren 103 van de 1.888 (5,5%) patiënten seropositief.

Monsters met vastgestelde bindingsactiviteit aan CTLA-4 werden onderzocht op aanwezigheid van neutraliserende antilichamen. Bij 22 van 48 evalueerbare patiënten was sprake van significante neutraliserende activiteit. De potentiële klinische relevantie van de vorming van neutraliserende antilichamen is niet bekend.

Over het geheel gezien was er geen duidelijke correlatie tussen de ontwikkeling van antilichamen en klinische respons of bijwerkingen. Het aantal patiënten dat antilichamen vormt, is echter te beperkt om een definitieve uitspraak te doen. Omdat immunogeniciteitanalyses productspecifiek zijn, kunnen cijfers voor antilichamen niet vergeleken worden met die van andere producten.

Immunogeniciteit bij volwassenen die behandeld worden met subcutaan abatacept

Studie SC-I vergeleek de immunogeniciteit na subcutane of intraveneuze toediening van abatacept zoals beoordeeld met behulp van een ELISA-assay. Tijdens de initiële dubbelblinde periode (kortetermijnperiode) van 6 maanden was de frequentie van immunogeniciteit voor abatacept over het algemeen 1,1% (8/725) in de subcutane groep en 2,3% (16/710) in de intraveneuze groep. Het percentage komt overeen met eerdere ervaring en er was geen effect van de immunogeniciteit op de farmacokinetiek, veiligheid of werkzaamheid.

Immunogeniciteit na langdurige subcutane toediening van abatacept werd beoordeeld met behulp van een nieuwe ECL-assay. Vergelijking van incidenties tussen verschillende assays is niet passend, omdat het ECL-assay ontwikkeld is als gevoeliger en genesmiddeltoleranter dan de voorgaande ELISA-

assay. De cumulatieve frequentie van immunogeniciteit voor abatacept volgens de ECL-assay met minstens één positief monster van de gecombineerde korte- en langetermijnperiodes was 15,7% (215/1.369) tijdens behandeling met abatacept, met een gemiddelde blootstellingsperiode van 48,8 maanden en 17,3% (194/1121) na stopzetting (> 21 dagen tot 168 dagen na laatste dosis). Het incidentiepercentage aangepast naar blootstelling (uitgedrukt per 100 persoonjaren) bleef stabiel gedurende de behandelduur.

Overeenkomend met eerdere ervaring, waren titers en aanhoudende antilichaamresponses in het algemeen laag en stegen niet bij het voortzetten van de toediening (6,8% van de patiënten was seropositief bij 2 opeenvolgende bezoeken) en er was geen duidelijke correlatie tussen het ontwikkelen van antilichamen en klinische respons, bijwerkingen of farmacokinetiek.

In onderzoek SC-III werden vergelijkbare immunogeniciteitspercentages gezien in patiënten die werden behandeld in de abatacept+MTX en abatacept monotherapiegroepen (respectievelijk 2,9% (3/103) en 5,0% (5/101) tijdens de dubbelblinde periode van 12 maanden. Net zoals in onderzoek SC-I was er geen immunogeniciteitseffect op de veiligheid of werkzaamheid.

Immunogeniciteit en veiligheid van abatacept na staken en opnieuw starten van de behandeling

Binnen het subcutane programma werd een studie uitgevoerd om het effect op de immunogeniciteit te onderzoeken van staken (3 maanden) en herstarten van behandeling met subcutaan abatacept. Na staken van de behandeling met subcutaan abatacept, was de verhoogde immunogeniciteit consistent met hetgeen werd gezien bij het staken van de behandeling met intraveneus abatacept. Na herstarten van de behandeling, waren er geen reacties op de injectieplaats of andere veiligheidsproblemen bij patiënten bij wie de subcutane behandeling gedurende maximaal drie maanden was gestaakt vergeleken met patiënten die doorgingen met subcutane behandeling. Dit was ongeacht of de behandeling opnieuw werd gestart met of zonder intraveneuze oplaaddosis. De veiligheid zoals waargenomen in de behandelarm waarbij de behandeling opnieuw gestart werd zonder intraveneuze oplaaddosis was ook consistent met die in de andere studies.

In SC-III werden hogere immunogeniciteitspercentages gezien in patiënten die werden getest tijdens de 6 maanden van volledig staken van geneesmiddelen in de abatacept+MTX- en abatacept monotherapiegroepen (respectievelijk 37,7% [29/77] en 44,1 [27/59]) met algemeen lage antilichaamrespons-titers. Er werd geen klinische impact van deze antilichaamresponses gevonden en er werden geen veiligheidsissues waargenomen na opnieuw opstarten van de behandeling met abatacept.

Reacties op de injectie bij volwassen patiënten behandeld met subcutaan abatacept

Studie SC-I vergeleek de veiligheid van abatacept waaronder reacties op de injectieplaats na subcutane of intraveneuze toediening. De totale frequentie van reacties op de injectieplaats was 2,6% (19/736) voor de groep met subcutaan abatacept en 2,5% (18/721) voor de groep met subcutaan placebo (intraveneus abatacept). Alle injectieplaatsreacties werden beschreven als licht tot matig (hematoom, pruritus of erytheem) en behoeften over het algemeen geen onderbreking van de behandeling. Gedurende de cumulatieve periode, op het moment dat alle proefpersonen behandeld met abatacept waren geïncludeerd in de 7 SC-onderzoeken, was de frequentie van reacties op de injectieplaats 4,6% (116/2.538) met een incidentie van 1,32 per 100 patiëntjaren. Postmarketingmeldingen van systemische reacties op de injectie (bijv. pruritus, beklemmend gevoel in de keel, dyspneu) werden ontvangen na het gebruik van ORENCIA subcutaan.

Veiligheidsinformatie gerelateerd aan de farmacologische klasse

Abatacept is de eerste selectieve co-stimulatiemodulator. Informatie over de relatieve veiligheid in een klinisch onderzoek ten opzichte van infliximab is samengevat in rubriek 5.1.

Samenvatting van het veiligheidsprofiel bij artritis psoriatica

Abatacept is onderzocht bij patiënten met actieve artritis psoriatica in twee placebogecontroleerde klinische onderzoeken (341 patiënten met abatacept, 253 patiënten met placebo) (zie rubriek 5.1). Gedurende de 24-weekse placebogecontroleerde periode in de grotere PsA-II studie was het percentage patiënten met bijwerkingen vergelijkbaar tussen de abatacept- en placebobehandelgroepen

(respectievelijk 15,5% en 11,4%). Er waren geen bijwerkingen die $\geq 2\%$ voorkwamen in een van de behandelingsgroepen tijdens de 24-weekse placebogecontroleerde periode. Het algehele veiligheidsprofiel was vergelijkbaar tussen studies PsA I en PsA II en in overeenstemming met het veiligheidsprofiel bij reumatoïde artritis (tabel 1).

Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via **het nationale meldsysteem zoals vermeld in aanhangsel V**.

4.9 Overdosering

Doseringen tot 50 mg/kg zijn intraveneus toegediend zonder duidelijk toxisch effect. In geval van overdosering wordt aangeraden om de patiënt te monitoren op tekenen of symptomen van bijwerkingen en passende symptomatische behandeling in te stellen.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: selectieve immunosuppressiva, ATC-code: L04AA24

Abatacept is een fusie-eiwit dat bestaat uit het extracellulaire domein van humaan cytotoxisch T-lymfocytgeassocieerd antigeen 4 (CTLA-4) gebonden aan een gemodificeerd Fc-deel van humaan immunoglobuline G1 (IgG1). Abatacept wordt geproduceerd middels recombinant-DNA-technologie in ovariumcellen van de Chinese hamster.

Werkingsmechanisme

Abatacept moduleert selectief een belangrijk costimulatorisch signaal dat nodig is voor volledige activatie van T-lymfocyten met CD28-expressie. Voor volledige activatie van T-lymfocyten zijn twee signalen van antigeenpresenterende cellen nodig: herkenning van een specifiek antigeen door een T-celreceptor (signaal 1) en een tweede, costimulatorisch signaal. Een belangrijke costimulatorische weg omvat de binding van CD80- en CD86-moleculen op het oppervlak van de antigeenpresenterende cellen aan de CD28-receptor op T-lymfocyten (signaal 2). Abatacept remt deze costimulatorische weg selectief door specifiek te binden aan CD80 en CD86. Onderzoeken laten zien dat naïeve T-lymfocyt responsen meer worden beïnvloed door abatacept dan geheugen T-lymfocyt responsen.

In-vitro onderzoeken en diermodellen tonen aan dat abatacept T-lymfocytenafhankelijke antilichaamresponsen en ontsteking moduleert. *In vitro* vermindert abatacept de activering van humane T-lymfocyten zoals gemeten aan de hand van verminderde proliferatie en cytokineproductie. Abatacept vermindert de productie van antigeenspecifiek TNF α , interferon- γ en interleukine-2 door T-lymfocyten.

Farmacodynamische effecten

Dosisafhankelijke afnames werden gezien met abatacept in serumspiegels van oplosbare interleukine-2-receptor, een marker van T-lymfocytactivatie; seruminterleukine-6, een product van geactiveerde synoviale macrofagen en fibroblastachtige synoviocyten bij reumatoïde artritis; reumafactor, een autoantilichaam aangemaakt door plasmacellen; en C-reefief eiwit, een acute fase reactant van ontsteking. Tevens was sprake van verlaagde serumspiegels van matrixmetalloproteïnase-3, dat kraakbeenvernietiging en weefselremodellering, veroorzaakt. Afnames in serum-TNF α werden ook gezien.

Klinische werkzaamheid en veiligheid bij volwassenen met reumatoïde artritis

De werkzaamheid en veiligheid van intraveneus abatacept werden beoordeeld in gerandomiseerde, dubbelblinde, placebogecontroleerde klinische onderzoeken bij volwassen patiënten met actieve

reumatoïde artritis gediagnosticeerd volgens de criteria van het American College of Rheumatology (ACR). De onderzoeken I, II, III, V en VI hadden als inclusiecriteria bij randomisatie de aanwezigheid van ten minste 12 pijnlijke en 10 gezwollen gewrichten. Onderzoek IV vereiste geen specifiek aantal pijnlijke of gezwollen gewrichten. Studie SC-I was een gerandomiseerde, dubbelblinde, dubbel-dummy non-inferioriteitsstudie bij patiënten gestratificeerd naar lichaamsgewicht (< 60 kg, 60 tot 100 kg, > 100 kg) waarin de werkzaamheid en veiligheid werden vergeleken van subcutaan en intraveneus toegediend abatacept bij patiënten met reumatoïde artritis (RA), die als achtergrondbehandeling methotrexaat (MTX) ontvingen en die een ontoereikende respons op MTX (MTX-IR) lieten zien.

In onderzoeken I, II, en V werden de werkzaamheid en veiligheid van abatacept vergeleken met placebo bij patiënten met een ontoereikende respons op methotrexaat en die hun stabiele dosis methotrexaat continueerden. Bovendien werden in onderzoek V de veiligheid en werkzaamheid van abatacept of infliximab ten opzichte van placebo onderzocht. In onderzoek III werden de werkzaamheid en de veiligheid van abatacept beoordeeld bij patiënten met een ontoereikende respons op TNF-remmers, waarbij gebruik van de TNF-remmer voorafgaand aan de randomisatie werd beëindigd; andere DMARD's waren toegestaan. Onderzoek IV beoordeelde hoofdzakelijk veiligheid bij patiënten met actieve reumatoïde artritis die ondanks huidige therapie met niet biologische en/of biologische DMARD's extra interventie vereisen; alle DMARD's die bij inclusie werden gebruikt werden voortgezet. In onderzoek VI werden de effectiviteit en veiligheid van abatacept beoordeeld bij patiënten met erosieve reumatoïde artritis in een vroeg stadium (duur van de aandoening ≤ 2 jaar), die methotrexaatnaïef waren en positief testten op reumafactor (RF) en/of anticyclisch gecitrulineerd peptide 2 (anti-CCP2). De patiënten werden gerandomiseerd naar abatacept plus methotrexaat of methotrexaat plus placebo. In studie SC-I, was het doel om non-inferioriteit van de werkzaamheid aan te tonen en om de veiligheid te vergelijken van subcutaan abatacept en intraveneus abatacept bij patiënten met lichte tot ernstige actieve RA die een ontoereikende respons hadden op MTX. In onderzoek SC-II werden de relatieve werkzaamheid en veiligheid van abatacept en adalimumab, beide subcutaan gegeven zonder een intraveneuze oplaaddosis en met als achtergrondbehandeling MTX, onderzocht bij patiënten met matig tot ernstige actieve RA en onvoldoende respons op eerdere behandeling met MTX. In onderzoek SC-III, werd abatacept s.c. onderzocht in combinatie met methotrexaat (MTX), of als abatacept monotherapie, en vergeleken met MTX monotherapie op remissie-inductie na 12 maanden van behandeling, en op het mogelijk behouden van geneesmiddelvrije remissie na volledig staken van geneesmiddelen bij volwassen MTX-naïeve patiënten met hoog actieve vroege reumatoïde artritis (gemiddelde DAS28-CRP van 5,4; gemiddelde duur van de symptomen minder dan 6,7 maanden) met slechte prognostische factoren voor snel progressieve ziekte (bijv. anti-gecitrullineerd-eiwit-antilichamen [ACPA+], gemeten d.m.v. anti-CCP2 meting en/of RF+, gewrichtserosies bij baseline).

In onderzoek I werden patiënten gerandomiseerd naar abatacept 2 of 10 mg/kg of placebo gedurende 12 maanden. Patiënten in onderzoek II, III, IV en VI werden gerandomiseerd naar een vaste dosis overeenkomend met ongeveer 10 mg/kg abatacept of placebo gedurende 12 (onderzoeken II, IV en VI) of 6 maanden (onderzoek III). De dosis abatacept was 500 mg voor patiënten die minder wogen dan 60 kg, 750 mg voor patiënten die 60 tot 100 kg wogen en 1.000 mg voor patiënten die meer dan 100 kg wogen. In studie SC-I werd abatacept wekelijks subcutaan toegediend aan patiënten na een enkele oplaaddosis van intraveneus abatacept. Patiënten bleven hun gebruikelijke dosis MTX gebruiken vanaf de dag van randomisatie. Patiënten in onderzoek V werden gerandomiseerd naar deze zelfde vaste dosis abatacept of 3 mg/kg infliximab of placebo gedurende 6 maanden. Onderzoek V werd nog eens 6 extra maanden voortgezet met alleen de abatacept- en infliximabarmen.

De onderzoeken I, II, III, IV, V, VI, SC-I, SC-II en SC-III evalueerden respectievelijk 339, 638, 389, 1.441, 431, 509, 1.371, 646 en 351 volwassen patiënten.

Klinische respons

ACR-respons

Het percentage met abatacept behandelde patiënten die een ACR 20-, 50- en 70-respons bereiken in onderzoek II (patiënten met een ontoereikende respons op methotrexaat), onderzoek III (patiënten met

een ontoereikende respons op een TNF-remmer), onderzoek VI (methotrexaatnaïeve patiënten) en studie SC-I (subcutaan abatacept) wordt getoond in tabel 2.

Bij met abatacept behandelde patiënten in de onderzoeken II en III, werd een statistisch significante verbetering van de ACR 20-respons versus placebo waargenomen (dag 15) na toediening van de eerste dosis, en deze verbetering bleef significant gedurende deze onderzoeken. In onderzoek VI werd een statistisch significante verbetering gezien in de ACR 20-respons op dag 29 bij patiënten behandeld met abatacept plus methotrexaat ten opzichte van de met methotrexaat plus placebo behandelde patiënten. De respons bleef gehandhaafd tijdens de gehele duur van het onderzoek. In onderzoek II werd na 12 maanden een ACR 20-respons bereikt bij 43% van de patiënten die bij 6 maanden nog geen ACR 20-respons hadden bereikt.

In studie SC-I was subcutaan (s.c.) abatacept non-inferieur aan intraveneuze (i.v.) infusies van abatacept voor wat betreft ACR 20-responsen na 6 maanden behandelen. Patiënten die behandeld waren met abatacept subcutaan bereikten ook vergelijkbare ACR 50- en 70- responsen als patiënten die gedurende 6 maanden met intraveneus abatacept behandeld waren.

Er werd geen verschil in klinische respons waargenomen tussen subcutaan en intraveneus abatacept in de 3 gewichtsklassen. In studie SC-1, was het responspercentage voor ACR 20 op dag 169 voor subcutaan en intraveneus toegediend abatacept respectievelijk 78,3% (472/603 s.c.) en 76,0% (456/600 i.v.) bij patiënten < 65 jaar, versus 61,1% (55/90 s.c.) en 74,4% (58/78 i.v.) voor patiënten ≥ 65 jaar.

Tabel 2: Klinische responsen in gecontroleerde onderzoeken

	Percentage patiënten							
	Intraveneuze toediening						Subcutane toediening	
	MTX-naïef		Ontoereikende respons op MTX		Ontoereikende respons op TNF-remmer		Ontoereikende respons op MTX	
	Onderzoek VI		Onderzoek II		Onderzoek III		Studie SC-I	
Mate van Respons	Abatacept ^a +MTX n = 256	Placebo +MTX n = 253	Abatacept ^a +MTX n = 424	Placebo +MTX n = 214	Abatacept ^a +DMARD's ^b n = 256	Placebo +DMARD's ^b n = 133	Abatacept ^f SC +MTX n=693	Abatacept ^f IV +MTX n=678
ACR 20								
Dag 15	24%	18%	23%*	14%	18%**	5%	25%	25%
Maand 3	64%††	53%	62%***	37%	46%***	18%	68%	69%
Maand 6	75%†	62%	68%***	40%	50%***	20%	76%§	76%
Maand 12	76%‡	62%	73%***	40%	n.v.t. ^d	n.v.t. ^d	n.v.t.	n.v.t.
ACR 50								
Maand 3	40%‡	23%	32%***	8%	18%**	6%	33%	39%
Maand 6	53%‡	38%	40%***	17%	20%***	4%	52%	50%
Maand 12	57%‡	42%	48%***	18%	n.v.t. ^d	n.v.t. ^d	n.v.t.	n.v.t.
ACR 70								
Maand 3	19%†	10%	13%***	3%	6%††	1%	13%	16%
Maand 6	32%†	20%	20%***	7%	10%**	2%	26%	25%
Maand 12	43%‡	27%	29%***	6%	n.v.t. ^d	n.v.t. ^d	n.v.t.	n.v.t.
Belangrijke klinische respons^c	27%‡	12%	14%***	2%	n.v.t. ^d	n.v.t. ^d	n.v.t.	n.v.t.
DAS28-CRP remissie^e								
Maand 6	28%‡	15%	n.v.t.	n.v.t.	n.v.t.	n.v.t.	24%§§	25%
Maand 12	41%‡	23%	n.v.t.	n.v.t.	n.v.t.	n.v.t.	n.v.t.	n.v.t.

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

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

*** p < 0,001, abatacept vs. placebo, † p < 0,01, abatacept plus MTX vs. MTX plus placebo ‡ p < 0,001, abatacept plus MTX vs. MTX plus placebo

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

§ 95% CI: -4,2, 4,8 (gebaseerd op vooraf gespecificeerde marge voor non-inferioriteit van -7.5%)

§§ ITT gegevens zijn weergegeven in tabel

^a Vaste dosis, bij benadering 10 mg/kg (zie rubriek 4.2).^b Gelijktijdige DMARD's waaronder een of meer van de volgende: methotrexaat, chloroquine/hydroxychloroquine, sulfasalazine, leflunomide, azathioprine, goud en anakinra.^c Belangrijke klinische respons wordt gedefinieerd als het bereiken van een ACR 70-respons voor een aaneengesloten periode van 6 maanden.^d Na 6 maanden werd de patiënten de gelegenheid geboden om aan een open-label onderzoek mee te doen.^e DAS28-CRP-remissie is gedefinieerd als een DAS28-CRP score < 2,6^f Per protocolgegevens zijn weergegeven in de tabel. Voor ITT; n=736 voor subcutaan (s.c.) abatacept en 721 voor intraveneus (i.v.) abatacept.

In de open-label verlenging van de onderzoeken I, II, III, VI en SC-I werden duurzame en aanhoudende ACR 20-, 50- en 70-responsen waargenomen na respectievelijk 7, 5, 5, 2 en 5 jaren behandeling met abatacept. In onderzoek I werden de ACR-responsen beoordeeld na 7 jaar bij 43 patiënten van wie 72% een ACR 20-respons, 58% een ACR 50-respons en 44% een ACR 70-respons had. In onderzoek II, werden de ACR-responsen beoordeeld na 5 jaar bij 270 patiënten van

wie 84% een ACR 20-respons, 61% een ACR 50 respons en 40% een ACR 70-respons had. In onderzoek III werden de ACR responsen beoordeeld na 5 jaar bij 91 patiënten van wie 74% een ACR 20-respons, 51% een ACR 50-respons en 23% een ACR 70-respons had. In onderzoek VI werden de ACR responsen beoordeeld na 2 jaar bij 232 patiënten van wie 85% een ACR 20-respons, 74% een ACR 50-respons en 54% een ACR 70-respons had. In onderzoek SC-I werden de ACR-responsen beoordeeld na 5 jaar met 85% (356/421) ACR-20 responsen, 66% (277/423) ACR-responsen, en 45% (191/425) ACR-70 responsen.

Met abatacept werden grotere verbeteringen gezien dan met placebo voor andere parameters van de activiteit van de reumatoïde artritis die niet vallen onder de ACR-responscriteria, zoals ochtendstijfheid.

DAS28-respons

Ziekteactiviteit werd ook beoordeeld aan de hand van de Disease Activity Score 28. Er was een significante verbetering van DAS in de onderzoeken II, III, V en VI vergeleken met placebo of comparator.

In onderzoek VI, met uitsluitend volwassenen, bereikte een significant groter deel van de patiënten behandeld met abatacept en methotrexaat (41%) een DAS28 (CRP)-gedefinieerde remissie (score < 2,6) dan de groep behandeld met methotrexaat en placebo (23%) na 1 jaar. De respons bij jaar 1 in de abataceptgroep werd gehandhaafd tot en met jaar 2.

Onderzoek V: abatacept of infliximab versus placebo

Een gerandomiseerd, dubbelblind onderzoek werd uitgevoerd om de veiligheid en de werkzaamheid van abatacept of infliximab ten opzichte van placebo te beoordelen bij patiënten met een ontoereikende respons op methotrexaat (onderzoek V). De primaire uitkomst was de gemiddelde verandering in ziekteactiviteit bij met abatacept behandelde patiënten in vergelijking met patiënten behandeld met placebo na 6 maanden met een daaropvolgende dubbelblinde beoordeling van de veiligheid en werkzaamheid van abatacept en infliximab na 12 maanden. Na 6 maanden werd in het placebogecontroleerde gedeelte van het onderzoek met abatacept en met infliximab een grotere verbetering ($p < 0,001$) in DAS28 waargenomen dan met placebo; de resultaten tussen de abatacept- en infliximabgroep waren vergelijkbaar. De ACR-responsen in onderzoek V kwamen overeen met de DAS28-score. Een verdere verbetering werd gezien na 12 maanden met abatacept. Na 6 maanden was de incidentie van infecties als bijwerking 48,1% (75), 52,1% (86) en 51,8% (57) en de incidentie van ernstige infecties als bijwerking was 1,3% (2), 4,2% (7) en 2,7% (3) voor respectievelijk de groep met abatacept, met infliximab en met placebo. Na 12 maanden was de incidentie van infecties als bijwerking 59,6% (93), 68,5% (113) en de incidentie van ernstige infecties als bijwerking was 1,9% (3) en 8,5% (14) voor respectievelijk de groep met abatacept en met infliximab. De open-label periode van het onderzoek leverde een beoordeling op van het vermogen van abatacept om de werkzaamheid te handhaven bij patiënten die oorspronkelijk waren gerandomiseerd naar abatacept. Daarnaast kon de effectiviteitsrespons worden beoordeeld van patiënten die waren overgezet op abatacept na behandeling met infliximab. De afname ten opzichte van baseline van de gemiddelde DAS28-score na 365 dagen (-3,06) werd gehandhaafd tot en met dag 729 (-3,34) bij de patiënten die doorbehandeld werden met abatacept. Bij de patiënten die gestart waren met infliximab en daarna waren overgezet op abatacept, was de afname ten opzichte van baseline van de gemiddelde DAS28-score 3,29 na 729 dagen en 2,48 na 365 dagen.

Onderzoek SC-II: abatacept versus adalimumab

Een gerandomiseerd, eenzijdig (onderzoeker)-geblindeerd, non-inferioriteitsonderzoek werd uitgevoerd om de veiligheid en werkzaamheid te onderzoeken van wekelijks subcutaan (s.c.) toegediende abatacept zonder een abatacept intraveneuze (i.v.) oplaaddosis versus om de week subcutane toediening van adalimumab, beiden met MTX als achtergrondbehandeling, bij patiënten met een onvoldoende respons op methotrexaat (Onderzoek SC-II): Het primaire eindpunt liet non-inferioriteit zien (vooraf gedefinieerde marge van 12%) van ACR 20 respons na 12 maanden behandeling, 64,8% (206/318) voor de s.c. abatacept groep en 63,4% (208/328) voor de s.c. adalimumab groep. Het behandelingsverschil was 1,8% [95% betrouwbaarheidsinterval (BI): -5,9, 9,2], met vergelijkbare responsen gedurende de periode van 24 maanden. De respectievelijke waarden

voor ACR 20 na 24 maanden waren 59,7% (190/318) voor de s.c. abatacept-groep en 60,1% (197/238) voor de s.c. adalimumab-groep. De respectievelijke waarden voor ACR 50 en ACR 70 bij 12 maanden en 24 maanden waren consistent en vergelijkbaar voor abatacept en adalimumab. De gecorrigeerde gemiddelde veranderingen (standard error, SE) ten opzichte van beginpunt in DAS28-CRP waren respectievelijk -2,35 (SE 0,08) [95% BI: -2,51, -2,19] en -2,33 (SE 0,08) [95% BI: -2,50, -2,17] in de S.C. abatacept-groep en de adalimumab-groep na 24 maanden, met vergelijkbare veranderingen in de loop van de tijd. Na 24 maanden, had 50,6% (127/251) [95% BI: 44,4, 56,8] van de patiënten in de abatacept-groep en 53,3% (130/224) [95% BI: 47,0, 59,5] van de patiënten in de adalimumab-groep DAS 28 < 2,6 bereikt. Verbetering t.o.v. uitgangswaarde zoals gemeten door middel van HAQ-DI na 24 maanden en na verloop van tijd was ook vergelijkbaar tussen s.c. abatacept en s.c. adalimumab.

Beoordelingen van veiligheid en structurele schade werden uitgevoerd na 1 en 2 jaar. Het algemene veiligheidsprofiel met betrekking tot bijwerkingen was vergelijkbaar tussen de twee groepen gedurende de periode van 24 maanden. Na 24 maanden werden bijwerkingen gemeld bij 41,5% (132/318) en 50% (164/328) van de met abatacept en adalimumab behandelde patiënten. Ernstige bijwerkingen werden gemeld bij respectievelijk 3,5% (11/318) en 6,1% (20/328) van de groepen. Na 24 maanden was 20,8% (66/318) van de patiënten op abatacept en 25,3% (83/328) van de patiënten op adalimumab gestopt.

In SC-II werden ernstige infecties gemeld bij 3,8% (12/318) van de patiënten die werden behandeld met wekelijks subcutaan toegediende abatacept, geen daarvan heeft geleid tot staken, en bij 5,8% (19/328) van de patiënten die waren behandeld met om de week subcutaan toegediende adalimumab, wat heeft geleid tot staken van de behandeling in 9 gevallen in de periode van 24 maanden.

De frequentie van lokale injectieplaatsreacties was respectievelijk 3,8% (12/318) en 9,1% (30/328) na 12 maanden ($p=0,006$) en 4,1% (13/318) en 10,4% (34/328) na 24 maanden voor abatacept s.c. en adalimumab s.c. Gedurende de studieperiode van 2 jaar hebben respectievelijk 3,8% (12/318) en 1,5% (5/328) van de patiënten die met subcutaan toegediende abatacept en subcutaan toegediende adalimumab waren behandeld auto-immuunaandoeningen gemeld die mild tot matig in ernst waren (bijv. psoriasis, fenomeen van Raynaud, erythema nodosum).

Studie SC-III: Inductie van remissie bij methotrexaat-naïeve RA-patiënten

Dit was een gerandomiseerd en dubbelblind onderzoek waarin abatacept s.c. in combinatie met methotrexaat (abatacept + MTX), abatacept s.c. monotherapie, of methotrexaat monotherapie (MTX-groep) werden onderzocht op inductie van remissie na 12 maanden van behandeling, en op behoud van geneesmiddelvrije remissie na volledig staken van medicatie bij MTX-naïeve volwassen patiënten met hoog actieve vroege reumatoïde artritis met slechte prognostische factoren. Volledig staken van medicatie leidde tot verlies van remissie (terug naar ziekte-activiteit) in alle drie de behandelarmen (abatacept met methotrexaat, abatacept of methotrexaat alleen) bij een meerderheid van patiënten (Tabel 3).

Tabel 3: Remissiepercentages aan het einde van de behandeling met geneesmiddelen en na de fase van staken van de behandeling in onderzoek SC-III

Aantal patiënten	Abatacept s.c.+ MTX n = 119	MTX n = 116	Abatacept s.c. n = 116
Deel van gerandomiseerde patiënten met remissie-inductie na 12 maanden van behandeling			
DAS28-remissie ^a	60,9%	45,2%	42,5%
Odds Ratio (95%-BI) vs. MTX	2,01 (1,18, 3,43)	n.v.t.	0,92 (0,55, 1,57)
p-waarde	0,010	n.v.t.	n.v.t.
SDAI klinische remissie ^b	42,0%	25,0%	29,3%
Schatting van het verschil (95%-BI) vs. MTX	17,02 (4,30, 29,73)	n.v.t.	4,31 (-7,98, 16,61)
Boolean klinische remissie	37,0%	22,4%	26,7%
Schatting van verschil (95%-BI) vs. MTX	14,56 (2,19, 26,94)	n.v.t.	4,31 (-7,62, 16,24)
Deel van gerandomiseerde patiënten in remissie na 12 maanden en na 18 maanden (6 maanden van volledig staken van medicatie)			
DAS28-remissie ^a	14,8%	7,8%	12,4%
Odds Ratio (95%-BI) vs. MTX	2,51 (1,02, 6,18)	n.v.t.	2,04 (0,81, 5,14)
p-waarde	0,045	n.v.t.	n.v.t.

^a DAS28-gedefiniëerde remissie (DAS28-CRP <2,6)

^b SDAI criterium (SDAI ≤ 3,3)

In SC-III waren de veiligheidsprofielen van de drie behandelgroepen (abatacept + MTX, abatacept monotherapie, MTX-groep) over het algemeen gelijk. Tijdens de behandelperiode van 12 maanden werden bijwerkingen gemeld bij respectievelijk 44,5% (53/119), 41,4% (48/116) en 44,0% (51/116) en ernstige bijwerkingen bij 2,5% (3/119), 2,6% (3/116) en 0,9% (1/116) van de patiënten die behandeld werden in de drie behandelgroepen. Ernstige infecties werden gemeld bij 0,8% (1/119), 3,4% (4/116) en 0% (0/116) van de patiënten.

Radiologische respons

Structurele gewrichtsschade werd radiologisch beoordeeld gedurende een periode van twee jaar in de onderzoeken II, VI en SC-II. De resultaten werden gemeten door gebruik te maken van de *Genant-modified total Sharp score* (TSS) en zijn onderdelen, de erosiescore en *joint space narrowing* (JSN)-score.

In onderzoek II was de mediane baseline-TSS 31,7 bij met abatacept behandelde patiënten en 33,4 bij placebobehandelde patiënten. Abatacept/methotrexaat remde de progressie van structurele beschadiging af in vergelijking met placebo/methotrexaat na 12 maanden van behandeling zoals getoond in tabel 4. De progressiesnelheid van structurele beschadiging in jaar 2 was significant lager dan in jaar 1 voor patiënten die waren gerandomiseerd naar abatacept ($p < 0,0001$). Patiënten die na 1 jaar dubbelblinde behandeling startten met de langdurige verlenging, kregen allemaal abatacept

waarbij de radiologische progressie werd onderzocht tot en met jaar 5. De gegevens werden geanalyseerd in een as-treated-analyse waarbij gebruikgemaakt werd van de gemiddelde verandering in de totaalscore ten opzichte van het vorige jaarlijkse bezoek. De gemiddelde verandering voor patiënten die oorspronkelijk gerandomiseerd waren naar abatacept plus methotrexaat en placebo plus methotrexaat was respectievelijk 0,41 en 0,74 van jaar 1 tot jaar 2 (n=290, 130), 0,37 en 0,68 van jaar 2 tot jaar 3 (n=293, 130), 0,34 en 0,43 van jaar 3 tot jaar 4 (n=290, 128) en 0,26 en 0,29 (n=233, 114) van jaar 4 tot jaar 5.

Tabel 4: Gemiddelde radiologische veranderingen gedurende 12 maanden in onderzoek II

Parameter	Abatacept/MTX n = 391	Placebo/MTX n = 195	p-waarde ^a
Totale Sharp-score	1,21	2,32	0,012
Erosiescore	0,63	1,14	0,029
JSN-score	0,58	1,18	0,009

^a Gebaseerd op niet-parametrische analyse.

In onderzoek VI was de gemiddelde verandering in TSS na 12 maanden significant lager bij patiënten die behandeld waren met abatacept plus methotrexaat in vergelijking met patiënten die behandeld waren met methotrexaat plus placebo. 61% (148/242) van de patiënten behandeld met abatacept plus methotrexaat en 53% (128/242) van de patiënten behandeld met methotrexaat plus placebo hadden geen progressie (TSS ≤ 0) na 12 maanden. De progressie van structurele schade was lager bij patiënten die continu abatacept plus methotrexaat kregen (gedurende 24 maanden) vergeleken met patiënten die oorspronkelijk alleen methotrexaat plus placebo kregen (gedurende 12 maanden) en daarna werden overgezet op abatacept plus methotrexaat voor de volgende 12 maanden. Van de patiënten die deelnamen aan de 12 maanden durende open-labelperiode vertoonde 59% (125/213) die continu abatacept plus methotrexaat hadden gekregen en 48% (92/192) van degenen die oorspronkelijk methotrexaat hadden gekregen en daarna waren overgezet op abatacept geen progressie.

In onderzoek SC-II werd de structurele gewrichtsschade radiologisch beoordeeld en uitgedrukt als een verandering t.o.v. de uitgangswaarde in de van der Heijde-modified Total Sharp Score (mTSS) en de onderdelen daarvan. Eenzelfde remming werd gezien bij beide behandelarmen tot 24 maanden (mTSS (gemiddelde ± standaarddeviatie [SD]) = 0,89 ± 4,13 vs. 1,13 ± 8,66, erosiescore (0,41 ± 2,57 vs. 0,41 ± 5,04) en JNS-score (0,48 ± 2,18 vs. 0,72 ± 3,81)) voor respectievelijk de abatacept- (n = 257) en adalimumab- (n = 260) groepen.

In onderzoek SC-III werd structurele gewrichtsschade beoordeeld d.m.v. MRI. De abatacept + MTX-groep had minder progressie in structurele schade vergeleken met de MTX-groep zoals weergegeven in gemiddeld verschil in behandeling van de abatacept + MTX-groep vs. de MTX-groep (Tabel 5).

Tabel 5: Structurele en ontstekings-MRI-beoordeling in onderzoek SC-III

Gemiddeld behandelverschil tussen abatacept s.c.+MTX vs. MTX na 12 maanden (95%- BI)*

MRI erosie-score	-1,22 (-2,20, -0,25)
MRI osteïtis/botoedeem-score	-1,43 (-2,68, -0,18)
MRI synovitis-score	-1,60, (-2,42, -0,78)

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

Respons in fysieke functie

Verbetering van de fysieke functie werd bepaald middels de Health Assessment Questionnaire Disability Index (HAQ-DI) in de onderzoeken II, III, IV, V en VI en de gemodificeerde HAQ-DI in onderzoek I. In onderzoek SC-I was de verbetering gemeten vanaf baseline, aan de hand van de HAQ-

DI bij 6 maanden en in de loop van de tijd, gelijk tussen subcutane en intraveneuze toediening. De resultaten van de onderzoeken II, III en VI worden weergegeven in Tabel 6.

Tabel 6: Verbetering van fysieke functie in placebogecontroleerd onderzoek

	Methotrexatnaïef		Ontoereikende respons op methotrexat		Ontoereikende respons op TNF-remmer	
	Onderzoek VI		Onderzoek II		Onderzoek III	
HAQ ^c Disability Index	Abatacept ^a +MTX	Placebo +MTX	Abatacept ^a +MTX	Placebo +MTX	Abatacept ^a +DMARD's _b	Placebo +DMARD's _b
Baseline (gemiddelde)	1,7 (n=254)	1,7 (n=251)	1,69 (n=422)	1,69 (n=212)	1,83 (n=249)	1,82 (n=130)
Gemiddelde verbetering ten opzichte van Baseline						
Maand 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)
Maand 12	0,96 (n=254)	0,76 (n=251)	0,66*** (n=422)	0,37 (n=212)	n.v.t. ^e	n.v.t. ^e
Aantal patiënten met een klinisch relevante verbetering ^d						
Maand 6	72% [†]	63%	61%***	45%	47%***	23%
Maand 12	72% [†]	62%	64%***	39%	n.v.t. ^e	n.v.t. ^e

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

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

^a Vaste dosis gemiddeld 10 mg/kg (zie rubriek 4.2)

^b Gelijktijdig gebruik van DMARD's waaronder een of meer van de volgende: methotrexat, chloroquine/hydroxychloroquine, sulfasalazine, leflunomide, azathioprine, goud en anakinra.

^c Health Assessment Questionnaire; 0 = beste, 3 = slechtste; 20 vragen; 8 categorieën: aankleden en verzorgen van uiterlijk, opstaan, eten, lopen, hygiëne, reikwijdte, grip en activiteiten.

^d Reductie in HAQ-DI van $\geq 0,3$ eenheden ten opzichte van baseline.

^e Na 6 maanden hadden patiënten de mogelijkheid om mee te doen met een open-label onderzoek.

Tijdens onderzoek II behield 88% van de patiënten met een klinisch relevante verbetering bij maand 12 de verbetering tot maand 18 en 85% behield de respons tot maand 24. Gedurende de open-label perioden van de onderzoeken I, II, III en VI is de verbetering van fysieke functie behouden gedurende respectievelijk 7, 5, 5 en 2 jaren.

In onderzoek SC-III was het percentage deelnemers met een HAQ-respons als maat voor klinisch betekenisvolle verbetering in fysieke functie (reductie vanaf baseline in HAQ-D1-score van $\geq 0,3$) hoger voor de abatacept+MTX-groep vs. de MTX-groep op maand 12 (respectievelijk 65,5% vs 44,0%; behandelverschil vs. MTX-groep van 21,6% [95%-BI: 8,3, 34,9]).

Gezondheidsgerelateerde uitkomsten en kwaliteit van leven

Gezondheidsgerelateerde kwaliteit van leven werd beoordeeld op basis van de SF-36-vragenlijst bij 6 maanden in onderzoek I, II en III en bij 12 maanden in onderzoek I en II. Tijdens deze onderzoeken werd een klinisch en statistisch significante verbetering waargenomen in de abataceptgroep ten opzichte van de placebogroep voor alle 8 domeinen van de SF-36 (4 fysieke domeinen: fysieke functie, algemene fysieke toestand, lichaamspijn, algemene gezondheid; en 4 mentale domeinen: vitaliteit, sociaal functioneren, emotioneel, geestelijke gezondheid), evenals de *Physical Component Summary* (PCS) en de *Mental Component Summary* (MCS). In onderzoek VI werd een verbetering waargenomen bij 12 maanden in de groep behandeld met abatacept plus methotrexat in vergelijking

met de groep behandeld met methotrexaat plus placebo in zowel de PCS als de MCS en deze bleef gehandhaafd gedurende 2 jaar.

Onderzoek VII: Veiligheid van abatacept bij patiënten met of zonder 'wash-out' van eerdere behandeling met een TNF-remmer

Er werd een open-label onderzoek uitgevoerd met intraveneus abatacept op een achtergrond van niet-biologische DMARD's bij patiënten met actieve RA die een ontoereikende respons hadden op eerdere behandeling met een TNF-remmer ('wash-out' minimaal 2 maanden; n=449) of op huidige behandeling met een TNF-remmer (zonder 'wash-out' periode; n=597) (onderzoek VII). De primaire uitkomst, de incidentie van AE's, SAE's en discontinuering vanwege AE's gedurende 6 maanden behandeling, was vergelijkbaar tussen de al eerder met TNF-remmers behandelde groep en de huidige met TNF-remmers behandelde groep. Hetzelfde geldt ook voor de frequentie van ernstige infecties.

Klinische werkzaamheid en veiligheid bij volwassenen met artritis psoriatica

De werkzaamheid en veiligheid van abatacept werden beoordeeld in twee gerandomiseerde, dubbelblinde, placebogecontroleerde onderzoeken (Studies PsA-I en PsA-II) bij volwassen patiënten in de leeftijd van 18 jaar en ouder. De patiënten hadden actieve PsA (≥ 3 gezwollen gewrichten en ≥ 3 gevoelige gewrichten) ondanks eerdere behandeling met DMARD-therapie en hadden één kwalificerende psoriatische huidlaesie met een diameter van ten minste 2 cm.

In studie PsA-I ontvingen 170 patiënten dubbelblind placebo of intraveneus (IV) abatacept op Dag 1, 15, 29 en vervolgens elke 28 dagen gedurende 24 weken, gevolgd door open-label IV abatacept 10 mg/kg elke 28 dagen. De patiënten werden gerandomiseerd om placebo of abatacept 3 mg/kg, 10 mg/kg, of twee doses van 30 mg/kg gevolgd door 10 mg/kg, zonder escape, gedurende 24 weken te ontvangen, gevolgd door maandelijks open-label IV abatacept 10 mg/kg. De patiënten mochten tijdens het onderzoek stabiele doses van gelijktijdig methotrexaat, laag gedoseerde corticosteroïden (equivalent aan ≤ 10 mg prednison) en/of NSAID's ontvangen.

In studie PsA-II werden 424 patiënten 1:1 gerandomiseerd om dubbelblind wekelijkse doses subcutane (SC) placebo of abatacept 125 mg zonder oplaaddosis gedurende 24 weken te ontvangen gevolgd door wekelijks open-label abatacept 125 mg SC. Patiënten mochten tijdens het onderzoek stabiele doses van gelijktijdig methotrexaat, sulfasalazine, leflunomide, hydroxychloroquine, laag gedoseerde corticosteroïden (equivalent aan ≤ 10 mg prednison) en/of NSAID's ontvangen. Patiënten die in Week 16 niet minstens 20% verbetering ten opzichte van baseline hadden bereikt in het aantal gezwollen en gevoelige gewrichten werden overgezet naar wekelijks open-label abatacept 125 mg SC.

Het primaire eindpunt voor zowel PsA-I als PsA-II was het percentage van patiënten dat ACR 20-respons op Week 24 (Dag 169) bereikte.

Klinische respons

Klachten en verschijnselen

Het percentage patiënten dat ACR 20-, 50- of 70-responsen bereikte bij de aanbevolen abataceptdosis in Studies PsA-I (10 mg/kg IV) en PsA-II (125 mg SC) worden hieronder getoond in Tabel 7.

Tabel 7: Percentage patiënten met ACR-responsen op Week 24 in Studies PsA-I en PsA-II

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

* p < 0,05 vs placebo, p-waarden niet beoordeeld voor ACR 50 en ACR 70.

^a 37% van de patiënten was eerder behandeld met een TNF-remmer.

^b 61% van de patiënten was eerder behandeld met een TNF-remmer.

^c Patiënten die minder dan 20% verbetering hadden van het aantal gevoelige of gezwollen gewrichten op Week 16 hadden ontsnappingscriteria en werden beschouwd als non-responders.

Een significant hoger percentage patiënten bereikte een ACR 20-respons na behandeling met abatacept 10 mg/kg IV in PsA-I of 125 mg SC in PsA-II in vergelijking tot placebo op Week 24 in de totale studiepoppulaties. In beide studies werden hogere ACR 20-responsen waargenomen met abatacept vs placebo, ongeacht de voorafgaande TNF-remmerbehandeling. In de kleinere studie PsA-I waren de ACR 20-responsen met abatacept 10 mg/kg IV vs placebo bij patiënten die nog niet eerder behandeld waren met een TNF-remmer respectievelijk 55,6% vs 20,0% en bij patiënten die al eerder behandeld waren met een TNF-remmer respectievelijk 30,8% vs 16,7%. In studie PsA-II waren de ACR 20-responsen met abatacept 125 mg SC vs placebo bij patiënten die nog niet eerder behandeld waren met een TNF-remmer respectievelijk 44,0% vs 22,2% (21,9 [8,3, 35,6], schatting van verschil [95% CI]) en bij patiënten die al eerder behandeld waren met een TNF-remmer respectievelijk 36,4% vs 22,3% (14,0 [3,3, 24,8], schatting van verschil [95% CI]).

In studie PsA-II werden hogere ACR 20-responsen gezien bij abatacept 125 mg SC vs. placebo ongeacht de gelijktijdige niet-biologische DMARD-behandeling. De ACR 20-responsen met abatacept 125 mg SC vs placebo bij patiënten die geen niet-biologische DMARD's gebruikten waren respectievelijk 27,3% vs 12,1% (15,15 [1,83, 28,47], schatting van verschil [95% CI]) en bij patiënten die wel niet-biologische DMARD's gebruikten waren respectievelijk 44,9% vs 26,9% (18,00 [7,20, 28,81], schatting van verschil [95% CI]). In studies PsA-I en PsA-II werden klinische responsen gehandhaafd of bleven verbeteren tot aan één jaar.

Structurele respons

In studie PsA-II was het percentage patiënten zonder radiologisch aantoonbare ziekteprogressie (≤ 0 verschil ten opzichte van baseline) in totaal PsA-gemodificeerde SHS op röntgenfoto's op Week 24 groter met abatacept 125 mg SC (42,7%) dan placebo (32,7%) (10,0 [1,0, 19,1] schatting van verschil [95% CI]).

Respons in fysieke functie

In studie PsA-I was op Week 24 het percentage patiënten met $\geq 0,30$ daling ten opzichte van baseline in de HAQ-DI-score 45,0% met IV abatacept vs 19,0% met placebo (26,1 [6,8, 45,5], schatting van verschil [95% CI]). In studie PsA-II was het percentage patiënten met ten minste $\geq 0,35$ daling ten opzichte van baseline in de HAQ-DI 31,0% met abatacept vs. 23,7% met placebo (7,2 [-1,1, 15,6], schatting van verschil [95% CI]). In zowel de PsA-I als PsA-II studie werden met voortgezette abataceptbehandeling verbetering van HAQ-DI-scores gehandhaafd of verbeterd tot aan één jaar.

Tijdens de 24-weekse dubbelblinde periode werden bij de abataceptbehandeling geen significante veranderingen gezien in PASI-scores. Patiënten die de twee PsA-studies startten hadden lichte tot matige psoriasis met mediane PASI-scores van 8,6 in PsA-I en 4,5 in PsA-II. In studie PsA-I was het percentage patiënten dat PASI 50-respons bereikte 28,6% met abatacept vs. 14,3% met placebo (14,3

[-15,3, 43,9], schatting van verschil [95% CI]) en het percentage patiënten dat PASI 75-respons bereikte was 14,3% met abatacept vs. 4,8% met placebo (9,5 [-13,0, 32,0], schatting van verschil [95% CI]). In studie PsA-II was het percentage patiënten dat PASI 50-respons bereikte 26,7% met abatacept vs. 19,6% met placebo (7,3 [-2,2, 16,7], schatting van verschil [95% CI]) en het percentage patiënten dat PASI 75-respons bereikte was 16,4% met abatacept vs. 10,1% met placebo (6,4 [-1,3, 14,1], schatting van verschil [95% CI]).

Het Europees Geneesmiddelenbureau heeft besloten tot uitstel van de verplichting om de resultaten in te dienen van onderzoek met ORENCIA in een of meerdere subgroepen van pediatrie patiënten met reumatoïde artritis vanaf hun geboorte tot de leeftijd van 18 jaar (zie rubriek 4.2 voor informatie over pediatrie gebruik).

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Volwassenen met reumatoïde artritis

De geometrische gemiddelde schatting (90% betrouwbaarheidsinterval) voor de biologische beschikbaarheid van abatacept na subcutane toediening vergeleken met intraveneuze toediening is 78,6% (64,7%, 95,6%). Het gemiddelde (bereik) voor C_{min} en C_{max} bij steady state waargenomen na 85 dagen behandelen was respectievelijk 32,5 mcg/ml (6,6 tot 113,8 mcg/ml) en 48,1 mcg/ml (9,8 tot 132,4 mcg/ml). Gemiddelde schattingen voor systemische klaring (0,28 ml/uur/kg), distributievolume (0,11 l/kg) en terminale halfwaardetijd (14,3 dagen) waren vergelijkbaar tussen subcutane en intraveneuze toediening.

Er werd een enkele studie uitgevoerd om het effect van abatacept als monotherapie op de immunogeniciteit te bepalen na subcutane toediening zonder intraveneuze oplaaddosis. Wanneer de intraveneuze oplaaddosis niet was toegediend, werd een gemiddelde dalconcentratie van 12,6 mcg/ml bereikt na 2 weken toediening. De respons voor wat betreft werkzaamheid over langere tijd bleek in dit onderzoek consistent met studies waarbij wel een intraveneuze oplaaddosis werd gegeven, hoewel het effect van geen intraveneuze oplaaddosis op de aanvang van de werkzaamheid niet formeel is onderzocht.

Consistent met de intraveneuze gegevens, lieten populatiefarmacokinetische analyses voor subcutaan abatacept bij RA-patiënten zien dat er een trend was naar een hogere klaring van abatacept met toenemend lichaamsgewicht. Leeftijd en geslacht (na correctie voor lichaamsgewicht) hadden geen invloed op de fictieve klaring. Gelijktijdige toediening van methotrexaat, NSAID's, corticosteroiden en TNF-remmers bleek geen invloed op de fictieve klaring van abatacept te hebben.

Volwassenen met artritis psoriatica

In PsA-I werden patiënten gerandomiseerd om IV placebo of abatacept 3 mg/kg (3/3 mg/kg), 10 mg/kg (10/10 mg/kg) of twee doses van 30 mg/kg gevolgd door 10 mg/kg (30/10 mg/kg) op Dag 1, 15, 29 en vervolgens elke 28 dagen daarna te ontvangen. In deze studie waren de steady-state concentraties van abatacept dosisgerelateerd. Het geometrisch gemiddelde (CV%) C_{min} op Dag 169 was 7,8 mcg/ml (56,3%) voor de 3/3 mg/kg, 24,3 mcg/ml (40,8%) voor 10/10 mg/kg en 26,6 mcg/ml (39,0%) voor de 30/10 mg/kg behandelarmen.

In studie PsA-II waarbij wekelijkse SC toediening van abatacept 125 mg plaatsvond, werd steady-state van abatacept bereikt op Dag 57 met het geometrische gemiddelde (CV%) C_{min} variërend van 22,3 (54,2%) tot 25,6 (47,7%) mcg/ml op Dag 57 tot 169, respectievelijk.

Overeenkomend met de resultaten die eerder bij RA-patiënten werden waargenomen, toonden populatiefarmacokinetische analyses van abatacept bij PsA-patiënten aan dat er een trend was richting hogere klaring (l/u) van abatacept bij toenemend lichaamsgewicht.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Er werd geen mutageniteit of clastogeniteit waargenomen tijdens een serie *in-vitro*-onderzoeken. In een carcinogeniteitsonderzoek bij muizen werd een toename in de incidentie van maligne lymfomen en borstklieurtumoren (bij vrouwelijke dieren) waargenomen. De toegenomen incidentie van lymfomen en mammatumoren waargenomen bij muizen behandeld met abatacept zou mogelijk geassocieerd zijn

geweest met verminderde controle van respectievelijk het muriene leukemievirus en muis-mammatumovirus in aanwezigheid van langdurige immunomodulatie. In een eenjarige toxiciteitsonderzoek bij cynomolgusapen werd abatacept niet in verband gebracht met enige significante toxiciteit. Reversibele farmacologische effecten bestonden uit minimale voorbijgaande afnames in serum-IgG en minimale tot ernstige lymfoïde depletie van kiemcentra in de milt en/of lymfeknopen. Binnen het tijdsbestek van dit onderzoek waren er geen aanwijzingen voor lymfomen of preneoplastische morfologische veranderingen waargenomen, ondanks de aanwezigheid van een virus, lymfocryptovirus, waarvan bekend is dat het zulke laesies veroorzaakt bij apen waarvan het immuunsysteem onderdrukt is. De relevantie van deze bevindingen voor het klinische gebruik van abatacept is onbekend.

Bij ratten had abatacept geen ongewenste effecten op de mannelijke en vrouwelijke vruchtbaarheid. Embryo-foetale ontwikkelingsonderzoeken werden uitgevoerd met abatacept bij muizen, ratten en konijnen met doses van maximaal 20 tot 30 maal de humane dosis van 10 mg/kg en geen ongewenste effecten werden waargenomen bij de nakomelingen. Bij ratten en konijnen was de blootstelling aan abatacept tot 29 maal de humane blootstelling van 10 mg/kg gebaseerd op de AUC. Van abatacept is aangetoond dat het de placenta van ratten en konijnen passeert. In pre- en postnatale ontwikkelingsonderzoeken met abatacept bij ratten werden er geen ongewenste effecten waargenomen in de pups van de vrouwtjes die abatacept kregen in doses tot 45 mg/kg, overeenkomend met een blootstelling die 3 maal zo hoog was als met 10 mg/kg bij de mens gebaseerd op de AUC. Bij een dosis van 200 mg/kg overeenkomend met een 11-voudige humane blootstelling met 10 mg/kg gebaseerd op de AUC werden beperkte veranderingen in de immunofunctie waargenomen (een 9-voudige toename in de gemiddelde T-cel-afhankelijke antilichaamrespons bij vrouwelijke pups en ontsteking van de schildklier bij 1 vrouwelijke pup van de 10 mannelijke en 10 vrouwelijke pups geëvalueerd bij deze dosis).

Niet-klinische onderzoeken relevant voor gebruik in de pediatrische populatie

Uit onderzoek bij ratten bleken deze bij blootstelling aan abatacept immuunsysteemafwijkingen te vertonen, waaronder een lage incidentie van infecties met de dood als gevolg (jonge ratten). Daarbij werden schildklierontsteking en pancreasontsteking vaak gezien bij zowel jonge als volwassen ratten die waren blootgesteld aan abatacept. Jonge ratten bleken gevoeliger te zijn voor lymfocyttaire ontsteking van de schildklier. Onderzoeken bij volwassen muizen en apen vertoonden geen vergelijkbare resultaten. Het is mogelijk dat de verhoogde gevoeligheid voor opportunistische infecties waargenomen bij jonge ratten verband houdt met blootstelling aan abatacept vóór de ontwikkeling van de geheugenrespons. De relevantie van deze resultaten bij mensen die ouder zijn dan 6 jaar is onbekend.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Sucrose
Poloxameer 188
Natriumdiwaterstoffosfaatmonohydraat.
Watervrij dinatriumfosfaat
Water voor injecties

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

In verband met het ontbreken van onderzoek naar verenigbaarheid, mag dit geneesmiddel niet met andere geneesmiddelen gemengd worden.

6.3 Houdbaarheid

2 jaar

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren in de koelkast (2°C–8°C). Niet in de vriezer bewaren.
Bewaren in oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen licht.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Eén ml voorgevulde spuit (type 1-glas) met verlengde grip of één ml voorgevulde spuit met een passieve naaldbeveiliging en verlengde grip. De spuit van type 1-glas heeft een gecoat stop en een vaste roestvrijstalen naald met een hard naaldomhulsel.

Verpakkingen van 1 of 4 voorgevulde spuiten en meerstuksverpakking met 12 voorgevulde spuiten (3 verpakkingen van 4).

Verpakkingen van 1, 3 of 4 voorgevulde spuiten met naaldbescherming en meerstuksverpakking met 12 voorgevulde spuiten met naaldbescherming (3 verpakkingen van 4).

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

Het geneesmiddel is voor eenmalig gebruik. Nadat de voorgevulde spuit uit de koelkast genomen is, dient de voorgevulde spuit op kamertemperatuur te komen door 30 minuten te wachten voordat Orenicia geïnjecteerd wordt. De spuit mag niet geschud worden.

Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.

7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

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

8. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EU/1/07/389/004-010

9. DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING/HERNIEUWING VAN DE VERGUNNING

Datum van eerste verlening van de vergunning: 21 mei 2007
Datum van laatste hernieuwing: 21 mei 2012

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Gedetailleerde informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau (<http://www.ema.europa.eu>).

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

ORENCIA 125 mg oplossing voor injectie in een voorgevulde pen.

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke voorgevulde pen bevat 125 mg abatacept in één ml.

Abatacept is een fusie-eiwit verkregen door recombinant DNA technologie uit ovariumcellen van Chinese hamsters.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Oplossing voor injectie (injectie) in een voorgevulde pen (ClickJect).

De oplossing is helder, kleurloos tot lichtgeel met een pH van 6,8 tot 7,4.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Reumatoïde artritis

ORENCIA in combinatie met methotrexaat is geïndiceerd voor:

- de behandeling van matig ernstige tot ernstige reumatoïde artritis (RA) bij volwassen patiënten met onvoldoende respons op eerdere therapie met één of meer Disease-Modifying Anti-Rheumatic Drugs (DMARD's) inclusief methotrexaat (MTX) of een tumornecrosefactor (TNF)-alfa-remmer.
- de behandeling van hoog actieve en progressieve ziekte bij volwassen patiënten met reumatoïde artritis die niet eerder behandeld zijn met methotrexaat.

Een reductie in de progressie van gewrichtsschade en verbetering van fysieke functies zijn aangetoond tijdens gecombineerd gebruik van abatacept en methotrexaat.

Artritis psoriatica

ORENCIA, alleen of in combinatie met methotrexaat, is geïndiceerd voor de behandeling van actieve artritis psoriatica (PsA) bij volwassen patiënten wanneer de respons op eerdere DMARD-behandeling inclusief MTX onvoldoende was en voor wie extra systemische therapie voor psoriatische huidletsels niet vereist is.

4.2 Dosering en wijze van toediening

Behandeling dient te worden begonnen en onder toezicht plaats te vinden van artsen gespecialiseerd in de diagnosticering en behandeling van reumatoïde artritis.

Indien er geen respons op abatacept is binnen een behandelduur van 6 maanden, dient voortzetting van de therapie heroverwogen te worden (zie rubriek 5.1).

Dosering

Reumatoïde artritis

Volwassenen

Subcutaan (s.c.) toegediende Orenzia kan zowel met als zonder een intraveneuze oplaaddosis (i.v.) worden gestart. Orenzia s.c. dient wekelijks in een dosis van 125 mg te worden toegediend door middel van subcutane injectie, onafhankelijk van het gewicht (zie rubriek 5.1). Als een enkelvoudige i.v. infusie wordt gegeven om de behandeling te starten (i.v. oplaaddosis voorafgaand aan s.c. toediening), dient de eerste subcutane injectie van 125 mg abatacept te worden toegediend binnen een dag na de i.v. infusie, gevolgd door de wekelijkse 125 mg abatacept s.c. injecties (voor de dosering van de intraveneuze oplaaddosis wordt verwezen naar punt 4.2 van ORENCIA 250 mg poeder voor concentraat voor oplossing voor infusie).

Patiënten die switchen van intraveneuze behandeling met ORENCIA naar subcutane toediening, dienen de eerste dosis subcutaan toe te dienen in plaats van de eerstvolgende geplande intraveneuze toediening.

Geen doseringscorrectie is nodig bij gelijktijdig gebruik van andere DMARD's, corticosteroiden, salicylaten, niet-steroïde ontstekingsremmers (NSAID's) of pijnstillers.

Artritis psoriatica

Volwassenen

ORENCIA moet wekelijks worden toegediend bij een dosis van 125 mg door subcutane (SC) injectie zonder dat er een intraveneuze (IV) oplaaddosis nodig is.

Patiënten die van intraveneuze ORENCIA behandeling naar subcutane toediening overschakelen, dienen de eerste subcutane dosis te geven in plaats van de volgende geplande intraveneuze dosis.

Gemiste dosis

Als een patiënt een injectie van Orenzia heeft gemist en het nog binnen 3 dagen na de geplande datum is, moet hij/zij geïnstrueerd worden om onmiddellijk de gemiste dosis toe te dienen en zich verder aan het oorspronkelijke wekelijkse schema te houden. Als de gemiste dosis na meer dan drie dagen wordt opgemerkt, dient de patiënt geadviseerd te worden over wanneer hij/zij de volgende dosis moet nemen, op basis van medische beoordeling (conditie van de patiënt, status van ziekteactiviteit, etc.).

Oudere patiënten

Een doseringsaanpassing is niet nodig (zie rubriek 4.4).

Nier- en leverfunctiestoornissen

ORENCIA is niet onderzocht in deze patiëntenpopulatie. Er kunnen geen doseringsadviezen worden gegeven.

Pediatrische patiënten

De veiligheid en werkzaamheid van ORENCIA subcutane toediening bij kinderen jonger dan 18 jaar zijn niet vastgesteld. Er zijn geen gegevens beschikbaar.

De veiligheid en werkzaamheid van intraveneuze toediening van ORENCIA zijn onderzocht bij kinderen. De momenteel beschikbare gegevens worden beschreven in de Samenvatting van de Productkenmerken van ORENCIA 250 mg poeder voor concentraat voor oplossing voor infusie.

Wijze van toediening

Voor subcutane toediening.

ORENCIA is bestemd voor gebruik onder begeleiding van een medische beroepsbeoefenaar. Na de benodigde training in de subcutane toedieningstechniek, kan een patiënt zichzelf injecteren met ORENCIA indien een arts of andere medische beroepsbeoefenaar heeft bepaald dat dat kan.

De totale inhoud (1 ml) van de voorgevulde pen dient alleen als subcutane injectie te worden toegediend. Injectieplaatsen moeten afgewisseld worden en injecties mogen nooit toegediend worden op plaatsen waar de huid gevoelig, gekneusd, rood of hard is.

Uitgebreide instructies voor het voorbereiden en toedienen van ORENCIA in een ClickJect voorgevulde pen worden gegeven in de bijsluiter en "Belangrijke instructies voor gebruik". Voor instructies over bereiding van het geneesmiddel voorafgaand aan toediening, zie rubriek 6.6.

4.3 Contra-indicaties

Overgevoeligheid voor het werkzame bestanddeel of voor één van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.

Ernstige en onbeheersbare infecties zoals sepsis en opportunistische infecties (zie rubriek 4.4).

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Combinatie met TNF-remmers

Er is beperkte ervaring met het gebruik van abatacept in combinatie met TNF-remmers (zie rubriek 5.1). In placebogecontroleerde klinische onderzoeken, waarin de combinatie van TNF-remmers en placebo is vergeleken met de combinatie van TNF-remmers en abatacept, ondervonden de patiënten die werden behandeld met de combinatie van TNF-remmers en abatacept een verhoging van het totale aantal infecties en ernstige infecties (zie rubriek 4.5). Abatacept wordt niet aangeraden voor gebruik in combinatie met TNF-remmers.

Bij de overstap van behandeling met TNF-remmers naar ORENCIA dienen patiënten te worden gecontroleerd op tekenen van infectie (zie rubriek 5.1, onderzoek VII).

Allergische reacties

Allergische reacties zijn niet vaak gemeld bij toediening van abatacept tijdens klinische onderzoeken, waarbij patiënten geen voorbehandeling nodig hadden om allergische reacties te voorkomen (zie rubriek 4.8). Anafylactische of anafylactoïde reacties kunnen optreden na de eerste infusie en kunnen levensbedreigend zijn. In postmarketingervaring is een geval van fatale anafylaxie na de eerste infusie van ORENCIA gemeld. Indien een ernstige allergische of anafylactische reactie optreedt, dient het gebruik van ORENCIA intraveneus of subcutaan onmiddellijk te worden gestaakt en dient een passende behandeling te worden ingesteld, en het gebruik van ORENCIA dient permanent te worden gestaakt (zie rubriek 4.8).

Effecten op het immuunsysteem

Geneesmiddelen die het immuunsysteem beïnvloeden, waaronder ORENCIA, beïnvloeden mogelijk het afweersysteem tegen infecties en maligniteiten en de respons op vaccinaties.

Gelijktijdig gebruik van ORENCIA en biologische immunosuppressieve of immunomodulerende middelen kunnen het effect van abatacept op het immuunsysteem versterken (zie rubriek 4.5).

Infecties

Ernstige infecties, waaronder sepsis en longontsteking, zijn gemeld bij het gebruik van abatacept (zie rubriek 4.8). Sommige van deze infecties hadden een fatale afloop. Veel van deze ernstige infecties traden op bij patiënten die tegelijkertijd behandeld werden met immunosuppressiva, hetgeen hen naast de onderliggende aandoening vatbaarder kon maken voor infecties. Behandeling met ORENCIA dient niet te worden gestart bij patiënten met actieve infecties voordat deze onder controle zijn. Artsen dienen voorzichtigheid te betrachten bij het gebruik van ORENCIA bij patiënten met een voorgeschiedenis van recidiverende infecties of onderliggende aandoeningen die hen vatbaar kunnen maken voor infecties. Patiënten die een nieuwe infectie ontwikkelen tijdens de behandeling met ORENCIA dienen nauwlettend in de gaten te worden gehouden. Toediening van ORENCIA dient te worden gestopt indien een patiënt een ernstige infectie krijgt.

Toename van tuberculose werd niet waargenomen in de placebogecontroleerde hoofdonderzoeken; echter, alle ORENCIA-patiënten werden gecontroleerd op tuberculose. De veiligheid van ORENCIA bij patiënten met latente tuberculose is onbekend. Er zijn meldingen geweest van tuberculose bij patiënten die ORENCIA kregen (zie rubriek 4.8). Patiënten dienen te worden gecontroleerd op latente

tuberculose voorafgaand aan behandeling met ORENCIA. De beschikbare medische richtlijnen dienen tevens in acht te worden genomen.

Antireumatische therapie is in verband gebracht met hepatitis B-reactivatie. Daarom dient er te worden gecontroleerd op virale hepatitis volgens de gepubliceerde richtlijnen voordat therapie met ORENCIA wordt gestart.

Immunosuppressieve therapie, zoals ORENCIA, kan gepaard gaan met progressieve multifocale leukencefalopathie (PML). Als er tijdens het gebruik van ORENCIA neurologische symptomen optreden die duiden op PML, dient de ORENCIA-behandeling onmiddellijk te worden gestaakt en dienen de daarvoor bestemde diagnostische maatregelen te worden genomen.

Maligniteiten

In de placebogecontroleerde klinische onderzoeken waren de frequenties van maligniteiten bij met abatacept en placebo behandelde patiënten respectievelijk 1,2% en 0,9% (zie rubriek 4.8). Patiënten met bekende maligniteiten waren in deze onderzoeken niet opgenomen. In carcinogeniteitsonderzoeken bij muizen werd een toename in lymfomen en mammatumoren waargenomen. De klinische significantie van deze waarneming is onbekend (zie rubriek 5.3). De mogelijke rol van abatacept bij de ontwikkeling van maligniteiten, waaronder lymfomen, bij mensen is onbekend. Er zijn meldingen geweest van niet-melanome huidkankers bij patiënten die ORENCIA kregen (zie rubriek 4.8). Regelmatige controle van de huid is aangeraden voor alle patiënten, in het bijzonder voor diegenen met risicofactoren voor huidkanker.

Vaccinaties

Patiënten die behandeld worden met ORENCIA kunnen gelijktijdig vaccinaties toegediend krijgen, maar geen levende vaccins. Levende vaccins dienen niet gelijktijdig te worden gegeven met abatacept of binnen 3 maanden na staken van de therapie. Geneesmiddelen die het immuunsysteem beïnvloeden, waaronder abatacept, kunnen de werkzaamheid van sommige immunisaties verlagen (zie rubriek 4.5).

Oudere patiënten

In totaal kregen 404 patiënten van 65 jaar of ouder, inclusief 67 patiënten van 75 jaar en ouder, abatacept intraveneus in placebogecontroleerde klinische onderzoeken. In totaal ontvingen 270 patiënten van 65 jaar en ouder, waaronder 46 patiënten van 75 jaar en ouder, abatacept subcutaan in gecontroleerde klinische studies. De frequenties van ernstige infecties en maligniteiten ten opzichte van placebo bij met intraveneus abatacept behandelde patiënten ouder dan 65 waren hoger dan bij patiënten jonger dan 65 jaar. De frequenties van ernstige infectie en maligniteit onder met subcutaan abatacept behandelde patiënten ouder dan 65 waren hoger dan bij degenen onder 65 jaar. Vanwege de over het algemeen hogere incidentie van infecties en maligniteiten bij ouderen is voorzichtigheid geboden bij de behandeling van oudere patiënten (zie rubriek 4.8)

Auto-immuunprocessen

Theoretisch bestaat de kans dat behandeling met abatacept auto-immuunprocessen kan verhogen bij volwassenen, bijvoorbeeld verslechtering van multiple sclerose. In placebogecontroleerde klinische onderzoeken leidde abatacept niet tot een verhoogde aanmaak van antilichamen, waaronder antinucleaire en anti-dsDNA-antilichamen ten opzichte van placebo (zie rubrieken 4.8 en 5.3)

Patiënten met een natriumarm dieet

Dit geneesmiddel bevat 0,014 mmol natrium (0,322 mg) per voorgevulde pen, en is dus in wezen "natriumvrij".

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

De combinatie met TNF-remmers

Er is beperkte ervaring met het gebruik van abatacept in combinatie met TNF-remmers (zie rubriek 5.1). Hoewel TNF-remmers de klaring van abatacept niet beïnvloedden, was in placebogecontroleerde klinische onderzoeken de frequentie van infecties en ernstige infecties bij patiënten die gelijktijdig behandeld werden met abatacept en een TNF-remmer hoger dan bij patiënten

die alleen behandeld werden met TNF-remmers. Daarom wordt gelijktijdig gebruik van ORENCIA en een TNF-remmer niet aanbevolen.

De combinatie met andere geneesmiddelen

Farmacokinetische onderzoeken in populaties toonde geen effecten aan van methotrexaat, NSAID's en corticosteroiden op de klaring van abatacept (zie rubriek 5.2).

Er werden geen grote veiligheidsrisico's geïdentificeerd bij het gebruik van abatacept in combinatie met sulfasalazine, hydroxychloroquine of leflunomide.

De combinatie met andere geneesmiddelen die het immuunsysteem beïnvloeden en met vaccins

Gelijktijdige toediening van ORENCIA met biologische immunosuppressiva of immunomodulerende middelen kan het effect van abatacept op het immuunsysteem versterken. Er is onvoldoende bewijs om de veiligheid en werkzaamheid van ORENCIA in combinatie met anakinra of rituximab te beoordelen (zie rubriek 4.4).

Vaccins

Levende vaccins mogen niet gelijktijdig of binnen 3 maanden na beëindiging van de behandeling met abatacept gegeven worden. Er zijn geen gegevens beschikbaar over secundaire infectieoverdracht van personen die levende vaccins krijgen op patiënten die ORENCIA krijgen. Geneesmiddelen die invloed hebben op het immuunsysteem, waaronder ORENCIA, kunnen de werkzaamheid van sommige immunisaties verlagen (zie rubrieken 4.4 en 4.6).

Verkennde studies om het effect van abatacept op de antilichaamrespons bij vaccinatie van gezonde proefpersonen evenals de antilichaamrespons bij griep- en pneumokokkenvaccinatie van RA-patiënten te beoordelen suggereren dat abatacept de werkzaamheid van de immunorespons kan verminderen, maar het vermogen om een klinisch significante of positieve immunoreactie te ontwikkelen werd niet significant afgeremd.

Abatacept werd geëvalueerd in een open-label studie bij RA-patiënten die het 23-valent pneumokokkenvaccin toegediend kregen. Na pneumokokkenvaccinatie, waren 62 van de 112 met abatacept behandelde patiënten in staat om een adequate immunorespons van ten minste een 2-voudige toename in de antistoftiters tegen het pneumokokkenpolysaccharidevaccin te ontwikkelen.

Abatacept werd ook geëvalueerd in een open-label studie bij RA-patiënten die het trivalente virusvaccin tegen seizoensgriep toegediend kregen. Na griepvaccinatie, waren 73 van de 119 met abatacept behandelde patiënten die geen beschermende hoeveelheid antistof hadden bij aanvang, in staat om een adequate immunorespons van ten minste een 4-voudige toename van de antistoftiters tegen het trivalente griepvaccin te ontwikkelen.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap en vrouwen die zwanger kunnen worden

Er is onvoldoende informatie over het gebruik van abatacept bij zwangere vrouwen. In preklinische embryo-foetale ontwikkelingsonderzoeken werden er geen ongewenste effecten waargenomen bij een tot 29 maal de humane dosis van 10 mg/kg gebaseerd op de AUC. In een pre- en postnataal ontwikkelingsonderzoek bij ratten werden beperkte veranderingen in de immunofunctie waargenomen bij een dosis 11 maal hoger dan de humane dosis van 10 mg/kg gebaseerd op de AUC (zie rubriek 5.3). ORENCIA dient niet gebruikt te worden bij zwangere vrouwen tenzij strikt noodzakelijk. Vruchtbare vrouwen dienen passende anticonceptie maatregelen te nemen gedurende de behandeling met ORENCIA tot en met 14 weken na toediening van de laatste dosis abatacept.

Abatacept kan de placenta passeren en terecht komen in het bloedserum van kinderen geboren uit vrouwen die zijn behandeld met abatacept tijdens de zwangerschap. Als gevolg hiervan kunnen deze kinderen een verhoogd risico op infecties lopen. De veiligheid van het toedienen van levende vaccins aan kinderen die *in utero* zijn blootgesteld aan abatacept is onbekend. Het toedienen van levende vaccins aan kinderen die *in utero* zijn blootgesteld aan abatacept wordt niet aanbevolen gedurende 14 weken na de laatste toediening van abatacept aan de moeder tijdens de zwangerschap.

Borstvoeding

Het is aangetoond dat abatacept overgaat in de moedermelk bij ratten. Het is echter onbekend of abatacept overgaat in de moedermelk bij de mens. Vrouwen dienen daarom geen borstvoeding te geven tijdens de behandeling met ORENCIA tot en met 14 weken na toediening van de laatste toediening van abatacept.

Vruchtbaarheid

Formeel onderzoek naar mogelijke effecten van abatacept op de vruchtbaarheid is niet uitgevoerd. Bij ratten gaf abatacept geen ongewenste effecten op de vruchtbaarheid, noch bij mannelijke noch bij vrouwelijke dieren (zie rubriek 5.3).

4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen

Op basis van het werkingsmechanisme, wordt verwacht dat abatacept geen of een verwaarloosbare invloed heeft op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen. Duizeligheid en verminderde gezichtsscherpte zijn echter gemeld als respectievelijk vaak en soms voorkomende bijwerking bij patiënten die met ORENCIA worden behandeld. Autorijden en het gebruik van machines moet daarom worden vermeden als een patiënt dergelijke symptomen ervaart.

4.8 Bijwerkingen

Samenvatting van het veiligheidsprofiel bij reumatoïde artritis

Abatacept is onderzocht bij patiënten met actieve reumatoïde artritis in placebogecontroleerde klinische onderzoeken (2.653 patiënten met abatacept, 1.485 met placebo).

In placebogecontroleerde klinische onderzoeken met intraveneus abatacept werden bijwerkingen gemeld bij 49,4% van de met abatacept behandelde patiënten en bij 45,8% in de placebogroep. De frequentst gemelde bijwerkingen ($\geq 5\%$) bij de met abatacept behandelde patiënten waren hoofdpijn, misselijkheid en bovenste luchtweginfecties (inclusief sinusitis). Het deel van de patiënten dat stopte met de behandeling in verband met bijwerkingen was 3,0% voor de met abatacept behandelde patiënten en 2,0% voor de placebogroep.

Lijst met bijwerkingen in tabelvorm

In Tabel 1 zijn de bijwerkingen, waargenomen in klinische studies en postmarketingervaring, weergegeven per systeem/orgaanklasse en frequentie waarbij de volgende categorieën zijn gebruikt: zeer vaak ($\geq 1/10$), vaak ($\geq 1/100$, $< 1/10$), soms ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$), zelden ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$), zeer zelden ($< 1/10.000$). Binnen iedere frequentiegroep worden bijwerkingen gerangschikt naar afnemende ernst.

Tabel 1: Bijwerkingen

Infecties en parasitaire aandoeningen	Ze er Vaak	Bovenste luchtweginfectie (waaronder tracheïtis, nasopharyngitis en sinusitis)
	Vaak	Infectie van de onderste luchtwegen (waaronder bronchitis), urineweginfectie, herpes infecties (waaronder herpes simplex, orale herpes en herpes zoster), pneumonie, influenza
	Soms	Tandinfectie, onychomycose, sepsis, skeletspierstelselinfecties, huidabces, pyelonefritis, rhinitis, oorinfectie
	Zelden	Tuberculose, bacteriëmie, gastro-intestinale infectie, bekkenontsteking

Neoplasmata, benigne, maligne en niet-gespecificeerd (inclusief cysten en poliepen)	Soms	Basaalcelcarcinoom, huidpapilloom
	Zelden	Lymfoom, maligne longneoplasma, plaveiselcelcarcinoom
Bloed- en lymfestelselaandoeningen	Soms	Trombocytopenie, leukopenie
Immuunsysteemaandoeningen	Soms	Overgevoeligheid
Psychische stoornissen	Soms	Depressie, angst, slaapstoornis (inclusief slapeloosheid)
Zenuwstelselaandoeningen	Vaak	Hoofdpijn, duizeligheid
	Soms	Migraine, paresthesieën
Oogaandoeningen	Soms	Conjunctivitis, droge ogen, verminderde gezichtsscherpte
Evenwichtsorgaan- en ooraandoeningen	Soms	Duizeligheid
Hartaandoeningen	Soms	Palpitaties, tachycardie, bradycardie
Bloedvataandoeningen	Vaak	Hypertensie, verhoogde bloeddruk
	Soms	Hypotensie, opvliegers, blozen, vasculitis, verlaagde bloeddruk
Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen	Vaak	Hoest
	Soms	Exacerbatie chronische aspecifieke respiratoire aandoening, bronchospasme, piepen, dyspneu, keelbeklemming
Maagdarmsstelselaandoeningen	Vaak	Buikpijn, diarree, misselijkheid, dyspepsie, mondulceratie, afteuze stomatitis, braken
	Soms	Gastritis
Lever- en galaandoeningen	Vaak	Leverfunctietest abnormaal (waaronder verhoogde transaminases)

Huid- en onderhuidaandoeningen	Vaak Soms	Uitslag (inclusief dermatitis) Verhoogde kans op bloedingstoringen, droge huid, alopecia, pruritus, urticaria, psoriasis, acne, erytheem, hyperhidrose
Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen	Soms	Artralgie, pijn in de extremiteiten
Voortplantingsstelsel- en borstaandoeningen	Soms	Amenorroe, menorrhagie
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen	Vaak Soms	Vermoeidheid, asthenie, lokale reacties op de injectieplaats, systemische reacties op de injectie* Influenza-achtige symptomen, gewichtstoename

*(bijv. pruritus, beklemmend gevoel in de keel, dyspneu)

Beschrijving van geselecteerde bijwerkingen

Infecties

In placebogecontroleerde klinische onderzoeken met abatacept zijn infecties gemeld die mogelijk gerelateerd waren aan de behandeling bij 22,7% van de met abatacept behandelde patiënten en 20,5% bij de placebogroep.

Ernstige infecties die mogelijk gerelateerd waren aan de behandeling werden gemeld bij 1,5% van de met abatacept behandelde patiënten; dit was 1,1% bij de placebogroep. Het type ernstige infecties was vergelijkbaar tussen de abatacept- en placebobehandelgroepen (zie rubriek 4.4).

In de dubbelblinde onderzoeken was de incidentie (95% BI) van ernstige infecties 3,0 (2,3, 3,8) per 100 patiëntjaren bij met abatacept behandelde patiënten en 2,3 (1,5, 3,3) per 100 patiëntjaren bij met placebo behandelde patiënten.

In de cumulatieve periode in de klinische onderzoeken bij 7.044 patiënten behandeld met abatacept gedurende 20.510 patiëntjaren bedroeg de incidentie van ernstige infecties 2,4 per 100 patiëntjaren en de geannualiseerde incidentie bleef stabiel.

Maligniteiten

In placebogecontroleerde klinische onderzoeken werden maligniteiten gemeld bij 1,2% (31/22.653) van de met abatacept behandelde patiënten en bij 0,9% (14/1.485) van de met placebo behandelde patiënten. De incidentie van maligniteiten was 1,3 (0,9, 1,9) per 100 patiëntjaren bij met abatacept behandelde patiënten en 1,1 (0,6, 1,9) per 100 patiëntjaren bij met placebo behandelde patiënten.

In de cumulatieve periode bij 7.044 met abatacept behandelde patiënten gedurende 21.011 patiëntjaren (waarvan meer dan 1.000 langer dan 5 jaar behandeld waren met abatacept), was de incidentie van maligniteiten 1,2 (1,1, 1,4) per 100 patiëntjaren en de geannualiseerde incidenties bleven stabiel.

De meest voorkomende vorm van maligniteiten in de placebogecontroleerde klinische onderzoeken was niet-melanome huidkanker; 0,6 (0,3, 1,0) per 100 patiëntjaren bij de met abatacept behandelde patiënten en 0,4 (0,1, 0,9) per 100 patiëntjaren bij de met placebo behandelde patiënten en 0,5 (0,4, 0,6) per 100 patiëntjaren in de cumulatieve periode.

De meest voorkomende vorm van orgaantumoren in de placebogecontroleerde klinische onderzoeken was longkanker; 0,17 (0,05, 0,43) per 100 patiëntjaren bij de met abatacept behandelde patiënten, 0 voor met placebo behandelde patiënten en 0,12 (0,08, 0,17) per 100 patiëntjaren in de cumulatieve periode. De meest voorkomende hematologische maligniteiten waren lymfomen; 0,04 (0, 0,24) per 100 patiëntjaren bij met abatacept behandelde patiënten, 0 bij met placebo behandelde patiënten en 0,06 (0,03, 0,1) per 100 patiëntjaren in de cumulatieve periode.

Bijwerkingen bij patiënten met chronic obstructive pulmonary disease (COPD)

In onderzoek IV werden 37 patiënten met COPD behandeld met intraveneus abatacept en 17 met placebo. De COPD-patiënten behandeld met abatacept hadden vaker bijwerkingen dan de placebogroep (respectievelijk 51,4% vs. 47,1%). Respiratoire aandoeningen kwamen vaker voor bij de met abatacept behandelde patiënten dan in de placebogroep (respectievelijk 10,8% vs. 5,9%); deze aandoeningen betroffen onder meer exacerbaties van de COPD-klachten en dyspneu. Vergeleken met COPD-patiënten in de placebogroep ontwikkelde een hoger percentage met abatacept behandelde COPD-patiënten ernstige bijwerkingen (5,4% vs. 0%) waaronder COPD-exacerbaties (1 van de 37 patiënten [2,7%]) en bronchitis (1 van de 37 patiënten [2,7%]).

Auto-immuunprocessen

Therapie met abatacept leidde niet tot een toename van de aanmaak van autoantilichamen waaronder antinucleaire en anti-dsDNA-antilichamen vergeleken met de placebogroep.

De incidentie van auto-immuunziekten was bij met abatacept behandelde patiënten gedurende de dubbelblinde periode 8,8 (7,6, 10,1) per 100 patiëntjaren aan blootstelling en 9,6 (7,9, 11,5) per 100 patiëntjaren aan blootstelling bij met placebo behandelde patiënten. De incidentie in de cumulatieve periode bij met abatacept behandelde patiënten was 3,8 per 100 patiëntjaren. De meest gemelde auto-immuungerelateerde aandoeningen, naast de onderzochte indicatie tijdens de cumulatieve periode waren psoriasis, nodulus rheumaticus en het syndroom van Sjögren.

Immunogeniciteit bij volwassenen die behandeld worden met intraveneus abatacept

De hoeveelheid antilichamen gericht tegen het abataceptmolecuul werden gemeten met ELISA-assays bij 3.985 patiënten met reumatoïde artritis die tot 8 jaar lang behandeld waren met abatacept. 187 van de 3.877 (4,8%) patiënten ontwikkelden anti-abataceptantilichamen tijdens de behandeling. Bij controle op anti-abataceptantilichamen na beëindiging van abataceptbehandeling (> 42 dagen na de laatste dosering) waren 103 van de 1.888 (5,5%) patiënten seropositief.

Monsters met vastgestelde bindingsactiviteit aan CTLA-4 werden onderzocht op aanwezigheid van neutraliserende antilichamen. Bij 22 van 48 evalueerbare patiënten was sprake van significante neutraliserende activiteit. De potentiële klinische relevantie van de vorming van neutraliserende antilichamen is niet bekend.

Over het geheel gezien was er geen duidelijke correlatie tussen de ontwikkeling van antilichamen en klinische respons of bijwerkingen. Het aantal patiënten dat antilichamen vormt, is echter te beperkt om een definitieve uitspraak te doen. Omdat immunogeniciteitanalyses productspecifiek zijn, kunnen cijfers voor antilichamen niet vergeleken worden met die van andere producten.

Immunogeniciteit bij volwassenen die behandeld worden met subcutaan abatacept

Studie SC-I vergeleek de immunogeniciteit na subcutane of intraveneuze toediening van abatacept zoals beoordeeld met behulp van een ELISA-assay. Tijdens de initiële dubbelblinde periode (kortetermijnperiode) van 6 maanden was de frequentie van immunogeniciteit voor abatacept over het algemeen 1,1% (8/725) in de subcutane groep en 2,3% (16/710) in de intraveneuze groep. Het percentage komt overeen met eerdere ervaring en er was geen effect van de immunogeniciteit op de farmacokinetiek, veiligheid of werkzaamheid.

Immunogeniciteit na langdurige subcutane toediening van abatacept werd beoordeeld met behulp van een nieuwe ECL-assay. Vergelijking van incidenties tussen verschillende assays is niet passend, omdat het ECL-assay ontwikkeld is als gevoeliger en genesmiddeltoleranter dan de voorgaande ELISA-

assay. De cumulatieve frequentie van immunogeniciteit voor abatacept volgens de ECL-assay met minstens één positief monster van de gecombineerde korte- en langetermijnperiodes was 15,7% (215/1.369) tijdens behandeling met abatacept, met een gemiddelde blootstellingsperiode van 48,8 maanden en 17,3% (194/1121) na stopzetting (> 21 dagen tot 168 dagen na laatste dosis). Het incidentiepercentage aangepast naar blootstelling (uitgedrukt per 100 persoonjaren) bleef stabiel gedurende de behandelduur.

Overeenkomend met eerdere ervaring, waren titers en aanhoudende antilichaamresponsen in het algemeen laag, hielden niet aan en stegen niet bij het voortzetten van de toediening (6,8% van de patiënten was seropositief bij 2 opeenvolgende bezoeken) en er was geen duidelijke correlatie tussen het ontwikkelen van antilichamen en klinische respons, bijwerkingen of farmacokinetiek.

In onderzoek SC-III werden vergelijkbare immunogeniciteitspercentages gezien in patiënten die werden behandeld in de abatacept+MTX en abatacept monotherapiegroepen (respectievelijk 2,9% (3/103) en 5,0% (5/101) tijdens de dubbelblinde periode van 12 maanden. Net zoals in onderzoek SC-I was er geen immunogeniciteitseffect op de veiligheid of werkzaamheid.

Immunogeniciteit en veiligheid van abatacept na staken en opnieuw starten van de behandeling

Binnen het subcutane programma werd een studie uitgevoerd om het effect op de immunogeniciteit te onderzoeken van staken (3 maanden) en herstarten van behandeling met subcutaan abatacept. Na staken van de behandeling met subcutaan abatacept, was de verhoogde immunogeniciteit consistent met hetgeen werd gezien bij het staken van de behandeling met intraveneus abatacept. Na herstarten van de behandeling, waren er geen reacties op de injectieplaats of andere veiligheidsproblemen bij patiënten bij wie de subcutane behandeling gedurende maximaal drie maanden was gestaakt vergeleken met patiënten die doorgingen met subcutane behandeling. Dit was ongeacht of de behandeling opnieuw werd gestart met of zonder intraveneuze oplaaddosis. De veiligheid zoals waargenomen in de behandelarm waarbij de behandeling opnieuw gestart werd zonder intraveneuze oplaaddosis was ook consistent met die in de andere studies.

In SC-III, werden hogere immunogeniciteitspercentages gezien in patiënten die werden getest tijdens de 6 maanden van volledig staken van geneesmiddelen in de abatacept+MTX en abatacept monotherapiegroepen (respectievelijk 37,7% [29/77] en 44,1 [27/59]) met algemeen lage antilichaamrespons-titers. Er werd geen klinische impact van deze antilichaamresponses gevonden en er werden geen veiligheidsissues waargenomen na opnieuw opstarten van de behandeling met abatacept.

Reacties op de injectie bij volwassen patiënten behandeld met subcutaan abatacept

Studie SC-I vergeleek de veiligheid van abatacept waaronder reacties op de injectieplaats na subcutane of intraveneuze toediening. De totale frequentie van reacties op de injectieplaats was 2,6% (19/736) voor de groep met subcutaan abatacept en 2,5% (18/721) voor de groep met subcutaan placebo (intraveneus abatacept). Alle injectieplaatsreacties werden beschreven als licht tot matig (hematoom, pruritus of erytheem) en behoeften over het algemeen geen onderbreking van de behandeling. Gedurende de cumulatieve periode, op het moment dat alle proefpersonen behandeld met abatacept waren geïncludeerd in de 7 SC-onderzoeken, was de frequentie van reacties op de injectieplaats 4,6% (116/2.538) met een incidentie van 1,32 per 100 patiëntjaren. Postmarketingmeldingen van systemische reacties op de injectie (bijv. pruritus, beklemmend gevoel in de keel, dyspneu) werden ontvangen na het gebruik van ORENCIA subcutaan.

Veiligheidsinformatie gerelateerd aan de farmacologische klasse

Abatacept is de eerste selectieve co-stimulatiemodulator. Informatie over de relatieve veiligheid in een klinisch onderzoek ten opzichte van infliximab is samengevat in rubriek 5.1.

Samenvatting van het veiligheidsprofiel bij artritis psoriatica

Abatacept is onderzocht bij patiënten met actieve artritis psoriatica in twee placebogecontroleerde klinische onderzoeken (341 patiënten met abatacept, 253 patiënten met placebo) (zie rubriek 5.1). Gedurende de 24-weekse placebogecontroleerde periode in de grotere PsA-II studie was het percentage patiënten met bijwerkingen vergelijkbaar tussen de abatacept- en placebobehandelgroepen

(respectievelijk 15,5% en 11,4%). Er waren geen bijwerkingen die $\geq 2\%$ voorkwamen in een van de behandelingsgroepen tijdens de 24-weekse placebogecontroleerde periode. Het algehele veiligheidsprofiel was vergelijkbaar tussen studies PsA I en PsA II en in overeenstemming met het veiligheidsprofiel bij reumatoïde artritis (tabel 1).

Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via **het nationale meldsysteem zoals vermeld in aanhangsel V**.

4.9 Overdosering

Doseringen tot 50 mg/kg zijn intraveneus toegediend zonder duidelijk toxisch effect. In geval van overdosering wordt aangeraden om de patiënt te monitoren op tekenen of symptomen van bijwerkingen en passende symptomatische behandeling in te stellen.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: selectieve immunosuppressiva, ATC-code: L04AA24

Abatacept is een fusie-eiwit dat bestaat uit het extracellulaire domein van humaan cytotoxisch T-lymfocytgeassocieerd antigeen 4 (CTLA-4) gebonden aan een gemodificeerd Fc-deel van humaan immunoglobuline G1 (IgG1). Abatacept wordt geproduceerd middels recombinant-DNA-technologie in ovariumcellen van de Chinese hamster.

Werkingsmechanisme

Abatacept moduleert selectief een belangrijk costimulatorisch signaal dat nodig is voor volledige activatie van T-lymfocyten met CD28-expressie. Voor volledige activatie van T-lymfocyten zijn twee signalen van antigeenpresenterende cellen nodig: herkenning van een specifiek antigeen door een T-celreceptor (signaal 1) en een tweede, costimulatorisch signaal. Een belangrijke costimulatorische weg omvat de binding van CD80- en CD86-moleculen op het oppervlak van de antigeenpresenterende cellen aan de CD28-receptor op T-lymfocyten (signaal 2). Abatacept remt deze costimulatorische weg selectief door specifiek te binden aan CD80 en CD86. Onderzoeken laten zien dat naïeve T-lymfocyt responsen meer worden beïnvloed door abatacept dan geheugen T-lymfocyt responsen.

In-vitro onderzoeken en diermodellen tonen aan dat abatacept T-lymfocytenafhankelijke antilichaamresponsen en ontsteking moduleert. *In vitro* vermindert abatacept de activering van humane T-lymfocyten zoals gemeten aan de hand van verminderde proliferatie en cytokineproductie. Abatacept vermindert de productie van antigeenspecifiek TNF α , interferon- γ en interleukine-2 door T-lymfocyten.

Farmacodynamische effecten

Dosisafhankelijke afnames werden gezien met abatacept in serumspiegels van oplosbare interleukine-2-receptor, een marker van T-lymfocytactivatie; seruminterleukine-6, een product van geactiveerde synoviale macrofagen en fibroblastachtige synoviocyten bij reumatoïde artritis; reumafactor, een autoantilichaam aangemaakt door plasmacellen; en C-reefief eiwit, een acute fase reactant van ontsteking. Tevens was sprake van verlaagde serumspiegels van matrixmetalloproteïnase-3, dat kraakbeenvernietiging en weefselremodellering, veroorzaakt. Afnames in serum-TNF α werden ook gezien.

Klinische werkzaamheid en veiligheid bij volwassenen met reumatoïde artritis

De werkzaamheid en veiligheid van intraveneus abatacept werden beoordeeld in gerandomiseerde, dubbelblinde, placebogecontroleerde klinische onderzoeken bij volwassen patiënten met actieve

reumatoïde artritis gediagnosticeerd volgens de criteria van het American College of Rheumatology (ACR). De onderzoeken I, II, III, V en VI hadden als inclusiecriteria bij randomisatie de aanwezigheid van ten minste 12 pijnlijke en 10 gezwollen gewrichten. Onderzoek IV vereiste geen specifiek aantal pijnlijke of gezwollen gewrichten. Studie SC-I was een gerandomiseerde, dubbelblinde, dubbel-dummy non-inferioriteitsstudie bij patiënten gestratificeerd naar lichaamsgewicht (< 60 kg, 60 tot 100 kg, > 100 kg) waarin de werkzaamheid en veiligheid werden vergeleken van subcutaan en intraveneus toegediend abatacept bij patiënten met reumatoïde artritis (RA), die als achtergrondbehandeling methotrexaat (MTX) ontvingen en die een ontoereikende respons op MTX (MTX-IR) lieten zien.

In onderzoeken I, II, en V werden de werkzaamheid en veiligheid van abatacept vergeleken met placebo bij patiënten met een ontoereikende respons op methotrexaat en die hun stabiele dosis methotrexaat continueerden. Bovendien werden in onderzoek V de veiligheid en werkzaamheid van abatacept of infliximab ten opzichte van placebo onderzocht. In onderzoek III werden de werkzaamheid en de veiligheid van abatacept beoordeeld bij patiënten met een ontoereikende respons op TNF-remmers, waarbij gebruik van de TNF-remmer voorafgaand aan de randomisatie werd beëindigd; andere DMARD's waren toegestaan. Onderzoek IV beoordeelde hoofdzakelijk veiligheid bij patiënten met actieve reumatoïde artritis die ondanks huidige therapie met niet biologische en/of biologische DMARD's extra interventie vereisen; alle DMARD's die bij inclusie werden gebruikt werden voortgezet. In onderzoek VI werden de effectiviteit en veiligheid van abatacept beoordeeld bij patiënten met erosieve reumatoïde artritis in een vroeg stadium (duur van de aandoening ≤ 2 jaar), die methotrexaatnaïef waren en positief testten op reumafactor (RF) en/of anticyclisch gecitrulineerd peptide 2 (anti-CCP2). De patiënten werden gerandomiseerd naar abatacept plus methotrexaat of methotrexaat plus placebo. In studie SC-I, was het doel om non-inferioriteit van de werkzaamheid aan te tonen en om de veiligheid te vergelijken van subcutaan abatacept en intraveneus abatacept bij patiënten met lichte tot ernstige actieve RA die een ontoereikende respons hadden op MTX. In onderzoek SC-II werden de relatieve werkzaamheid en veiligheid van abatacept en adalimumab, beide subcutaan gegeven zonder een intraveneuze oplaaddosis en met als achtergrondbehandeling MTX, onderzocht bij patiënten met matig tot ernstige actieve RA en onvoldoende respons op eerdere behandeling met MTX. In onderzoek SC-III werd abatacept s.c. onderzocht in combinatie met methotrexaat (MTX), of als abatacept monotherapie, en vergeleken met MTX monotherapie op remissie-inductie na 12 maanden van behandeling, en op het mogelijk behouden van geneesmiddelvrije remissie na volledig staken van geneesmiddelen bij volwassen MTX-naïeve patiënten met hoog actieve vroege reumatoïde artritis (gemiddelde DAS28-CRP van 5,4; gemiddelde duur van de symptomen minder dan 6,7 maanden) met slechte prognostische factoren voor snel progressieve ziekte (bijv. anti-gecitrullineerd-eiwit-antilichamen [ACPA+], gemeten d.m.v. anti-CCP2 meting en/of RF+, gewrichtserosies bij baseline).

In onderzoek I werden patiënten gerandomiseerd naar abatacept 2 of 10 mg/kg of placebo gedurende 12 maanden. Patiënten in onderzoek II, III, IV en VI werden gerandomiseerd naar een vaste dosis overeenkomend met ongeveer 10 mg/kg abatacept of placebo gedurende 12 (onderzoeken II, IV en VI) of 6 maanden (onderzoek III). De dosis abatacept was 500 mg voor patiënten die minder wogen dan 60 kg, 750 mg voor patiënten die 60 tot 100 kg wogen en 1.000 mg voor patiënten die meer dan 100 kg wogen. In studie SC-I werd abatacept wekelijks subcutaan toegediend aan patiënten na een enkele oplaaddosis van intraveneus abatacept. Patiënten bleven hun gebruikelijke dosis MTX gebruiken vanaf de dag van randomisatie. Patiënten in onderzoek V werden gerandomiseerd naar deze zelfde vaste dosis abatacept of 3 mg/kg infliximab of placebo gedurende 6 maanden. Onderzoek V werd nog eens 6 extra maanden voortgezet met alleen de abatacept- en infliximabarmen.

De onderzoeken I, II, III, IV, V, VI, SC-I, SC-II en SC-III evalueerden respectievelijk 339, 638, 389, 1.441, 431, 509, 1.371, 646 en 351 volwassen patiënten.

Klinische respons

ACR-respons

Het percentage met abatacept behandelde patiënten die een ACR 20-, 50- en 70-respons bereiken in onderzoek II (patiënten met een ontoereikende respons op methotrexaat), onderzoek III (patiënten met

een ontoereikende respons op een TNF-remmer), onderzoek VI (methotrexaatnaïeve patiënten) en studie SC-I (subcutaan abatacept) wordt getoond in tabel 2.

Bij met abatacept behandelde patiënten in de onderzoeken II en III, werd een statistisch significante verbetering van de ACR 20-respons versus placebo waargenomen (dag 15) na toediening van de eerste dosis, en deze verbetering bleef significant gedurende deze onderzoeken. In onderzoek VI werd een statistisch significante verbetering gezien in de ACR 20-respons op dag 29 bij patiënten behandeld met abatacept plus methotrexaat ten opzichte van de met methotrexaat plus placebo behandelde patiënten. De respons bleef gehandhaafd tijdens de gehele duur van het onderzoek. In onderzoek II werd na 12 maanden een ACR 20-respons bereikt bij 43% van de patiënten die bij 6 maanden nog geen ACR 20-respons hadden bereikt.

In studie SC-I was subcutaan (s.c.) abatacept non-inferieur aan intraveneuze (i.v.) infusies van abatacept voor wat betreft ACR 20-responsen na 6 maanden behandelen. Patiënten die behandeld waren met abatacept subcutaan bereikten ook vergelijkbare ACR 50- en 70- responsen als patiënten die gedurende 6 maanden met intraveneus abatacept behandeld waren.

Er werd geen verschil in klinische respons waargenomen tussen subcutaan en intraveneus abatacept in de 3 gewichtsklassen. In studie SC-1, was het responspercentage voor ACR 20 op dag 169 voor subcutaan en intraveneus toegediend abatacept respectievelijk 78,3% (472/603 s.c.) en 76,0% (456/600 i.v.) bij patiënten < 65 jaar, versus 61,1% (55/90 s.c.) en 74,4% (58/78 i.v.) voor patiënten ≥ 65 jaar.

Tabel 2: Klinische responsen in gecontroleerde onderzoeken

	Percentage patiënten							
	Intraveneuze toediening						Subcutane toediening	
	MTX-naïef		Ontoereikende respons op MTX		Ontoereikende respons op TNF-remmer		Ontoereikende respons op MTX	
	Onderzoek VI		Onderzoek II		Onderzoek III		Studie SC-I	
Mate van Respons	Abatacept ^a +MTX n = 256	Placebo +MTX n = 253	Abatacept ^a +MTX n = 424	Placebo +MTX n = 214	Abatacept ^a +DMARD's ^b n = 256	Placebo +DMARD's ^b n = 133	Abatacept ^f SC +MTX n=693	Abatacept ^f IV +MTX n=678
ACR 20								
Dag 15	24%	18%	23%*	14%	18%**	5%	25%	25%
Maand 3	64%††	53%	62%***	37%	46%***	18%	68%	69%
Maand 6	75%†	62%	68%***	40%	50%***	20%	76%§	76%
Maand 12	76%‡	62%	73%***	40%	n.v.t. ^d	n.v.t. ^d	n.v.t.	n.v.t.
ACR 50								
Maand 3	40%‡	23%	32%***	8%	18%**	6%	33%	39%
Maand 6	53%‡	38%	40%***	17%	20%***	4%	52%	50%
Maand 12	57%‡	42%	48%***	18%	n.v.t. ^d	n.v.t. ^d	n.v.t.	n.v.t.
ACR 70								
Maand 3	19%†	10%	13%***	3%	6%††	1%	13%	16%
Maand 6	32%†	20%	20%***	7%	10%**	2%	26%	25%
Maand 12	43%‡	27%	29%***	6%	n.v.t. ^d	n.v.t. ^d	n.v.t.	n.v.t.
Belangrijke klinische respons^c	27%‡	12%	14%***	2%	n.v.t. ^d	n.v.t. ^d	n.v.t.	n.v.t.
DAS28-CRP remissie^e								
Maand 6	28%‡	15%	n.v.t.	n.v.t.	n.v.t.	n.v.t.	24%§§	25%
Maand 12	41%‡	23%	n.v.t.	n.v.t.	n.v.t.	n.v.t.	n.v.t.	n.v.t.

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

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

*** p < 0,001, abatacept vs. placebo, † p < 0,01, abatacept plus MTX vs. MTX plus placebo ‡ p < 0,001, abatacept plus MTX vs. MTX plus placebo

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

§ 95% CI: -4,2, 4,8 (gebaseerd op vooraf gespecificeerde marge voor non-inferioriteit van -7.5%)

§§ ITT gegevens zijn weergegeven in tabel

^a Vaste dosis, bij benadering 10 mg/kg (zie rubriek 4.2).^b Gelijktijdige DMARD's waaronder een of meer van de volgende: methotrexaat, chloroquine/hydroxychloroquine, sulfasalazine, leflunomide, azathioprine, goud en anakinra.^c Belangrijke klinische respons wordt gedefinieerd als het bereiken van een ACR 70-respons voor een aaneengesloten periode van 6 maanden.^d Na 6 maanden werd de patiënten de gelegenheid geboden om aan een open-label onderzoek mee te doen.^e DAS28-CRP-remissie is gedefinieerd als een DAS28-CRP score < 2,6^f Per protocolgegevens zijn weergegeven in de tabel. Voor ITT; n=736 voor subcutaan (s.c.) abatacept en 721 voor intraveneus (i.v.) abatacept.

In de open-label verlenging van de onderzoeken I, II, III, VI en SC-I werden duurzame en aanhoudende ACR 20-, 50- en 70-responsen waargenomen na respectievelijk 7, 5, 5, 2 en 5 jaren behandeling met abatacept. In onderzoek I werden de ACR-responsen beoordeeld na 7 jaar bij 43 patiënten van wie 72% een ACR 20-respons, 58% een ACR 50-respons en 44% een ACR 70-respons had. In onderzoek II, werden de ACR-responsen beoordeeld na 5 jaar bij 270 patiënten van

wie 84% een ACR 20-respons, 61% een ACR 50 respons en 40% een ACR 70-respons had. In onderzoek III werden de ACR responsen beoordeeld na 5 jaar bij 91 patiënten van wie 74% een ACR 20-respons, 51% een ACR 50-respons en 23% een ACR 70-respons had. In onderzoek VI werden de ACR responsen beoordeeld na 2 jaar bij 232 patiënten van wie 85% een ACR 20-respons, 74% een ACR 50-respons en 54% een ACR 70-respons had. In onderzoek SC-I werden de ACR-responsen beoordeeld na 5 jaar met 85% (356/421) ACR-20 responsen, 66% (277/423) ACR-responsen, en 45% (191/425) ACR-70 responsen.

Met abatacept werden grotere verbeteringen gezien dan met placebo voor andere parameters van de activiteit van de reumatoïde artritis die niet vallen onder de ACR-responscriteria, zoals ochtendstijfheid.

DAS28-respons

Ziekteactiviteit werd ook beoordeeld aan de hand van de Disease Activity Score 28. Er was een significante verbetering van DAS in de onderzoeken II, III, V en VI vergeleken met placebo of comparator.

In onderzoek VI, met uitsluitend volwassenen, bereikte een significant groter deel van de patiënten behandeld met abatacept en methotrexaat (41%) een DAS28 (CRP)-gedefinieerde remissie (score < 2,6) dan de groep behandeld met methotrexaat en placebo (23%) na 1 jaar. De respons bij jaar 1 in de abataceptgroep werd gehandhaafd tot en met jaar 2.

Onderzoek V: abatacept of infliximab versus placebo

Een gerandomiseerd, dubbelblind onderzoek werd uitgevoerd om de veiligheid en de werkzaamheid van abatacept of infliximab ten opzichte van placebo te beoordelen bij patiënten met een ontoereikende respons op methotrexaat (onderzoek V). De primaire uitkomst was de gemiddelde verandering in ziekteactiviteit bij met abatacept behandelde patiënten in vergelijking met patiënten behandeld met placebo na 6 maanden met een daaropvolgende dubbelblinde beoordeling van de veiligheid en werkzaamheid van abatacept en infliximab na 12 maanden. Na 6 maanden werd in het placebogecontroleerde gedeelte van het onderzoek met abatacept en met infliximab een grotere verbetering ($p < 0,001$) in DAS28 waargenomen dan met placebo; de resultaten tussen de abatacept- en infliximabgroep waren vergelijkbaar. De ACR-responsen in onderzoek V kwamen overeen met de DAS28-score. Een verdere verbetering werd gezien na 12 maanden met abatacept. Na 6 maanden was de incidentie van infecties als bijwerking 48,1% (75), 52,1% (86) en 51,8% (57) en de incidentie van ernstige infecties als bijwerking was 1,3% (2), 4,2% (7) en 2,7% (3) voor respectievelijk de groep met abatacept, met infliximab en met placebo. Na 12 maanden was de incidentie van infecties als bijwerking 59,6% (93), 68,5% (113) en de incidentie van ernstige infecties als bijwerking was 1,9% (3) en 8,5% (14) voor respectievelijk de groep met abatacept en met infliximab. De open-label periode van het onderzoek leverde een beoordeling op van het vermogen van abatacept om de werkzaamheid te handhaven bij patiënten die oorspronkelijk waren gerandomiseerd naar abatacept. Daarnaast kon de effectiviteitsrespons worden beoordeeld van patiënten die waren overgezet op abatacept na behandeling met infliximab. De afname ten opzichte van baseline van de gemiddelde DAS28-score na 365 dagen (-3,06) werd gehandhaafd tot en met dag 729 (-3,34) bij de patiënten die doorbehandeld werden met abatacept. Bij de patiënten die gestart waren met infliximab en daarna waren overgezet op abatacept, was de afname ten opzichte van baseline van de gemiddelde DAS28-score 3,29 na 729 dagen en 2,48 na 365 dagen.

Onderzoek SC-II: abatacept versus adalimumab

Een gerandomiseerd, eenzijdig (onderzoeker)-geblindeerd, non-inferioriteitsonderzoek werd uitgevoerd om de veiligheid en werkzaamheid te onderzoeken van wekelijks subcutaan (s.c) toegediende abatacept zonder een abatacept intraveneuze (i.v.) oplaaddosis versus om de week subcutane toediening van adalimumab, beiden met MTX als achtergrondbehandeling, bij patiënten met een onvoldoende respons op methotrexaat (Onderzoek SC-II): Het primaire eindpunt liet non-inferioriteit zien (vooraf gedefinieerde marge van 12%) van ACR 20 respons na 12 maanden behandeling, 64,8% (206/318) voor de s.c. abatacept groep en 63,4% (208/328) voor de s.c adalimumab groep. Het behandelingsverschil was 1,8% [95% betrouwbaarheidsinterval (BI): -5,9, 9,2], met vergelijkbare responsen gedurende de periode van 24 maanden. De respectievelijke waarden

voor ACR 20 na 24 maanden waren 59,7% (190/318) voor de s.c. abatacept-groep en 60,1% (197/238) voor de s.c. adalimumab-groep. De respectievelijke waarden voor ACR 50 en ACR 70 bij 12 maanden en 24 maanden waren consistent en vergelijkbaar voor abatacept en adalimumab. De gecorrigeerde gemiddelde veranderingen (standard error, SE) ten opzichte van beginpunt in DAS28-CRP waren respectievelijk -2,35 (SE 0,08) [95% BI: -2,51, -2,19] en -2,33 (SE 0,08) [95% BI: -2,50, -2,17] in de S.C. abatacept-groep en de adalimumab-groep na 24 maanden, met vergelijkbare veranderingen in de loop van de tijd. Na 24 maanden, had 50,6% (127/251) [95% BI: 44,4, 56,8] van de patiënten in de abatacept-groep en 53,3% (130/224) [95% BI: 47,0, 59,5] van de patiënten in de adalimumab-groep DAS 28 < 2,6 bereikt. Verbetering t.o.v. uitgangswaarde zoals gemeten door middel van HAQ-DI na 24 maanden en na verloop van tijd was ook vergelijkbaar tussen s.c. abatacept en s.c. adalimumab.

Beoordelingen van veiligheid en structurele schade werden uitgevoerd na 1 en 2 jaar. Het algemene veiligheidsprofiel met betrekking tot bijwerkingen was vergelijkbaar tussen de twee groepen gedurende de periode van 24 maanden. Na 24 maanden werden bijwerkingen gemeld bij 41,5% (132/318) en 50% (164/328) van de met abatacept en adalimumab behandelde patiënten. Ernstige bijwerkingen werden gemeld bij respectievelijk 3,5% (11/318) en 6,1% (20/328) van de groepen. Na 24 maanden was 20,8% (66/318) van de patiënten op abatacept en 25,3% (83/328) van de patiënten op adalimumab gestopt.

In SC-II werden ernstige infecties gemeld bij 3,8% (12/318) van de patiënten die werden behandeld met wekelijks subcutaan toegediende abatacept, geen daarvan heeft geleid tot staken, en bij 5,8% (19/328) van de patiënten die waren behandeld met om de week subcutaan toegediende adalimumab, wat heeft geleid tot staken van de behandeling in 9 gevallen in de periode van 24 maanden.

De frequentie van lokale injectieplaatsreacties was respectievelijk 3,8% (12/318) en 9,1% (30/328) na 12 maanden ($p=0,006$) en 4,1% (13/318) en 10,4% (34/328) na 24 maanden voor abatacept s.c. en adalimumab s.c. Gedurende de studieperiode van 2 jaar hebben respectievelijk 3,8% (12/318) en 1,5% (5/328) van de patiënten die met subcutaan toegediende abatacept en subcutaan toegediende adalimumab waren behandeld auto-immuunaandoeningen gemeld die mild tot matig in ernst waren (bijv. psoriasis, fenomeen van Raynaud, erythema nodosum).

Studie SC-III: Inductie van remissie bij methotrexaat-naïeve RA-patiënten

Dit was een gerandomiseerd en dubbelblind onderzoek waarin abatacept s.c. in combinatie met methotrexaat (abatacept + MTX), abatacept s.c. monotherapie, of methotrexaat monotherapie (MTX-groep) werden onderzocht op inductie van remissie na 12 maanden van behandeling, en op behoud van geneesmiddelvrije remissie na volledig staken van medicatie bij MTX-naïeve volwassen patiënten met hoog actieve vroege reumatoïde artritis met slechte prognostische factoren. Volledig staken van medicatie leidde tot verlies van remissie (terug naar ziekte-activiteit) in alle drie de behandelarmen (abatacept met methotrexaat, abatacept of methotrexaat alleen) bij een meerderheid van patiënten (Tabel 3).

Tabel 3: Remissiepercentages aan het einde van de behandeling met geneesmiddelen en na de fase van staken van de behandeling in onderzoek SC-III

Aantal patiënten	Abatacept s.c.+ MTX n = 119	MTX n = 116	Abatacept s.c. n = 116
Deel van gerandomiseerde patiënten met remissie-inductie na 12 maanden van behandeling			
DAS28-remissie ^a	60,9%	45,2%	42,5%
Odds Ratio (95%-BI) vs. MTX	2,01 (1,18, 3,43)	n.v.t.	0,92 (0,55, 1,57)
p-waarde	0,010	n.v.t.	n.v.t.
SDAI klinische remissie ^b	42,0%	25,0%	29,3%
Schatting van het verschil (95%-BI) vs. MTX	17,02 (4,30, 29,73)	n.v.t.	4,31 (-7,98, 16,61)
Boolean klinische remissie	37,0%	22,4%	26,7%
Schatting van verschil (95%-BI) vs. MTX	14,56 (2,19, 26,94)	n.v.t.	4,31 (-7,62, 16,24)
Deel van gerandomiseerde patiënten in remissie na 12 maanden en na 18 maanden (6 maanden van volledig staken van medicatie)			
DAS28-remissie ^a	14,8%	7,8%	12,4%
Odds Ratio (95%-BI) vs. MTX	2,51 (1,02, 6,18)	n.v.t.	2,04 (0,81, 5,14)
p-waarde	0,045	n.v.t.	n.v.t.

^a DAS28-gedefiniëerde remissie (DAS28-CRP <2,6)

^b SDAI criterium (SDAI ≤ 3,3)

In SC-III waren de veiligheidsprofielen van de drie behandelgroepen (abatacept + MTX, abatacept monotherapie, MTX-groep) over het algemeen gelijk. Tijdens de behandelperiode van 12 maanden werden bijwerkingen gemeld bij respectievelijk 44,5% (53/119), 41,4% (48/116) en 44,0% (51/116) en ernstige bijwerkingen bij 2,5% (3/119), 2,6% (3/116) en 0,9% (1/116) van de patiënten die behandeld werden in de drie behandelgroepen. Ernstige infecties werden gemeld bij 0,8% (1/119), 3,4% (4/116) en 0% (0/116) van de patiënten.

Radiologische respons

Structurele gewrichtsschade werd radiologisch beoordeeld gedurende een periode van twee jaar in de onderzoeken II, VI en SC-II. De resultaten werden gemeten door gebruik te maken van de *Genant-modified total Sharp score* (TSS) en zijn onderdelen, de erosiescore en *joint space narrowing* (JSN)-score.

In onderzoek II was de mediane baseline-TSS 31,7 bij met abatacept behandelde patiënten en 33,4 bij placebobebehandelde patiënten. Abatacept/methotrexaat remde de progressie van structurele beschadiging af in vergelijking met placebo/methotrexaat na 12 maanden van behandeling zoals getoond in tabel 4. De progressiesnelheid van structurele beschadiging in jaar 2 was significant lager dan in jaar 1 voor patiënten die waren gerandomiseerd naar abatacept ($p < 0,0001$). Patiënten die na 1 jaar dubbelblinde behandeling startten met de langdurige verlenging, kregen allemaal abatacept

waarbij de radiologische progressie werd onderzocht tot en met jaar 5. De gegevens werden geanalyseerd in een as-treated-analyse waarbij gebruikgemaakt werd van de gemiddelde verandering in de totaalscore ten opzichte van het vorige jaarlijkse bezoek. De gemiddelde verandering voor patiënten die oorspronkelijk gerandomiseerd waren naar abatacept plus methotrexaat en placebo plus methotrexaat was respectievelijk 0,41 en 0,74 van jaar 1 tot jaar 2 (n=290, 130), 0,37 en 0,68 van jaar 2 tot jaar 3 (n=293, 130), 0,34 en 0,43 van jaar 3 tot jaar 4 (n=290, 128) en 0,26 en 0,29 (n=233, 114) van jaar 4 tot jaar 5.

Tabel 4: Gemiddelde radiologische veranderingen gedurende 12 maanden in onderzoek II

Parameter	Abatacept/MTX n = 391	Placebo/MTX n = 195	p-waarde ^a
Totale Sharp-score	1,21	2,32	0,012
Erosiescore	0,63	1,14	0,029
JSN-score	0,58	1,18	0,009

^a Gebaseerd op niet-parametrische analyse.

In onderzoek VI was de gemiddelde verandering in TSS na 12 maanden significant lager bij patiënten die behandeld waren met abatacept plus methotrexaat in vergelijking met patiënten die behandeld waren met methotrexaat plus placebo. 61% (148/242) van de patiënten behandeld met abatacept plus methotrexaat en 53% (128/242) van de patiënten behandeld met methotrexaat plus placebo hadden geen progressie (TSS ≤ 0) na 12 maanden. De progressie van structurele schade was lager bij patiënten die continu abatacept plus methotrexaat kregen (gedurende 24 maanden) vergeleken met patiënten die oorspronkelijk alleen methotrexaat plus placebo kregen (gedurende 12 maanden) en daarna werden overgezet op abatacept plus methotrexaat voor de volgende 12 maanden. Van de patiënten die deelnamen aan de 12 maanden durende open-labelperiode vertoonde 59% (125/213) die continu abatacept plus methotrexaat hadden gekregen en 48% (92/192) van degenen die oorspronkelijk methotrexaat hadden gekregen en daarna waren overgezet op abatacept geen progressie.

In onderzoek SC-II werd de structurele gewrichtsschade radiologisch beoordeeld en uitgedrukt als een verandering t.o.v. de uitgangswaarde in de van der Heijde-modified Total Sharp Score (mTSS) en de onderdelen daarvan. Eenzelfde remming werd gezien bij beide behandelarmen tot 24 maanden (mTSS (gemiddelde ± standaarddeviatie [SD]) = 0,89 ± 4,13 vs. 1,13 ± 8,66, erosiescore (0,41 ± 2,57 vs. 0,41 ± 5,04) en JNS-score (0,48 ± 2,18 vs. 0,72 ± 3,81)) voor respectievelijk de abatacept- (n = 257) en adalimumab- (n = 260) groepen.

In onderzoek SC-III, werd structurele gewrichtsschade beoordeeld d.m.v. MRI. De abatacept + MTX-groep had minder progressie in structurele schade vergeleken met de MTX-groep zoals weergegeven in gemiddeld verschil in behandeling van de abatacept + MTX-groep vs. de MTX-groep (Tabel 5).

Tabel 5: Structurele en ontstekings-MRI-beoordeling in onderzoek SC-III

Gemiddeld behandelverschil tussen abatacept s.c.+MTX vs. MTX na 12 maanden (95%- BI)*

MRI erosie-score	-1,22 (-2,20, -0,25)
MRI osteïtis/botoedeem-score	-1,43 (-2,68, -0,18)
MRI synovitis-score	-1,60, (-2,42, -0,78)

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

Respons in fysieke functie

Verbetering van de fysieke functie werd bepaald middels de Health Assessment Questionnaire Disability Index (HAQ-DI) in de onderzoeken II, III, IV, V en VI en de gemodificeerde HAQ-DI in

onderzoek I. In onderzoek SC-I was de verbetering gemeten vanaf baseline, aan de hand van de HAQ-DI bij 6 maanden en in de loop van de tijd, gelijk tussen subcutane en intraveneuze toediening. De resultaten van de onderzoeken II, III en VI worden weergegeven in Tabel 6.

Tabel 6: Verbetering van fysieke functie in placebogecontroleerd onderzoek

	Methotrexaatnaïef		Ontoereikende respons op methotrexaat		Ontoereikende respons op TNF-remmer	
	Onderzoek VI		Onderzoek II		Onderzoek III	
HAQ ^c Disability Index	Abatacept ^a +MTX	Placebo +MTX	Abatacept ^a +MTX	Placebo +MTX	Abatacept ^a +DMARD's _b	Placebo +DMARD's _b
Baseline (gemiddelde)	1,7 (n=254)	1,7 (n=251)	1,69 (n=422)	1,69 (n=212)	1,83 (n=249)	1,82 (n=130)
Gemiddelde verbetering ten opzichte van Baseline						
Maand 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)
Maand 12	0,96 (n=254)	0,76 (n=251)	0,66*** (n=422)	0,37 (n=212)	n.v.t. ^e	n.v.t. ^e
Aantal patiënten met een klinisch relevante verbetering ^d						
Maand 6	72% [†]	63%	61%***	45%	47%***	23%
Maand 12	72% [†]	62%	64%***	39%	n.v.t. ^e	n.v.t. ^e

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

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

^a Vaste dosis gemiddeld 10 mg/kg (zie rubriek 4.2)

^b Gelijktijdig gebruik van DMARD's waaronder een of meer van de volgende: methotrexaat, chloroquine/hydroxychloroquine, sulfasalazine, leflunomide, azathioprine, goud en anakinra.

^c Health Assessment Questionnaire; 0 = beste, 3 = slechtste; 20 vragen; 8 categorieën: aankleden en verzorgen van uiterlijk, opstaan, eten, lopen, hygiëne, reikwijdte, grip en activiteiten.

^d Reductie in HAQ-DI van $\geq 0,3$ eenheden ten opzichte van baseline.

^e Na 6 maanden hadden patiënten de mogelijkheid om mee te doen met een open-label onderzoek.

Tijdens onderzoek II behield 88% van de patiënten met een klinisch relevante verbetering bij maand 12 de verbetering tot maand 18 en 85% behield de respons tot maand 24. Gedurende de open-label perioden van de onderzoeken I, II, III en VI is de verbetering van fysieke functie behouden gedurende respectievelijk 7, 5, 5 en 2 jaren.

In onderzoek SC-III was het percentage deelnemers met een HAQ-respons als maat voor klinisch betekenisvolle verbetering in fysieke functie (reductie vanaf baseline in HAQ-D1-score van $\geq 0,3$) hoger voor de abatacept+MTX-groep vs. de MTX-groep op maand 12 (respectievelijk 65,5% vs 44,0%; behandelverschil vs. MTX-groep van 21,6% [95%-BI: 8,3, 34,9]).

Gezondheidsgerelateerde uitkomsten en kwaliteit van leven

Gezondheidsgerelateerde kwaliteit van leven werd beoordeeld op basis van de SF-36-vragenlijst bij 6 maanden in onderzoek I, II en III en bij 12 maanden in onderzoek I en II. Tijdens deze onderzoeken werd een klinisch en statistisch significante verbetering waargenomen in de abataceptgroep ten opzichte van de placebogroep voor alle 8 domeinen van de SF-36 (4 fysieke domeinen: fysieke functie, algemene fysieke toestand, lichaamspijn, algemene gezondheid; en 4 mentale domeinen: vitaliteit, sociaal functioneren, emotioneel, geestelijke gezondheid), evenals de *Physical Component Summary* (PCS) en de *Mental Component Summary* (MCS). In onderzoek VI werd een verbetering waargenomen bij 12 maanden in de groep behandeld met abatacept plus methotrexaat in vergelijking

met de groep behandeld met methotrexaat plus placebo in zowel de PCS als de MCS en deze bleef gehandhaafd gedurende 2 jaar.

Onderzoek VII: Veiligheid van abatacept bij patiënten met of zonder 'wash-out' van eerdere behandeling met een TNF-remmer

Er werd een open-label onderzoek uitgevoerd met intraveneus abatacept op een achtergrond van niet-biologische DMARD's bij patiënten met actieve RA die een ontoereikende respons hadden op eerdere behandeling met een TNF-remmer ('wash-out' minimaal 2 maanden; n=449) of op huidige behandeling met een TNF-remmer (zonder 'wash-out' periode; n=597) (onderzoek VII). De primaire uitkomst, de incidentie van AE's, SAE's en discontinuering vanwege AE's gedurende 6 maanden behandeling, was vergelijkbaar tussen de al eerder met TNF-remmers behandelde groep en de huidige met TNF-remmers behandelde groep. Hetzelfde geldt ook voor de frequentie van ernstige infecties.

Onderzoek SC-I: Voorgevulde pen (ClickJect) substudie

Patiënten in de substudie (n=117) van de open-label extensie van onderzoek SC-I kregen 125 mg subcutane (s.c.) abatacept wekelijks toegediend via de voorgevulde injectiespuit gedurende minstens 4 maanden en werden daarna overgezet en kregen 125 mg subcutane abatacept wekelijks toegediend via de voorgevulde pen gedurende 12 weken. Het aangepaste geometrische gemiddelde van abatacept bij de steady state dalconcentratie (C_{minss}) was 25,3 $\mu\text{g/ml}$ voor de s.c. voorgevulde pen en 27,8 $\mu\text{g/ml}$ voor de s.c. voorgevulde spuit met een ratio van 0,91 [90% BI: 0,83, 1,00]. Tijdens de 12 weken waarin de voorgevulde pen werd gebruikt in de substudie waren er geen gevallen van overlijden of gerelateerde ernstige bijwerkingen (SAE's). Drie patiënten hadden SAE's (postoperatieve wondinfectie, H1N1 griep en myocardiale ischemie, elk bij 1 patiënt) en deze werden niet beschouwd als gerelateerd aan het onderzoeksmiddel. De behandeling werd in totaal zes keer gestaakt tijdens deze periode, waarvan slechts één als gevolg van een bijwerking (de SAE van postoperatieve wondinfectie). Twee patiënten (2/117, 1,7%) die de subcutane voorgevulde spuit gebruikten, hadden last van lokale injectieplaatsreacties.

Klinische werkzaamheid en veiligheid bij volwassenen met artritis psoriatica

De werkzaamheid en veiligheid van abatacept werden beoordeeld in twee gerandomiseerde, dubbelblinde, placebogecontroleerde onderzoeken (Studies PsA-I en PsA-II) bij volwassen patiënten in de leeftijd van 18 jaar en ouder. De patiënten hadden actieve PsA (≥ 3 gezwollen gewrichten en ≥ 3 gevoelige gewrichten) ondanks eerdere behandeling met DMARD-therapie en hadden één kwalificerende psoriatische huidlaesie met een diameter van ten minste 2 cm.

In studie PsA-I ontvingen 170 patiënten dubbelblind placebo of intraveneus (IV) abatacept op Dag 1, 15, 29 en vervolgens elke 28 dagen gedurende 24 weken, gevolgd door open-label IV abatacept 10 mg/kg elke 28 dagen. De patiënten werden gerandomiseerd om placebo of abatacept 3 mg/kg, 10 mg/kg, of twee doses van 30 mg/kg gevolgd door 10 mg/kg, zonder escape, gedurende 24 weken te ontvangen, gevolgd door maandelijks open-label IV abatacept 10 mg/kg. De patiënten mochten tijdens het onderzoek stabiele doses van gelijktijdig methotrexaat, laag gedoseerde corticosteroiden (equivalent aan ≤ 10 mg prednison) en/of NSAID's ontvangen.

In studie PsA-II werden 424 patiënten 1:1 gerandomiseerd om dubbelblind wekelijkse doses subcutane (SC) placebo of abatacept 125 mg zonder oplaaddosis gedurende 24 weken te ontvangen gevolgd door wekelijks open-label abatacept 125 mg SC. Patiënten mochten tijdens het onderzoek stabiele doses van gelijktijdig methotrexaat, sulfasalazine, leflunomide, hydroxychloroquine, laag gedoseerde corticosteroiden (equivalent aan ≤ 10 mg prednison) en/of NSAID's ontvangen. Patiënten die in Week 16 niet minstens 20% verbetering ten opzichte van baseline hadden bereikt in het aantal gezwollen en gevoelige gewrichten werden overgezet naar wekelijks open-label abatacept 125 mg SC.

Het primaire eindpunt voor zowel PsA-I als PsA-II was het percentage van patiënten dat ACR 20-respons op Week 24 (Dag 169) bereikte.

Klinische respons

Klachten en verschijnselen

Het percentage patiënten dat ACR 20-, 50- of 70-responsen bereikte bij de aanbevolen abataceptdosis in Studies PsA-I (10 mg/kg IV) en PsA-II (125 mg SC) worden hieronder getoond in Tabel 7.

Tabel 7: Percentage patiënten met ACR-responsen op Week 24 in Studies PsA-I en PsA-II

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

* p < 0,05 vs placebo, p-waarden niet beoordeeld voor ACR 50 en ACR 70.

^a 37% van de patiënten was eerder behandeld met een TNF-remmer.

^b 61% van de patiënten was eerder behandeld met een TNF-remmer.

^c Patiënten die minder dan 20% verbetering hadden van het aantal gevoelige of gezwollen gewrichten op Week 16 hadden ontsnappingscriteria en werden beschouwd als non-responders.

Een significant hoger percentage patiënten bereikte een ACR 20-respons na behandeling met abatacept 10 mg/kg IV in PsA-I of 125 mg SC in PsA-II in vergelijking tot placebo op Week 24 in de totale studiepopulaties. In beide studies werden hogere ACR 20-responsen waargenomen met abatacept vs placebo, ongeacht de voorafgaande TNF-remmerbehandeling. In de kleinere studie PsA-I waren de ACR 20-responsen met abatacept 10 mg/kg IV vs placebo bij patiënten die nog niet eerder behandeld waren met een TNF-remmer respectievelijk 55,6% vs 20,0% en bij patiënten die al eerder behandeld waren met een TNF-remmer respectievelijk 30,8% vs 16,7%. In studie PsA-II waren de ACR 20-responsen met abatacept 125 mg SC vs placebo bij patiënten die nog niet eerder behandeld waren met een TNF-remmer respectievelijk 44,0% vs 22,2% (21,9 [8,3, 35,6], schatting van verschil [95% CI]) en bij patiënten die al eerder behandeld waren met een TNF-remmer respectievelijk 36,4% vs 22,3% (14,0 [3,3, 24,8], schatting van verschil [95% CI]).

In studie PsA-II werden hogere ACR 20-responsen gezien bij abatacept 125 mg SC vs. placebo ongeacht de gelijktijdige niet-biologische DMARD-behandeling. De ACR 20-responsen met abatacept 125 mg SC vs placebo bij patiënten die geen niet-biologische DMARD's gebruikten waren respectievelijk 27,3% vs 12,1% (15,15 [1,83, 28,47], schatting van verschil [95% CI]) en bij patiënten die wel niet-biologische DMARD's gebruikten waren respectievelijk 44,9% vs 26,9% (18,00 [7,20, 28,81], schatting van verschil [95% CI]). In studies PsA-I en PsA-II werden klinische responsen gehandhaafd of bleven verbeteren tot aan één jaar.

Structurele respons

In studie PsA-II was het percentage patiënten zonder radiologisch aantoonbare ziekteprogressie (≤ 0 verschil ten opzichte van baseline) in totaal PsA-gemodificeerde SHS op röntgenfoto's op Week 24 groter met abatacept 125 mg SC (42,7%) dan placebo (32,7%) (10,0 [1,0, 19,1] schatting van verschil [95% CI]).

Respons in fysieke functie

In studie PsA-I was op Week 24 het percentage patiënten met $\geq 0,30$ daling ten opzichte van baseline in de HAQ-DI-score 45,0% met IV abatacept vs 19,0% met placebo (26,1 [6,8, 45,5], schatting van verschil [95% CI]). In studie PsA-II was het percentage patiënten met ten minste $\geq 0,35$ daling ten opzichte van baseline in de HAQ-DI 31,0% met abatacept vs. 23,7% met placebo (7,2 [-1,1, 15,6], schatting van verschil [95% CI]). In zowel de PsA-I als PsA-II studie werden met voortgezette abataceptbehandeling verbetering van HAQ-DI-scores gehandhaafd of verbeterd tot aan één jaar.

Tijdens de 24-weekse dubbelblinde periode werden bij de abataceptbehandeling geen significante veranderingen gezien in PASI-scores. Patiënten die de twee PsA-studies startten hadden lichte tot matige psoriasis met mediane PASI-scores van 8,6 in PsA-I en 4,5 in PsA-II. In studie PsA-I was het percentage patiënten dat PASI 50-respons bereikte 28,6% met abatacept vs. 14,3% met placebo (14,3 [-15,3, 43,9], schatting van verschil [95% CI]) en het percentage patiënten dat PASI 75-respons bereikte was 14,3% met abatacept vs. 4,8% met placebo (9,5 [-13,0, 32,0], schatting van verschil [95% CI]). In studie PsA-II was het percentage patiënten dat PASI 50-respons bereikte 26,7% met abatacept vs. 19,6% met placebo (7,3 [-2,2, 16,7], schatting van verschil [95% CI]) en het percentage patiënten dat PASI 75-respons bereikte was 16,4% met abatacept vs. 10,1% met placebo (6,4 [-1,3, 14,1], schatting van verschil [95% CI]).

Het Europees Geneesmiddelenbureau heeft besloten tot uitstel van de verplichting om de resultaten in te dienen van onderzoek met ORENCIA in een of meerdere subgroepen van pediatrische patiënten met reumatoïde artritis vanaf hun geboorte tot de leeftijd van 18 jaar (zie rubriek 4.2 voor informatie over pediatrisch gebruik).

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Volwassenen met reumatoïde artritis

De geometrische gemiddelde schatting (90% betrouwbaarheidsinterval) voor de biologische beschikbaarheid van abatacept na subcutane toediening vergeleken met intraveneuze toediening is 78,6% (64,7%, 95,6%). Het gemiddelde (bereik) voor C_{min} en C_{max} bij steady state waargenomen na 85 dagen behandelen was respectievelijk 32,5 mcg/ml (6,6 tot 113,8 mcg/ml) en 48,1 mcg/ml (9,8 tot 132,4 mcg/ml). Gemiddelde schattingen voor systemische klaring (0,28 ml/uur/kg), distributievolume (0,11 l/kg) en terminale halfwaardetijd (14,3 dagen) waren vergelijkbaar tussen subcutane en intraveneuze toediening.

Er werd een enkele studie uitgevoerd om het effect van abatacept als monotherapie op de immunogeniciteit te bepalen na subcutane toediening zonder intraveneuze oplaaddosis. Wanneer de intraveneuze oplaaddosis niet was toegediend, werd een gemiddelde dalconcentratie van 12,6 mcg/ml bereikt na 2 weken toediening. De respons voor wat betreft werkzaamheid over langere tijd bleek in dit onderzoek consistent met studies waarbij wel een intraveneuze oplaaddosis werd gegeven, hoewel het effect van geen intraveneuze oplaaddosis op de aanvang van de werkzaamheid niet formeel is onderzocht.

Consistent met de intraveneuze gegevens, lieten populatiefarmacokinetische analyses voor subcutaan abatacept bij RA-patiënten zien dat er een trend was naar een hogere klaring van abatacept met toenemend lichaamsgewicht. Leeftijd en geslacht (na correctie voor lichaamsgewicht) hadden geen invloed op de fictieve klaring. Gelijktijdige toediening van methotrexaat, NSAID's, corticosteroiden en TNF-remmers bleek geen invloed op de fictieve klaring van abatacept te hebben.

Volwassenen met artritis psoriatica

In PsA-I werden patiënten gerandomiseerd om IV placebo of abatacept 3 mg/kg (3/3 mg/kg), 10 mg/kg (10/10 mg/kg) of twee doses van 30 mg/kg gevolgd door 10 mg/kg (30/10 mg/kg) op Dag 1, 15, 29 en vervolgens elke 28 dagen daarna te ontvangen. In deze studie waren de steady-state concentraties van abatacept dosisgerelateerd. Het geometrisch gemiddelde (CV%) C_{min} op Dag 169 was 7,8 mcg/ml (56,3%) voor de 3/3 mg/kg, 24,3 mcg/ml (40,8%) voor 10/10 mg/kg en 26,6 mcg/ml (39,0%) voor de 30/10 mg/kg behandelarmen.

In studie PsA-II waarbij wekelijkse SC toediening van abatacept 125 mg plaatsvond, werd steady-state van abatacept bereikt op Dag 57 met het geometrische gemiddelde (CV%) C_{min} variërend van 22,3 (54,2%) tot 25,6 (47,7%) mcg/ml op Dag 57 tot 169, respectievelijk.

Overeenkomend met de resultaten die eerder bij RA-patiënten werden waargenomen, toonden populatiefarmacokinetische analyses van abatacept bij PsA-patiënten aan dat er een trend was richting hogere klaring (l/u) van abatacept bij toenemend lichaamsgewicht.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Er werd geen mutageniteit of clastogeniteit waargenomen tijdens een serie *in-vitro*-onderzoeken. In een carcinogeniteitsonderzoek bij muizen werd een toename in de incidentie van maligne lymfomen en borstkliertumoren (bij vrouwelijke dieren) waargenomen. De toegenomen incidentie van lymfomen en mammatumoren waargenomen bij muizen behandeld met abatacept zou mogelijk geassocieerd zijn geweest met verminderde controle van respectievelijk het muriene leukemievirus en muis-mammatumovirus in aanwezigheid van langdurige immunomodulatie. In een eenjarige toxiciteitsonderzoek bij cynomolgusapen werd abatacept niet in verband gebracht met enige significante toxiciteit. Reversibele farmacologische effecten bestonden uit minimale voorbijgaande afnames in serum-IgG en minimale tot ernstige lymfoïde depletie van kiemcentra in de milt en/of lymfeknopen. Binnen het tijdsbestek van dit onderzoek waren er geen aanwijzingen voor lymfomen of preneoplastische morfologische veranderingen waargenomen, ondanks de aanwezigheid van een virus, lymfocryptovirus, waarvan bekend is dat het zulke laesies veroorzaakt bij apen waarvan het immuunsysteem onderdrukt is. De relevantie van deze bevindingen voor het klinische gebruik van abatacept is onbekend.

Bij ratten had abatacept geen ongewenste effecten op de mannelijke en vrouwelijke vruchtbaarheid. Embryo-foetale ontwikkelingsonderzoeken werden uitgevoerd met abatacept bij muizen, ratten en konijnen met doses van maximaal 20 tot 30 maal de humane dosis van 10 mg/kg en geen ongewenste effecten werden waargenomen bij de nakomelingen. Bij ratten en konijnen was de blootstelling aan abatacept tot 29 maal de humane blootstelling van 10 mg/kg gebaseerd op de AUC. Van abatacept is aangetoond dat het de placenta van ratten en konijnen passeert. In pre- en postnatale ontwikkelingsonderzoeken met abatacept bij ratten werden er geen ongewenste effecten waargenomen in de pups van de vrouwtjes die abatacept kregen in doses tot 45 mg/kg, overeenkomend met een blootstelling die 3 maal zo hoog was als met 10 mg/kg bij de mens gebaseerd op de AUC. Bij een dosis van 200 mg/kg overeenkomend met een 11-voudige humane blootstelling met 10 mg/kg gebaseerd op de AUC werden beperkte veranderingen in de immunfunctie waargenomen (een 9-voudige toename in de gemiddelde T-cel-afhankelijke antilichaamrespons bij vrouwelijke pups en ontsteking van de schildklier bij 1 vrouwelijke pup van de 10 mannelijke en 10 vrouwelijke pups geëvalueerd bij deze dosis).

Niet-klinische onderzoeken relevant voor gebruik in de pediatrische populatie

Uit onderzoek bij ratten bleken deze bij blootstelling aan abatacept immuunsysteemafwijkingen te vertonen, waaronder een lage incidentie van infecties met de dood als gevolg (jonge ratten). Daarbij werden schildklierontsteking en pancreasontsteking vaak gezien bij zowel jonge als volwassen ratten die waren blootgesteld aan abatacept. Jonge ratten bleken gevoeliger te zijn voor lymfocytair ontsteking van de schildklier. Onderzoeken bij volwassen muizen en apen vertoonden geen vergelijkbare resultaten. Het is mogelijk dat de verhoogde gevoeligheid voor opportunistische infecties waargenomen bij jonge ratten verband houdt met blootstelling aan abatacept vóór de ontwikkeling van de geheugenrespons. De relevantie van deze resultaten bij mensen die ouder zijn dan 6 jaar is onbekend.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Sucrose
Poloxameer 188
Natriumdiwaterstoffosfaatmonohydraat.
Watervrij dinatriumfosfaat
Water voor injecties

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

In verband met het ontbreken van onderzoek naar verenigbaarheid, mag dit geneesmiddel niet met andere geneesmiddelen gemengd worden.

6.3 Houdbaarheid

2 jaar

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren in de koelkast (2°C–8°C). Niet in de vriezer bewaren.
Bewaren in oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen licht.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Eén ml voorgevulde spuit (type 1-glas) in een ClickJect voorgevulde pen. De spuit van type 1-glas heeft een gecoatete stop en een vaste roestvrijstalen naald met een hard naaldomhulsel.

Verpakking van 4 voorgevulde pennen en meerstuksverpakking met 12 voorgevulde pennen (3 verpakkingen van 4).

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

Het geneesmiddel is voor eenmalig gebruik. Nadat de voorgevulde pen uit de koelkast genomen is, dient de voorgevulde pen op kamertemperatuur te komen door 30 minuten te wachten voordat Orencea geïnjecteerd wordt. De pen mag niet geschud worden.

Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.

7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

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

8. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EU/1/07/389/011-012

9. DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING/HERNIEUWING VAN DE VERGUNNING

Datum van eerste verlening van de vergunning: 21 mei 2007
Datum van laatste hernieuwing: 21 mei 2012

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Gedetailleerde informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau (<http://www.ema.europa.eu>).

BIJLAGE II

- A. FABRIKANTEN VAN DE BIOLOGISCH WERKZAME STOF EN FABRIKANT VERANTWOORDELIJK VOOR VRIJGIFTE**
- B. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN TEN AANZIEN VAN LEVERING EN GEBRUIK**
- C. ANDERE VOORWAARDEN EN EISEN DIE DOOR DE HOUDER VAN DE HANDELSVERGUNNING MOETEN WORDEN NAGEKOMEN**
- D. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN MET BETREKKING TOT EEN VEILIG EN DOELTREFFEND GEBRUIK VAN HET GENEESMIDDEL**

A. FABRIKANT VAN DE BIOLOGISCH WERKZAME STOF EN FABRIKANT VERANTWOORDELIJK VOOR VRIJGIFTE

Naam en adres van de fabrikant van het biologisch werkzaam bestanddeel

Lonza Biologics Inc.
101 International Drive
Portsmouth, NH 03801-2815
Verenigde Staten van Amerika

Bristol-Myers Squibb Co.
38 Jackson Road
Devens, MA 01434
Verenigde Staten van Amerika

Naam en adres van de fabrikant verantwoordelijk voor vrijgifte

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

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

In de gedrukte bijsluiters van het geneesmiddel moeten de naam en het adres van de fabrikant die verantwoordelijk is voor vrijgifte van de desbetreffende batch zijn opgenomen.

B. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN TEN AANZIEN VAN LEVERING EN GEBRUIK

Aan beperkt medisch voorschrift onderworpen geneesmiddel (zie bijlage I: Samenvatting van de productkenmerken, rubriek 4.2).

C. ANDERE VOORWAARDEN EN EISEN DIE DOOR DE HOUDER VAN DE HANDELSVERGUNNING MOETEN WORDEN NAGEKOMEN

- Periodieke veiligheidsverslagen

De vereisten voor de indiening van periodieke veiligheidsverslagen worden vermeld in de lijst met Europese referentiedata (EURD-lijst), waarin voorzien wordt in artikel 107c, onder punt 7 van Richtlijn 2001/83/EG en eventuele hieropvolgende aanpassingen gepubliceerd op het Europese webportaal voor geneesmiddelen.

D. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN MET BETREKKING TOT EEN VEILIG EN DOELTREFFEND GEBRUIK VAN HET GENEESMIDDEL

- Risk Management Plan (RMP)

De vergunninghouder voert de verplichte onderzoeken en maatregelen uit ten behoeve van de geneesmiddelenbewaking, zoals uitgewerkt in het overeengekomen RMP en weergegeven in module

1.8.2 van de handelsvergunning, en in eventuele daaropvolgende overeengekomen RMP-aanpassingen.

Een RMP-update wordt ingediend:

- op verzoek van het Europees Geneesmiddelenbureau;
- steeds wanneer het risicomanagementsysteem gewijzigd wordt, met name als gevolg van het beschikbaar komen van nieuwe informatie die kan leiden tot een belangrijke wijziging van de bestaande verhouding tussen de voordelen en risico's of nadat een belangrijke mijlpaal (voor geneesmiddelenbewaking of voor beperking van de risico's tot een minimum) is bereikt.

- **Extra risicobeperkende maatregelen**

De houder van de vergunning dient een patiëntenwaarschuwingskaart te leveren in iedere verpakking. De tekst daarvan is weergegeven in bijlage III.

BIJLAGE III
ETIKETTERING EN BIJSLUITER

A. ETIKETERING

GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD
OMDOOS VOOR VERPAKKING VAN 1 INJECTIEFLACON (INCLUSIEF BLUE BOX)

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

ORENCIA 250 mg poeder voor concentraat voor oplossing voor infusie
abatacept

2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)

Eén injectieflacon bevat 250 mg abatacept.

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

Hulpstoffen: maltose, natriumdiwaterstoffosfaatmonohydraat en natriumchloride.

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

Poeder voor concentraat voor oplossing voor infusie

1 injectieflacon
1 siliconenvrije spuit

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Intraveneus gebruik na bereiding en verdunning
Voor gebruik de bijsluiter lezen.
Alleen voor eenmalig gebruik.
Gebruik voor de bereiding de in de verpakking bijgesloten siliconenvrije wegwerpspuit.

6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK EN ZICHT VAN KINDEREN DIEN TEGEN TE WORDEN GEHOUDEN

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG

8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

Lees de bijsluiter voor de houdbaarheid van het bereide product.

9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING

Bewaren in de koelkast.
Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen licht.

10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)

Niet gebruikte oplossing weggooien.

11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

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

12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EU/1/07/389/001 1 flacon en 1 siliconenvrije spuit

13. PARTIJNUMMER

Partij

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

Geneesmiddel op medisch voorschrift.

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

Intraveneus gebruik

16. INFORMATIE IN BRAILLE

Rechtvaardiging voor uitzondering van braille is aanvaardbaar.

17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - 2D MATRIXCODE

2D matrixcode met het unieke identificatiekenmerk.

18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS

PC:
SN:
NN:

GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD

DOOS VOOR MEERSTUKSVERPAKKING MET 2 EN 3 INJECTIEFLACONS (INCLUSIEF BLUE BOX)

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

ORENCIA 250 mg poeder voor concentraat voor oplossing voor infusie
abatacept

2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)

Eén injectieflacon bevat 250 mg abatacept.

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

Hulpstoffen: maltose, natriumdiwaterstoffosfaatmonohydraat en natriumchloride.

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

Poeder voor concentraat voor oplossing voor infusie

Meerstuksverpakking: 2 flacons en 2 siliconenvrije injectiespuiten (2 verpakkingen van 1)

Meerstuksverpakking: 3 flacons en 3 siliconenvrije injectiespuiten (3 verpakkingen van 1)

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Intraveneus gebruik na bereiding en verdunning

Voor gebruik de bijsluiter lezen.

Alleen voor eenmalig gebruik.

Gebruik voor de bereiding de in de verpakking bijgesloten siliconenvrije wegwerpspuit.

6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIENT TE WORDEN GEHOUDEN

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG

8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

Lees de bijsluiter voor de houdbaarheid van het bereide product.

9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING

Bewaren in de koelkast.

Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen licht.

10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)

Niet gebruikte oplossing weggooien.

11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

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

12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EU/1/07/389/002 2 flacons en 2 siliconenvrije spuitjes (2 verpakkingen van 1)

EU/1/07/389/003 3 flacons en 3 siliconenvrije spuitjes (3 verpakkingen van 1)

13. PARTIJNUMMER

Partij

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

Geneesmiddel op medisch voorschrift.

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

Intraveneus gebruik

16. INFORMATIE IN BRAILLE

Rechtvaardiging voor uitzondering van braille is aanvaardbaar.

17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - 2D MATRIXCODE

2D matrixcode met het unieke identificatiekenmerk.

18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS

PC:
SN:
NN:

GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD

DOOS VOOR 1 INJECTIEFLACON ALS DEELVERPAKKING, ONDERDEEL VAN EEN MEERSTUKSVERPAKKING (ZONDER BLUE BOX)

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

ORENCIA 250 mg poeder voor concentraat voor oplossing voor infusie
abatacept

2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)

Eén injectieflacon bevat 250 mg abatacept.

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

Hulpstoffen: maltose, natriumdiwaterstoffosfaatmonohydraat en natriumchloride.

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

Poeder voor concentraat voor oplossing voor infusie

1 injectieflacon
1 siliconenvrije spuit

Onderdeel van een meerstuksverpakking, kan niet los verkocht worden.

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Intraveneus gebruik na bereiding en verdunning
Voor gebruik de bijsluiter lezen.
Alleen voor eenmalig gebruik.
Gebruik voor de bereiding de in de verpakking bijgesloten siliconenvrije wegwerpspuit.

6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIEN'T TE WORDEN GEHOUDEN

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG

8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

Lees de bijsluiter voor de houdbaarheid van het bereide product.

9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING

Bewaren in de koelkast.

Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen licht.

10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)

Niet gebruikte oplossing weggooien.

11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

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

12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EU/1/07/389/002 2 flacons en 2 siliconenvrije spuitjes (2 verpakkingen van 1)
EU/1/07/389/003 3 flacons en 3 siliconenvrije spuitjes (3 verpakkingen van 1)

13. PARTIJNUMMER

Partij

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

Geneesmiddel op medisch voorschrift.

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

Intraveneus gebruik

16. INFORMATIE IN BRAILLE

Rechtvaardiging voor uitzondering van braille is aanvaardbaar.

**GEGEVENS DIE IN IEDER GEVAL OP PRIMAIRE KLEINVERPAKKINGEN MOETEN
WORDEN VERMELD
ETIKET OP DE INJECTIEFLACON**

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL EN DE TOEDIENINGWEG

ORENCIA 250 mg poeder voor concentraat voor oplossing voor infusie
abatacept
Intraveneus gebruik

2. WIJZE VAN TOEDIENING

3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

4. PARTIJNUMMER

Lot

5. INHOUD UITGEDRUKT IN GEWICHT, VOLUME OF EENHEID

6. OVERIGE

Gebruik voor bereiding de in de verpakking bijgesloten siliconenvrije wegwerpspuit.

Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG

GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD

OMDOOS VOOR VERPAKKING VAN 1 EN 4 VOORGEVULDE SPUITEN (INCLUSIEF BLUE BOX)

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

ORENCIA 125 mg oplossing voor injectie in een voorgevulde spuit
abatacept

2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)

Eén voorgevulde spuit bevat 125 mg abatacept in één ml.

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

Hulpstoffen: sucrose, poloxameer 188, natriumdiwaterstoffosfaatmonohydraat, watervrij
dinatriumfosfaat en water voor injecties.

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

Oplossing voor injectie in een voorgevulde spuit

1 voorgevulde spuit

4 voorgevulde spuiten

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Subcutaan gebruik
Voor gebruik de bijsluiter lezen.

6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK EN ZICHT VAN KINDEREN DIEN TE WORDEN GEHOUDEN

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG

8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING

Bewaren in de koelkast.
Niet in de vriezer bewaren.
Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen licht.

10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)

11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

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

12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EU/1/07/389/004 1 voorgevulde spuit
EU/1/07/389/005 4 voorgevulde spuiten

13. PARTIJNUMMER

Partij

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

Geneesmiddel op medisch voorschrift.

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

16. INFORMATIE IN BRAILLE

ORENCIA 125 mg

17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - 2D MATRIXCODE

2D matrixcode met het unieke identificatiekenmerk.

18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS

PC:
SN:
NN:

GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD
OMDOOS VOOR MEERSTUKSVERPAKKING MET 12 VOORGEVULDE SPUITEN
(INCLUSIEF BLUE BOX)

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

ORENCIA 125 mg oplossing voor injectie in een voorgevulde spuit
abatacept

2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)

Eén voorgevulde spuit bevat 125 mg abatacept in één ml.

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

Hulpstoffen: sucrose, poloxameer 188, natriumdiwaterstoffosfaatmonohydraat, watervrij
dinatriumfosfaat en water voor injecties.

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

Oplossing voor injectie in een voorgevulde spuit

Meerstuksverpakking: 12 voorgevulde spuiten (3 verpakkingen van 4)

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Subcutaan gebruik
Voor gebruik de bijsluiter lezen.

**6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET
ZICHT EN BEREIK EN ZICHT VAN KINDEREN DIEN TEGEN TE WORDEN GEHOUDEN**

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG

8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING

Bewaren in de koelkast.
Niet in de vriezer bewaren.

Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen licht.

10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)

11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

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

12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EU/1/07/389/006 12 gevulde spuiten (3 verpakkingen van 4)

13. PARTIJNUMMER

Partij

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

Geneesmiddel op medisch voorschrift.

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

16. INFORMATIE IN BRAILLE

ORENCIA 125 mg

17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - 2D MATRIXCODE

2D matrixcode met het unieke identificatiekenmerk.

18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS

PC:
SN:
NN:

GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD

DOOS VOOR 4 VOORGEVULDE SPUITEN ALS DEELVERPAKKING, ONDERDEEL VAN EEN MEERSTUKSVERPAKKING (ZONDER BLUE BOX)

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

ORENCIA 125 mg oplossing voor injectie in een voorgevulde spuit
abatacept

2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)

Eén voorgevulde spuit bevat 125 mg abatacept in één ml.

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

Hulpstoffen: sucrose, poloxameer 188, natriumdiwaterstoffosfaatmonohydraat, watervrij dinatriumfosfaat, water voor injecties.

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

Oplossing voor injectie in een voorgevulde spuit

4 voorgevulde spuiten

Onderdeel van een meerstuksverpakking, kan niet los verkocht worden.

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Subcutaan gebruik.
Voor gebruik de bijsluiter lezen.

6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIEN T TE WORDEN GEHOUDEN

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG

8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING

Bewaren in de koelkast.
Niet in de vriezer bewaren.
Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen licht.

10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)

11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

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

12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EU/1/07/389/006 12 gevulde spuiten (3 verpakkingen van 4)

13. PARTIJNUMMER

Partij

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

Geneesmiddel op medisch voorschrift.

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

16. INFORMATIE IN BRAILLE

ORENCIA 125 mg

GEGEVENS DIE IN IEDER GEVAL OP PRIMAIRE KLEINVERPAKKINGEN MOETEN WORDEN VERMELD

ETIKET OP DE INJECTIESPUIT

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL EN DE TOEDIENINGWEG

ORENCIA 125 mg injectie
abatacept
SC

2. WIJZE VAN TOEDIENING

3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

4. PARTIJNUMMER

Lot

5. INHOUD UITGEDRUKT IN GEWICHT, VOLUME OF EENHEID

6. OVERIGE

GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD

**OMDOOS VOOR VERPAKKING VAN 1, 3 EN 4 VOORGEVULDE SPUITEN MET
NAALDBESCHERMER (INCLUSIEF BLUE BOX)**

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

ORENCIA 125 mg oplossing voor injectie in een voorgevulde spuit
abatacept

2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)

Eén voorgevulde spuit bevat 125 mg abatacept in één ml.

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

Hulpstoffen: sucrose, poloxameer 188, natriumdiwaterstoffosfaatmonohydraat, watervrij
dinatriumfosfaat en water voor injecties.

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

Oplossing voor injectie in een voorgevulde spuit

1 voorgevulde spuit met naaldbeschermer

3 voorgevulde spuiten met naaldbeschermer

4 voorgevulde spuiten met naaldbeschermer

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Subcutaan gebruik
Voor gebruik de bijsluiter lezen.

**6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET
ZICHT EN BEREIK EN ZICHT VAN KINDEREN DIEN TE WORDEN GEHOUDEN**

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG

8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING

Bewaren in de koelkast.
Niet in de vriezer bewaren.
Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen licht.

10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)

11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

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

12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EU/1/07/389/007 1 voorgevulde spuiten met naaldbeschermer
EU/1/07/389/008 4 voorgevulde spuiten met naaldbeschermer
EU/1/07/389/010 3 voorgevulde spuiten met naaldbeschermer

13. PARTIJNUMMER

Partij

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

Geneesmiddel op medisch voorschrift.

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

16. INFORMATIE IN BRAILLE

ORENCIA 125 mg

17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - 2D MATRIXCODE

2D matrixcode met het unieke identificatiekenmerk.

18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS

PC:

SN:

NN:

GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD

**OMDOOS VOOR MEERSTUKSVERPAKKING MET 12 VOORGEVULDE SPUITEN MET
NAALDBESCHERMER (INCLUSIEF BLUE BOX)**

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

ORENCIA 125 mg oplossing voor injectie in een voorgevulde spuit
abatacept

2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)

Eén voorgevulde spuit bevat 125 mg abatacept in één ml.

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

Hulpstoffen: sucrose, poloxameer 188, natriumdiwaterstoffosfaatmonohydraat, watervrij
dinatriumfosfaat en water voor injecties.

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

Oplossing voor injectie in een voorgevulde spuit

Meerstuksverpakking: 12 voorgevulde spuiten met naaldbeschermer (3 verpakkingen van 4)

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Subcutaan gebruik
Voor gebruik de bijsluiter lezen.

**6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET
ZICHT EN BEREIK EN ZICHT VAN KINDEREN DIEN TEGEN TE WORDEN GEHOUDEN**

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG

8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING

Bewaren in de koelkast.
Niet in de vriezer bewaren.

Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen licht.

10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)

11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

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

12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EU/1/07/389/009 12 voorgevulde spuiten met naaldbeschermer (3 verpakkingen van 4)

13. PARTIJNUMMER

Partij

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

Geneesmiddel op medisch voorschrift.

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

16. INFORMATIE IN BRAILLE

ORENCIA 125 mg

17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - 2D MATRIXCODE

2D matrixcode met het unieke identificatiekenmerk.

18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS

PC:
SN:
NN:

GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD

DOOS VOOR 4 VOORGEVULDE SPUITEN MET NAALDBESCHERMER ALS DEELVERPAKKING, ONDERDEEL VAN EEN MEERSTUKSVERPAKKING (ZONDER BLUE BOX)

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

ORENCIA 125 mg oplossing voor injectie in een voorgevulde spuit
abatacept

2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)

Eén voorgevulde spuit bevat 125 mg abatacept in één ml.

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

Hulpstoffen: sucrose, poloxameer 188, natriumdiwaterstoffosfaatmonohydraat, watervrij dinatriumfosfaat, water voor injecties.

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

Oplossing voor injectie in een voorgevulde spuit

4 voorgevulde spuiten met naaldbeschermer

Onderdeel van een meerstuksverpakking, kan niet los verkocht worden.

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Subcutaan gebruik.

Voor gebruik de bijsluiter lezen.

6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIEN'T TE WORDEN GEHOUDEN

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG

8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING

Bewaren in de koelkast.
Niet in de vriezer bewaren.
Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen licht.

10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)

Niet gebruikte oplossing weggooien.

11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

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

12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EU/1/07/389/009 12 voorgevulde spuiten met naaldbeschermer (3 verpakkingen van 4)

13. PARTIJNUMMER

Partij

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

Geneesmiddel op medisch voorschrift.

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

16. INFORMATIE IN BRAILLE

ORENCIA 125 mg

GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD

OMDOOS VOOR VERPAKKING VAN 4 VOORGEVULDE PENNEN (INCLUSIEF BLUE BOX)

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

ORENCIA 125 mg oplossing voor injectie in een voorgevulde pen
abatacept

2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)

Eén voorgevulde pen bevat 125 mg abatacept in één ml.

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

Hulpstoffen: sucrose, poloxameer 188, natriumdiwaterstoffosfaatmonohydraat, watervrij dinatriumfosfaat en water voor injecties.

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

Oplossing voor injectie in een voorgevulde pen (ClickJect)

4 ClickJect voorgevulde pennen

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Subcutaan gebruik
Voor gebruik de bijsluiter lezen.

6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK EN ZICHT VAN KINDEREN DIEN TE WORDEN GEHOUDEN

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG

8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING

Bewaren in de koelkast.

Niet in de vriezer bewaren.
Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen licht.

10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)

11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

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

12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EU/1/07/389/011 4 ClickJect voorgevulde pennen

13. PARTIJNUMMER

Partij

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

Geneesmiddel op medisch voorschrift.

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

16. INFORMATIE IN BRAILLE

ORENCIA 125 mg

17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - 2D MATRIXCODE

2D matrixcode met het unieke identificatiekenmerk.

18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS

PC:
SN:
NN:

GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD
OMDOOS VOOR MEERSTUKSVERPAKKING VAN 12 VOORGEVULDE PENNEN
(INCLUSIEF BLUE BOX)

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

ORENCIA 125 mg oplossing voor injectie in een voorgevulde pen
abatacept

2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)

Eén voorgevulde pen bevat 125 mg abatacept in één ml.

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

Hulpstoffen: sucrose, poloxameer 188, natriumdiwaterstoffosfaatmonohydraat, watervrij
dinatriumfosfaat en water voor injecties.

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

Oplossing voor injectie in een voorgevulde pen (ClickJect)

Meerstuksverpakking: 12 ClickJect voorgevulde pennen (3 verpakkingen van 4)

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Subcutaan gebruik
Voor gebruik de bijsluiter lezen.

**6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET
ZICHT EN BEREIK EN ZICHT VAN KINDEREN DIEN TEGEN TE WORDEN GEHOUDEN**

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG

8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING

Bewaren in de koelkast.
Niet in de vriezer bewaren.

Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen licht.

10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)

11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

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

12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EU/1/07/389/012 12 ClicktJect voorgevulde pennen (3 verpakkingen van 4)

13. PARTIJNUMMER

Partij

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

Geneesmiddel op medisch voorschrift.

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

16. INFORMATIE IN BRAILLE

ORENCIA 125 mg

17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - 2D MATRIXCODE

2D matrixcode met het unieke identificatiekenmerk.

18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS

PC:
SN:
NN:

GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD**DOOS VOOR 4 VOORGEVULDE PENNEN ALS DEELVERPAKKING, ONDERDEEL VAN EEN MEERSTUKSVERPAKKING (ZONDER BLUE BOX)****1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL**

ORENCIA 125 mg oplossing voor injectie in een voorgevulde pen
abatacept

2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)

Eén voorgevulde pen bevat 125 mg abatacept in één ml.

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

Hulpstoffen: sucrose, poloxameer 188, natriumdiwaterstoffosfaatmonohydraat, watervrij
dinatriumfosfaat, water voor injecties.

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

Oplossing voor injectie in een voorgevulde pen (ClickJect)

4 ClickJect voorgevulde pennen

Onderdeel van een meerstuksverpakking, kan niet los verkocht worden.

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Subcutaan gebruik.
Voor gebruik de bijsluiter lezen.

6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIEN'T TE WORDEN GEHOUDEN

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG**8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM**

EXP

9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING

Bewaren in de koelkast.
Niet in de vriezer bewaren.
Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen licht.

10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)

11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

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

12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EU/1/07/389/012 12 ClickJect voorgevulde pennen (3 verpakkingen van 4)

13. PARTIJNUMMER

Partij

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

Geneesmiddel op medisch voorschrift.

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

16. INFORMATIE IN BRAILLE

ORENCIA 125 mg

GEGEVENS DIE IN IEDER GEVAL OP PRIMAIRE KLEINVERPAKKINGEN MOETEN WORDEN VERMELD

ETIKET OP DE VOORGEVULDE PEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL EN DE TOEDIENINGWEG

ORENCIA 125 mg injectie
abatacept
Subcutaan gebruik

2. WIJZE VAN TOEDIENING

3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

4. PARTIJNUMMER

Lot

5. INHOUD UITGEDRUKT IN GEWICHT, VOLUME OF EENHEID

6. OVERIGE

ORENCIA I.V. TEKST OP WAARSCHUWINGSKAART VOOR DE PATIËNT

<p style="text-align: center;"><u>ORENCIA</u></p> <p style="text-align: center;"><u>Waarschuwingkaart voor de patiënt</u></p> <p>Deze waarschuwingkaart bevat belangrijke veiligheidsinformatie waarvan u voor en tijdens behandeling met ORENCIA op de hoogte dient te zijn.</p> <ul style="list-style-type: none">• Laat deze kaart aan uw behandelend arts(en) zien. <p>Infecties</p> <p>Door gebruik van ORENCIA stijgt het risico op infecties.</p> <ul style="list-style-type: none">- U mag niet behandeld worden met ORENCIA als u een ernstige infectie heeft.- U dient voorafgaand aan de behandeling met ORENCIA onderzocht te worden op bepaalde infecties. <p>Tuberculose (tbc): u dient voor behandeling met ORENCIA onderzocht te worden op tbc. Het is erg belangrijk dat u uw arts vertelt of u ooit tbc heeft gehad of wanneer u nauw contact heeft gehad met iemand die tbc heeft gehad.</p> <p>Hepatitis: antireumatische behandeling is in verband gebracht met hepatitis B reactivatie. U dient onderzocht te worden op virale hepatitis volgens gepubliceerde richtlijnen.</p>	<p>Infecties</p> <ul style="list-style-type: none">- Als u symptomen ontwikkelt die wijzen op een infectie, bijvoorbeeld koorts, aanhoudende hoest, gewichtsverlies of lusteloosheid, dient u onmiddellijk contact op te nemen met uw behandelend arts. <p>Allergische Reacties</p> <p>Allergische reacties kunnen optreden na het gebruik van ORENCIA. Als u symptomen zoals benauwdheid, piepende ademhaling, ernstige duizeligheid of een licht gevoel in uw hoofd ervaart, raadpleeg dan onmiddellijk een arts.</p> <p>Datum ORENCIA behandeling:</p> <p>Start: _____</p> <p>Meest recent: _____</p> <ul style="list-style-type: none">• Lees de bijsluiter van ORENCIA voor meer informatie.• Neem een lijst mee van al uw geneesmiddelen iedere keer dat u een arts, verpleegkundige of apotheker bezoekt. <p>Naam patiënt: _____</p> <p>Naam arts: _____</p> <p>Telefoonnr. arts: _____</p> <p>Draag deze kaart bij u tot 3 maanden na de laatste ORENCIA dosering, omdat bijwerkingen een lange tijd na de laatste dosering kunnen optreden.</p> <p>ORENCIA dient niet te worden gebruikt bij zwangere vrouwen behalve als er een duidelijke noodzaak is. Als u ORENCIA heeft gekregen terwijl u zwanger was, is het belangrijk dat u de zorgverleners van de baby hierover informeert voordat uw baby wordt ingeënt. Uw baby kan mogelijk een risico lopen op ernstige infecties die veroorzaakt worden door "levende vaccins" gedurende de 14 weken na de laatste aan u toegediende dosis ORENCIA.</p>
---	--

ORENCIA S.C. TEKST OP WAARSCHUWINGSKAART VOOR DE PATIËNT

<p style="text-align: center;"><u>ORENCIA</u></p> <p style="text-align: center;"><u>Waarschuwingkaart voor de patiënt</u></p> <p>Deze waarschuwingkaart bevat belangrijke veiligheidsinformatie waarvan u voor en tijdens behandeling met ORENCIA op de hoogte dient te zijn.</p> <ul style="list-style-type: none">• Laat deze kaart aan uw behandelend arts(en) zien. <p>Infecties</p> <p>Door gebruik van ORENCIA stijgt het risico op infecties.</p> <ul style="list-style-type: none">- U mag niet behandeld worden met ORENCIA als u een ernstige infectie heeft.- U dient voorafgaand aan de behandeling met ORENCIA onderzocht te worden op bepaalde infecties. <p>Tuberculose (tbc): u dient voor behandeling met ORENCIA onderzocht te worden op tbc. Het is erg belangrijk dat u uw arts vertelt of u ooit tbc heeft gehad of als u nauw contact heeft gehad met iemand die tbc heeft gehad.</p> <p>Hepatitis: antireumatische behandeling is in verband gebracht met hepatitis B reactivatie. U dient onderzocht te worden op virale hepatitis volgens gepubliceerde richtlijnen.</p>	<p>Infecties</p> <ul style="list-style-type: none">- Als u symptomen ontwikkelt die wijzen op een infectie, bijvoorbeeld koorts, aanhoudende hoest, gewichtsverlies of lusteloosheid, dient u onmiddellijk contact op te nemen met uw behandelend arts. <p>Allergische Reacties</p> <p>Allergische reacties kunnen optreden na het gebruik van ORENCIA. Als u symptomen zoals benauwdheid, piepende ademhaling, ernstige duizeligheid of een licht gevoel in uw hoofd ervaart, raadpleeg dan onmiddellijk een arts.</p> <p>Startdatum ORENCIA behandeling:</p> <p>_____</p> <ul style="list-style-type: none">• Lees de bijsluiter van ORENCIA voor meer informatie.• Neem een lijst mee van al uw geneesmiddelen iedere keer dat u een arts, verpleegkundige of apotheker bezoekt. <p>Naam patiënt: _____</p> <p>Naam arts: _____</p> <p>Telefoonnr. arts: _____</p> <p>Draag deze kaart bij u tot 3 maanden na de laatste dosis van ORENCIA, omdat bijwerkingen een lange tijd na de laatste dosis kunnen optreden.</p> <p>ORENCIA dient niet te worden gebruikt bij zwangere vrouwen behalve als er een duidelijke noodzaak is. Als u ORENCIA heeft gekregen terwijl u zwanger was, is het belangrijk dat u de zorgverleners van de baby hierover informeert voordat uw baby wordt ingeënt. Uw baby kan mogelijk een risico lopen op ernstige infecties die veroorzaakt worden door "levende vaccins" gedurende de 14 weken na de laatste aan u toegediende dosis ORENCIA.</p>
---	---

B. BIJSLUITER

BIJSLUITER: informatie voor de gebruiker
ORENCIA 250 mg poeder voor concentraat voor oplossing voor infusie
abatacept

Lees goed de hele bijsluiter voordat u dit geneesmiddel gaat gebruiken want er staat belangrijke informatie in voor u.

- Bewaar deze bijsluiter. Misschien heeft u hem later weer nodig.
- Heeft u nog vragen? Neem dan contact op met uw arts, apotheker of verpleegkundige.
- Krijgt u last van een van de bijwerkingen die in rubriek 4 staan? Of krijgt u een bijwerking die niet in deze bijsluiter staat? Neem dan contact op met uw arts, apotheker of verpleegkundige.

Inhoud van deze bijsluiter

1. Wat is ORENCIA en waarvoor wordt dit middel gebruikt?
2. Wanneer mag u dit middel niet gebruiken of moet u er extra voorzichtig mee zijn?
3. Hoe gebruikt u dit middel?
4. Mogelijke bijwerkingen
5. Hoe bewaart u dit middel?
6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

1. Wat is ORENCIA en waarvoor wordt dit middel gebruikt?

ORENCIA bevat het de werkzame stof abatacept, een eiwit gemaakt via celkweek. ORENCIA vermindert de aanval van het immuunsysteem op normale weefsels door de werking van de immuuncellen te verminderen (T-lymfocyten genaamd) die bijdragen aan de ontwikkeling van reumatoïde artritis. ORENCIA moduleert selectief de activatie van T-cellen die betrokken zijn bij de ontstekingsreactie van het immuunsysteem.

ORENCIA wordt gebruikt om reumatoïde artritis en artritis psoriatica te behandelen bij volwassenen.

Reumatoïde artritis

Reumatoïde artritis is een langdurige, steeds ernstiger wordende systemische ziekte die, indien onbehandeld, ernstige gevolgen kan hebben, zoals vernietiging van gewrichten, verergering van invaliditeit en hinder bij de dagelijkse activiteiten. Bij personen met reumatoïde artritis valt het immuunsysteem van het lichaam de normale lichaamsweefsels aan. Dit leidt tot pijn in en zwelling van de gewrichten. Dit kan gewrichtsschade veroorzaken. Reumatoïde artritis (RA) kan bij iedereen een andere uitwerking hebben. Bij de meeste mensen ontwikkelen symptomen aan de gewrichten zich langzaam gedurende een aantal jaar. Bij sommigen kan reumatoïde artritis echter snel verergeren en anderen hebben reumatoïde artritis alleen een beperkte periode en raken daarna in remissie (de verschijnselen verdwijnen of verminderen). Reumatoïde artritis is meestal een chronische (langdurige) progressieve ziekte. Dit betekent dat zelfs als u behandeld wordt en ongeacht of u wel of geen symptomen heeft, de reumatoïde artritis uw gewrichten kan blijven beschadigen. Door de juiste behandeling voor u te vinden, kan het ziekteproces vertraagd worden, wat kan helpen om gewrichtsschade over de lange termijn, pijn en vermoeidheid te verminderen en de algehele kwaliteit van leven te verbeteren.

ORENCIA wordt gebruikt bij de behandeling van matige tot ernstige actieve reumatoïde artritis indien u niet voldoende reageert op de behandeling met andere 'Disease-Modifying Anti-Rheumatic Drugs' (geneesmiddelen tegen reuma die het ziekteverloop beïnvloeden) of met een andere groep geneesmiddelen, namelijk 'tumor necrose factor'(TNF)-remmers. Het wordt gebruikt in combinatie met een geneesmiddel dat methotrexaat wordt genoemd.

ORENCIA kan ook samen met methotrexaat worden gebruikt om hoog actieve en progressieve reumatoïde artritis te behandelen zonder eerdere behandeling met methotrexaat.

Artritis psoriatica

Artritis psoriatica is een ontstekingsziekte van de gewrichten die meestal samengaat met psoriasis, een ontstekingsziekte van de huid. Als u actieve artritis psoriatica heeft, krijgt u eerst andere

geneesmiddelen. Als u onvoldoende reageert op deze geneesmiddelen, kan u ORENCIA worden gegeven om:

- de klachten en verschijnselen van uw ziekte te verminderen.
- de schade aan uw botten en gewrichten te vertragen.
- uw lichamelijk functioneren en uw vermogen om normale dagelijkse activiteiten te doen te verbeteren.

ORENCIA wordt gebruikt om artritis psoriatica alleen of in combinatie met methotrexaat te behandelen.

Polyarticulaire Juveniele Idiopathische Artritis

Polyarticulaire juveniele idiopathische artritis is een langetermijn ontstekingsaandoening die bij kinderen en adolescenten een of meerdere gewrichten aantast.

ORENCIA wordt bij kinderen en jongeren van 6 tot 17 jaar vaak gebruikt nadat andere geneesmiddelen zijn gebruikt die TNF-remmers genoemd worden. Indien u niet voldoende reageert op deze geneesmiddelen krijgt u ORENCIA met methotrexaat voor de behandeling van uw polyarticulaire juveniele idiopathische artritis.

ORENCIA wordt gebruikt om:

- de schade aan uw gewrichten te vertragen
- uw lichamelijke functioneren te verbeteren
- de tekenen en symptomen van polyarticulaire juveniele idiopathische artritis te verbeteren

2. Wanneer mag u dit middel niet gebruiken of moet u er extra voorzichtig mee zijn?

Wanneer mag u dit middel niet gebruiken?

- **U bent allergisch** voor een van de stoffen in dit geneesmiddel. Deze stoffen kunt u vinden in rubriek 6.
- **U heeft een ernstige of niet onder controle gebrachte infectie.** Start dan niet met de behandeling met ORENCIA. Indien u een infectie heeft, bestaat de kans op ernstige bijwerkingen van ORENCIA.

Wanneer moet u extra voorzichtig zijn met dit middel?

Neem contact op met uw arts, apotheker of verpleegkundige:

- **als u last krijgt van allergische reacties** zoals een beklemmend gevoel op de borst, piepende ademhaling, ernstige duizeligheid of licht gevoel in het hoofd, zwellingen of huiduitslag **geef dit dan onmiddellijk door aan uw arts.**
- **als u enige vorm van infectie heeft**, inclusief langdurige of plaatselijke infectie, als u vaak last heeft van infecties, of als u **symptomen van een infectie heeft (b.v. koorts, malaise, gebitsproblemen), is het belangrijk dat u uw arts dat vertelt.** ORENCIA kan het vermogen van uw lichaam om infecties te bestrijden verminderen, waardoor u gevoeliger wordt voor infecties of waardoor reeds aanwezige infecties kunnen verergeren.
- **als u tuberculose (tbc) heeft gehad** of symptomen van tuberculose heeft (aanhoudende hoest, gewichtsverlies, lusteloosheid, lage koorts), **waarschuw dan uw arts.** Voordat u ORENCIA toegediend krijgt, zal de arts u onderzoeken op tuberculose of een huidtest uitvoeren.
- **als u virale hepatitis heeft**, waarschuw dan uw arts. Voordat u ORENCIA toegediend krijgt, kan de arts u onderzoeken op hepatitis.
- **als u kanker heeft.** Uw arts zal beslissen of u nog ORENCIA mag gebruiken.
- **als u recentelijk bent ingeënt** of van plan bent om u te laten inenten, **vertel dat dan aan uw arts.** Sommige vaccins mogen niet gegeven worden wanneer u ORENCIA gebruikt. **Raadpleeg uw arts voordat u zich laat vaccineren.** Indien nodig is het aan te bevelen om patiënten met polyarticulaire juveniele idiopathische artritis de vaccinaties die zij moeten hebben gehad volgens de huidige immunisatierichtlijnen maar nog niet hebben gekregen alsnog toe te dienen alvorens de behandeling met ORENCIA te starten. Bepaalde vaccinaties kunnen infecties veroorzaken van het vaccin. Als u ORENCIA heeft gekregen tijdens uw zwangerschap, kan uw baby mogelijk een hoger risico lopen op een dergelijke infectie tot ongeveer 14 weken na de laatste dosering die u heeft gekregen tijdens uw zwangerschap. Het is belangrijk dat u de artsen

en andere zorgverleners van uw baby vertelt over uw ORENCIA-gebruik tijdens uw zwangerschap, zodat zij kunnen beslissen wanneer uw baby gevaccineerd kan worden.

- **als u een bloedglucosemeter gebruikt** om uw bloedglucosewaarden te bepalen. ORENCIA bevat maltose, een soort suiker die onterecht hoge bloedsuikerwaarden kan geven bij bepaalde bloedglucosemeters. Uw arts kan u een andere methode aanbevelen voor het bepalen van uw bloedglucosewaarden.

Uw arts kan eventueel testen uitvoeren ter controle van uw bloedwaarden.

ORENCIA en oudere patiënten

ORENCIA kan worden gebruikt door patiënten ouder dan 65 jaar zonder aanpassing van de dosis.

Kinderen en jongeren tot 18 jaar

ORENCIA is niet bestudeerd bij patiënten jonger dan 6 jaar, daarom wordt het gebruik van ORENCIA niet aanbevolen bij deze groep patiënten.

Gebruikt u nog andere geneesmiddelen?

Gebruikt u naast ORENCIA nog andere geneesmiddelen, of heeft u dat kort geleden gedaan of bestaat de mogelijkheid dat u in de nabije toekomst andere geneesmiddelen gaat gebruiken? Vertel dat dan uw arts.

ORENCIA mag niet gebruikt worden in combinatie met biologische geneesmiddelen voor reumatoïde artritis, waaronder TNF-remmers zoals adalimumab, etanercept en infliximab; er is onvoldoende bewijs om gelijktijdig gebruik met anakinra en rituximab te kunnen aanbevelen.

ORENCIA kan wel gegeven worden met andere geneesmiddelen die gewoonlijk gebruikt worden bij reumatoïde artritis zoals steroïden of pijnstillers waaronder niet-steroïde ontstekingsremmers zoals ibuprofen of diclofenac.

Vraag uw arts of apotheker om advies, voordat u een ander geneesmiddel wilt gaan gebruiken naast ORENCIA.

Zwangerschap en borstvoeding

De gevolgen van ORENCIA voor de zwangerschap zijn niet bekend, u mag ORENCIA daarom niet krijgen wanneer u zwanger bent, tenzij uw arts dit specifiek aangeeft.

- Indien u een vrouw in de vruchtbare leeftijd bent, moet u betrouwbare anticonceptie (middelen voor geboortebepaling) gebruiken tijdens het gebruik van ORENCIA en tot en met 14 weken na de laatste dosis. Uw arts zal u adviseren over geschikte methoden van anticonceptie.
- Indien u zwanger wordt tijdens de behandeling met ORENCIA, waarschuw dan uw arts.

Als u ORENCIA heeft gekregen terwijl u zwanger was, kan uw baby mogelijk een hoger risico lopen op ernstige infecties. Het is belangrijk dat u de artsen en andere zorgverleners van uw baby informeert over uw ORENCIA-gebruik tijdens uw zwangerschap voordat uw baby wordt ingeënt (zie de rubriek over vaccinaties voor meer informatie).

Het is niet bekend of ORENCIA in de moedermelk wordt uitgescheiden. **Stop het geven van borstvoeding** als u behandeld wordt met ORENCIA en tot en met 14 weken na de laatste dosis.

Rijvaardigheid en het gebruik van machines

Het wordt niet verwacht dat het gebruik van ORENCIA van invloed is op het vermogen om te rijden of machines te bedienen. Als u echter moe bent of onwel wordt na de toediening van ORENCIA, bestuur dan geen voertuigen en gebruik geen gereedschap machines.

ORENCIA bevat natrium

Dit geneesmiddel bevat 1,5 mmol (of 34,5 mg) natrium per maximale dosis van 4 injectieflacons (0,375 mmol of 8,625 mg natrium per injectieflacon). Patiënten met een natriumarm dieet dienen hier rekening mee te houden.

3. Hoe gebruikt u dit middel?

ORENCIA wordt aan u toegediend onder toezicht van een ervaren arts.

De gebruikelijke dosering bij volwassenen

De gebruikelijke dosering abatacept voor volwassenen met reumatoïde artritis of artritis psoriatica is gebaseerd op lichaamsgewicht:

Uw gewicht	Dosering	Injectieflacons
Minder dan 60 kg	500 mg	2
60 kg – 100 kg	750 mg	3
Meer dan 100 kg	1.000 mg	4

Uw arts zal u informeren over de duur van de behandeling en welke andere geneesmiddelen, waaronder andere eventuele reumaremmers, u mag blijven gebruiken tijdens behandeling met ORENCIA.

Gebruik bij kinderen en jongeren tot 18 jaar

Voor kinderen en adolescenten tussen 6 en 17 jaar met polyarticulaire juveniele idiopathische artritis met een gewicht lager dan 75 kg is de abatacept dosering 10 mg/kg. Kinderen met een gewicht van 75 kg of meer dienen ORENCIA volgens het volwassen doseerschema te worden behandeld.

Hoe wordt ORENCIA toegediend

ORENCIA wordt via een ader, meestal in de arm, toegediend gedurende een periode van 30 minuten. Deze procedure wordt ook wel infusie genoemd. Verpleegkundigen zullen u in de gaten houden gedurende de infusie met ORENCIA.

ORENCIA wordt afgeleverd als een poeder voor oplossing voor intraveneuze infusie. Dit betekent dat voor ORENCIA aan u wordt toegediend, het eerst opgelost wordt in water voor injecties, waarna het verder verdund wordt met natriumchloride 9 mg/ml (0,9%) oplossing voor injecties.

Hoe vaak wordt ORENCIA gegeven

ORENCIA dient opnieuw aan u te worden gegeven na 2 en 4 weken na uw eerste infusie. Vervolgens krijgt u elke 4 weken weer een dosering. Uw arts zal u adviseren over de duur van de behandeling en welke andere geneesmiddelen u mag doorgebruiken tijdens het gebruik van ORENCIA.

Heeft u te veel van dit middel gebruikt?

In dit geval zal de arts in de gaten houden of er bij u bijwerkingen optreden en deze symptomen behandelen indien noodzakelijk.

Bent u vergeten dit middel te gebruiken?

Indien u een toediening van ORENCIA mist, moet u met uw arts een nieuwe afspraak maken voor de volgende dosering.

Als u stopt met het gebruik van dit middel

Het besluit om te stoppen met de behandeling van ORENCIA dient overlegd te worden met uw arts.

Heeft u nog andere vragen over het gebruik van dit geneesmiddel? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.

4. Mogelijke bijwerkingen

Zoals elk geneesmiddel kan ook dit geneesmiddel bijwerkingen hebben, al krijgt niet iedereen daarmee te maken. De meest voorkomende bijwerkingen van ORENCIA zijn infecties van de bovenste luchtwegen (waaronder infecties van de neus en de keel), hoofdpijn en misselijkheid, zoals

hieronder beschreven. ORENCIA kan ernstige bijwerkingen veroorzaken die misschien behandeld moeten worden.

Mogelijke ernstige bijwerkingen waaronder ernstige infecties, kwaadaardigheden (kanker) en allergische reacties, zoals hieronder beschreven.

Waarschuw uw arts onmiddellijk als u last krijgt van:

- ernstige uitslag, netelroos (galbulten) of andere tekenen van een allergische reactie
- gezwollen gezicht, handen of voeten
- moeite met ademen of slikken
- koorts, aanhoudende hoest, gewichtsverlies, lusteloosheid

Waarschuw uw arts zo spoedig mogelijk als u een van de volgende punten opvalt:

- zich in het algemeen niet lekker voelen, gebitsproblemen, brandend gevoel tijdens het plassen, pijnlijke huiduitslag, pijnlijke huidblaren, hoest.

De symptomen zoals hierboven beschreven kunnen verschijnselen zijn van bijwerkingen die hieronder worden beschreven en die allemaal zijn waargenomen tijdens het gebruik van ORENCIA in klinische studies met volwassenen.

Lijst met bijwerkingen:

Zeer vaak (komt voor bij meer dan 1 van de 10 patiënten):

- infecties van de bovenste luchtwegen (waaronder infecties van de neus, keel en bijholten)

Vaak (komt voor bij minder dan 1 van de 10 patiënten):

- infecties van de longen, urineweginfecties, pijnlijke huidblaren (herpes), griep
- hoofdpijn, duizeligheid
- hoge bloeddruk
- hoest
- buikpijn, diarree, misselijkheid, opspelende maag, aften, braken
- uitslag
- vermoeidheid, zwakte
- afwijkende leverfunctietesten

Soms (komt voor bij minder dan 1 van de 100 patiënten):

- gebitsinfecties, schimmelnagel, infectie in de spieren, infectie in het bloed, ophoping van pus onder de huid, nierontsteking, oorontsteking
- laag aantal witte bloedcellen
- huidkanker, wratten
- laag aantal bloedplaatjes
- allergische reacties
- depressie, angst, slaapstoornis
- migraine
- gevoelloosheid
- droge ogen, verminderd zicht
- oogontsteking
- hartkloppingen, versnelde hartslag, trage hartslag
- lage bloeddruk, opvliegers, ontsteking van bloedvaten, blozen
- moeite met ademen, piepende ademhaling, kortademigheid, acute verergering van chronische longziekte met aanhoudende vernauwing van de luchtwegen wat ademen moeilijker maakt (COPD)
- gevoel van een dichte keel
- ontsteking van het neusslijmvlies, met een verstopte neus, niezen en snot (rinitis)
- verhoogde neiging tot bloedingen, droge huid, psoriasis, roodheid van de huid, overmatig zweten, (jeugd)puistjes (acne)
- haaruitval, jeuk, netelroos (galbulten)
- pijnlijke gewrichten

- pijn in armen en benen
- uitblijven van menstruatie, overmatige menstruatie
- griepachtige verschijnselen, gewichtstoename, infuusgerelateerde verschijnselen

Zelden (komt voor bij minder dan 1 van de 1.000 patiënten):

- tuberculose
- ontsteking van baarmoeder, eileiders en/of eierstokken
- maag-darminfectie
- kanker van de witte bloedcellen, longkanker

Kinderen en jongeren onder de 18 jaar met polyarticulaire juveniele idiopathische artritis

De meeste bijwerkingen die voorkomen bij kinderen en jongeren tot 18 jaar met polyarticulaire juveniele idiopathische artritis komen overeen met de bijwerkingen die voorkomen bij volwassenen met reumatoïde artritis, met de volgende verschillen:

Vaak (komt voor bij minder dan 1 van de 10 patiënten): infectie van de bovenste luchtwegen (waaronder infecties van de neus, sinus en keel), oorontsteking, bloed in de urine, koorts.

Het melden van bijwerkingen

Krijgt u last van bijwerkingen, neem dan contact op met uw arts, apotheker of verpleegkundige. Dit geldt ook voor mogelijke bijwerkingen die niet in deze bijsluiters staan. U kunt bijwerkingen ook rechtstreeks melden via het nationale meldsysteem zoals vermeld in aanhangsel V*. Door bijwerkingen te melden, kunt u ons helpen meer informatie te verkrijgen over de veiligheid van dit geneesmiddel.

5. Hoe bewaart u dit middel?

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

Gebruik dit geneesmiddel niet meer na de uiterste houdbaarheidsdatum. Die is te vinden op de doos na EXP. Daar staat een maand en een jaar. De laatste dag van die maand is de uiterste houdbaarheidsdatum.

Bewaren in de koelkast (2°C-8°C).

Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen licht.

Na aanmaken van het concentraat en de verdunning, is de infuusoplossing stabiel gedurende 24 uur in de koelkast. Om bacteriologische redenen wordt geadviseerd deze direct te gebruiken.

Gebruik ORENCIA niet indien u gekleurde deeltjes, verkleuring of andere vreemde deeltjes in de oplossing voor infusie ziet.

6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

Welke stoffen zitten er in dit middel?

- De werkzame stof in dit middel is abatacept
- Elke injectieflacon bevat 250 mg abatacept
- Na aanmaken van het concentraat bevat elke ml 25 mg abatacept.
- De andere stoffen in dit middel zijn maltose, natriumdiwaterstoffosfaatmonohydraat en natriumchloride (zie rubriek 2 "ORENCIA bevat natrium").

Hoe ziet ORENCIA eruit en hoeveel zit er in een verpakking?

ORENCIA poeder voor concentraat voor oplossing voor infusie is een wit tot gebroken-wit poeder dat vast is of gebroken in kleine stukjes.

ORENCIA is verkrijgbaar in verpakkingen van 1 injectieflacon en 1 siliconenvrije spuit, en in meerstuksverpakkingen met 2, of 3 injectieflacons en 2, of 3 siliconenvrije spuitjes (2 of 3 verpakkingen van 1).

Het kan voorkomen dat niet alle genoemde verpakkingsoorten in de handel worden gebracht.

Houder van de vergunning voor het in de handel brengen

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

Fabrikant

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

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

Neem voor alle informatie met betrekking tot dit geneesmiddel contact op met de lokale vertegenwoordiger van de houder van de vergunning voor het in de handel brengen:

Belgique/België/Belgien

N.V. Bristol-Myers Squibb Belgium S.A.
Tél/Tel: + 32 2 352 76 11

Lietuva

Bristol-Myers Squibb Gyógyszerkereskedelmi Kft.
Tel: +370 52 369140

България

Bristol-Myers Squibb Gyógyszerkereskedelmi Kft.
Тел.: + 359 800 12 400

Luxembourg/Luxemburg

N.V. Bristol-Myers Squibb Belgium S.A.
Tél/Tel: + 32 2 352 76 11

Česká republika

Bristol-Myers Squibb spol. s r.o.
Tel: + 420 221 016 111

Magyarország

Bristol-Myers Squibb Gyógyszerkereskedelmi Kft.
Tel.: + 36 1 301 9700

Danmark

Bristol-Myers Squibb
Tlf: + 45 45 93 05 06

Malta

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

Deutschland

Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA
Tel: + 49 89 121 42-0

Nederland

Bristol-Myers Squibb B.V.
Tel: + 31 (0)30 300 2222

Eesti

Bristol-Myers Squibb Gyógyszerkereskedelmi Kft.
Tel: +372 640 1030

Norge

Bristol-Myers Squibb Norway Ltd
Tlf: + 47 67 55 53 50

Ελλάδα

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

España

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

France

Bristol-Myers Squibb SARL
Tél: + 33 (0)810 410 500

Hrvatska

Bristol-Myers Squibb spol. s r.o.
TEL: +385 1 2078 508

Ireland

Bristol-Myers Squibb Pharmaceuticals
Tel: + 353 (1 800) 749 749

Ísland

Vistor hf.
Sími: + 354 535 7000

Italia

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

Κύπρος

BRISTOL-MYERS SQUIBB A.E.
Τηλ: + 357 800 92666

Latvija

Bristol-Myers Squibb Gyógyszerkereskedelmi Kft. Bristol-Myers Squibb Pharmaceuticals Ltd
Tel: +371 67708347

Österreich

Bristol-Myers Squibb GesmbH
Tel: + 43 1 60 14 30

Polska

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

Portugal

Bristol-Myers Squibb Farmacêutica Portuguesa, S.A.
Tel: + 351 21 440 70 00

România

Bristol-Myers Squibb Gyógyszerkereskedelmi Kft.
Tel: + 40 (0)21 272 16 00

Slovenija

Bristol-Myers Squibb spol. s r.o.
Tel: +386 1 2355 100

Slovenská republika

Bristol-Myers Squibb spol. s r.o.
Tel: + 421 2 59298411

Suomi/Finland

Oy Bristol-Myers Squibb (Finland) Ab
Puh/Tel: + 358 9 251 21 230

Sverige

Bristol-Myers Squibb AB
Tel: + 46 8 704 71 00

United Kingdom

Bristol-Myers Squibb Pharmaceuticals Ltd
Tel: + 44 (0800) 731 1736

Deze bijsluiter is voor het laatst goedgekeurd in

Andere informatiebronnen

Meer informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau (<http://www.ema.europa.eu>).

De volgende informatie is alleen bestemd voor medisch personeel:

Bereiden en verdunnen dienen uitgevoerd te worden volgens de regelen der kunst, in het bijzonder de aseptische handelingen.

Bepalen van de dosering: zie rubriek 3 "Hoe wordt ORENCIA gebruikt" van de bijsluiter.

Bereiding van het concentraat: maak elke injectieflacon onder aseptische condities aan met 10 ml water voor injecties, gebruikmakend van de **siliconenvrije wegwerpspuit bijgeleverd met elke injectieflacon** en een 18-21 gauge naald. Verwijder het flapdeksel van de injectieflacon en neem de bovenkant af met een alcoholdoekje. Doe de naald van de spuit in de injectieflacon door het midden van de rubberen stop en voer het water voor injecties langs de glaswand van de injectieflacon. Gebruik

de injectieflacon niet indien er geen vacuüm aanwezig is. Verwijder de spuit en naald als er 10 ml water voor injecties in de injectieflacon zit. Om schuimvorming in de ORENCIA-oplossing te voorkomen, dient deze voorzichtig te worden omgezwinkt totdat de inhoud volledig is opgelost. **Niet schudden. Voorkom lange en heftige bewegingen.** Nadat alle poeder volledig is opgelost dient de injectieflacon ontlucht te worden met een naald om het eventuele ontstane schuim te verwijderen. Na bereiding dient de oplossing helder en kleurloos tot lichtgeel te zijn. Niet gebruiken indien er ondoorzichtige deeltjes, verkleuring of andere vreemde deeltjes voorkomen.

Bereiding van de infusie: direct na aanmaken van het concentraat dient het concentraat verder verdund te worden tot 100 ml met natriumchloride 9 mg/ml (0,9%) oplossing voor injectie. Neem afhankelijk van het aantal injectieflacons het benodigde volume natriumchloride 9 mg/ml (0,9%) oplossing voor injectie op uit een 100 ml infuuszak of -fles. Voeg ORENCIA-concentraat van elke injectieflacon langzaam toe aan de infuuszak of -fles, gebruikmakend van dezelfde **siliconenvrije wegwerpspuit die geleverd wordt bij elke injectieflacon.** Meng voorzichtig. De eindconcentratie van abatacept in de zak of fles hangt af van de hoeveelheid toegevoegd werkzaam bestanddeel, maar is niet hoger dan 10 mg/ml.

Toediening: indien het bereiden en verdunnen uitgevoerd worden onder aseptische condities kan de ORENCIA oplossing voor infusie onmiddellijk gebruikt worden of binnen 24 uur indien bewaard in de koelkast bij 2°C to 8°C. Echter, vanuit microbiologisch oogpunt dient deze onmiddellijk gebruikt te worden. Voor toediening dient de ORENCIA oplossing visueel te worden gecontroleerd op deeltjes en verkleuring. Verwerp de oplossing indien er deeltjes of verkleuring wordt waargenomen. De gehele, volledig verdunde ORENCIA oplossing moet toegediend worden binnen een periode van 30 minuten via een infuusset en een steriel, apyrogeen, laag-eiwitbindend filter (porie-diameter 0,2 tot 1,2 µm). Bewaar ongebruikte porties van de infusievloeistof niet voor hergebruik.

Andere geneesmiddelen: ORENCIA dient niet te worden gemengd met andere geneesmiddelen of tegelijkertijd worden toegediend via dezelfde intraveneuze infuuslijn. Er zijn geen fysische of biochemische verenigbaarheidsonderzoeken gedaan om gelijktijdige toediening van ORENCIA met andere middelen te evalueren.

Spoel geneesmiddelen niet door de gootsteen of de WC en gooi ze niet in de vuilnisbak. Vraag uw apotheker wat u met geneesmiddelen moet doen die u niet meer gebruikt. Ze worden dan op een verantwoorde manier vernietigd en komen niet in het milieu terecht.

Bijsluiter: informatie voor de gebruiker
ORENCIA 125 mg oplossing voor injectie in een voorgevulde spuit
abatacept

Lees goed de hele bijsluiter voordat u dit geneesmiddel gaat gebruiken want er staat belangrijke informatie in voor u.

- Bewaar deze bijsluiter. Misschien heeft u hem later weer nodig.
- Heeft u nog vragen? Neem dan contact op met uw arts, apotheker of verpleegkundige.
- Geef dit geneesmiddel niet door aan anderen, want het is alleen aan u voorgeschreven. Het kan schadelijk zijn voor anderen, ook al hebben zij dezelfde klachten als u.
- Krijgt u last van een van de bijwerkingen die in rubriek 4 staan? Of krijgt u een bijwerking die niet in deze bijsluiter staat? Neem dan contact op met uw arts, apotheker of verpleegkundige.

Inhoud van deze bijsluiter

1. Wat is ORENCIA en waarvoor wordt dit middel gebruikt?
2. Wanneer mag u dit middel niet gebruiken of moet u er extra voorzichtig mee zijn?
3. Hoe gebruikt u dit middel?
4. Mogelijke bijwerkingen
5. Hoe bewaart u dit middel?
6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

1. Wat is ORENCIA en waarvoor wordt dit middel gebruikt?

ORENCIA bevat de werkzame stof abatacept, een eiwit gemaakt via celkweek. ORENCIA vermindert de aanval van het immuunsysteem op normale weefsels door de werking van de immuuncellen te verminderen (T-lymfocyten genaamd) die bijdragen aan de ontwikkeling van reumatoïde artritis. ORENCIA moduleert selectief de activatie van T-cellen die betrokken zijn bij de ontstekingsreactie van het immuunsysteem.

ORENCIA wordt gebruikt voor de behandeling van reumatoïde artritis en artritis psoriatica bij volwassenen.

Reumatoïde artritis

Reumatoïde artritis is een langdurige, steeds ernstiger wordende systemische ziekte die, indien onbehandeld, ernstige gevolgen kan hebben, zoals vernietiging van gewrichten, verergering van invaliditeit en hinder bij de dagelijkse activiteiten. Bij personen met reumatoïde artritis valt het immuunsysteem van het lichaam de normale lichaamsweefsels aan. Dit leidt tot pijn in en zwelling van de gewrichten. Dit kan gewrichtsschade veroorzaken. Reumatoïde artritis (RA) kan bij iedereen een andere uitwerking hebben. Bij de meeste mensen ontwikkelen symptomen aan de gewrichten zich langzaam gedurende een aantal jaar. Bij sommigen kan reumatoïde artritis echter snel verergeren en anderen hebben reumatoïde artritis alleen een beperkte periode en raken daarna in remissie (de verschijnselen verdwijnen of verminderen). Reumatoïde artritis is meestal een chronische (langdurige) progressieve ziekte. Dit betekent dat zelfs als u behandeld wordt en ongeacht of u wel of geen symptomen heeft, de reumatoïde artritis uw gewrichten kan blijven beschadigen. Door de juiste behandeling voor u te vinden, kan het ziekteproces vertraagd worden, wat kan helpen om gewrichtsschade over de lange termijn, pijn en vermoeidheid te verminderen en de algehele kwaliteit van leven te verbeteren.

ORENCIA wordt gebruikt bij de behandeling van matige tot ernstige actieve reumatoïde artritis indien u niet voldoende reageert op de behandeling met andere 'Disease-Modifying Anti-Rheumatic Drugs' (geneesmiddelen tegen reuma die het ziekteverloop beïnvloeden) of met een andere groep geneesmiddelen, namelijk 'tumor necrose factor'(TNF)-remmers. Het wordt gebruikt in combinatie met een geneesmiddel dat methotrexaat wordt genoemd.

ORENCIA kan ook samen met methotrexaat worden gebruikt om hoog actieve en progressieve reumatoïde artritis te behandelen zonder eerdere behandeling met methotrexaat.

ORENCIA wordt gebruikt om:

- de schade aan uw gewrichten te vertragen
- uw lichamelijke functioneren te verbeteren.

Artritis psoriatica

Artritis psoriatica is een ontstekingsziekte van de gewrichten die meestal samengaat met psoriasis, een ontstekingsziekte van de huid. Als u actieve artritis psoriatica heeft, krijgt u eerst andere geneesmiddelen. Als u onvoldoende reageert op deze geneesmiddelen, kan u ORENCIA worden gegeven om:

- de klachten en verschijnselen van uw ziekte te verminderen.
- de schade aan uw botten en gewrichten te vertragen.
- uw lichamelijk functioneren en uw vermogen om normale dagelijkse activiteiten te doen te verbeteren.

ORENCIA wordt gebruikt om artritis psoriatica alleen of in combinatie met methotrexaat te behandelen.

2. Wanneer mag u dit middel niet gebruiken of moet u er extra voorzichtig mee zijn?

Wanneer mag u dit middel niet gebruiken?

- **U bent allergisch** voor één van de stoffen in dit geneesmiddel. Deze stoffen kunt u vinden in rubriek 6.
- **U heeft een ernstige of niet onder controle gebrachte infectie.** De behandeling met ORENCIA mag niet worden gestart. Indien u een infectie heeft, bestaat de kans op ernstige bijwerkingen van ORENCIA.

Wanneer moet u extra voorzichtig zijn met dit middel?

Neem contact op met uw arts, apotheker of verpleegkundige:

- **als u last krijgt van allergische reacties** zoals een beklemmend gevoel op de borst, piepende ademhaling, ernstige duizeligheid of licht gevoel in het hoofd, zwellingen of huiduitslag **geef dit dan onmiddellijk door aan uw arts.**
- **als u enige vorm van infectie heeft**, inclusief een langdurige of plaatselijke infectie, als u vaak last heeft van infecties, of als **u symptomen van een infectie heeft (b.v. koorts, malaise, gebitsproblemen), is het belangrijk dat u uw arts dat vertelt.** ORENCIA kan het vermogen van uw lichaam om infecties te bestrijden verminderen, waardoor u gevoeliger wordt voor infecties of waardoor al aanwezige infecties kunnen verergeren.
- **als u tuberculose (tbc) heeft gehad** of symptomen van tuberculose heeft (aanhoudende hoest, gewichtsverlies, lusteloosheid, lage koorts), **waarschuw dan uw arts.** Voordat u ORENCIA toegediend krijgt, zal de arts u onderzoeken op tuberculose of een huidtest uitvoeren.
- **als u virale hepatitis heeft**, waarschuw dan uw arts. Voordat u ORENCIA toegediend krijgt, kan de arts u onderzoeken op hepatitis.
- **als u kanker heeft.** Uw arts moet beslissen of u nog ORENCIA mag gebruiken.
- **als u recentelijk bent ingeënt** of van plan bent om u te laten inenten, **vertel dat dan aan uw arts.** Sommige vaccins mogen niet gegeven worden tijdens het gebruik van ORENCIA. **Raadpleeg uw arts voordat u zich laat inenten.** Bepaalde vaccinaties kunnen infecties veroorzaken van het vaccin. Als u ORENCIA heeft gekregen tijdens uw zwangerschap, kan uw baby mogelijk een hoger risico lopen op een dergelijke infectie tot ongeveer 14 weken na de laatste dosering die u heeft gekregen tijdens uw zwangerschap. Het is belangrijk dat u de artsen en andere zorgverleners van uw baby vertelt over uw ORENCIA-gebruik tijdens uw zwangerschap, zodat zij kunnen beslissen wanneer uw baby gevaccineerd kan worden.

Uw arts kan eventueel testen uitvoeren ter controle van uw bloedwaarden.

ORENCIA en oudere patiënten

ORENCIA kan worden gebruikt door patiënten ouder dan 65 jaar zonder aanpassing van de dosis.

Kinderen en jongeren tot 18 jaar

ORENCIA oplossing voor injectie is niet bestudeerd bij kinderen en jongeren tot 18 jaar. Daarom wordt het gebruik van ORENCIA oplossing voor injectie niet aanbevolen bij deze groep patiënten.

Gebruikt u nog andere geneesmiddelen?

Gebruikt u naast ORENCIA nog andere geneesmiddelen, of heeft u dat kort geleden gedaan of bestaat de mogelijkheid dat u in de nabije toekomst andere geneesmiddelen gaat gebruiken? Vertel dat dan uw arts.

ORENCIA mag niet gebruikt worden in combinatie met biologische geneesmiddelen voor reumatoïde artritis, waaronder TNF-remmers zoals adalimumab, etanercept en infliximab; er is onvoldoende bewijs om gelijktijdig gebruik met anakinra en rituximab te kunnen aanbevelen.

ORENCIA kan wel gebruikt worden met andere geneesmiddelen die gewoonlijk gebruikt worden bij reumatoïde artritis zoals steroïden, of pijnstillers waaronder niet-steroïde ontstekingsremmers zoals ibuprofen of diclofenac.

Vraag uw arts of apotheker om advies, voordat u een ander geneesmiddel wilt gaan gebruiken naast ORENCIA.

Zwangerschap en borstvoeding

De gevolgen van ORENCIA voor de zwangerschap zijn niet bekend, u mag ORENCIA daarom niet gebruiken wanneer u zwanger bent, tenzij uw arts dit specifiek aangeeft.

- Als u een vrouw in de vruchtbare leeftijd bent, moet u geschikte anticonceptie (middelen voor geboortebepanking) gebruiken tijdens het gebruik van ORENCIA en tot en met 14 weken na de laatste dosis. Uw arts zal u adviseren over geschikte methoden van anticonceptie.
- Als u zwanger wordt tijdens de behandeling met ORENCIA, waarschuw dan uw arts.

Als u ORENCIA heeft gekregen terwijl u zwanger was, kan uw baby mogelijk een hoger risico lopen op ernstige infecties. Het is belangrijk dat u de artsen en andere zorgverleners van uw baby informeert over uw ORENCIA-gebruik tijdens uw zwangerschap voordat uw baby wordt ingeënt (zie de rubriek over vaccinaties voor meer informatie).

Het is niet bekend of ORENCIA in de moedermelk wordt uitgescheiden. **Stop het geven van borstvoeding** als u behandeld wordt met ORENCIA en tot en met 14 weken na de laatste dosis.

Rijvaardigheid en het gebruik van machines

Het wordt niet verwacht dat het gebruik van ORENCIA van invloed is op het vermogen om te rijden of machines te bedienen. Als u echter moe bent of onwel wordt na de toediening van ORENCIA, bestuur dan geen voertuigen en gebruik geen gereedschap of machines.

ORENCIA bevat natrium

Dit geneesmiddel bevat minder dan 1 mmol natrium (23 mg) per dosis, dat wil zeggen dat het in wezen "natriumvrij" is.

3. Hoe gebruikt u dit middel?

Gebruik dit geneesmiddel altijd precies zoals uw arts of apotheker u dat heeft verteld. Twijfelt u over het juiste gebruik? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.

ORENCIA oplossing voor injectie wordt onder de huid geïnjecteerd (subcutaan gebruik).

De gebruikelijke dosering

De gebruikelijke dosering ORENCIA voor volwassenen met reumatoïde artritis of artritis psoriatica is 125 mg eens per week, ongeacht gewicht.

Uw arts kan uw behandeling met ORENCIA starten met of zonder een eenmalige dosis poeder voor concentraat voor infusie (gegeven via een ader, meestal in de arm, toegediend gedurende een periode van 30 minuten). Als er een intraveneuze dosis is gegeven om de behandeling te starten, moet de eerste subcutane injectie ORENCIA binnen een dag na de intraveneuze infusie worden gegeven, gevolgd door wekelijkse 125 mg subcutane injecties.

Als u al behandeld wordt met intraveneus ORENCIA en over wil gaan op subcutaan ORENCIA, dient u de eerstvolgende keer een subcutane injectie te ontvangen in plaats van uw volgende intraveneuze infusie, daarna gevolgd door elke week één subcutane injectie ORENCIA.

Uw arts zal u informeren over de duur van de behandeling en welke andere geneesmiddelen, waaronder andere eventuele reumaremmers, u mag blijven gebruiken tijdens behandeling met ORENCIA.

Bij start van de behandeling kan uw arts of verpleegkundige ORENCIA injecteren. Uw arts en u kunnen echter ook afspreken dat u uzelf mag injecteren met ORENCIA. In dat geval zal met u worden geoefend in het zelf injecteren van ORENCIA.

Overleg met uw arts als u vragen heeft over het zelf injecteren. U kunt gedetailleerde "**Instructies voor het bereiden en toedienen van subcutane injecties van ORENCIA**" aan het einde van deze bijsluiter vinden.

Heeft u te veel van dit middel gebruikt?

In dit geval moet u onmiddellijk contact opnemen met uw arts die in de gaten zal houden of er bij u bijwerkingen optreden en deze symptomen behandelen indien noodzakelijk.

Bent u vergeten dit middel te gebruiken?

Houd goed bij wanneer u de volgende dosis moet toedienen. Het is zeer belangrijk dat u ORENCIA precies gebruikt zoals door uw arts is voorgeschreven. Als u een dosis van ORENCIA heeft overgeslagen binnen drie dagen nadat u die had moeten toedienen, dien de dosis dan zo snel mogelijk toe en volg daarna het oorspronkelijke toedieningsschema op de eerder door u gekozen dag. Als u er meer dan drie dagen later achter komt dat u uw dosis heeft gemist, vraag dan aan uw arts wanneer u uw volgende dosis moet toedienen.

Als u stopt met het gebruik van dit middel

Het besluit om te stoppen met het gebruik van ORENCIA moet eerst besproken worden met uw arts.

Heeft u nog andere vragen over het gebruik van dit geneesmiddel? Neem dan contact op met uw arts, apotheker of verpleegkundige.

4. Mogelijke bijwerkingen

Zoals elk geneesmiddel kan ook dit geneesmiddel bijwerkingen hebben, al krijgt niet iedereen daarmee te maken. De meest voorkomende bijwerkingen van ORENCIA zijn infecties van de bovenste luchtwegen (waaronder infecties van neus en keel) hoofdpijn en misselijkheid, zoals hieronder beschreven. ORENCIA kan ernstige bijwerkingen veroorzaken die misschien behandeld moeten worden.

Mogelijke ernstige bijwerkingen waaronder ernstige infecties, kwaadaardigheden (kanker) en allergische reacties, zoals hieronder beschreven.

Waarschuw uw arts onmiddellijk als u last krijgt van:

- ernstige uitslag, netelroos (galbulten) of andere tekenen van een allergische reactie
- gezwollen gezicht, handen of voeten
- moeite met ademen of slikken
- koorts, aanhoudende hoest, gewichtsverlies, lusteloosheid

Waarschuw uw arts zo spoedig mogelijk als u een van de volgende punten opvalt:

- zich in het algemeen niet lekker voelen, gebitsproblemen, brandend gevoel tijdens het plassen, pijnlijke huiduitslag, pijnlijke huidblaren, hoest.

De symptomen zoals hierboven beschreven kunnen tekenen zijn van bijwerkingen die hieronder worden beschreven en die allemaal zijn waargenomen tijdens het gebruik van ORENCIA in klinische studies met volwassenen.

Lijst met bijwerkingen:

Zeer vaak (komt voor bij meer dan 1 van de 10 patiënten):

- infecties van de bovenste luchtwegen (waaronder infecties van neus, keel en bijholten)

Vaak (komt voor bij minder dan 1 van de 10 patiënten):

- infecties van de longen, urineweginfecties, pijnlijke huidblaren (herpes), griep
- hoofdpijn, duizeligheid
- hoge bloeddruk
- hoest
- buikpijn, diarree, misselijkheid, opspelende maag, aften, braken
- uitslag
- vermoeidheid, zwakte, reacties op de injectieplaats
- afwijkende leverfunctietesten.

Soms (komt voor bij minder dan 1 van de 100 patiënten):

- gebitsinfecties, schimmelnagel, infectie in de spieren, infectie in het bloed, ophoping van pus onder de huid, nierontsteking, oorontstekinglaag aantal witte bloedcellen
- huidkanker, wratten
- laag aantal bloedplaatjes
- allergische reacties
- depressie, angst, slaapstoornis
- migraine

gevoelloosheid

- droge ogen, verminderd gezichtsvermogen
- oogontsteking
- hartkloppingen, versnelde hartslag, trage hartslag
- lage bloeddruk, opvliegers, ontsteking van bloedvaten, blozen
- moeite met ademen, piepende ademhaling, kortademigheid, acute verergering van chronische longziekte met aanhoudende vernauwing van de luchtwegen wat ademen moeilijker maakt (COPD)
- gevoel van dichte keel
- ontsteking van het neusslijmvlies, met een verstopte neus, niezen en snot (rinitis)
- verhoogde neiging tot bloedingen, droge huid, psoriasis, roodheid van de huid, overmatig zweten, (jeugd)puistjes (acne)
- haaruitval, netelroos (galbulten)
- pijnlijke gewrichten
- pijn in armen en benen
- uitblijven van menstruatie, overmatige menstruatie
- griepachtige verschijnselen, gewichtstoename.

Zelden (komt voor bij minder dan 1 van de 1.000 patiënten):

- tuberculose
- ontsteking van de baarmoeder, eileiders of eierstokken
- maag-darminfectie
- kanker van de witte bloedcellen, longkanker

Het melden van bijwerkingen

Krijgt u last van bijwerkingen, neem dan contact op met uw arts, apotheker of verpleegkundige. Dit geldt ook voor mogelijke bijwerkingen die niet in deze bijsluiter staan. U kunt bijwerkingen ook rechtstreeks melden via het nationale meldsysteem zoals vermeld in aanhangsel V*. Door bijwerkingen te melden, kunt u ons helpen meer informatie te verkrijgen over de veiligheid van dit geneesmiddel.

5. Hoe bewaart u dit middel?

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

Gebruik dit geneesmiddel niet meer na de uiterste houdbaarheidsdatum. Die is te vinden op de doos na EXP. Daar staat een maand en een jaar. De laatste dag van die maand is de uiterste houdbaarheidsdatum.

Bewaren in de koelkast (2°C-8°C). Niet in de vriezer bewaren.

Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen licht.

Gebruik dit middel niet als de vloeistof troebel of verkleurd is, of grote deeltjes bevat. De vloeistof moet helder tot lichtgeel zijn.

Spoel geneesmiddelen niet door de gootsteen of de WC en gooi ze niet in de vuilnisbak. Vraag uw apotheker wat u met geneesmiddelen moet doen die u niet meer gebruikt. Ze worden dan op een verantwoorde manier vernietigd en komen niet in het milieu terecht.

6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

Welke stoffen zitten er in dit middel?

- De werkzame stof in dit middel is abatacept.
- Elke voorgevulde spuit bevat 125 mg abatacept in één ml.

- De andere stoffen in dit middel zijn sucrose, poloxameer 188, natriumdiwaterstoffosfaatmonohydraat, watervrij dinatriumfosfaat en water voor injecties (zie rubriek 2 "ORENCIA bevat natrium").

Hoe ziet ORENCIA eruit en hoeveel zit er in een verpakking?

ORENCIA oplossing voor injectie (injectie) is een heldere, kleurloze tot lichtgele oplossing.

ORENCIA is verkrijgbaar in de volgende verpakkingen:

- verpakking van 1 of 4 voorgevulde spuiten en een meerstuksverpakking die 12 voorgevulde spuiten (3 verpakkingen van 4) bevat.
- verpakkingen van 1, 3, of 4 voorgevulde spuiten met naaldbescherming en een meerstuksverpakking die 12 voorgevulde spuiten met naaldbescherming (3 verpakkingen van 4) bevat.

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

Houder van de vergunning voor het in de handel brengen

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

Fabrikant

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

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

Neem voor alle informatie met betrekking tot dit geneesmiddel contact op met de lokale vertegenwoordiger van de houder van de vergunning voor het in de handel brengen:

Belgique/België/Belgien

N.V. Bristol-Myers Squibb Belgium S.A.
Tél/Tel: + 32 2 352 76 11

Lietuva

Bristol-Myers Squibb Gyógyszerkereskedelmi Kft.
Tel: +370 52 369140

България

Bristol-Myers Squibb Gyógyszerkereskedelmi Kft.
Тел.: + 359 800 12 400

Luxembourg/Luxemburg

N.V. Bristol-Myers Squibb Belgium S.A.
Tél/Tel: + 32 2 352 76 11

Česká republika

Bristol-Myers Squibb spol. s r.o.
Tel: + 420 221 016 111

Magyarország

Bristol-Myers Squibb Gyógyszerkereskedelmi Kft.
Tel.: + 36 1 301 9700

Danmark

Bristol-Myers Squibb
Tlf: + 45 45 93 05 06

Malta

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

Deutschland

Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA
Tel: + 49 89 121 42-0

Nederland

Bristol-Myers Squibb B.V.
Tel: + 31 (0)30 300 2222

Eesti

Bristol-Myers Squibb Gyógyszerkereskedelmi Kft.
Tel: +372 640 1030

Norge

Bristol-Myers Squibb Norway Ltd
Tlf: + 47 67 55 53 50

Ελλάδα

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

Österreich

Bristol-Myers Squibb GesmbH
Tel: + 43 1 60 14 30

España

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

Polska

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

France

Bristol-Myers Squibb SARL
Tél: +33 (0)1 58 83 84 96

Portugal

Bristol-Myers Squibb Farmacêutica Portuguesa,
S.A.
Tel: + 351 21 440 70 00

Hrvatska

Bristol-Myers Squibb spol. s r.o.
TEL: +385 1 2078 508

România

Bristol-Myers Squibb Gyógyszerkereskedelmi Kft.
Tel: + 40 (0)21 272 16 00

Ireland

Bristol-Myers Squibb Pharmaceuticals
Tel: + 353 (1 800) 749 749

Ísland

Vistor hf.
Sími: + 354 535 7000

Italia

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

Κύπρος

BRISTOL-MYERS SQUIBB A.E.
Τηλ: + 357 800 92666

Latvija

Bristol-Myers Squibb Gyógyszerkereskedelmi Kft. Bristol-Myers Squibb Pharmaceuticals Ltd
Tel: +371 67708347 Tel: + 44 (0800) 731 1736

Slovenija

Bristol-Myers Squibb spol. s r.o.
Tel: +386 1 2355 100

Slovenská republika

Bristol-Myers Squibb spol. s r.o.
Tel: + 421 2 59298411

Suomi/Finland

Oy Bristol-Myers Squibb (Finland) Ab
Puh/Tel: + 358 9 251 21 230

Sverige

Bristol-Myers Squibb AB
Tel: + 46 8 704 71 00

United Kingdom

Bristol-Myers Squibb Pharmaceuticals Ltd
Tel: + 44 (0800) 731 1736

Deze bijsluiter is voor het laatst goedgekeurd in

Andere informatiebronnen

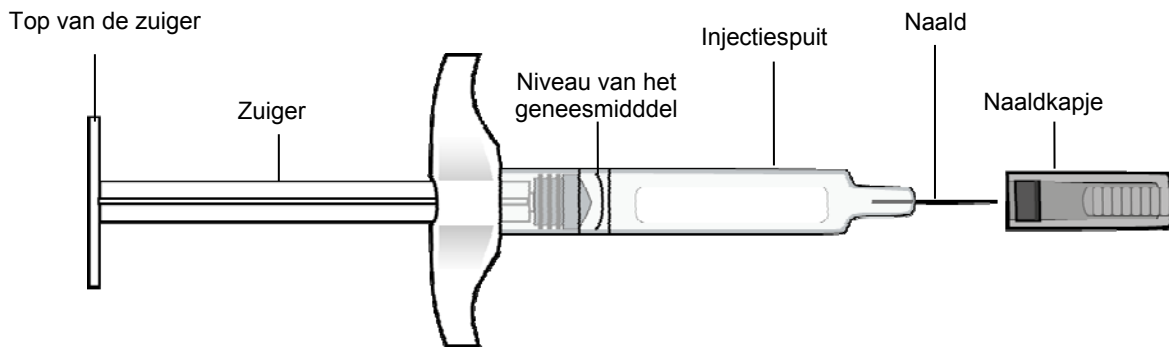
Meer informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau (<http://www.ema.europa.eu>).

Instructies voor het voorbereiden en toedienen van een subcutane injectie ORENCIA

Lees deze instructies zorgvuldig en volg ze daarna stap voor stap.

Uw arts of verpleegkundige zal u uitleggen hoe u ORENCIA zelf moet injecteren met de voorgevulde spuit.

Probeer u niet zelf te injecteren totdat u zeker weet dat u begrijpt hoe u de injectie moet voorbereiden en toedienen. Na de juiste oefening, kunt de injectie zelf toedienen of hij kan door iemand anders worden gegeven, bijvoorbeeld door een familielid of een kennis.



Figuur 1

Voordat u start - een aantal tips

Doen

- ✓ Wees altijd voorzichtig met de ORENCIA spuit, vooral als er andere mensen en kinderen bij u zijn.
- ✓ Houd de spuit altijd bij de cilinder vast.
- ✓ Bewaar spuiten die nog niet gebruikt zijn altijd in de koelkast in de oorspronkelijke verpakking.
- ✓ Zorg dat u de benodigde hulpmiddelen klaar heeft liggen voor u begint met injecteren.
 - ☑ **Controleer de benodigde hulpmiddelen:** alcoholdoekjes, watten of een gaasje, zelfklevende pleister, naaldencontainer.Naaldencontainers zijn speciale ondoordringbare afvalbakjes die bij de apotheek verkrijgbaar zijn.

Niet doen

- ✗ **Nooit** het dopje van de naald nemen voordat u klaar bent om te injecteren.
- ✗ **Nooit** de zuiger naar achter trekken
- ✗ **Nooit** de spuit schudden, omdat dit het geneesmiddel ORENCIA kan beschadigen
- ✗ Zet **NOOIT** het dopje terug op de naald.

STAP 1: Maak de spuit klaar

A. Controleer de houdbaarheidsdatum en het partijnummer op de buitenverpakking

- De houdbaarheidsdatum staat op de buitenverpakking van ORENCIA en op iedere spuit.
- Als de houdbaarheidsdatum is verstreken, mag u de spuiten niet gebruiken. Neem contact op met uw arts of apotheker.

B. Laat de spuit opwarmen

- Zoek een prettige ruimte met een schoon, vlak werkoppervlak.
- Neem de spuit uit de koelkast. Laat alle overgebleven spuiten in de originele verpakking in de koelkast.
- Controleer of de houdbaarheidsdatum en het partijnummer op de spuit dezelfde zijn als op de buitenverpakking.
- Controleer de spuit voor duidelijke beschadigingen, maar verwijder het dopje **nog niet**.
- Laat de spuit gedurende 30 tot 60 minuten op kamertemperatuur komen voordat u gaat injecteren.

- ✘ U mag **nooit** het opwarmen op wat voor manier dan ook versnellen, zoals door de spuit in de magnetron of in warm water te plaatsen.

C. Controleer de vloeistof in de spuit

- Houd de spuit bij de cilinder vast met de afgedekte naald naar beneden gericht.



Figuur 2

- Controleer de vloeistof in de spuit (figuur 2). De vloeistof moet helder tot lichtgeel zijn.
 - ✘ **Nooit** injecteren als de vloeistof troebel of verkleurd is, of als deze zichtbare deeltjes bevat.
- Het is normaal om een luchtbel te zien en het is niet nodig om deze te verwijderen. De volledige inhoud van de spuit moet worden geïnjecteerd.

D. Verzamel de benodigde hulpmiddelen en zorg dat deze binnen handbereik zijn.

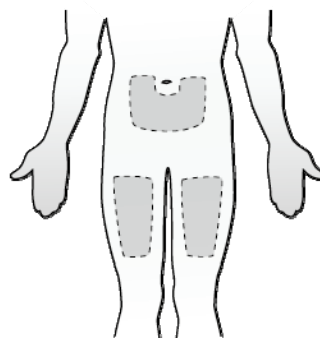
E. Was uw handen grondig met zeep en warm water.

STAP 2: Kies een injectieplaats en maak deze klaar

Zorg dat u de spuit klaar heeft om onmiddellijk de injectie toe te dienen zodra de injectieplaats is klaargemaakt.

A. Kies een plaats op het lichaam voor de injectie (injectieplaats)

- U kunt kiezen voor:
 - de bovenkant van uw dijbeen
 - uw buik, behalve de 5 cm rond uw navel (figuur 3)



Figuur 3

- Kies voor iedere nieuwe injectie een andere injectieplaats. U kunt hetzelfde dijbeen gebruiken voor wekelijkse injecties, zolang iedere injectieplaats ongeveer 2,5 cm verwijderd is van de laatste injectieplaats.
- ✘ **Niet** injecteren op plaatsen waar uw huid gevoelig, rood of hard is of een bloedingstorting of littekens heeft. Voorkom plaatsen met littekens of striae.

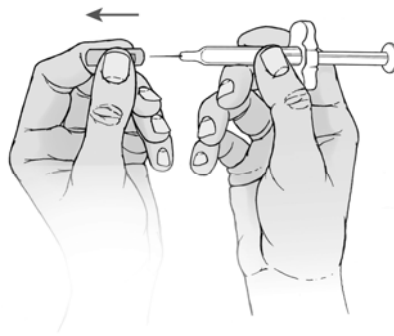
B. Maak de injectieplaats klaar

- Dep de injectieplaats met een alcoholdoekje in een ronddraaiende beweging.
- Laat uw huid drogen voordat u injecteert.
 - × Raak uw huid **niet** aan voordat u de injectie toedient.
 - × Blaas of wapper **niet** boven de schoongemaakte huid.

STAP 3: Injecteren van ORENCIA

A. Verwijder het dopje van de naald alleen als u klaar bent om de injectie toe te dienen.

- Houd de spuit in één hand bij de cilinder vast en trek met uw andere hand het dopje van de naald in een rechte beweging (figuur 4).



Figuur 4

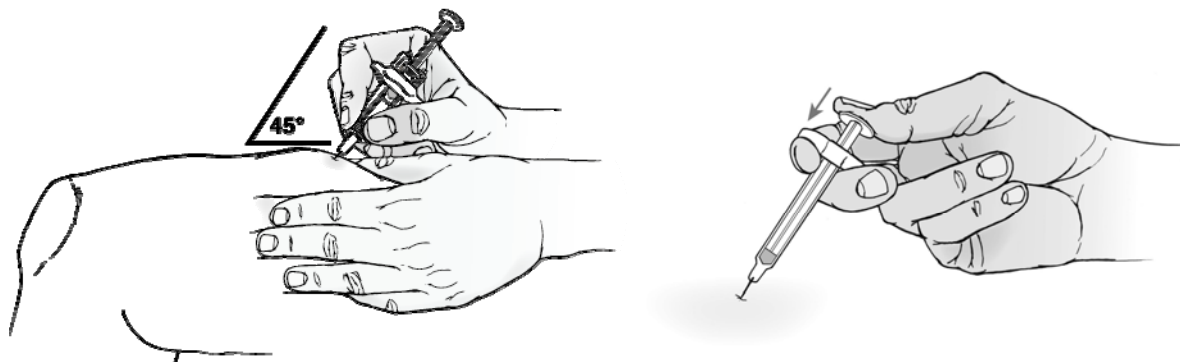
Er kan een kleine luchtbel in de vloeistof in de spuit zitten. Het is niet nodig om de luchtbel te verwijderen.

Misschien ziet u dat er een druppel vloeistof uit de naald komt. Dit is normaal en is niet van invloed op uw dosis.

- × Raak de zuiger **niet** aan wanneer u het dopje van de naald haalt.
- × Haal het dopje van de naald er pas af als u klaar bent om ORENCIA toe te dienen.
- × Raak de naald **niet** aan en laat de naald niets aanraken.
- × Gebruik de naald **niet** als deze is gevallen terwijl het dopje niet meer op de naald zat.
- × Zet het dopje **niet** terug op de naald.
- × Gebruik de naald **niet** als de naald zichtbaar beschadigd of gebogen is.

B. Plaatsen van de spuit en injecteren van ORENCIA

- Houd de spuit in één hand bij de cilinder tussen duim en wijsvinger vast (figuur 5).
 - × Duw **niet** op de top van de zuiger totdat u kunt starten met toedienen van uw injectie.
 - × Trek **nooit** aan de zuiger.
- Gebruik uw andere hand om de schoongemaakte huid licht samen te knijpen. Houd stevig vast.
- Steek de naald met een snelle beweging in een hoek van 45° in de samengeknepen huid (figuur 5).



Figuur 5

Figuur 6

- Gebruik uw duim om de zuiger stevig naar beneden te duwen totdat deze niet verder gaat en alle geneesmiddel is geïnjecteerd (figuur 6).
- Haal de naald uit de huid en laat de omliggende huid los.
 - ✘ Doe het dopje **NIET** terug op de naald
- Duw een watje op de injectieplaats en houd dit 10 seconden vast.
 - ✘ **Niet** op de injectieplaats wrijven. Licht bloeden is normaal.
- Indien nodig, kunt u een kleine zelfklevende pleister op de injectieplaats aanbrengen.

STAP 4: Weggoien van de injectiespuit en bijhouden van uw injecties

A. Gooi gebruikte injectiespuiten in een naaldencontainer

- Vraag uw arts, verpleegkundige of apotheker wat de landelijke of lokale regels zijn voor het weggooien van geneesmiddelen die naalden bevatten.
 - ✓ Houd de naaldencontainer **altijd** buiten bereik van kinderen en dieren.
 - ✘ Gooi gebruikte naalden **nooit** met het huishoudelijk afval weg.

B. Houd uw injecties bij

- Noteer de datum, het tijdstip en de specifieke plaats van uw lichaam waar u uzelf heeft geïnjecteerd. Het kan ook handig zijn om eventuele vragen of zorgen die u heeft over de injectie op te schrijven, zodat u hierover met uw arts, verpleegkundige of apotheker kunt praten.

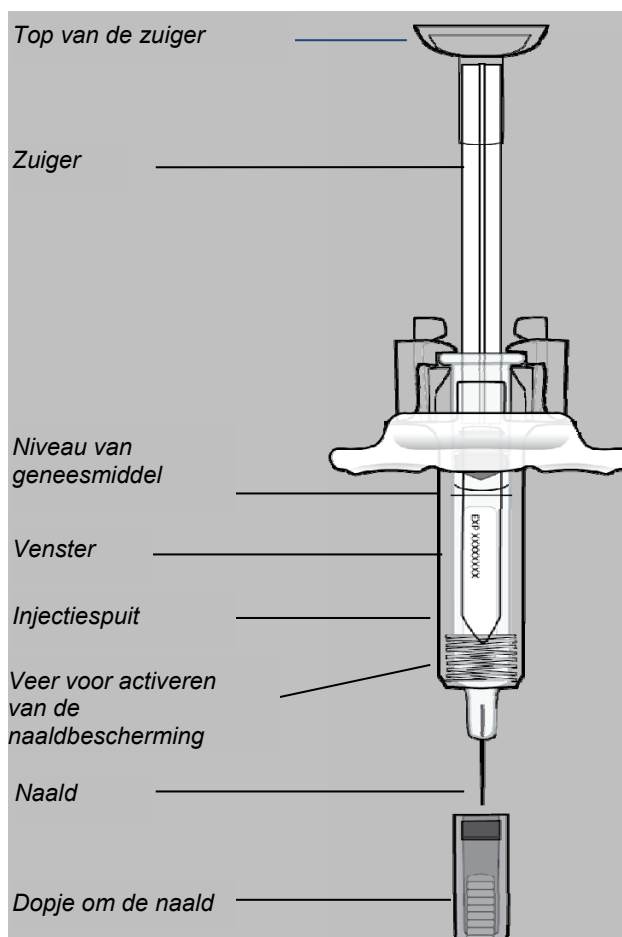
Spoel geneesmiddelen niet door de gootsteen of de WC en gooi ze niet in de vuilnisbak. Vraag uw apotheker wat u met geneesmiddelen moet doen die u niet meer gebruikt. Ze worden dan op een verantwoorde manier vernietigd en komen niet in het milieu terecht.

Instructies voor het voorbereiden en toedienen van een subcutane injectie ORENCIA

Lees deze instructies zorgvuldig en volg ze daarna stap voor stap.

Uw arts of verpleegkundige zal u uitleggen hoe u ORENCIA zelf moet injecteren met de voorgevulde spuit.

Probeer u niet zelf te injecteren totdat u zeker weet dat u begrijpt hoe u de injectie moet voorbereiden en toe moet dienen. Na de juiste oefening, kunt de injectie zelf toedienen, of hij kan door iemand anders worden gegeven, bijvoorbeeld door een familielid of een kennis.



Figuur 1

Voordat u start - een aantal tips

Doen

- ✓ Wees altijd voorzichtig met de ORENCIA-spuit, vooral als er andere mensen en kinderen bij u zijn.
- ✓ Houd de spuit altijd bij de cilinder vast.
- ✓ Bewaar spuiten die nog niet gebruikt zijn altijd in de koelkast in de oorspronkelijke verpakking.
- ✓ Zorg dat u de benodigde hulpmiddelen klaar heeft liggen voor u begint met injecteren.
 - ☑ **Controleer de benodigde hulpmiddelen:** alcoholdoekjes, watten of een gaasje, zelfklevende pleister, naaldencontainer. Naaldencontainers zijn speciale ondoordringbare afvalbakjes die bij de apotheek verkrijgbaar zijn.

Niet doen

- ✗ **Nooit** de injectiespuit bij de zuiger of de naalddop vastpakken wanneer u de spuit uit de verpakking neemt

- ✘ **Nooit** het dopje van de naald nemen voordat u klaar bent om te injecteren.
- ✘ **Nooit** de zuiger naar achter trekken
- ✘ **Nooit** de spuit schudden, omdat dit het geneesmiddel ORENCIA kan beschadigen

STAP 1: Maak de spuit klaar

A. Controleer de houdbaarheidsdatum en het partijnummer op de buitenverpakking

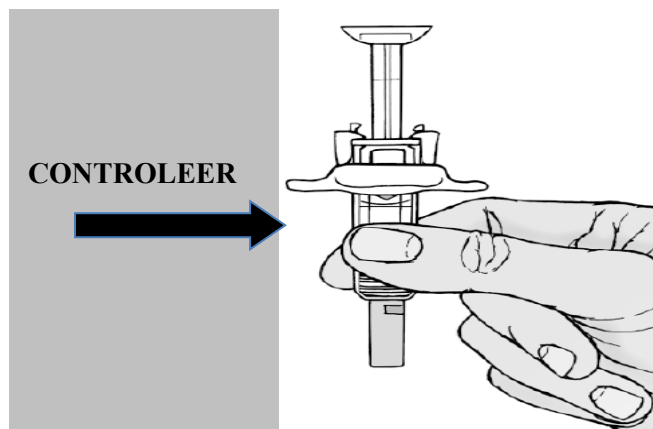
- De houdbaarheidsdatum staat op de doos van ORENCIA en op iedere spuit.
- Als de houdbaarheidsdatum is verstreken, mag u de spuiten niet gebruiken. Neem contact op met uw arts of apotheker.

B. Laat de spuit opwarmen

- Zoek een prettige ruimte met een schoon, vlak werkoppervlak.
- Neem de spuit uit de koelkast. Laat alle overgebleven spuiten in de originele verpakking in de koelkast.
- Houd de spuit vast zoals aangegeven door middel van de pijlen in de verpakking om de spuit uit de verpakking te halen
 - ✘ Houd de spuit **niet** bij de zuiger vast.
- Controleer of de houdbaarheidsdatum en het partijnummer op de spuit dezelfde zijn als op de buitenverpakking.
- Controleer de spuit voor duidelijke beschadigingen, maar verwijder het dopje **nog niet**.
- Laat de spuit gedurende 30 tot 60 minuten op kamertemperatuur komen voordat u gaat injecteren.
 - ✘ U mag **nooit** het opwarmen op wat voor manier dan ook versnellen, zoals door de spuit in de magnetron of in warm water te plaatsen.

C. Controleer de vloeistof in de voorgevulde spuit

- Houd de spuit bij de cilinder vast met de afgedekte naald naar beneden gericht.



Figuur 2

- Controleer de vloeistof in de spuit (figuur 2). De vloeistof moet helder tot lichtgeel zijn.
 - ✘ **Nooit** injecteren als de vloeistof troebel of verkleurd is, of als deze zichtbare deeltjes bevat.
- Het is normaal om een luchtbel te zien en het is niet nodig om deze te verwijderen. De volledige inhoud van de spuit moet worden geïnjecteerd.

D. Verzamel de benodigde hulpmiddelen en zorg dat deze binnen handbereik zijn.

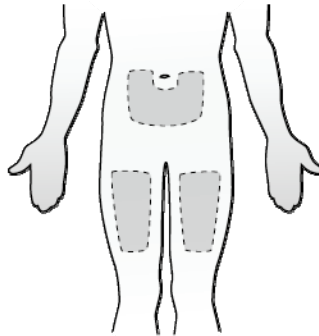
E. Was uw handen grondig met zeep en warm water.

STAP 2: Kies een injectieplaats en maak deze klaar

Zorg dat u de spuit klaar heeft om onmiddellijk de injectie toe te dienen zodra de injectieplaats is klaargemaakt.

A. Kies een plaats op het lichaam voor de injectie (injectieplaats)

- U kunt kiezen voor:
 - de bovenkant van uw dijbeen
 - uw buik, behalve de 5 cm rond uw navel (figuur 3)



Figuur 3

- Kies voor iedere nieuwe injectie een andere injectieplaats. U kunt hetzelfde dijbeen gebruiken voor wekelijkse injecties, zolang iedere injectieplaats ongeveer 2,5 cm verwijderd is van de laatste injectieplaats.

- ✗ **Niet** injecteren op plaatsen waar uw huid gevoelig, rood of hard is of een bloeduitstorting of littekens heeft. Voorkom plaatsen met littekens of striae.

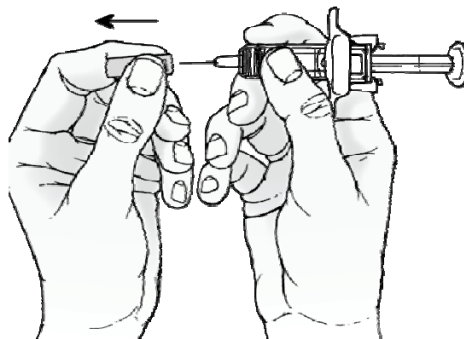
B. Maak de injectieplaats klaar

- Dep de injectieplaats met een alcoholdoekje in een ronddraaiende beweging.
- Laat uw huid drogen voordat u injecteert.
 - ✗ Raak uw huid **niet** aan voordat u de injectie toedient.
 - ✗ Blaas of wapper **niet** boven de schoongemaakte huid.

STAP 3: Injecteren van ORENCIA

A. Verwijder het dopje van de naald alleen als u klaar bent om de injectie toe te dienen.

- Houd de spuit in één hand bij de cilinder vast en trek met uw andere hand het dopje van de naald in een rechte beweging (figuur 4).



Figuur 4

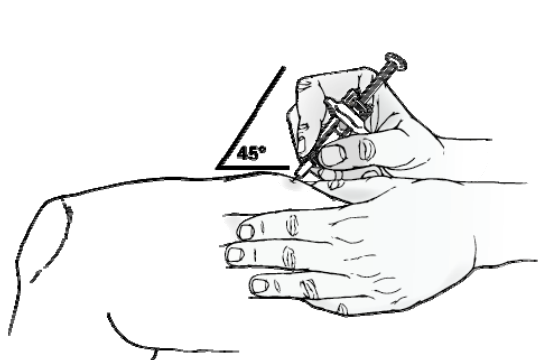
Er kan een kleine luchtbel in de vloeistof in de spuit zitten. Het is niet nodig om de luchtbel te verwijderen.

Misschien ziet u dat er een druppel vloeistof uit de naald komt. Dit is normaal en is niet van invloed op uw dosis.

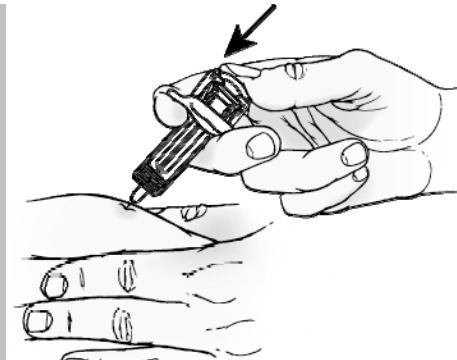
- ✗ Raak de zuiger **niet** aan wanneer u het dopje van de naald haalt.
- ✗ **Haal het dopje van de naald er pas af als u klaar bent om ORENCIA toe te dienen.**
- ✗ Raak de naald **niet** aan en laat de naald niets aanraken.
- ✗ Gebruik de naald **niet** als deze is gevallen terwijl het dopje niet meer op de naald zat.
- ✗ Zet het dopje **niet** terug op de naald.
- ✗ Gebruik de naald **niet** als de naald zichtbaar beschadigd of gebogen is.

B. Plaatsen van de spuit en injecteren van ORENCIA

- Houd de spuit in één hand bij de cilinder tussen duim en wijsvinger vast (figuur 5).
 - ✗ Duw **niet** op de top van de zuiger totdat u kunt starten met toedienen van uw injectie.
 - ✗ Trek **nooit** aan de zuiger.
- Gebruik uw andere hand om in de schoongemaakte huid licht samen te knijpen. Houd stevig vast.
- Steek de naald met een snelle beweging in een hoek van 45° in de vastgehouden huid (figuur 5).

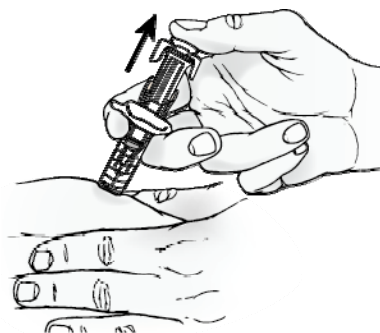


Figuur 5



Figuur 6

- Gebruik uw duim om de zuiger stevig naar beneden te duwen totdat deze niet verder gaat en alle geneesmiddel is geïnjecteerd (figuur 6).
- Als de zuiger zover als mogelijk is ingedrukt, houd dan uw duim op de top van de zuiger.
- Verminder langzaam de druk van uw duim op de top van de zuiger en laat het uw duim langzaam terugduwen. Dit zorgt ervoor dat de lege spuit omhoog beweegt totdat de volledige naald bedekt wordt door de naaldbeschermer. (figuur 7).



Figuur 7

- Als de naald volledig is bedekt door de naaldbeschermer, laat dan de omliggende huid los. Verwijder de spuit.
- Duw een katoenen watje op de injectieplaats en houd dit 10 seconden vast.
 - ✗ **Niet** op de injectieplaats wrijven. Licht bloeden is normaal.
- Indien nodig, kunt u een kleine zelfklevende pleister op de injectieplaats aanbrengen.

STAP 4: Weggoien van de injectiespuit en bijhouden van uw injecties

A. Gooi gebruikte injectiespuit in een naaldencontainer

- Vraag uw arts, verpleegkundige of apotheker wat de landelijke of lokale regels zijn voor het weggooien van geneesmiddelen die naalden bevatten.
 - ✓ Houd de naaldencontainer **altijd** buiten bereik van kinderen en dieren.
 - ✗ Gooi gebruikte naalden **nooit** met het huishoudelijk afval weg.

B. Houd uw injecties bij

- Noteer de datum, het tijdstip en de specifieke plaats van uw lichaam waar u uzelf heeft geïnjecteerd. Het kan ook handig zijn om eventuele vragen of zorgen die u heeft over de injectieplaats op te schrijven, zodat u hierover met uw arts, verpleegkundige of apotheker kunt praten.

Spoel geneesmiddelen niet door de gootsteen of de WC en gooi ze niet in de vuilnisbak. Vraag uw apotheker wat u met geneesmiddelen moet doen die u niet meer gebruikt. Ze worden dan op een verantwoorde manier vernietigd en komen niet in het milieu terecht.

Bijsluiter: informatie voor de gebruiker
ORENCIA 125 mg oplossing voor injectie in een voorgevulde pen
abatacept

Lees goed de hele bijsluiter voordat u dit geneesmiddel gaat gebruiken want er staat belangrijke informatie in voor u.

- Bewaar deze bijsluiter. Misschien heeft u hem later weer nodig.
- Heeft u nog vragen? Neem dan contact op met uw arts, apotheker of verpleegkundige.
- Geef dit geneesmiddel niet door aan anderen, want het is alleen aan u voorgeschreven. Het kan schadelijk zijn voor anderen, ook al hebben zij dezelfde klachten als u.
- Krijgt u last van een van de bijwerkingen die in rubriek 4 staan? Of krijgt u een bijwerking die niet in deze bijsluiter staat? Neem dan contact op met uw arts, apotheker of verpleegkundige.

Inhoud van deze bijsluiter

1. Wat is ORENCIA en waarvoor wordt dit middel gebruikt?
2. Wanneer mag u dit middel niet gebruiken of moet u er extra voorzichtig mee zijn?
3. Hoe gebruikt u dit middel?
4. Mogelijke bijwerkingen
5. Hoe bewaart u dit middel?
6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

1. Wat is ORENCIA en waarvoor wordt dit middel gebruikt?

ORENCIA bevat de werkzame stof abatacept, een eiwit gemaakt via celkweek. ORENCIA vermindert de aanval van het immuunsysteem op normale weefsels door de werking van de immuuncellen te verminderen (T-lymfocyten genaamd) die bijdragen aan de ontwikkeling van reumatoïde artritis. ORENCIA moduleert selectief de activatie van T-cellen die betrokken zijn bij de ontstekingsreactie van het immuunsysteem.

ORENCIA wordt gebruikt voor de behandeling van reumatoïde artritis en artritis psoriatica bij volwassenen.

Reumatoïde artritis

Reumatoïde artritis is een langdurige, steeds ernstiger wordende systemische ziekte die, indien onbehandeld, ernstige gevolgen kan hebben, zoals vernietiging van gewrichten, verergering van invaliditeit en hinder bij de dagelijkse activiteiten. Bij personen met reumatoïde artritis valt het immuunsysteem van het lichaam de normale lichaamsweefsels aan. Dit leidt tot pijn in en zwelling van de gewrichten. Dit kan gewrichtsschade veroorzaken. Reumatoïde artritis (RA) kan bij iedereen een andere uitwerking hebben. Bij de meeste mensen ontwikkelen symptomen aan de gewrichten zich langzaam gedurende een aantal jaar. Bij sommigen kan reumatoïde artritis echter snel verergeren en anderen hebben reumatoïde artritis alleen een beperkte periode en raken daarna in remissie (de verschijnselen verdwijnen of verminderen). Reumatoïde artritis is meestal een chronische (langdurige) progressieve ziekte. Dit betekent dat zelfs als u behandeld wordt en ongeacht of u wel of geen symptomen heeft, de reumatoïde artritis uw gewrichten kan blijven beschadigen. Door de juiste behandeling voor u te vinden, kan het ziekteproces vertraagd worden, wat kan helpen om gewrichtsschade over de lange termijn, pijn en vermoeidheid te verminderen en de algehele kwaliteit van leven te verbeteren.

ORENCIA wordt gebruikt bij de behandeling van matige tot ernstige actieve reumatoïde artritis indien u niet voldoende reageert op de behandeling met andere 'Disease-Modifying Anti-Rheumatic Drugs' (geneesmiddelen tegen reuma die het ziekteverloop beïnvloeden) of met een andere groep geneesmiddelen, namelijk 'tumor necrose factor'(TNF)-remmers. Het wordt gebruikt in combinatie met een geneesmiddel dat methotrexaat wordt genoemd.

Orencia kan ook samen met methotrexaat worden gebruikt om hoog actieve en progressieve reumatoïde artritis te behandelen zonder eerdere behandeling met methotrexaat.

ORENCIA wordt gebruikt om:

- de schade aan uw gewrichten te vertragen
- uw lichamelijke functioneren te verbeteren.

Artritis psoriatica

Artritis psoriatica is een ontstekingsziekte van de gewrichten die meestal samengaat met psoriasis, een ontstekingsziekte van de huid. Als u actieve artritis psoriatica heeft, krijgt u eerst andere geneesmiddelen. Als u onvoldoende reageert op deze geneesmiddelen, kan u ORENCIA worden gegeven om:

- de klachten en verschijnselen van uw ziekte te verminderen.
- de schade aan uw botten en gewrichten te vertragen.
- uw lichamelijk functioneren en uw vermogen om normale dagelijkse activiteiten te doen te verbeteren.

ORENCIA wordt gebruikt om artritis psoriatica alleen of in combinatie met methotrexaat te behandelen.

2. Wanneer mag u dit middel niet gebruiken of moet u er extra voorzichtig mee zijn?

Wanneer mag u dit middel niet gebruiken?

- **U bent allergisch** voor één van de stoffen in dit geneesmiddel. Deze stoffen kunt u vinden in rubriek 6.
- **U heeft een ernstige of niet onder controle gebrachte infectie.** De behandeling met ORENCIA mag niet worden gestart. Indien u een infectie heeft, bestaat de kans op ernstige bijwerkingen van ORENCIA.

Wanneer moet u extra voorzichtig zijn met dit middel?

Neem contact op met uw arts, apotheker of verpleegkundige:

- **als u last krijgt van allergische reacties** zoals een beklemmend gevoel op de borst, piepende ademhaling, ernstige duizeligheid of licht gevoel in het hoofd, zwellingen of huiduitslag **geef dit dan onmiddellijk door aan uw arts.**
- **als u enige vorm van infectie heeft**, inclusief een langdurige of plaatselijke infectie, als u vaak last heeft van infecties, of als **u symptomen van een infectie heeft (b.v. koorts, malaise, gebitsproblemen), is het belangrijk dat u uw arts dat vertelt.** ORENCIA kan het vermogen van uw lichaam om infecties te bestrijden verminderen, waardoor u gevoeliger wordt voor infecties of waardoor al aanwezige infecties kunnen verergeren.
- **als u tuberculose (tbc) heeft gehad** of symptomen van tuberculose heeft (aanhoudende hoest, gewichtsverlies, lusteloosheid, lage koorts), **waarschuw dan uw arts.** Voordat u ORENCIA toegediend krijgt, zal de arts u onderzoeken op tuberculose of een huidtest uitvoeren.
- **als u virale hepatitis heeft**, waarschuw dan uw arts. Voordat u ORENCIA toegediend krijgt, kan de arts u onderzoeken op hepatitis.
- **als u kanker heeft.** Uw arts moet beslissen of u nog ORENCIA mag gebruiken.
- **als u recentelijk bent ingeënt** of van plan bent om u te laten inenten, **vertel dat dan aan uw arts.** Sommige vaccins mogen niet gegeven worden tijdens het gebruik van ORENCIA. **Raadpleeg uw arts voordat u zich laat inenten.** Bepaalde vaccinaties kunnen infecties veroorzaken van het vaccin. Als u ORENCIA heeft gekregen tijdens uw zwangerschap, kan uw baby mogelijk een hoger risico lopen op een dergelijke infectie tot ongeveer 14 weken na de laatste dosering die u heeft gekregen tijdens uw zwangerschap. Het is belangrijk dat u de artsen en andere zorgverleners van uw baby vertelt over uw ORENCIA-gebruik tijdens uw zwangerschap, zodat zij kunnen beslissen wanneer uw baby gevaccineerd kan worden.

Uw arts kan eventueel testen uitvoeren ter controle van uw bloedwaarden.

ORENCIA en oudere patiënten

ORENCIA kan worden gebruikt door patiënten ouder dan 65 jaar zonder aanpassing van de dosis.

Kinderen en jongeren tot 18 jaar

ORENCIA oplossing voor injectie is niet bestudeerd bij kinderen en jongeren tot 18 jaar. Daarom wordt het gebruik van ORENCIA oplossing voor injectie niet aanbevolen bij deze groep patiënten.

Gebruikt u nog andere geneesmiddelen?

Gebruikt u naast ORENCIA nog andere geneesmiddelen, of heeft u dat kort geleden gedaan of bestaat de mogelijkheid dat u in de nabije toekomst andere geneesmiddelen gaat gebruiken? Vertel dat dan uw arts.

ORENCIA mag niet gebruikt worden in combinatie met biologische geneesmiddelen voor reumatoïde artritis, waaronder TNF-remmers zoals adalimumab, etanercept en infliximab; er is onvoldoende bewijs om gelijktijdig gebruik met anakinra en rituximab te kunnen aanbevelen.

ORENCIA kan wel gebruikt worden met andere geneesmiddelen die gewoonlijk gebruikt worden bij reumatoïde artritis zoals steroïden, of pijnstillers waaronder niet-steroïde ontstekingsremmers zoals ibuprofen of diclofenac.

Vraag uw arts of apotheker om advies, voordat u een ander geneesmiddel wilt gaan gebruiken naast ORENCIA.

Zwangerschap en borstvoeding

De gevolgen van ORENCIA voor de zwangerschap zijn niet bekend, u mag ORENCIA daarom niet gebruiken wanneer u zwanger bent, tenzij uw arts dit specifiek aangeeft.

- Als u een vrouw in de vruchtbare leeftijd bent, moet u geschikte anticonceptie (middelen voor geboortebepanking) gebruiken tijdens het gebruik van ORENCIA en tot en met 14 weken na de laatste dosis. Uw arts zal u adviseren over geschikte methoden van anticonceptie.
- Als u zwanger wordt tijdens de behandeling met ORENCIA, waarschuw dan uw arts.

Als u ORENCIA heeft gekregen terwijl u zwanger was, kan uw baby mogelijk een hoger risico lopen op ernstige infecties. Het is belangrijk dat u de artsen en andere zorgverleners van uw baby informeert over uw ORENCIA-gebruik tijdens uw zwangerschap voordat uw baby wordt ingeënt (zie de rubriek over vaccinaties voor meer informatie).

Het is niet bekend of ORENCIA in de moedermelk wordt uitgescheiden. **Stop het geven van borstvoeding** als u behandeld wordt met ORENCIA en tot en met 14 weken na de laatste dosis.

Rijvaardigheid en het gebruik van machines

Het wordt niet verwacht dat het gebruik van ORENCIA van invloed is op het vermogen om te rijden of machines te bedienen. Als u echter moe bent of onwel wordt na de toediening van ORENCIA, bestuur dan geen voertuigen en gebruik geen gereedschap of machines.

ORENCIA bevat natrium

Dit geneesmiddel bevat minder dan 1 mmol natrium (23 mg) per dosis, dat wil zeggen dat het in wezen "natriumvrij" is.

3. Hoe gebruikt u dit middel?

Gebruik dit geneesmiddel altijd precies zoals uw arts of apotheker u dat heeft verteld. Twijfelt u over het juiste gebruik? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.

ORENCIA oplossing voor injectie wordt onder de huid geïnjecteerd (subcutaan gebruik).

De gebruikelijke dosering

De gebruikelijke dosering ORENCIA voor volwassenen met reumatoïde artritis of artritis psoriatica is 125 mg eens per week, ongeacht gewicht.

Uw arts kan uw behandeling met ORENCIA starten met of zonder een eenmalige dosis poeder voor concentraat voor infusie (gegeven via een ader, meestal in de arm, toegediend gedurende een periode van 30 minuten). Als er een intraveneuze dosis is gegeven om de behandeling te starten, moet de eerste subcutane injectie ORENCIA binnen een dag na de intraveneuze infusie worden gegeven, gevolgd door wekelijkse 125 mg subcutane injecties.

Als u al behandeld wordt met intraveneus ORENCIA en over wil gaan op subcutaan ORENCIA, dient u de eerstvolgende keer een subcutane injectie te ontvangen in plaats van uw volgende intraveneuze infusie, daarna gevolgd door elke week één subcutane injectie ORENCIA.

Uw arts zal u informeren over de duur van de behandeling en welke andere geneesmiddelen, waaronder andere eventuele reumaremmers, u mag blijven gebruiken tijdens behandeling met ORENCIA.

Bij start van de behandeling kan uw arts of verpleegkundige ORENCIA injecteren. Uw arts en u kunnen echter ook afspreken dat u uzelf mag injecteren met ORENCIA. In dat geval zal met u worden geoefend in het zelf injecteren van ORENCIA.

Overleg met uw arts als u vragen heeft over het zelf injecteren. U kunt gedetailleerde "**Belangrijke instructies voor het gebruik**" vinden in het boekje dat is bijgesloten in de verpakking.

Heeft u te veel van dit middel gebruikt?

In dit geval moet u onmiddellijk contact opnemen met uw arts die in de gaten zal houden of er bij u bijwerkingen optreden en deze symptomen behandelen indien noodzakelijk.

Bent u vergeten dit middel te gebruiken?

Houd goed bij wanneer u de volgende dosis moet toedienen. Het is zeer belangrijk dat u ORENCIA precies gebruikt zoals door uw arts is voorgeschreven. Als u een dosis van ORENCIA heeft overgeslagen binnen drie dagen nadat u die had moeten toedienen, dien de dosis dan zo snel mogelijk toe en volg daarna het oorspronkelijke toedieningsschema op de eerder door u gekozen dag. Als u er meer dan drie dagen later achter komt dat u uw dosis heeft gemist, vraag dan aan uw arts wanneer u uw volgende dosis moet toedienen.

Als u stopt met het gebruik van dit middel

Het besluit om te stoppen met het gebruik van ORENCIA moet eerst besproken worden met uw arts.

Heeft u nog andere vragen over het gebruik van dit geneesmiddel? Neem dan contact op met uw arts, apotheker of verpleegkundige.

4. Mogelijke bijwerkingen

Zoals elk geneesmiddel kan ook dit geneesmiddel bijwerkingen hebben, al krijgt niet iedereen daarmee te maken. De meest voorkomende bijwerkingen van ORENCIA zijn infecties van de bovenste luchtwegen (waaronder infecties van neus en keel) hoofdpijn en misselijkheid, zoals hieronder beschreven. ORENCIA kan ernstige bijwerkingen veroorzaken die misschien behandeld moeten worden.

Mogelijke ernstige bijwerkingen waaronder ernstige infecties, kwaadaardigheden (kanker) en allergische reacties, zoals hieronder beschreven.

Waarschuw uw arts onmiddellijk als u last krijgt van:

- ernstige uitslag, netelroos (galbulten) of andere tekenen van een allergische reactie
- gezwollen gezicht, handen of voeten
- moeite met ademen of slikken
- koorts, aanhoudende hoest, gewichtsverlies, lusteloosheid

Waarschuw uw arts zo spoedig mogelijk als u een van de volgende punten opvalt:

- zich in het algemeen niet lekker voelen, gebitsproblemen, brandend gevoel tijdens het plassen, pijnlijke huiduitslag, pijnlijke huidblaren, hoest.

De symptomen zoals hierboven beschreven kunnen tekenen zijn van bijwerkingen die hieronder worden beschreven en die allemaal zijn waargenomen tijdens het gebruik van ORENCIA in klinische studies met volwassenen.

Lijst met bijwerkingen:

Zeer vaak (komt voor bij meer dan 1 van de 10 patiënten):

- infecties van de bovenste luchtwegen (waaronder infecties van neus, keel en bijholten)

Vaak (komt voor bij minder dan 1 van de 10 patiënten):

- infecties van de longen, urineweginfecties, pijnlijke huidblaren (herpes), griep
- hoofdpijn, duizeligheid
- hoge bloeddruk
- hoest
- buikpijn, diarree, misselijkheid, opspelende maag, aften, braken
- uitslag
- vermoeidheid,
- zwakte, reacties op de injectieplaats
- afwijkende leverfunctietesten.

Soms (komt voor bij minder dan 1 van de 100 patiënten):

- gebitsinfecties, schimmelnagel, infectie in de spieren, infectie in het bloed, ophoping van pus onder de huid, nierontsteking, oorontsteking
- laag aantal witte bloedcellen
- huidkanker, wratten
- laag aantal bloedplaatjes
- allergische reacties
- depressie, angst, slaapstoornis
- migraine
- gevoelloosheid
- droge ogen, verminderd gezichtsvermogen
- oogontsteking
- hartkloppingen, versnelde hartslag, trage hartslag
- lage bloeddruk, opvliegers, ontsteking van bloedvaten, blozen
- moeite met ademen, piepende ademhaling, kortademigheid, acute verergering van chronische longziekte met aanhoudende vernauwing van de luchtwegen wat ademen moeilijker maakt (COPD)
- gevoel van een dichte keel
- ontsteking van het neusslijmvlies, met een verstopte neus, niezen en snot (rinitis)
- verhoogde neiging tot bloedingen, droge huid, psoriasis, roodheid van de huid, overmatig zweten, (jeugd)puistjes (acne)
- haaruitval, netelroos (galbulten)
- pijnlijke gewrichten
- pijn in armen en benen
- uitblijven van menstruatie, overmatige menstruatie
- griepachtige verschijnselen, gewichtstoename.

Zelden (komt voor bij minder dan 1 van de 1.000 patiënten):

- tuberculose
- ontsteking van de baarmoeder, eileiders of eierstokken
- maag-darminfectie
- kanker van de witte bloedcellen, longkanker

Het melden van bijwerkingen

Krijgt u last van bijwerkingen, neem dan contact op met uw arts, apotheker of verpleegkundige. Dit geldt ook voor mogelijke bijwerkingen die niet in deze bijsluiter staan. U kunt bijwerkingen ook rechtstreeks melden via het nationale meldsysteem zoals vermeld in aanhangsel V*. Door bijwerkingen te melden, kunt u ons helpen meer informatie te verkrijgen over de veiligheid van dit geneesmiddel.

5. Hoe bewaart u dit middel?

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

Gebruik dit geneesmiddel niet meer na de uiterste houdbaarheidsdatum. Die is te vinden op de doos na EXP. Daar staat een maand en een jaar. De laatste dag van die maand is de uiterste houdbaarheidsdatum.

Bewaren in de koelkast (2°C-8°C). Niet in de vriezer bewaren.

Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen licht.

Gebruik dit middel niet als de vloeistof troebel of verkleurd is, of grote deeltjes bevat. De vloeistof moet helder tot lichtgeel zijn.

Spoel geneesmiddelen niet door de gootsteen of de WC en gooi ze niet in de vuilnisbak. Vraag uw apotheker wat u met geneesmiddelen moet doen die u niet meer gebruikt. Ze worden dan op een verantwoorde manier vernietigd en komen niet in het milieu terecht.

6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

Welke stoffen zitten er in dit middel?

- De werkzame stof in dit middel is abatacept.
- Elke voorgevulde pen bevat 125 mg abatacept in één ml.

- De andere stoffen in dit middel zijn sucrose, poloxameer 188, natriumdiwaterstoffosfaatmonohydraat, watervrij dinatriumfosfaat en water voor injecties (zie rubriek 2 "ORENCIA bevat natrium").

Hoe ziet ORENCIA eruit en hoeveel zit er in een verpakking?

ORENCIA oplossing voor injectie (injectie) is een heldere, kleurloze tot lichtgele oplossing in een voorgevulde pen die ClickJect wordt genoemd.

ORENCIA is verkrijgbaar in de volgende verpakkingen:

- verpakking van 4 voorgevulde pennen en een meerstuksverpakking die 12 voorgevulde pennen (3 verpakkingen van 4) bevat.

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

Houder van de vergunning voor het in de handel brengen

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

Fabrikant

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

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

Neem voor alle informatie met betrekking tot dit geneesmiddel contact op met de lokale vertegenwoordiger van de houder van de vergunning voor het in de handel brengen:

Belgique/België/Belgien

N.V. Bristol-Myers Squibb Belgium S.A.
Tél/Tel: + 32 2 352 76 11

Lietuva

Bristol-Myers Squibb Gyógyszerkereskedelmi Kft.
Tel: +370 52 369140

България

Bristol-Myers Squibb Gyógyszerkereskedelmi Kft.
Тел.: + 359 800 12 400

Luxembourg/Luxemburg

N.V. Bristol-Myers Squibb Belgium S.A.
Tél/Tel: + 32 2 352 76 11

Česká republika

Bristol-Myers Squibb spol. s r.o.
Tel: + 420 221 016 111

Magyarország

Bristol-Myers Squibb Gyógyszerkereskedelmi Kft.
Tel.: + 36 1 301 9700

Danmark

Bristol-Myers Squibb
Tlf: + 45 45 93 05 06

Malta

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

Deutschland

Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA
Tel: + 49 89 121 42-0

Nederland

Bristol-Myers Squibb B.V.
Tel: + 31 (0)30 300 2222

Eesti

Bristol-Myers Squibb Gyógyszerkereskedelmi Kft.
Tel: +372 640 1030

Norge

Bristol-Myers Squibb Norway Ltd
Tlf: + 47 67 55 53 50

Ελλάδα

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

Österreich

Bristol-Myers Squibb GesmbH
Tel: + 43 1 60 14 30

España

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

Polska

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

France

Bristol-Myers Squibb SARL
Tél: +33 (0)1 58 83 84 96

Portugal

Bristol-Myers Squibb Farmacêutica Portuguesa,
S.A.
Tel: + 351 21 440 70 00

Hrvatska

Bristol-Myers Squibb spol. s r.o.
TEL: +385 1 2078 508

România

Bristol-Myers Squibb Gyógyszerkereskedelmi Kft.
Tel: + 40 (0)21 272 16 00

Ireland

Bristol-Myers Squibb Pharmaceuticals
Tel: + 353 (1 800) 749 749

Ísland

Vistor hf.
Sími: + 354 535 7000

Italia

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

Κύπρος

BRISTOL-MYERS SQUIBB A.E.
Τηλ: + 357 800 92666

Latvija

Bristol-Myers Squibb Gyógyszerkereskedelmi Kft. Bristol-Myers Squibb Pharmaceuticals Ltd
Tel: +371 67708347 Tel: + 44 (0800) 731 1736

Slovenija

Bristol-Myers Squibb spol. s r.o.
Tel: +386 1 2355 100

Slovenská republika

Bristol-Myers Squibb spol. s r.o.
Tel: + 421 2 59298411

Suomi/Finland

Oy Bristol-Myers Squibb (Finland) Ab
Puh/Tel: + 358 9 251 21 230

Sverige

Bristol-Myers Squibb AB
Tel: + 46 8 704 71 00

United Kingdom

Bristol-Myers Squibb Pharmaceuticals Ltd
Tel: + 44 (0800) 731 1736

Deze bijsluiter is voor het laatst goedgekeurd in

Andere informatiebronnen

Meer informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau (<http://www.ema.europa.eu>).

Belangrijke instructies voor gebruik. Lees zorgvuldig door.

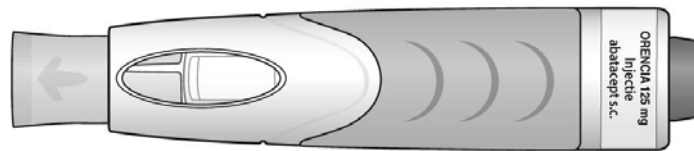
HOE GEBUIKT U

ORENCIA (abatacept)

ClickJect voorgevulde pen

125 mg, oplossing voor injectie

subcutaan gebruik



Lees deze instructies zorgvuldig voordat u de ClickJect voorgevulde pen gaat gebruiken.

Zorg er voor dat uw zorgverlener u de juiste manier van gebruik laat zien voordat u de ClickJect Pen voor het eerst gaat gebruiken.

Bewaar de pen in de koelkast tot gebruik. NIET INVRIEZEN.

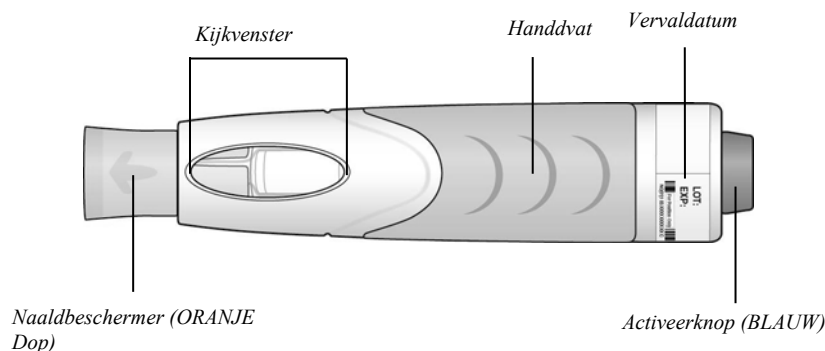
Als u vragen heeft over dit product, lees dan de rubriek "Veelgestelde vragen" en de bijsluiter door.

VOORDAT U START

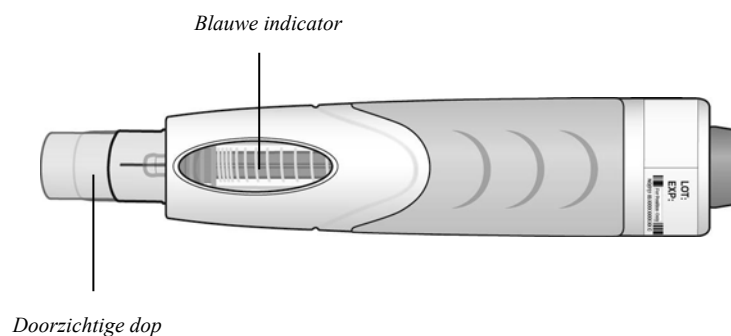
Leer hoe de ClickJect voorgevulde pen werkt

- De pen geeft het geneesmiddel automatisch af. De doorzichtige dop blokkeert de naald als de injectie klaar is en de pen uit de huid wordt gehaald.
- **VERWIJDER de oranje naaldbeschermer NIET voordat u klaar bent om te gaan injecteren.**

Vóór gebruik



Na gebruik



Verzamel de benodigde hulpmiddelen voor uw injectie op een schoon, vlak oppervlak (alleen de ClickJect voorgevulde spuit zit in de verpakking):

- Alcoholdoekje

- Zelfklevende pleister
- Watten of een gaasje
- ClickJect voorgevulde pen
- Naaldencontainer

Ga naar stap 1

1. MAAK DE CLICKJECT PEN KLAAR

Laat uw ClicktJect pen opwarmen.

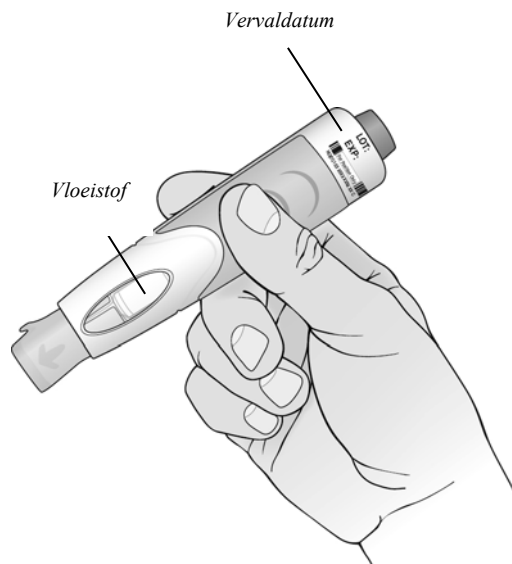
Neem een pen uit de koelkast en laat de pen gedurende **30 minuten** op kamertemperatuur (ongeveer 25°C) komen. Verwijder de naaldbeschermer **NIET** terwijl de pen nog op kamertemperatuur aan het komen is.



Was uw handen goed met water en zeep om de injectie voor te bereiden.

Controleer de ClickJect voorgevulde pen:

- **Controleer de houdbaarheidsdatum** die gedrukt staat op het etiket.
- **NIET** gebruiken als de houdbaarheidsdatum is verstreken.
- **Controleer de pen op beschadigingen.**
- **NIET** gebruiken indien gescheurd of gebroken.
- **Controleer de vloeistof** door het kijkvenster. Het zou helder tot lichtgeel moeten zijn. U zou een kleine luchtbel kunnen zien. Deze hoeft u niet te verwijderen.
- **NIET injecteren** als de vloeistof troebel of verkleurd is, of zichtbare deeltjes bevat.



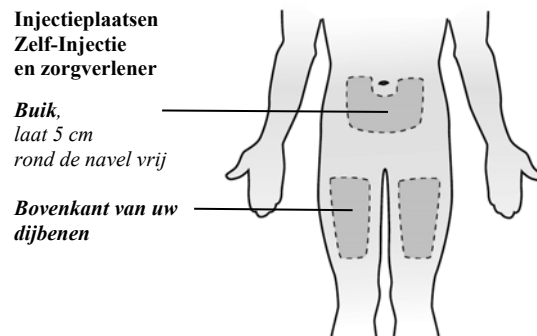
Ga naar stap 2

2. BEREID DE INJECTIE VOOR

Kies uw injectieplaats in ofwel de **buik** of voorkant van uw **dijbeen**.

U kunt iedere week hetzelfde lichaamsdeel gebruiken, maar kies wel een nieuwe injectieplaats binnen dat deel.

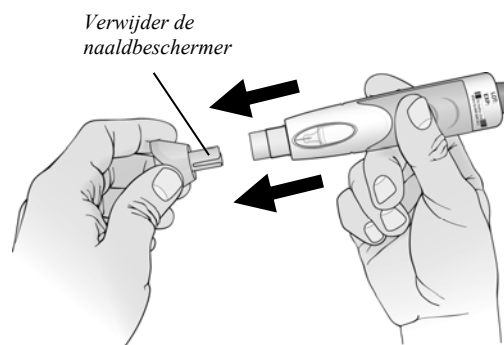
NIET injecteren in een gebied waar u een bloeding heeft of waar de huid gevoelig, rood, schilferig of hard is. Vermijd plaatsen met littekens of striae.



Maak de injectieplaats zachtjes schoon met een alcoholdoekje en laat uw huid drogen.

Trek de oranje naaldbeschermer er in een RECHTE beweging af.

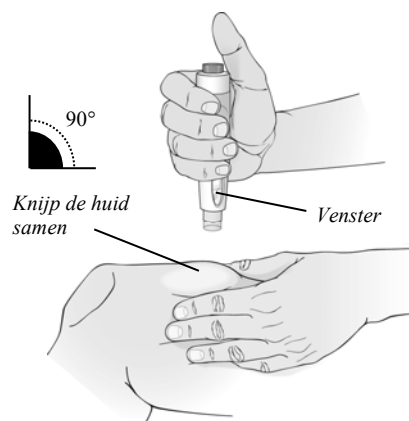
- **DOE DE NAALDBESCHERMER NIET OPNIEUW** op de pen.
- U kunt de naaldbeschermer na de injectie samen met het gewone huisvuil weggoien.
- Gebruik de pen **NIET** als deze is gevallen nadat de naaldbeschermer is verwijderd.
- Het is normaal dat er een druppeltje vloeistof uit de naald komt.



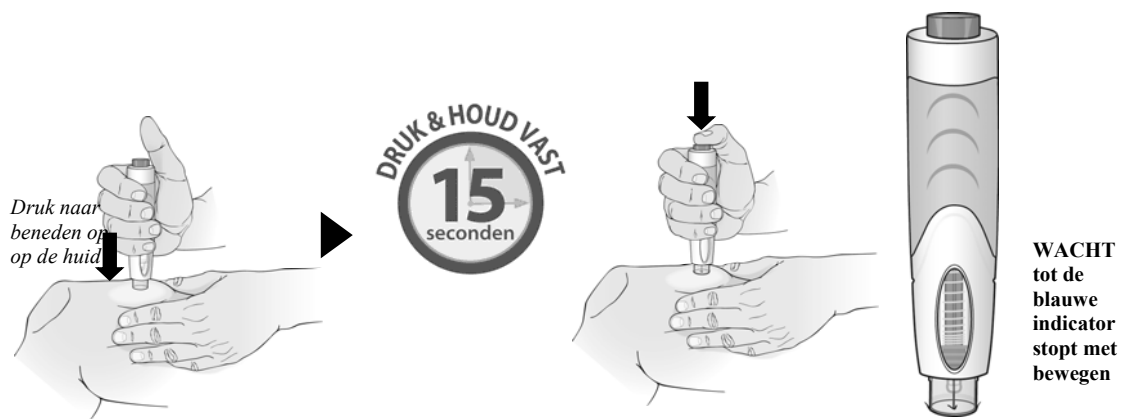
Ga naar stap 3

3. INJECTEER UW DOSIS

Plaats de ClickJect pen zo dat u het **kijkvenster** kunt zien en de pen in een hoek van 90° op de injectieplaats staat. Gebruik uw andere hand om de **schoongemaakte huid licht samen te knijpen**.



Rond ALLE stappen af voor het toedienen van de volledige dosis:



Druk naar BENEDEN op de huid om de pen te ontgrendelen.

Druk op de knop, HOUD gedurende 15 seconden vast EN kijk door het venster.

- U hoort een klik zodra de injectie start.
- Voor toediening van de volledige dosis houdt u de voorgevulde pen gedurende 15 seconden op zijn plaats EN wacht u tot de blauwe indicator niet meer beweegt in het venster.

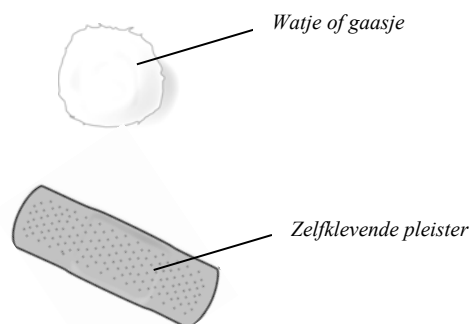
Verwijder de ClickJect voorgevulde pen uit de injectieplaats door hem recht omhoog te tillen. Zodra u hem uit de huid heeft gehaald, zal de doorzichtige top over de naald vallen. Laat de huid los.

Ga naar stap 4

4. NA DE INJECTIE

Zorg voor de injectieplaats:

- De injectieplaats kan licht bloeden. U kunt met een watje of gaasje op de injectieplaats drukken.
- **NIET** op de injectieplaats wrijven.
- Indien nodig, kunt u een kleine zelfklevende pleister op de injectieplaats plakken.



Gooi de gebruikte ClickJect voorgevulde pen direct na gebruik in de naaldencontainer. Als u een vraag heeft, stel die aan uw apotheker.

- **DOE** het dopje **NIET OPNIEUW** op de gebruikte pen.

Zie de rubriek veelgestelde vragen of de bijsluiters voor aanvullende instructies voor het weggooien. Als uw injectie wordt toegediend door een zorgverlener, moet deze persoon ook voorzichtig met de pen omgaan om prikincidenten en mogelijk verspreiden van infecties te voorkomen. Houd de pen en de naaldencontainer buiten het bereik van kinderen.

Noteer de datum, het tijdstip en de injectieplaats.

Zie de volgende pagina

VEELGESTELDE VRAGEN

V. Waarom moet ik de voorgevulde pen op laten warmen tot kamertemperatuur gedurende 30 minuten voor injecteren?

A. Deze stap is met name bedoeld voor uw gemak. Als het geneesmiddel koud is, kan de injectie langer duren dan 15 seconden. U mag **nooit** het opwarmen op wat voor manier dan ook versnellen, zoals door de pen in de magnetron of in warm water te plaatsen.

V. Wat als ik per ongeluk de naaldbeschermer (oranje dop) eraf heb gehaald voordat ik klaar ben om de voorgevulde pen te gebruiken?

A. Wees voorzichtig als u de naaldbeschermer eraf heeft gehaald voordat u klaar bent om de pen te gebruiken. Probeer deze er niet opnieuw op te zetten.

Gebruik de pen zo snel mogelijk volgens deze gebruiksinstructies. Plaats de pen voorzichtig op zijn zijkant op een schoon, vlak oppervlak terwijl u zich voorbereidt voor de injectie. Wees er zeker van dat u de pen buiten het bereik van kinderen houdt.

V. Wat als de voorgevulde pen gebroken of beschadigd is?

A. Gebruik de pen niet. Neem contact op met uw arts, verpleegkundige of apotheker voor verdere instructies.

V. Wat als de injectie niet afgegeven wordt?

A. Voordat de injectie gegeven kan worden, moet het apparaat klaargemaakt worden. Om de pen klaar te maken, drukt u deze stevig op de huid zonder op de knop te drukken. Zodra u het stop-punt voelt, is het apparaat klaar en kan de injectie gegeven worden door op de knop te drukken.

V. Ik heb een licht branderig/pijnlijk gevoel tijdens de injectie. Is dat normaal?

A. Wanneer een injectie wordt toegediend, kunt u de prik van de naald voelen. Soms kan het geneesmiddel zorgen voor lichte irritatie rond de injectieplaats. Als dit optreedt, zou het een licht tot matig vervelend gevoel kunnen geven. Als u bijwerkingen ervaart, waaronder pijn, zwelling of verkleuren rond de injectieplaats, neem dan direct contact op met uw arts, verpleegkundige of apotheker. U wordt aangemoedigd om bijwerkingen te melden, zie hiervoor rubriek 4 van de bijsluiter: Het melden van bijwerkingen.

Zie de volgende pagina

VEELGESTELDE VRAGEN

V. Hoe weet ik dat ik mijn volledige dosis heb gekregen?

A. Controleer voordat u de pen optilt van de injectieplaats of de blauwe indicator niet meer beweegt. Controleer daarna voordat u de pen weggooit de onderkant van het doorzichtige kijkvenster om er zeker van te zijn dat er geen vloeistof meer in zit. Als het geneesmiddel niet volledig is geïnjecteerd, raadpleeg dan uw arts, verpleegkundige of apotheker.

V. Hoe moet ik een gebruikte voorgevulde pen weggooien?

A. Vraag uw arts, verpleegkundige of apotheker naar nationale en lokale regelgeving voor het weggooien van geneesmiddelen met naalden. Deze maatregelen zullen helpen om het milieu te beschermen.

V. Hoe kan ik mijn voorgevulde pen koud bewaren tijdens reizen?

A. Uw arts, verpleegkundige of apotheker zou meer informatie kunnen hebben over speciale draagtassen voor geneesmiddelen die geïnjecteerd moeten worden. Bewaar bij 2°C tot 8°C. Niet invriezen. Beschermen tegen licht.

V. Kan ik mijn voorgevulde pen in het vliegtuig meenemen?

A. Over het algemeen is dit toegestaan. Zorg ervoor dat u uw pen in uw handbagage meeneemt en niet in uw ruimbagage. Neem het mee in uw koeltas bij een temperatuur van 2°C tot 8°C totdat u klaar bent om het te gebruiken. Niet invriezen. Luchtvaartbeveiliging en regels van vliegtuigmaatschappijen veranderen regelmatig, dus kunt u het beste contact opnemen met het vliegveld en de

luchtvaartmaatschappij voor speciale regels. Vraag uw arts voordat u gaat vliegen om een brief die uitlegt dat u reist met een voorgeschreven geneesmiddel waar een naald bij zit. Als u een naaldencontainer bij zich heeft in uw handbagage, geef dit dan door bij de veiligheidscontrole op het vliegveld.

V. Wat als mijn voorgevulde pen niet koud is gebleven gedurende een langere periode? Is het gevaarlijk om te gebruiken?

A. Neem contact op met uw zorgverlener.