ALLEGATO I

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

ORENCIA 250 mg polvere per concentrato per soluzione per infusione

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni flaconcino contiene 250 mg di abatacept.
Ogni mL contiene 25 mg di abatacept, dopo ricostituzione.

Abatacept è una proteina di fusione prodotta con tecnologia del DNA ricombinante in cellule ovariche di criceto cinese.

Eccipiente con effetti noti

sodio: 0,375 mmol (8,625 mg) per flaconcino

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

Polvere per concentrato per soluzione per infusione.

La polvere è un panetto intero o frammentato da bianco a quasi bianco.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Artrite reumatoide

ORENCIA, in associazione con metotrexato, è indicato per:
- il trattamento dell'artrite reumatoide (AR) attiva da moderata a severa in pazienti adulti che hanno avuto una risposta insufficiente alla precedente terapia con uno o più farmaci antireumatici modificanti la malattia (DMARDs) incluso metotrexato (MTX) o un inibitore del Fattore di Necrosi Tumorale (TNF)-alfa.
- il trattamento della malattia molto attiva e progressiva in pazienti adulti con artrite reumatoide non precedentemente trattati con metotrexato.

Sono stati riportati una inibizione della progressione del danno articolare ed un miglioramento della funzionalità fisica durante il trattamento in associazione con abatacept e metotrexato.

Artrite psoriasica

ORENCIA, da solo o in combinazione con metotrexato (MTX), è indicato per il trattamento dell'artrite psoriasica attiva (PsA) in pazienti adulti che hanno avuto una risposta insufficiente alla precedente terapia con DMARD incluso metotrexato, e per i quali non è richiesta una terapia sistemica addizionale per le lesioni cutanee psoriasiche.

Artrite idiopatica giovanile poliarticolare

ORENCIA in combinazione con metotrexato è indicato per il trattamento dell'artrite idiopatica giovanile poliarticolare (pJIA) attiva da moderata a severa in pazienti pediatrici di età pari o superiore ai 6 anni che hanno avuto una risposta inadeguata a una precedente terapia con DMARD.

ORENCIA può essere dato come monoterapia in caso di intolleranza a metotrexato o quando il trattamento con metotrexato non è appropriato.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Il trattamento deve essere iniziato e seguito da un medico specialista con esperienza nella diagnosi e nel trattamento dell'artrite reumatoide o pJIA.

Se non è presente una risposta ad abatacept entro 6 mesi dall'inizio del trattamento, deve essere riconsiderata la continuazione del trattamento (vedere paragrafo 5.1).

Posologia

Artrite Reumatoide

Adulti
Il medicinale deve essere somministrato come infusione endovenosa della durata di 30 minuti alla dose specificata nella Tabella 1. Dopo la somministrazione iniziale, ORENCIA deve essere somministrato 2 e 4 settimane dopo la prima infusione, e successivamente ogni 4 settimane.

Tabella 1: Dose di ORENCIA[a]

Peso corporeo del Paziente	Dose	Numero di Flaconcini [b]
< 60 kg	500 mg	2
da ≥ 60 kg a ≤ 100 kg	750 mg	3
> 100 kg	1.000 mg	4

[a] Approssimativamente 10 mg/kg.
[b] Ciascun flaconcino contiene 250 mg di abatacept per somministrazione.

Non è richiesto alcun aggiustamento della dose quando usato in associazione con altri DMARDs, corticosteroidi, salicilati, farmaci anti-infiammatori non steroidei (FANS), o analgesici.

Artrite psoriasica

Adulti
Il medicinale deve essere somministrato come infusione endovenosa della durata di 30 minuti alla dose specificata nella Tabella 1. Dopo la somministrazione iniziale, ORENCIA deve essere somministrato 2 e 4 settimane dopo la prima infusione, e successivamente ogni 4 settimane.

Popolazione pediatrica

Artrite idiopatica giovanile poliarticolare

La dose raccomandata di ORENCIA per i pazienti di età compresa tra i 6 ed i 17 anni con artrite idiopatica giovanile poliarticolare che pesano meno di 75 kg è 10 mg/kg, calcolata in base al peso corporeo del paziente ad ogni somministrazione. Ai pazienti pediatrici che pesano 75 kg o più, ORENCIA deve essere somministrato seguendo il regime posologico degli adulti, senza superare la dose massima di 1.000 mg. ORENCIA deve essere somministrato per infusione endovenosa in un arco di tempo di 30 minuti. Dopo la somministrazione iniziale, ORENCIA deve essere somministrato 2 e 4 settimane dopo la prima infusione, e, successivamente, ogni 4 settimane.

La sicurezza e l'efficacia di ORENCIA per via endovenosa nei bambini al di sotto dei 6 anni di età non sono state studiate e, quindi, l'uso di ORENCIA per via endovenosa non è raccomandato nei bambini con meno di 6 anni di età.

ORENCIA soluzione iniettabile in siringa preriempita per somministrazione sottocutanea è disponibile per pazienti pediatrici di età pari o superiore a 2 anni per il trattamento della pJIA (vedere il Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto per ORENCIA soluzione iniettabile in siringa preriempita).

Popolazioni speciali

Pazienti anziani
Non è necessario alcun aggiustamento della dose (vedere paragrafo 4.4).

Compromissione renale ed epatica
ORENCIA non è stato studiato in queste popolazioni di pazienti. Non può essere data alcuna raccomandazione sulla dose.

Modo di somministrazione

Per uso endovenoso.
L'intera soluzione completamente diluita di ORENCIA deve essere somministrata in un arco di tempo di 30 minuti e deve essere somministrata con un set per infusione e un filtro sterile, non pirogenico, con bassa capacità legante le proteine (diametro del poro da 0,2 a 1,2 μm). Per le istruzioni su ricostituzione e diluizione del medicinale prima della somministrazione, vedere paragrafo 6.6.

4.3 Controindicazioni

Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.

Infezioni severe ed incontrollate come sepsi e infezioni opportunistiche (vedere paragrafo 4.4).

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego

Associazione con inibitori del TNF

Ci sono esperienze limitate riguardo l'uso di abatacept in associazione con inibitori del TNF (vedere paragrafo 5.1). In studi clinici controllati con placebo, rispetto ai pazienti trattati con inibitori del TNF e placebo, i pazienti che ricevevano abatacept in associazione con inibitori del TNF presentavano un incremento delle infezioni totali e delle infezioni gravi (vedere paragrafo 4.5). L'uso di abatacept non è raccomandato in associazione con inibitori del TNF.

Nel passaggio dalla terapia con inibitori del TNF alla terapia con ORENCIA, i pazienti devono essere monitorati per eventuali segni di infezione (vedere paragrafo 5.1, studio VII).

Reazioni allergiche

Reazioni allergiche sono state riportate non frequentemente a seguito della somministrazione di abatacept in studi clinici dove non veniva richiesto che i pazienti fossero pretrattati per prevenire reazioni allergiche (vedere paragrafo 4.8). Anafilassi o reazioni anafilattoidi possono verificarsi dopo la prima infusione e possono essere pericolose per la vita. Nel periodo successivo alla commercializzazione, è stato riportato un caso di anafilassi fatale dopo la prima infusione di ORENCIA. Se si verifica una reazione grave allergica o anafilattica, la terapia con ORENCIA per via endovenosa o sottocutanea deve essere interrotta immediatamente ed iniziata una terapia appropriata, e l'uso di ORENCIA deve essere interrotto definitivamente.

Effetti sul sistema immunitario

I medicinali che agiscono sul sistema immunitario, incluso ORENCIA, possono interferire con i meccanismi di difesa dell'organismo ospite contro le infezioni e le neoplasie ed influenzare le risposte alle vaccinazioni.

La co-somministrazione di ORENCIA con agenti biologici immunosoppressori o immunomodulatori potrebbe potenziare gli effetti di abatacept sul sistema immunitario (vedere paragrafo 4.5).

Infezioni
Sono state riportate gravi infezioni, incluse sepsi e polmonite, con l'uso di abatacept (vedere paragrafo 4.8). Alcune di queste infezioni hanno avuto esito fatale. Molte delle infezioni gravi si sono verificate in pazienti in concomitante trattamento immunosoppressivo che, in aggiunta alla malattia di base, ha potuto ulteriormente predisporli alle infezioni. Il trattamento con ORENCIA non deve essere iniziato in pazienti con infezioni attive fino a quando le infezioni non sono sotto controllo. I medici devono prestare attenzione quando valutano l'uso di ORENCIA in pazienti con un'anamnesi di infezioni ricorrenti o con condizioni di base che possono predisporre i pazienti alle infezioni. I pazienti che sviluppano una nuova infezione mentre sono sottoposti al trattamento con ORENCIA devono essere attentamente monitorati. Se il paziente sviluppa un'infezione grave la somministrazione di ORENCIA deve essere interrotta.

Negli studi registrativi controllati con placebo non è stato osservato aumento della tubercolosi; tuttavia, tutti i pazienti ORENCIA sono stati sottoposti a screening per la tubercolosi. La sicurezza di ORENCIA in individui con tubercolosi latente non è nota. Sono stati riportati casi di tubercolosi in pazienti in trattamento con ORENCIA (vedere paragrafo 4.8) . I pazienti devono essere valutati per uno stato di tubercolosi latente prima di iniziare il trattamento con ORENCIA. Le linee guida mediche disponibili devono anche essere prese in considerazione.

Le terapie anti-reumatiche sono state associate con la riattivazione dell'epatite B. Pertanto, lo screening per l'epatite virale deve essere fatto prima di iniziare il trattamento con ORENCIA in accordo con le linee guida pubblicate.

La terapia con immunosoppressori, come ORENCIA, può essere associata a leucoencefalopatia multifocale progressiva (Progressive Multifocal Leukoencephalopathy - PML). Se, durante la terapia con ORENCIA, si verificano sintomi neurologici indicativi di PML, il trattamento con ORENCIA deve essere interrotto e devono essere adottate misure diagnostiche appropriate.

Neoplasie
In studi clinici controllati con placebo le frequenze di insorgenza di neoplasie nei pazienti trattati con abatacept e in quelli trattati con placebo sono state rispettivamente dell'1,2% e dello 0,9% (vedere paragrafo 4.8). Pazienti con neoplasie note non erano stati inclusi in questi studi clinici. In studi di cancerogenicità nei topi è stato riportato un aumento di linfomi e tumori mammari. La rilevanza clinica di tale osservazione non è nota (vedere paragrafo 5.3). Il ruolo potenziale di abatacept nello sviluppo di neoplasie, incluso il linfoma, nell'uomo non è noto. Sono stati riportati casi di tumore cutaneo non-melanoma in pazienti in trattamento con ORENCIA (vedere paragrafo 4.8). Un esame periodico della cute è raccomandato per tutti i pazienti, in particolare quelli con fattori di rischio per tumore cutaneo.

Vaccinazioni
I pazienti in trattamento con ORENCIA possono ricevere vaccinazioni concomitanti, ad eccezione dei vaccini vivi. I vaccini vivi non devono essere somministrati contemporaneamente ad abatacept o entro tre mesi dalla sua interruzione. I medicinali che agiscono sul sistema immunitario, incluso abatacept, possono attenuare l'efficacia di alcune immunizzazioni.

Nei pazienti affetti da artrite idiopatica giovanile poliarticolare, prima di iniziare la terapia con ORENCIA, si raccomanda di attuare il programma di vaccinazioni previsto dalle linee guida in vigore sulle vaccinazioni (vedere paragrafo 4.5).

<u>Pazienti anziani</u>

Un totale di 404 pazienti di età pari o superiore a 65 anni, inclusi 67 pazienti di età pari o superiore a 75 anni, hanno ricevuto abatacept in studi clinici controllati con placebo. Un'efficacia simile è stata osservata in questi pazienti e in pazienti più giovani. Le frequenze di infezioni gravi e di neoplasie

sono state, rispetto al placebo, maggiori tra i pazienti trattati con abatacept di età pari o superiore a 65 anni rispetto a quelli di età inferiore a 65 anni. Poiché vi è una maggiore incidenza di infezioni e neoplasie negli anziani in generale, deve essere usata cautela nel trattamento degli anziani (vedere paragrafo 4.8).

Processi autoimmuni

Teoricamente il trattamento con abatacept potrebbe aumentare il rischio di processi autoimmuni in adulti e bambini, come per esempio il peggioramento della sclerosi multipla. In studi clinici controllati con placebo, il trattamento con abatacept non ha portato ad un aumento dalla formazione di autoanticorpi, come anticorpi antinucleo e anticorpi anti dsDNA, se confrontato al trattamento con placebo (vedere paragrafi 4.8 e 5.3).

Esame dei livelli di glucosio nel sangue

Medicinali parenterali che contengono maltosio possono interferire con la lettura dei sistemi di monitoraggio del glucosio nel sangue che usano strisce reattive con glucosio deidrogenasi pirrolochinolinchinone (GDH-PQQ). Il sistema di monitoraggio del glucosio basato su GDH-PQQ può reagire con il maltosio presente in ORENCIA, riportando falsi risultati di aumento di glucosio nel sangue il giorno dell'infusione. Quando ricevono ORENCIA, i pazienti che richiedono il monitoraggio del glucosio nel sangue devono essere avvisati di utilizzare metodi che non reagiscono con il maltosio, come quelli basati sul glucosio deidrogenasi nicotin adenin dinucleotide (GDH-NAD), glucosio ossidasi o i metodi del glucosio esochinasi.

Pazienti a dieta controllata di sodio

Questo medicinale contiene 34,5 mg di sodio per una dose massima di 4 flaconcini (8,625 mg di sodio per flaconcino), equivalente a 1,7% dell'assunzione massima giornaliera raccomandata dall'OMS che corrisponde a 2 g di sodio per un adulto.

Tracciabilità

Al fine di migliorare la tracciabilità dei medicinali biologici, il nome e il numero di lotto del medicinale somministrato devono essere chiaramente registrati.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione

Associazione con inibitori del TNF

Vi è esperienza limitata sull'uso di abatacept in associazione con inibitori del TNF (vedere paragrafo 5.1). Mentre l'uso di inibitori del TNF non influenzava la clearance di abatacept, in studi clinici controllati con placebo, i pazienti che ricevevano un trattamento concomitante con abatacept e gli inibitori del TNF presentavano più infezioni ed infezioni gravi rispetto ai pazienti trattati solo con inibitori del TNF. Pertanto, il trattamento concomitante di abatacept con un inibitore del TNF non è raccomandato.

Associazione con altri medicinali

Analisi farmacocinetiche sulla popolazione non hanno rilevato alcun effetto di metotrexato, FANS e corticosteroidi sulla clearance di abatacept (vedere paragrafo 5.2).

Non sono stati identificati problemi di sicurezza maggiori con l'uso di abatacept in associazione con sulfasalazina, idrossiclorochina, o leflunomide.

Associazione con altri medicinali che agiscono sul sistema immunitario e con le vaccinazioni.

La co-somministrazione di abatacept con agenti biologici immunosoppressori o immunomodulatori potrebbe potenziare gli effetti di abatacept sul sistema immunitario. Non ci sono evidenze sufficienti per valutare la sicurezza e l'efficacia di abatacept in associazione con anakinra e rituximab (vedere paragrafo 4.4).

Vaccinazioni
I vaccini vivi non devono essere somministrati contemporaneamente ad abatacept o entro tre mesi dalla sua interruzione. Non ci sono dati disponibili sulla trasmissione secondaria di infezione da soggetti che ricevono vaccini vivi a pazienti che ricevono abatacept. I medicinali che agiscono sul sistema immunitario, incluso abatacept, possono attenuare l'efficacia di alcune immunizzazioni (vedere paragrafi 4.4 e 4.6).

Studi esplorativi per valutare l'effetto di abatacept sulla risposta anticorpale alla vaccinazione in volontari sani nonché sulla risposta anticorpale alle vaccinazioni anti-influenze e anti-pneumococcica in pazienti con artrite reumatoide hanno suggerito che abatacept può attenuare l'efficacia della risposta immune ma non ha inibito significativamente la capacità di sviluppare una risposta immune clinicamente significativa o positiva.

Abatacept è stato valutato in uno studio in aperto in pazienti affetti da artrite reumatoide ai quali è stato somministrato il vaccino pneumococcico 23-valente. Dopo la vaccinazione anti-pneumococcica, 62 dei 112 pazienti trattati con abatacept sono stati in grado di sviluppare una risposta immune adeguata con un incremento di almeno 2 volte nei titoli anticorpali al vaccino pneumococcico polisaccaridico.

Abatacept è stato valutato anche in uno studio in aperto in pazienti affetti da artrite reumatoide ai quali è stato somministrato il vaccino trivalente per il virus dell'influenza stagionale. Dopo la vaccinazione anti-influenzale, 73 dei 119 pazienti in trattamento con abatacept privi di livelli di anticorpi protettivi al basale sono stati in grado di sviluppare una risposta immune adeguata con un incremento di almeno 4 volte nei titoli anticorpali al vaccino antinfluenzale trivalente.

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Gravidanza e donne in età fertile

Non ci sono dati sufficienti sull'uso di abatacept nelle donne in gravidanza. In studi pre-clinici sullo sviluppo embrio-fetale non sono stati osservati effetti indesiderati a dosi fino a 29 volte maggiori rispetto alla dose umana di 10 mg/kg in base all'AUC. In uno studio sui ratti sullo sviluppo pre- e post-natale, sono state osservate limitate modifiche della funzione immunitaria ad una dose 11 volte maggiore rispetto alla dose umana di 10 mg/kg in base all'AUC (vedere paragrafo 5.3).

ORENCIA non deve essere usato durante la gravidanza a meno che la condizione clinica della donna non richieda il trattamento con abatacept. Donne potenzialmente in età fertile devono usare un metodo contraccettivo efficace durante il trattamento e fino a 14 settimane dopo l'ultima dose di abatacept.

Abatacept può attraversare la placenta fino al siero di neonati nati da donne trattate con abatacept durante la gravidanza. Di conseguenza, tali neonati possono essere ad aumentato rischio di infezione. La sicurezza di somministrare vaccini vivi a neonati esposti ad abatacept *in utero* non è nota. La somministrazione di vaccini vivi a neonati esposti ad abatacept *in utero* non è raccomandata per le 14 settimane successive all'ultima esposizione della madre ad abatacept durante la gravidanza.

Allattamento

È stato dimostrato che abatacept è presente nel latte del ratto.

Non è noto se abatacept viene escreto nel latte umano.

Un rischio per i neonati/lattanti non può essere escluso.

L'allattamento con latte materno deve essere interrotto durante il trattamento con ORENCIA e fino a 14 settimane dopo l'ultima dose di abatacept.

Fertilità

Non sono stati condotti studi specifici sul potenziale effetto di abatacept sulla fertilità umana.

Nei ratti, abatacept non ha avuto effetti indesiderati sulla fertilità maschile o femminile (vedere paragrafo 5.3).

4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari

In base al meccanismo di azione, ci si aspetta che abatacept non abbia effetti, o abbia effetti trascurabili, sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari. Tuttavia, capogiro e acuità visiva ridotta sono state riportate come reazioni avverse comuni e non comuni rispettivamente in pazienti trattati con ORENCIA, pertanto se un paziente presenta tali sintomi, la guida di veicoli e l'uso di macchinari devono essere evitati.

4.8 Effetti indesiderati

Riassunto del profilo di sicurezza nell'artrite reumatoide

Abatacept è stato studiato in pazienti con artrite reumatoide attiva in studi clinici controllati con placebo (2.653 pazienti con abatacept, 1.485 con placebo).

Negli studi clinici controllati con placebo condotti con abatacept, sono state riportate reazioni avverse (ARs) nel 49,4% dei pazienti trattati con abatacept e nel 45,8% dei pazienti trattati con placebo. Le reazioni avverse riportate più frequentemente (≥ 5%) tra i pazienti trattati con abatacept sono state il mal di testa, la nausea e le infezioni delle vie respiratorie superiori (inclusa la sinusite). La percentuale di pazienti che ha interrotto il trattamento a causa di ARs è stata del 3,0% per i pazienti trattati con abatacept e del 2,0% per i pazienti trattati con placebo.

Riassunto del profilo di sicurezza nell'artrite psoriasica

Abatacept è stato studiato in pazienti con artrite psoriasica attiva in due studi clinici controllati con placebo (341 pazienti con abatacept, 253 pazienti con placebo) (vedere paragrafo 5.1). Durante il periodo di 24 settimane controllato con placebo nello studio più ampio PsA-II, la percentuale di pazienti con reazioni avverse è stata simile nei gruppi di trattamento con abatacept e placebo (rispettivamente 15,5% e 11,4%). Durante il periodo di 24 settimane controllato con placebo, nessuna reazione avversa si è verificata con una frequenza ≥ 2% in entrambi i gruppi di trattamento. Il profilo di sicurezza complessivo è stato confrontabile tra gli studi PsA-I e PsA-II e coerente con il profilo di sicurezza nell'artrite reumatoide (Tabella 2).

Tabella delle reazioni avverse

Nella tabella 2 sono elencate le reazioni avverse osservate in studi clinici e nell'esperienza successiva alla commercializzazione, presentate secondo la classificazione per sistemi e organi e per frequenza, utilizzando le seguenti categorie: molto comune (≥ 1/10); comune (≥ 1/100, < 1/10); non comune (≥ 1/1.000, < 1/100); raro (≥ 1/10.000, < 1/1.000); molto raro (< 1/10.000). All'interno di ciascuna classe di frequenza, gli effetti indesiderati sono riportati in ordine decrescente di gravità.

Tabella 2: Reazioni avverse

Infezioni ed infestazioni	Molto Comune	Infezione delle alte vie respiratorie (incluse tracheite, nasofaringite e sinusite)
	Comune	Infezione delle basse vie respiratorie (inclusa bronchite), infezione del tratto urinario, infezioni erpetiche (inclusi *herpes simplex*, herpes orale ed *herpes zoster*), polmonite, influenza
	Non comune	Infezione dentaria, onicomicosi, sepsi, infezioni muscoloscheletriche, ascesso cutaneo, pielonefrite, rinite, infezione auricolare
	Raro	Tubercolosi, batteriemia, infezione gastrointestinale, malattia infiammatoria pelvica
Tumori benigni, maligni e non specificati (cisti e polipi compresi)	Non comune	Carcinoma basocellulare, papilloma cutaneo
	Raro	Linfoma, neoplasia polmonare maligna, carcinoma a cellule squamose
Patologie del sistema emolinfopoietico	Non comune	Trombocitopenia, leucopenia
Disturbi del sistema immunitario	Non comune	Ipersensibilità
Disturbi psichiatrici	Non comune	Depressione, ansia, alterazioni del sonno (inclusa insonnia)
Patologie del sistema nervoso	Comune	Mal di testa, capogiro
	Non comune	Emicrania, parestesia
Patologie dell'occhio	Non comune	Congiuntivite, occhio secco, acuità visiva ridotta
Patologie dell'orecchio e del labirinto	Non comune	Vertigini
Patologie cardiache	Non comune	Palpitazioni, tachicardia, bradicardia
Patologie vascolari	Comune	Ipertensione, aumento della pressione arteriosa
	Non comune	Ipotensione, vampata di calore, rossore, vasculite, diminuzione della pressione arteriosa

Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche	Comune	Tosse
	Non comune	Broncopneumopatia cronica ostruttiva esacerbata, broncospasmo, affanno, dispnea, laringospasmo
Patologie gastrointestinali	Comune	Dolore addominale, diarrea, nausea, dispepsia, ulcera della bocca, stomatite aftosa, vomito
	Non comune	Gastrite
Patologie epatobiliari	Comune	Alterazione dei test di funzionalità epatica (incluso aumento delle transaminasi)
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	Comune	Eruzione cutanea (inclusa dermatite)
	Non comune	Tendenza all'ecchimosi aumentata, cute secca, alopecia, prurito, orticaria, psoriasi, acne, eritema, iperidrosi
Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo	Non comune	Artralgia, dolore alle estremità
Patologie dell'apparato riproduttivo e della mammella	Non comune	Amenorrea, menorragia
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione	Comune	Affaticamento, astenia
	Non comune	Malattia simil-influenzale, aumento di peso

Descrizione di reazioni avverse selezionate

Infezioni
Negli studi clinici con abatacept controllati con placebo, le infezioni almeno possibilmente correlate al trattamento sono state riportate nel 22,7% dei pazienti trattati con abatacept e nel 20,5% dei pazienti trattati con placebo.

Infezioni gravi almeno possibilmente correlate al trattamento sono state riportate rispettivamente nell'1,5% dei pazienti trattati con abatacept e nell'1,1% dei pazienti trattati con placebo. Il tipo di infezioni gravi è stato simile tra i gruppi di trattamento con abatacept e con placebo (vedere paragrafo 4.4).

I tassi di incidenza (95% CI) per le infezioni gravi sono stati 3,0 (2,3, 3,8) per 100 pazienti-anno per i pazienti trattati con abatacept e 2,3 (1,5, 3,3) per 100 pazienti-anno per i pazienti trattati con placebo negli studi clinici in doppio cieco.

Nel periodo cumulativo negli studi clinici in 7.044 pazienti trattati con abatacept in 20.510 pazienti-anno, il tasso di incidenza di infezioni gravi è stato di 2,4 per 100 pazienti-anno ed il tasso di incidenza è rimasto stabile su base annua.

Neoplasie
Negli studi clinici controllati con placebo, le neoplasie sono state riportate nell'1,2% (31/2.653) dei pazienti trattati con abatacept, e nello 0,9% (14/1.485) dei pazienti trattati con placebo. I tassi di incidenza per le neoplasie erano 1,3 (0,9, 1,9) per 100 pazienti-anno per i pazienti trattati con abatacept e 1,1 (0,6, 1,9) per 100 pazienti-anno per i pazienti trattati con placebo.

Nel periodo cumulativo, 7.044 pazienti trattati con abatacept in 21.011 pazienti-anno (dei quali oltre 1.000 sono stati trattati con abatacept per più di 5 anni), il tasso di incidenza di neoplasia è stato di 1,2 (1.1, 1.4) per 100 pazienti-anno ed i tassi di incidenza sono rimasti stabili su base annua.

Il tumore riportato più frequentemente negli studi clinici controllati con placebo è stato il tumore cutaneo non-melanoma; 0,6 (0,3, 1,0) per 100 pazienti-anno per i pazienti trattati con abatacept e 0,4 (0,1, 0,9) per 100 pazienti-anno per i pazienti trattati con placebo e 0,5 (0,4, 0,6) per 100 pazienti-anno nel periodo cumulativo.

Il tumore d'organo riportato più frequentemente negli studi clinici controllati con placebo è stato il tumore del polmone 0,17 (0,05, 0,43) per 100 pazienti-anno per i pazienti trattati con abatacept, 0 per i pazienti trattati con placebo e 0,12 (0,08, 0,17) per 100 pazienti-anno nel periodo cumulativo. Il tumore ematologico più comune è stato il linfoma 0,04 (0, 0,24) per 100 pazienti-anno per i pazienti trattati con abatacept, 0 per i pazienti trattati con placebo e 0,06 (0,03, 0,1) per 100 pazienti-anno nel periodo cumulativo.

Reazioni correlate all'infusione
Eventi avversi acuti correlati all'infusione (eventi avversi che si verificano entro 1 ora dall'inizio dell'infusione) in sette studi endovenosi aggregati (per gli studi II, III, IV e V vedere paragrafo 5.1) sono stati più comuni nei pazienti trattati con abatacept rispetto a quelli trattati con placebo (5,2% per abatacept, 3,7% per placebo). L'evento avverso riportato più frequentemente con abatacept (1-2%) è stato capogiro.

Eventi acuti correlati all'infusione che erano riportati in una percentuale > 0,1% e ≤ 1% dei pazienti trattati con abatacept includevano sintomi cardiopolmonari quali ipotensione, diminuzione della pressione del sangue, tachicardia, broncospasmo e dispnea; altri sintomi includevano mialgia, nausea, eritema, rossore, orticaria, ipersensibilità, prurito, tensione della gola, fastidio al torace, brividi, stravaso in sede di infusione, dolore in sede di infusione, tumefazione in sede di infusione, reazione da infusione e rash. La maggior parte di queste reazioni erano da lievi a moderate.

L'incidenza di anafilassi è rimasta rara durante l'esperienza in doppio cieco e il periodo cumulativo. Ipersensibilità è stata riportata non comunemente. Altre reazioni potenzialmente associate con ipersensibilità al medicinale, quali ipotensione, orticaria, e dispnea rilevate entro 24 ore dall'infusione di ORENCIA, sono state non comuni.

L'interruzione del trattamento a causa di una reazione acuta correlata all'infusione è stata rilevata nello 0,3% dei pazienti che ricevevano abatacept e nello 0,1% dei pazienti trattati con placebo.

Reazioni avverse in pazienti con broncopneumopatia cronica ostruttiva (BPCO)
Nello studio IV vi erano 37 pazienti con BPCO trattati con abatacept per via endovenosa e 17 trattati con placebo. I pazienti con BPCO trattati con abatacept hanno sviluppato reazioni avverse più frequentemente di quelli trattatti con placebo (51,4% vs. 47,1%, rispettivamente). Alterazioni respiratorie sono state riportate più frequentemente in pazienti trattati con abatacept che in pazienti trattati con placebo (10,8% vs 5,9%, rispettivamente); queste includevano riacutizzazione di BPCO e dispnea. Una percentuale maggiore di pazienti con BPCO trattati con abatacept rispetto ai pazienti trattati con placebo, ha sviluppato una reazione avversa grave (5,4% vs 0%), incluso riacutizzazione di BPCO (1 paziente su 37 [2,7%]) e bronchite (1 paziente su 37 [2,7%]).

Processi autoimmuni
La terapia con abatacept non ha portato ad un aumento della formazione di autoanticorpi, per esempio anticorpi antinucleo e anticorpi anti-dsDNA, rispetto al placebo.

Il tasso di incidenza delle patologie autoimmuni nei pazienti trattati con abatacept durante il periodo in doppio cieco è stato 8,8 (7,6, 10,1) per 100 persone-anno di esposizione e per i pazienti trattati con placebo è stato 9,6 (7,9, 11,5) per 100 persone-anno di esposizione. Il tasso di incidenza nei pazienti trattati con abatacept è stato 3,8 per 100 persone-anno nel periodo cumulativo. Le patologie di tipo autoimmune riportate più frequentemente oltre all'indicazione in studio durante il periodo cumulativo sono state psoriasi, nodulo reumatoide, e sindrome di Sjogren.

Immunogenicità
Gli anticorpi diretti contro la molecola di abatacept sono stati valutati attraverso analisi ELISA in 3.985 pazienti con artrite reumatoide trattati fino a 8 anni con abatacept. Centoottantasette dei 3.877 pazienti (4,8%) hanno sviluppato anticorpi anti-abatacept durante il trattamento. Dei pazienti valutati per la presenza di anticorpi anti-abatacept dopo l'interruzione di abatacept (> 42 giorni dopo l'ultima somministrazione), 103 su 1.888 (5,5%) erano sieropositivi.

Campioni con confermata attività di legame al CTLA-4 sono stati valutati per la presenza di anticorpi neutralizzanti. Ventidue dei 48 pazienti valutabili hanno mostrato una significativa attività neutralizzante. La potenziale rilevanza clinica della formazione di anticorpi neutralizzanti non è nota.

Complessivamente non c'era alcuna apparente correlazione tra lo sviluppo di anticorpi e la risposta clinica o gli eventi avversi. Comunque, il numero dei pazienti che ha sviluppato anticorpi era troppo limitato per poter fare una valutazione definitiva. Poiché le analisi di immunogenicità sono prodotto-specifiche, un confronto dei livelli anticorpali con quelli di altri prodotti non è appropriato.

Informazioni sulla sicurezza relative alla classe farmacologica
Abatacept è il primo modulatore selettivo della co-stimolazione. Informazioni sulla sicurezza relativa in uno studio clinico verso infliximab sono state riassunte nel paragrafo 5.1.

Popolazione pediatrica

Abatacept è stato studiato nei pazienti con pJIA in due studi clinici (studio pJIA SC e studio pJIA IV). Lo studio pJIA SC ha incluso 46 pazienti nella coorte dai 2 ai 5 anni di età e 173 pazienti nella coorte dai 6 ai 17 anni di età. Lo studio pJIA IV ha incluso 190 pazienti nella coorte dai 6 ai 17 anni di età. Durante i primi 4 mesi del periodo in aperto, il profilo di sicurezza complessivo in questi 409 pazienti con pJIA è stato simile a quello osservato nella popolazione AR con le seguenti eccezioni nei pazienti con pJIA:

- Reazioni avverse comuni: piressia
- Reazioni avverse non comuni: ematuria, otite (media ed esterna).

Descrizione di reazioni avverse selezionate

Infezioni
Gli eventi avversi più comunemente riportati nei pazienti con pJIA sono state le infezioni. Le tipologie di infezione erano in linea con quelle comunemente osservate nella popolazione pediatrica ambulatoriale. Durante i primi 4 mesi di terapia con abatacept per via endovenosa e per via sottocutanea in 409 pazienti con pJIA, le reazioni avverse più comuni sono state nasofaringite (3,7% dei pazienti) e infezione delle vie respiratorie superiori (2,9% dei pazienti). Durante i primi 4 mesi di terapia con abatacept sono state riportate due infezioni gravi (varicella e sepsi).

Reazioni correlate all'infusione
Dei 190 pazienti affetti da pJIA, trattati con ORENCIA per via endovenosa, un paziente (0,5%) ha interrotto la terapia per reazioni da infusione non consecutive, consistenti in broncospasmo ed orticaria. Durante i Periodi A, B e C si sono verificate reazioni da infusione acute con una frequenza del 4%, 2% e 4%, rispettivamente, che sono state simili alle tipologie di reazioni riportate negli adulti.

Immunogenicità
Nei pazienti affetti da pJIA, gli anticorpi diretti contro la molecola intera di abatacept o contro la porzione CTLA-4 di abatacept sono stati valutati tramite ELISA dopo ripetuti trattamenti con ORENCIA per via endovenosa. Mentre i pazienti erano in trattamento con abatacept, il tasso di sieropositività è stato dello 0,5% (1/189) durante il Periodo A; del 13% (7/54) nel Periodo B e del 12,8% (19/148) nel Periodo C. Per i pazienti del Periodo B, che erano stati randomizzati a placebo (quindi usciti dal trattamento per un periodo fino a 6 mesi) il tasso di sieropositività è stato del 40,7% (22/54). Gli anticorpi anti-abatacept erano generalmente transitori e a basso titolo. L'assenza di metotrexato (MTX) come trattamento concomitante non è sembrata associata ad un tasso maggiore di sieropositività nei pazienti del Periodo B che hanno ricevuto placebo. La presenza di anticorpi non è stata associata a reazioni avverse o a reazioni da infusione o variazioni dell'efficacia o delle concentrazioni sieriche di abatacept. Dei 54 pazienti che hanno interrotto la terapia con ORENCIA per 6 mesi durante il periodo in doppio cieco, nessuno, alla ripresa della terapia con ORENCIA, ha avuto una reazione da infusione.

Periodo di estensione a lungo termine
Durante il periodo di estensione degli studi pJIA (20 mesi nello studio pJIA SC e 5 anni nello studio pJIA IV), il profilo di sicurezza nei pazienti pJIA dai 6 ai 17 anni di età è stato simile a quello osservato nei pazienti adulti. Durante il periodo di estensione dello studio pJIA IV in un paziente è stata fatta una diagnosi di sclerosi multipla. Durante il periodo di estensione di 20 mesi dello studio pJIA SC, è stata segnalata una reazione avversa grave rappresentata da un'infezione (ascesso di un arto) nella coorte dai 2 ai 5 anni di età.

I dati di sicurezza a lungo termine nella coorte dai 2 ai 5 anni di età con pJIA erano limitati, ma l'evidenza esistente non ha rilevato nessun nuovo problema di sicurezza in questa popolazione pediatrica più giovane. Durante il periodo cumulativo di 24 mesi dello studio pJIA SC (periodo a breve termine di 4 mesi più periodo di estensione di 20 mesi), è stata riportata una frequenza più elevata di infezioni nella coorte dai 2 ai 5 anni di età (87,0%) rispetto a quella riportata nella coorte dai 6 ai 17 anni di età (68,2%). Ciò era dovuto principalmente a infezioni non gravi del tratto respiratorio superiore nella coorte dai 2 ai 5 anni di età.

Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'allegato V.

4.9 Sovradosaggio

Dosi fino a 50 mg/kg sono state somministrate senza effetti tossici apparenti. Nel caso di sovradosaggio, è raccomandato che il paziente sia monitorato per segni o sintomi di reazioni avverse e che venga istituito il trattamento sintomatico appropriato.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: Immunosoppressori, immunosoppressori selettivi, codice ATC: L04AA24

Abatacept è una proteina di fusione costituita dal dominio extracellulare dell'antigene 4 associato al linfocita T citotossico umano (CTLA-4) legato alla porzione Fc modificata della immunoglobulina G1 umana (IgG1). Abatacept è prodotto attraverso la tecnologia del DNA ricombinante in cellule ovariche di criceto cinese.

Meccanismo d'azione

Abatacept modula selettivamente un segnale chiave di co-stimolazione necessario per la piena attivazione dei linfociti T che esprimono il CD28. La piena attivazione dei linfociti T richiede due segnali che vengono forniti dalle cellule presentanti l'antigene: il riconoscimento di un antigene specifico da parte di un recettore T cellulare (segnale 1) e un secondo segnale di co-stimolazione. Una delle maggiori vie di co-stimolazione coinvolge il legame delle molecole CD80 e CD86 sulla superficie delle cellule presentanti l'antigene al recettore CD28 sui linfociti T (segnale 2). Abatacept inibisce selettivamente questa via di co-stimolazione attraverso il legame specifico al CD80 ed al CD86. Studi indicano che le risposte dei linfociti T *naive* sono maggiormente influenzate da abatacept rispetto alle risposte dei linfociti T della memoria.

Studi *in vitro* e in modelli animali dimostrano che abatacept modula le risposte anticorpali linfocita T dipendenti e l'infiammazione. *In vitro*, abatacept attenua l'attivazione del linfocita T umano come misurato dalla diminuzione della proliferazione e dalla produzione di citochine. Abatacept riduce il TNFα antigene specifico, l'interferone-γ e la produzione di interleuchina-2 da parte dei linfociti T.

Effetti farmacodinamici

Riduzioni dose dipendenti sono state osservate con abatacept per i livelli sierici del recettore solubile dell'interleuchina-2, un marker dell'attivazione del linfocita T; per l'interleuchina-6 sierica, un prodotto dei macrofagi sinoviali attivati e dei sinoviociti fibroblasto-simili nell'artrite reumatoide; per il fattore reumatoide, un autoanticorpo prodotto dalle plasmacellule; e per la proteina C reattiva, un reagente di fase acuta dell'infiammazione. Inoltre, i livelli sierici della metalloproteinasi-3 della matrice, che determina distruzione cartilaginea e rimodellamento tissutale, erano diminuiti. Sono state anche osservate riduzioni del TNFα nel siero.

Efficacia e sicurezza cliniche nell'artrite reumatoide dell'adulto

L'efficacia e la sicurezza di abatacept per via endovenosa sono state valutate in studi clinici randomizzati, in doppio-cieco, controllati con placebo in pazienti adulti con artrite reumatoide attiva diagnosticata secondo i criteri dell'American College of Rheumathology (ACR). Gli studi I, II, III, V e VI prevedevano pazienti con almeno 12 articolazioni dolorabili e 10 articolazioni tumefatte alla randomizzazione. Lo studio IV non ha richiesto nessun numero specifico di articolazioni dolorabili o tumefatte.

Negli studi I, II e V l'efficacia e la sicurezza di abatacept confrontato con placebo sono state valutate in pazienti con una risposta inadeguata al metotrexato e che continuavano la loro dose stabile di metotrexato. Inoltre, nello studio V l'efficacia e la sicurezza di abatacept o infliximab sono state valutate rispetto al placebo. Nello studio III l'efficacia e la sicurezza di abatacept sono state valutate in pazienti con una risposta inadeguata agli inibitori del TNF, e che interrompevano l'inibitore del TNF prima della randomizzazione; altri DMARDs erano permessi. Nello studio IV è stata valutata principalmente la sicurezza di abatacept in pazienti con artrite reumatoide attiva che avevano bisogno di ulteriori trattamenti nonostante fossero in terapia con un DMARDs biologico e/o non biologico; tutti i DMARDs utilizzati all'arruolamento sono stati continuati. Nello studio VI, l'efficacia e la sicurezza di abatacept sono state valutate in pazienti mai trattati con metotrexato, con positività del Fattore Reumatoide (RF) e/o degli anti-Peptide Citrullinato Ciclico 2 (Anti-CCP2) e artrite reumatoide precoce erosiva (≤ 2 anni di durata di malattia) che sono stati randomizzati a ricevere abatacept più metotrexato o metotrexato più placebo. Lo studio SC-II ha valutato l'efficacia e la sicurezza rispettivamente di abatacept e adalimumab, entrambi somministrati per via sottocutanea senza una dose di carico endovenosa e con MTX come terapia di fondo, in pazienti con AR attiva da moderata a grave e risposta insufficiente alla precedente terapia con MTX. Nello studio SC-III, abatacept per via sottocutanea è stato valutato in associazione con metotrexato (MTX), o come abatacept in monoterapia. È stato confrontato con MTX in monoterapia nell'induzione della remissione, in seguito a 12 mesi di trattamento, e nel possibile mantenimento della remissione in assenza di farmaco, a seguito della sua completa interruzione, in pazienti adulti mai trattati con MTX con artrite reumatoide precoce molto attiva (DAS28-PCR medio di 5,4; durata media dei sintomi inferiore a 6,7 mesi) con

fattori prognostici negativi di malattia rapidamente progressiva (per esempio, anticorpi anti-proteina citrullinata [ACPA+], misurati mediante saggio anti-CCP2, e/o RF+, erosioni articolari al basale).

Nello studio I i pazienti sono stati randomizzati a ricevere abatacept 2 o 10 mg/kg o placebo per 12 mesi. Negli studi II, III, IV e VI i pazienti sono stati randomizzati a ricevere una dose fissa approssimativamente di 10 mg/kg di abatacept o placebo per 12 mesi (studi II, IV e VI) o per 6 mesi (studio III). La dose di abatacept era di 500 mg nei pazienti con peso corporeo inferiore a 60 kg, 750 mg per pazienti con un peso corporeo compreso tra 60 e 100 kg, e 1.000 mg per pazienti con un peso corporeo superiore a 100 kg. Nello studio V i pazienti erano randomizzati per ricevere questa stessa dose fissa di abatacept oppure infliximab 3 mg/kg oppure placebo per 6 mesi. Lo studio V è proseguito per altri 6 mesi soltanto con i gruppi in terapia con abatacept e infliximab.

Negli studi I, II, III, IV, V, VI, SC-II e SC-III sono stati valutati rispettivamente 339, 638, 389, 1441, 431, 509, 646 e 351 pazienti adulti.

Risposta clinica

Risposta ACR
La percentuale di pazienti trattati con abatacept che ha ottenuto risposte ACR 20, 50 e 70 nello studio II (pazienti con una risposta inadeguata al metotrexato), nello studio III (pazienti con una risposta inadeguata ad inibitori del TNF) e nello studio VI (pazienti mai trattati con metotrexato) è riportata nella Tabella 3.

Negli studi II e III in pazienti trattati con abatacept è stato osservato un miglioramento statisticamente significativo della risposta ACR 20 rispetto al placebo dopo la somministrazione della prima dose (giorno 15), e questo miglioramento è rimasto significativo per la durata degli studi. Nello studio VI, a 29 giorni è stato osservato un significativo miglioramento della risposta ACR 20 nei pazienti trattati con abatacept più metotrexato rispetto ai pazienti trattati con metotrexato più placebo, miglioramento sostenuto per tutta la durata dello studio. Nello studio II, il 43% dei pazienti che non ha ottenuto una risposta ACR 20 a 6 mesi ha sviluppato una risposta ACR 20 a 12 mesi.

Tabella 3: Risposte cliniche negli studi controllati

	Percentuale di pazienti					
	Pazienti mai trattati con MTX		**Risposta insufficiente a MTX**		**Risposta insufficiente ad inibitore del TNF**	
	Studio VI		**Studio II**		**Studio III**	
Risposta	Abatacept[a] +MTX n = 256	Placebo +MTX n = 253	Abatacept[a] +MTX n = 424	Placebo +MTX n = 214	Abatacept[a] +DMARDs[b] n = 256	Placebo +DMARDs[b] n = 133
ACR 20						
Giorno 15	24%	18%	23%*	14%	18%**	5%
Mese 3	64%††	53%	62%***	37%	46%***	18%
Mese 6	75%†	62%	68%***	40%	50%***	20%
Mese 12	76%‡	62%	73%***	40%	NA[d]	NA[d]
ACR 50						
Mese 3	40%‡	23%	32%***	8%	18%**	6%
Mese 6	53%‡	38%	40%***	17%	20%***	4%
Mese 12	57%‡	42%	48%***	18%	NA[d]	NA[d]

	Percentuale di pazienti					
	Pazienti mai trattati con MTX		**Risposta insufficiente a MTX**		**Risposta insufficiente ad inibitore del TNF**	
	Studio VI		**Studio II**		**Studio III**	
Risposta	Abatacept[a] +MTX n = 256	Placebo +MTX n = 253	Abatacept[a] +MTX n = 424	Placebo +MTX n = 214	Abatacept[a] +DMARDs[b] n = 256	Placebo +DMARDs[b] n = 133
ACR 70						
Mese 3	19%†	10%	13%***	3%	6%††	1%
Mese 6	32%†	20%	20%***	7%	10%**	2%
Mese 12	43%‡	27%	29%***	6%	NA[d]	NA[d]
Risposta Clinica Maggiore[c]	27%‡	12%	14%***	2%	NA[d]	NA[d]
Remissione[e] DAS28-CRP						
Mese 6	28%‡	15%	NA	NA	NA	NA
Mese 12	41%‡	23%	NA	NA	NA	NA

* p < 0,05, abatacept vs placebo.
** p < 0,01, abatacept vs placebo.
*** p < 0,001, abatacept vs placebo.
† p < 0,01, abatacept più MTX vs MTX più placebo
‡ p < 0,001, abatacept più MTX vs MTX più placebo
†† p < 0,05, abatacept più MTX vs MTX più placebo
[a] Dose fissa approssimativamente 10 mg/kg (vedere paragrafo 4.2).
[b] DMARDs concomitanti includevano uno o più dei seguenti : metotrexato, clorochina/idrossiclorochina, sulfasalazina, leflunomide, azatioprina, sali d'oro e anakinra.
[c] Si definisce risposta clinica maggiore il raggiungimento di una risposta ACR 70 per un periodo continuativo di 6 mesi.
[d] Dopo 6 mesi, ai pazienti veniva data l'opportunità di entrare nella fase in aperto dello studio.
[e] La remissione DAS28-PCR è definita come punteggio DAS28-PCR < 2,6

Nelle fasi di estensione in aperto degli studi I, II, III e VI sono state osservate risposte ACR 20, 50, e 70 durature e sostenute durante 7 anni, 5 anni, 5 anni e 2 anni di trattamento con abatacept, rispettivamente. Nello studio I, le risposte ACR sono state valutate a 7 anni in 43 pazienti con il 72% di risposte ACR 20, il 58% di risposte ACR 50 ed il 44% di risposte ACR 70. Nello studio II, le risposte ACR sono state valutate a 5 anni in 270 pazienti con l'84% di risposte ACR 20, il 61% di risposte ACR 50 ed il 40% di risposte ACR 70. Nello studio III, le risposte ACR sono state valutate a 5 anni in 91 pazienti con il 74% di risposte ACR 20, il 51% di risposte ACR 50 ed il 23% di risposte ACR 70. Nello studio VI, le risposte ACR sono state valutate a 2 anni in 232 pazienti con l'85% di risposte ACR 20, il 74% di risposte ACR 50 ed il 54% di risposte ACR 70.

Miglioramenti maggiori sono stati osservati con abatacept rispetto al placebo in altre misurazioni di attività di malattia dell'artrite reumatoide non incluse nei criteri di risposta ACR, come per esempio la rigidità mattutina.

Risposta DAS28
L'attività di malattia è stata anche valutata usando il *Disease Activity Score* 28. Negli studi II, III, V e VI vi è stato un significativo miglioramento del DAS rispetto al placebo o al farmaco di riferimento.

Nello studio VI, che includeva soltanto adulti, una percentuale significativamente superiore di pazienti ha raggiunto la remissione DAS28 (PCR) (punteggio < 2,6) nel gruppo abatacept più metotrexato (41%) rispetto al gruppo metotrexato più placebo (23%) al primo anno. Nel gruppo abatacept la risposta a 1 anno è stata mantenuta a 2 anni.

Nel sotto-studio dello studio VI, i pazienti che avevano raggiunto la remissione (DAS 28 VES < 2,6) a 2 anni e dopo almeno un anno di trattamento con abatacept nello studio VI erano idonei ad entrare in un sotto-studio. Nel sottostudio 108 soggetti sono stati randomizzati 1:1 in doppio cieco in modo da ricevere abatacept a dosi di circa 10 mg/kg (ABA 10) o 5 mg/kg (ABA 5). Dopo un anno di trattamento, il mantenimento della remissione era valutato in base alla ricaduta della malattia. Il tempo alla ricaduta della malattia e la percentuale di pazienti con ricaduta osservati tra i due gruppi sono simili.

Studio V: abatacept o infliximab versus placebo
E'stato condotto uno studio randomizzato in doppio cieco per valutare la sicurezza e l'efficacia di abatacept o infliximab versus placebo in pazienti con risposta inadeguata al metotrexato (studio V). L'obiettivo primario era la variazione media dell'attività di malattia nei pazienti trattati con abatacept rispetto a quelli trattati con placebo a 6 mesi, con una successiva valutazione in doppio cieco della sicurezza e dell'efficacia di abatacept e infliximab a 12 mesi. Un miglioramento maggiore ($p < 0,001$) nel DAS28 è stato osservato con abatacept e con infliximab rispetto al placebo a sei mesi nella parte controllata con placebo dello studio clinico; i risultati tra il gruppo in trattamento con abatacept e il gruppo in trattamento con infliximab erano simili. Le risposte ACR nello studio V erano coerenti con il punteggio del DAS28. Un ulteriore miglioramento è stato osservato con abatacept a 12 mesi. A 6 mesi, l'incidenza di eventi avversi da infezioni è stata del 48,1% (75), del 52,1% (86) e del 51,8% (57) e l'incidenza di eventi avversi gravi da infezioni è stata dell' 1,3% (2), del 4,2% (7) e del 2,7% (3) per abatacept, infliximab e gruppo placebo, rispettivamente. A 12 mesi, l'incidenza di eventi avversi da infezioni è stata del 59,6% (93) e del 68,5% (113), mentre l'incidenza di eventi avversi gravi da infezioni è stata dell' 1,9% (3) e dell' 8,5% (14) per i gruppi abatacept ed infliximab, rispettivamente. Il periodo in aperto dello studio ha consentito di valutare la capacità di abatacept di mantenere l'efficacia nei soggetti randomizzati originariamente ad abatacept e la risposta in quei soggetti che sono passati ad abatacept dopo terapia con infliximab. La riduzione media del punteggio DAS28 al giorno 365 rispetto al basale (-3,06) è stata mantenuta fino al giorno 729 (-3,34) nei pazienti che hanno continuato con abatacept. Nei pazienti che hanno ricevuto inizialmente infliximab e poi sono passati ad abatacept, la riduzione media del punteggio DAS28 rispetto al basale è stata di 3,29 al giorno 729 e di 2,48 al giorno 365.

Studio SC-II:abatacept versus adalimumab
E' stato condotto uno studio randomizzato, in singolo cieco (lo sperimentatore), di non inferiorità per valutare la sicurezza e l'efficacia di abatacept somministrato per via sottocutanea (SC) una volta a settimana senza una dose di carico endovenosa (EV) di abatacept versus adalimumab somministrato a settimane alterne per via sottocutanea, entrambi con MTX come terapia di fondo, in pazienti con risposta insufficiente a MTX (studio SC-II). L'endpoint primario ha dimostrato la non inferiorità (margine predefinito del 12%) della risposta ACR 20 dopo 12 mesi di trattamento, 64,8% (206/318) per il gruppo abatacept SC e 63,4% (208/328) per il gruppo adalimumab SC; la differenza di trattamento è stata dell'1,8% [intervallo di confidenza (IC) al 95%: -5,6, 9,2], con risposte analoghe nell'arco del periodo di 24 mesi. I valori di ACR 20 a 24 mesi sono stati rispettivamente del 59,7% (190/318) per il gruppo abatacept SC e del 60,1% (197/328) per il gruppo adalimumab SC. I rispettivi valori di ACR 50 e ACR 70 sono stati coerenti a 12 mesi e a 24 mesi e simili per abatacept e adalimumab. Le variazioni medie aggiustate (errore standard; ES) rispetto al basale del DAS28-PCR sono state di -2,35 (ES 0,08) [IC 95%: -2,51, -2,19] e -2,33 (ES 0,08) [IC 95%: -2,50, -2,17] rispettivamente nel gruppo abatacept SC e nel gruppo adalimumab a 24 mesi, con variazioni simili nel corso del tempo. A 24 mesi, hanno raggiunto un DAS 28 < 2,6 il 50,6% (127/251) [IC 95%: 44,4, 56,8] dei pazienti nel gruppo abatacept e il 53,3% (130/244) [IC 95%: 47,0, 59,5] dei pazienti nel gruppo adalimumab. Anche il miglioramento rispetto al basale in termini di HAQ-DI a 24 mesi e nel corso del tempo è stato simile tra abatacept SC e adalimumab SC.

Le valutazioni di sicurezza e del danno strutturale sono state condotte a uno e a due anni. Il profilo di sicurezza complessivo rispetto alle reazioni avverse è stato simile nei due gruppi durante il periodo di 24 mesi. Dopo 24 mesi, sono state riportate reazioni avverse nel 41,5% (132/318) e nel 50% (164/328) dei pazienti trattati con abatacept e adalimumab. Sono state riportate reazioni avverse serie nel 3,5% (11/318) e nel 6,1% (20/328) rispettivamente. A 24 mesi, il 20,8% (66/318) dei pazienti in

trattamento con abatacept e il 25,3% (83/328) in trattamento con adalimumab hanno interrotto il trattamento.

Nello studio SC-II, le infezioni serie sono state riportate nel 3,8% (12/318) dei pazienti trattati con abatacept SC una volta a settimana, nessuna delle quali ha portato ad interruzione del trattamento e nel 5,8% (19/328) dei pazienti trattati con adalimumab SC a settimane alterne, con 9 interruzioni nel periodo di 24 mesi.

La frequenza delle reazioni locali nel sito di iniezione è stata del 3,8% (12/318) e del 9,1% (30/328) a 12 mesi (p = 0,006) e del 4,1% (13/318) e del 10,4% (34/328) a 24 mesi, rispettivamente per abatacept SC e adalimumab SC. Durante il periodo di 2 anni dello studio, rispettivamente il 3,8% (12/318) e l'1,5% (5/328) dei pazienti trattati con abatacept SC e adalimumab SC ha riportato disordini autoimmuni di severità da lieve a moderata (per esempio, psoriasi, fenomeno di Raynaud, eritema nodoso).

Studio SC-III: Induzione della remissione in pazienti AR mai trattati con metotrexato
Uno studio randomizzato e in doppio cieco ha valutato abatacept SC in associazione con metotrexato (abatacept + MTX), abatacept SC in monoterapia o metotrexato in monoterapia (gruppo MTX) nell'induzione della remissione in seguito a 12 mesi di trattamento, e nel mantenimento della remissione in assenza di farmaco a seguito della sua completa interruzione in pazienti adulti, mai trattati con MTX, con artrite reumatoide precoce e molto attiva con fattori prognostici negativi. Nella maggior parte dei pazienti, la completa interruzione del farmaco ha portato alla perdita della remissione (ritorno all'attività di malattia) in tutti e tre i bracci di trattamento (abatacept con metotrexato, abatacept o metotrexato da soli) (Tabella 4).

Tabella 4: Tassi di remissione alla fine delle fasi di trattamento con il farmaco e di interruzione del farmaco nello studio SC-III

Numero dei pazienti	**Abatacept SC+ MTX n = 119**	**MTX n = 116**	**Abatacept SC n = 116**
Proporzione di pazienti randomizzati con induzione della remissione dopo 12 mesi di terapia			
Remissione DAS28 [a]	60,9%	45,2%	42,5%
Odds Ratio (IC 95%) vs MTX	2,01 (1,18, 3,43)	N/A	0,92 (0,55, 1,57)
Valore P	0,010	N/A	N/A
Remissione Clinica SDAI[b]	42,0%	25,0%	29,3%
Differenza (IC 95%) vs MTX	17,02 (4,30, 29,73)	N/A	4,31 (-7,98, 16,61)
Remissione Clinica Booleana	37,0%	22,4%	26,7%
Differenza (IC 95%) vs MTX	14,56 (2,19, 26,94)	N/A	4,31 (-7,62, 16,24)
Proporzione di pazienti randomizzati in remissione a 12 mesi e a 18 mesi (6 mesi di completa interruzione del farmaco)			
Remissione DAS28 [a]	14,8%	7,8%	12,4%
Odds Ratio (IC 95%) vs MTX	2,51 (1,02, 6,18)	N/A	2,04 (0,81, 5,14)
Valore P	0,045	N/A	N/A

[a] Remissione definita in base al DAS28 (DAS28-CRP < 2,6)
[b] Criterio SDAI (SDAI ≤ 3,3)

Nello studio SC-III i profili di sicurezza dei tre gruppi di trattamento (abatacept + MTX, abatacept in monoterapia, gruppo MTX) sono stati nel complesso simili. Durante i 12 mesi del periodo di trattamento, sono state riportate reazioni avverse nel 44,5% (53/119), nel 41,4% (48/116), e nel 44,0% (51/116) e reazioni avverse serie nel 2,5% (3/119), nel 2,6% (3/116) e nello 0,9% (1/116) dei pazienti trattati nei tre gruppi di trattamento, rispettivamente. Infezioni serie sono state riportate nello 0,8% (1/119), nel 3,4% (4/116) e nello 0% (0/116) dei pazienti.

Risposta radiografica

Il danno strutturale articolare è stato valutato radiograficamente per un periodo di due anni negli studi II e VI. I risultati sono stati misurati utilizzando il punteggio totale Sharp (TSS) modificato secondo Genant ed i suoi componenti, il punteggio di erosione e il punteggio di riduzione della rima articolare (JSN).

Nello studio II, la mediana del TSS al basale era di 31,7 nei pazienti trattati con abatacept e di 33,4 nei pazienti trattati con placebo. Abatacept/metotrexato ha inibito il tasso di progressione del danno strutturale rispetto a placebo/metotrexato dopo 12 mesi di trattamento come mostrato nella Tabella 5. Il tasso di progressione del danno strutturale nel secondo anno era significativamente minore rispetto al primo anno per i pazienti randomizzati ad abatacept ($p < 0,0001$). I soggetti che hanno partecipato all'estensione a lungo termine dopo 1 anno di trattamento in doppio cieco hanno ricevuto tutti il trattamento con abatacept e la progressione radiografica è stata misurata fino al 5°anno. I dati sono stati valutati tramite un'analisi *as observed* utilizzando la variazione media del punteggio totale rispetto alla visita dell'anno precedente. Per i pazienti inizialmente randomizzati ad abatacept più MTX e, rispettivamente, a placebo più MTX, la variazione media è stata di 0,41 e 0,74 dall'anno 1 all'anno 2 (n = 290, 130), 0,37 e 0,68 dall'anno 2 all'anno 3 (n = 293, 130), 0,34 e 0,43 dall'anno 3 all'anno 4 (n = 290, 128) e 0,26 e 0,29 (n = 233, 114) dall'anno 4 all'anno 5.

Tabella 5: Variazioni radiografiche medie per 12 mesi nello studio II

Parametro	**Abatacept/MTX n = 391**	**Placebo/MTX n = 195**	**Valore P[a]**
Punteggio totale Sharp	1,21	2,32	0,012
Punteggio di erosione	0,63	1,14	0,029
Punteggio JSN	0,58	1,18	0,009

[a] Basato su analisi non-parametrica.

Nello studio VI, la variazione media del TSS a 12 mesi è stata significativamente minore nei pazienti trattati con abatacept più metotrexato rispetto a quelli trattati con metotrexato più placebo. A 12 mesi, il 61% (148/242) dei pazienti trattati con abatacept più metotrexato ed il 53% (128/242) dei pazienti trattati con metotrexato più placebo non hanno avuto progressione ($TSS \leq 0$). La progressione del danno strutturale è stata inferiore nei pazienti che hanno ricevuto in modo continuativo (per 24 mesi) il trattamento con abatacept più metotrexato in confronto ai pazienti che hanno ricevuto inizialmente metotrexato più placebo (per 12 mesi) e poi sono passati ad abatacept più metotrexato nei successivi 12 mesi. Dei pazienti entrati nel periodo in aperto di 12 mesi, il 59% (125/213) dei pazienti che ha ricevuto in modo continuativo il trattamento con abatacept più metotrexato ed il 48% (92/192) dei pazienti che ha ricevuto inizialmente metotrexato per poi passare all'associazione con abatacept non hanno avuto progressione.

Nello studio SC-III, il danno strutturale alle articolazioni è stato valutato mediante MRI. Il gruppo abatacept + MTX ha presentato una minore progressione del danno strutturale in confronto al gruppo MTX, come è evidente dalla differenza media di trattamento del gruppo abatacept + MTX in confronto al gruppo MTX (Tabella 6).

Tabella 6: Valutazione del danno strutturale e dell'infiammazione mediante MRI nello studio SC-III

Differenza Media di Trattamento tra Abatacept SC + MTX vs MTX al Mese 12 (IC 95%)*	
Punteggio di Erosione MRI	-1,22 (-2,20, -0,25)
Punteggi di Osteite/Edema Osseo MRI	-1,43 (-2,68, -0,18)
Punteggio di Sinovite MRI	-1,60 (-2,42, -0,78)

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

Funzionalità fisica

Il miglioramento della funzionalità fisica è stata misurata dall'*Health Assessment Questionnaire Disability Index* (HAQ-DI) negli studi II, III, IV, V e VI e attraverso l'HAQ-DI modificato nello studio I. I risultati degli studi II, III e VI sono riportati nella Tabella 7.

Tabella 7: Miglioramento della funzionalità fisica negli studi controllati

	Pazienti mai trattati con metotrexato		**Risposta insufficiente a metotrexato**		**Risposta insufficiente ad inibitore del TNF**	
	Studio VI		**Studio II**		**Studio III**	
Indice di Disabilità HAQ[c]	Abatacept[a] +MTX	Placebo +MTX	Abatacept[a] +MTX	Placebo +MTX	Abatacept[a] +DMARDs[b]	Placebo +DMARDs[b]
Basale (Media)	1,7 (n = 254)	1,7 (n = 251)	1,69 (n = 422)	1,69 (n = 212)	1,83 (n = 249)	1,82 (n = 130)
Miglioramento medio rispetto al basale						
Mese 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)
Mese 12	0,96 (n = 254)	0,76 (n = 251)	0,66*** (n = 422)	0,37 (n = 212)	NA[e]	NA[e]
Percentuale di pazienti con un miglioramento clinicamente significativo[d]						
Mese 6	72%†	63%	61%***	45%	47%***	23%
Mese 12	72%†	62%	64%***	39%	NA[e]	NA[e]

*** p < 0,001, abatacept vs placebo.
† p < 0,05, abatacept più MTX vs MTX più placebo
[a] Dose fissa approssimativamente 10 mg/kg (vedere paragrafo 4.2).
[b] DMARDs concomitanti includevano uno o più dei seguenti: metotrexato, clorochina/idrossiclorochina, sulfasalazina leflunomide, azatioprina, sali d'oro, e anakinra.
[c] *Health Assessment Questionnaire*; 0 = migliore, 3 = peggiore; 20 domande; 8 categorie: lavarsi e vestirsi, alzarsi, mangiare, camminare, igiene, raggiungere oggetti, afferrare, e altre attività.
[d] Riduzione nell'HAQ-DI ≥ 0,3 unità rispetto al basale.
[e] Dopo 6 mesi, ai pazienti veniva data l'opportunità di entrare nella fase in aperto dello studio.

Nello studio II, tra i pazienti con miglioramento clinicamente significativo a 12 mesi, l'88% conservava la risposta a 18 mesi, e l'85% conservava la risposta a 24 mesi. Durante i periodi in aperto

degli studi I, II, III e VI il miglioramento della funzionalità fisica è stato mantenuto per 7, 5, 5 e 2 anni, rispettivamente.

Nello studio SC-III, la proporzione di soggetti con una risposta HAQ come misura di miglioramento clinicamente significativo nella funzionalità fisica (riduzione dal basale nel punteggio HAQ-DI ≥ 0,3) è stata maggiore per il gruppo abatacept + MTX nei confronti del gruppo MTX al mese 12 (65,5% verso 44,0%, rispettivamente; differenza nel trattamento verso il gruppo MTX di 21,6% [IC 95%: 8,3, 34,9]).

Risultati correlati alla salute ed alla qualità di vita

La qualità di vita correlata alla salute è stata valutata attraverso il questionario SF-36 a 6 mesi negli studi I, II, e III e a 12 mesi negli studi I e II. In questi studi, è stato osservato un miglioramento clinicamente e statisticamente significativo nel gruppo con abatacept rispetto al gruppo con placebo in tutti e 8 i domini dell'SF-36 (4 domini fisici: funzionalità fisica, ruolo fisico, dolore fisico, salute generale; e 4 domini mentali: vitalità, funzione sociale, ruolo emozionale, salute mentale), così come nella Sintesi della Componente Fisica (SCF) e nella Sintesi della Componente Mentale (SCM). Nello studio VI, a 12 mesi è stato osservato un miglioramento nel gruppo abatacept più metotrexato rispetto al gruppo metotrexato più placebo sia nella SCF che nella SCM, che è stato mantenuto per 2 anni.

Studio VII: Sicurezza di abatacept in pazienti con o senza *washout* da una precedente terapia con inibitori del TNF

Uno studio in aperto di abatacept in associazione a DMARD non biologici di fondo è stato condotto in pazienti con AR attiva che avevano avuto una risposta insufficiente ad una precedente (*washout* di almeno 2 mesi; n = 449) o attuale (nessun periodo di *washout*; n = 597) terapia con inibitore del TNF (studio VII). Il risultato primario, l'incidenza di EA, EAS e sospensioni dovute a EA durante 6 mesi di trattamento, è stato simile tra coloro che erano stati trattati con inibitore del TNF in precedenza e coloro che erano in terapia al momento dell'arruolamento e altrettanto simile è stata la frequenza delle infezioni gravi.

Efficacia e sicurezza cliniche nell'artrite psoriasica nell'adulto

L'efficacia e la sicurezza di abatacept sono state valutate in due studi randomizzati, in doppio cieco, controllati con placebo (studi PsA-I e PsA-II) in pazienti adulti, di età superiore o uguale a 18 anni. I pazienti presentavano artrite psoriasica in forma attiva (≥ 3 articolazioni tumefatte e ≥ 3 articolazioni dolenti) nonostante il precedente trattamento con terapia DMARD e presentavano una lesione cutanea psoriasica qualificante del diametro di almeno 2 cm.

Nello studio PsA-I, 170 pazienti hanno ricevuto placebo o abatacept per via endovenosa al giorno 1, 15, 29 e quindi ogni 28 giorni successivamente in doppio cieco per 24 settimane, seguiti da abatacept 10 mg/kg per via endovenosa in aperto ogni 28 giorni. I pazienti sono stati randomizzati a ricevere placebo o abatacept 3 mg/kg, 10 mg/kg, o due dosi da 30 mg/kg seguite da 10 mg/kg, senza interruzione per 24 settimane, seguiti da abatacept per via endovenosa 10 mg/kg mensile in aperto ogni mese. Durante lo studio i pazienti potevano ricevere dosi stabili di metotrexato, basse dosi di corticosteroidi (equivalenti a ≤ 10 mg di prednisone) e/o FANS concomitanti.

Nello studio PsA-II, 424 pazienti sono stati randomizzati 1:1 a ricevere in doppio cieco dosi settimanali di placebo o abatacept 125 mg sottocute senza una dose di carico per 24 settimane, seguite da abatacept 125 mg per via sottocutanea settimanale in aperto. Durante lo studio i pazienti potevano ricevere dosi stabili di metotrexato, sulfasalazina, leflunomide, idrossiclorochina, basse dosi di corticosteroidi (equivalenti a ≤ 10 mg di prednisone) e/o FANS concomitanti. I pazienti che non hanno raggiunto un miglioramento di almeno il 20% dal basale nella conta delle articolazioni tumefatte e dolenti entro la settimana 16, sono passati a una fase in aperto abatacept 125 mg per via sottocutanea settimanale.

L'endpoint primario per entrambi gli studi PsA-I e PsA-II era la percentuale di pazienti che raggiungevano la risposta ACR 20 alla Settimana 24 (giorno 169).

Risposta Clinica

Segni e sintomi
La percentuale di pazienti che hanno raggiunto le risposte ACR 20, 50, o 70 alla dose raccomandata di abatacept negli studi PsA-I (10 mg/kg per via endovenosa) e PsA-II (125 mg per via sottocutanea) sono presentati sotto nella Tabella 8.

Tabella 8: Percentuale di pazienti con risposte ACR alla settimana 24 negli studi PsA-I e PsA-II

	PsA-I[a]			**PsA-II[b,c]**		
	Abatacept 10 mg/kg EV N = 40	**Placebo N = 42**	**Stima della differenza (95% IC)**	**Abatacept 125 mg SC N = 213**	**Placebo N = 211**	**Stima della differenza (95% IC)**
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, i valori di p non sono stati valutati per ACR 50 e ACR 70.
[a] il 37% dei pazienti sono stati precedentemente trattati con un inibitore del TNF.
[b] il 61% dei pazienti sono stati precedentemente trattati con un inibitore del TNF.
[c] I pazienti che avevano meno del 20% di miglioramento nelle conte delle articolazioni tumefatte o dolenti alla Settimana 16 hanno raggiunto il criterio di uscita e sono stati considerati *non-responders*.

Una percentuale significativamente maggiore di pazienti ha raggiunto una risposta ACR 20 in seguito al trattamento con abatacept 10 mg/kg per via endovenosa nello studio PsA-I o 125 mg per via sottocutanea nello studio PsA-II in confronto a placebo alla settimana 24 nelle popolazioni complessive degli studi. In entrambi gli studi sono state osservate risposte ACR 20 più elevate con abatacept in confronto a placebo indipendentemente dal precedente trattamento con inibitori del TNF. Nello studio più piccolo PsA-I, le risposte ACR 20 con abatacept 10 mg/kg per via endovenosa in confronto a placebo sono state rispettivamente 55,6% verso 20,0% nei pazienti *naive* al trattamento con inibitori del TNF, e 30,8% verso 16,7%, rispettivamente, nei pazienti precedentemente trattati con inibitori del TNF. Nello studio PsA-II, le risposte ACR 20 con abatacept 125 mg per via sottocutanea in confronto a placebo sono state 44,0% verso 22,2% rispettivamente (21,9 [8,3, 35,6], stima della differenza [95% IC]) nei pazienti *naive* al trattamento con inibitori del TNF, e 36,4% verso 22,3% rispettivamente (14,0 [3,3, 24,8], stima della differenza [95% IC]) nei pazienti precedentemente trattati con inibitori del TNF.

Nello studio PsA-II sono state osservate risposte ACR 20 maggiori con abatacept 125 mg per via sottocutanea rispetto a placebo, indipendentemente dal trattamento con DMARD non biologico concomitante. Le risposte ACR 20 con abatacept 125 mg per via sottocutanea rispetto a placebo sono state 27,3% verso 12,1% rispettivamente (15,15 [1,83, 28,47], stima della differenza [95% IC]) nei pazienti che non hanno utilizzato DMARDs non biologici, e 44,9% vs 26,9% rispettivamente (18,00 [7,20, 28,81], stima della differenza [95% IC]) nei pazienti che hanno utilizzato DMARDs non biologici. Le risposte cliniche sono state mantenute o hanno continuato a migliorare fino a un anno negli studi PsA-I e PsA-II.

Risposta strutturale

Nello studio PsA-II, la percentuale di pazienti senza progressione del danno radiografico (≤ 0 variazione dal basale) nel punteggio totale SHS PsA-modificato ai raggi X è stato maggiore con

abatacept 125 mg per via sottocutanea (42,7%) rispetto a placebo (32,7%) (10,0 [1,0, 191] stima della differenza [95% IC]) alla Settimana 24.

Risposta della Funzione Fisica

Nello studio PsA-I, la percentuale di pazienti con diminuzione dal basale nel punteggio HAQ-DI ≥ 0,30 è stata 45,0% con abatacept per via endovenosa verso 19,0% con placebo (26,1 [6,8, 45,5], differenza stimata [95% IC]) alla settimana 24. Nello studio PsA-II, la percentuale di pazienti con una diminuzione dal basale nel punteggio HAQ-DI almeno ≥ 0,35 era 31,0% con abatacept verso 23,7% con placebo (7,2 [-1,1, 15,6], stima della differenza [95% IC]). Il miglioramento nei punteggi HAQ-DI è stato mantenuto o migliorato fino ad 1 anno continuando il trattamento con abatacept in entrambi gli studi PsA-I e PsA-II.

Durante il periodo in doppio cieco di 24 settimane non sono state osservate modifiche significative nei punteggi PASI con il trattamento con abatacept. I pazienti che sono entrati nei due studi PsA presentavano psoriasi da lieve a moderata con un punteggio PASI mediano di 8,6 in PsA-I e 4,5 in PsA-II. Nello studio PsA-I, le percentuali di pazienti che hanno raggiunto una risposta PASI 50 sono state 28,6% con abatacept verso 14,3% con placebo (14,3 [-15,3, 43,9], stima della differenza [95% IC]), e la percentuale di pazienti che ha raggiunto una risposta PASI 75 è stata 14,3% con abatacept verso 4,8% con placebo (9,5 [-13,0, 32,0], stima della differenza [95% IC]). Nello studio PsA-II, la percentuale di pazienti che ha raggiunto una risposta PASI 50 è stata 26,7% con abatacept verso 19,6% con placebo (7,3 [-2,2, 16,7], stima della differenza [95% IC]), e la percentuale di pazienti che ha raggiunto una risposta PASI 75 è stata 16,4% con abatacept verso 10,1% con placebo (6,4 [-1,3, 14,1], stima della differenza [95% IC]).

Popolazione pediatrica nell'artrite idiopatica giovanile poliarticolare

Sono stati arruolati bambini ed adolescenti con pJIA attiva da moderata a severa, di età compresa tra 6 e 17 anni, con risposta insufficiente o intolleranza ad almeno un DMARD, che poteva includere i farmaci biologici. La sicurezza e l'efficacia di abatacept per via endovenosa sono state valutate in uno studio a tre periodi. Il Periodo A di 4 mesi in aperto è stato disegnato per ottenere una risposta ACR Pedi 30. I pazienti che hanno raggiunto almeno una risposta ACR Pedi 30 alla fine del Periodo A sono stati randomizzati in una fase di sospensione in doppio cieco (Periodo B), ed hanno ricevuto abatacept o placebo per 6 mesi o fino ad una ricaduta della pJIA come definita nello studio. A meno che non avessero interrotto la terapia per motivi di sicurezza, a tutti i pazienti che hanno completato il Periodo B o hanno avuto una ricaduta durante il Periodo B o erano *non-responder* nel Periodo A è stato offerto di entrare nel Periodo C, la fase di estensione in aperto, per la valutazione della sicurezza e dell'efficacia a lungo termine.

Nel Periodo A tutti i pazienti hanno ricevuto 10 mg/kg di abatacept nei giorni 1, 15, 29, 57 e 85 e sono stati valutati al giorno 113. Durante il Periodo A, il 74% assumeva metotrexato (dose media all'ingresso nello studio, 13,2 mg/m^2/settimana) perciò nel Periodo A il 26% dei pazienti ha ricevuto abatacept in monoterapia. Dei 190 pazienti che sono entrati nello studio, 57 (30%) erano stati precedentemente trattati con inibitore del TNF.

Coloro che hanno ottenuto una risposta ACR Pedi 30 alla fine del periodo A sono stati randomizzati nel Periodo B, la fase di sospensione in doppio cieco, per ricevere abatacept o placebo per 6 mesi o fino ad una ricaduta della JIA.

La ricaduta è stata definita come:
- peggioramento ≥ 30% in almeno 3 delle 6 variabili del core set per la pJIA
- miglioramento ≥ 30% in non più di 1 delle 6 variabili del core set per la pJIA
- peggioramento ≥ 2 cm (possibile fino a 10 cm) se, per definire la ricaduta, era stato usato il *Physician o Parent Global Assessment*
- peggioramento in ≥ 2 articolazioni se, per definire la ricaduta, era stato usato il numero delle articolazioni attive o delle articolazioni con possibilità di movimento limitata.

I pazienti arruolati nello studio avevano una età media di 12,4 anni e una durata media di malattia di 4,4 anni. Avevano una malattia attiva, con una media di 16 articolazioni attive al basale ed un numero medio di 16 articolazioni con perdita della motilità; e livelli elevati di proteina C-reattiva (CRP) (media, 3,2 mg/dL) e VES (media, 32 mm/h). I loro sottotipi della pJIA all'esordio della malattia erano: oligoarticolare (16%), poliarticolare (64%; 20% del totale erano positivi al fattore reumatoide) e sistemico (20%).

Dei 190 pazienti arruolati, 170 hanno completato il Periodo A, il 65% (123/190) ha raggiunto una risposta ACR Pedi 30 e 122 sono stati randomizzati al Periodo B. Le risposte sono state simili in tutti i sottotipi di pJIA studiati e per i pazienti sia con che senza impiego di metotrexato. Dei 133 pazienti (70%) non trattati precedentemente con un inibitore del TNF, 101 (76%) hanno raggiunto almeno una risposta ACR Pedi 30; dei 57 pazienti precedentemente trattati con un inibitore del TNF, 22 (39%) hanno raggiunto almeno una risposta ACR Pedi 30.

Durante il Periodo B, il tempo alla ricaduta della malattia nei pazienti randomizzati a placebo è stato significativamente più breve che per quelli randomizzati ad abatacept (endpoint primario, p = 0,0002; *log-rank test*). Un numero significativamente maggiore di pazienti in placebo ha avuto ricadute durante il Periodo B (33/62; 53%) rispetto al numero di quelli mantenuti in abatacept (12/60; 20%; chi-quadrato p < 0,001). Il rischio di ricaduta di malattia per i pazienti che hanno continuato abatacept è stato inferiore ad un terzo di quello dei pazienti trattati con placebo (stima dell'hazard ratio = 0,31; 95% CI 0,16, 0,59).

La maggior parte dei pazienti randomizzati nel Periodo B sono passati nel Periodo C (58/60 riceventi abatacept nel Periodo B; 59/62 riceventi placebo nel Periodo B), così come 36 dei 47 non-responders del Periodo A (n = 153 pazienti totali).

Le percentuali di risposta alla fine del Periodo A, alla fine del Periodo B e dopo 5 anni di esposizione nel Periodo C sono riassunte nella Tabella 9:

Tabella 9: Percentuale (%) di pazienti affetti da JIA poliarticolare con risposte ACR o malattia inattiva

	Fine del Periodo A (giorno 113)	Fine del Periodo B[a] (giorno 169)		Periodo C[b] (giorno 1765)		
	Abatacept	Abatacept	Placebo	Gruppo Abatacept nel Periodo B	Gruppo Placebo nel Periodo B	Non-responder nel Periodo A
	n = 190	n = 58	n = 59	n = 33	n = 30	n = 13
ACR30	65	85	68	97	87	69
ACR50	50	79	53	94	80	69
ACR70	28	55	31	79	63	54
ACR90	13	41	15	67	40	39
Malattia inattiva	Non valutati	31	10	52	33	31

[a] giorno 169 Last Observation Carried Forward (LOCF) per i pazienti trattati nel Periodo C
[b] *As observed*

Al giorno 1765 i partecipanti al Periodo C includevano 33 dei 58 pazienti trattati con abatacept nel Periodo B, 30 dei 59 trattati con placebo nel Periodo B e 13 dei 36 non-responders nel Periodo A. La durata mediana del trattamento con abatacept nel Periodo C è stata di 1815 giorni (range 57-2.415 giorni; quasi 61 mesi). Centodue (67%) dei soggetti hanno ricevuto almeno1.080 giorni (~ 36 mesi) di trattamento con abatacept nel Periodo C. Tutti i pazienti hanno avuto almeno 4 mesi di precedente trattamento in aperto con abatacept nel Periodo A.

Abatacept nei pazienti pJIA è stato anche studiato con la formulazione sottocutanea in bambini e adolescenti con pJIA attiva da moderata a severa, di età compresa tra i 2 e i 17 anni, con risposta insufficiente o intolleranza ad almeno un DMARD, che potrebbe aver incluso agenti biologici. La sicurezza e l'efficacia di abatacept nello studio SC in corso erano consistenti con i risultati osservati con abatacept nello studio IV (per la descrizione completa dello studio e i risultati, vedere paragrafo 5.1 dell'RCP di ORENCIA soluzione iniettabile in siringa preriempita).

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Artrite reumatoide negli adulti

Dopo infusioni endovenose multiple (giorni 1, 15, 30, e ogni 4 settimane a seguire), la farmacocinetica di abatacept in pazienti con artrite reumatoide ha mostrato incrementi proporzionali alla dose di C_{max} e dell'AUC per un intervallo di dose compreso tra 2 mg/kg e 10 mg/kg. A 10 mg/kg, l'emivita terminale media era di 13,1 giorni in un intervallo da 8 a 25 giorni. Il volume di distribuzione medio (Vss) era di 0,07 L/kg e compreso in un intervallo tra 0,02 e 0,13 L/kg. La clearance sistemica era approssimativamente 0,22 mL/h/kg. Le concentrazioni medie allo stato stazionario erano approssimativamente di 25 mcg/mL, e le concentrazioni medie di C_{max} erano approssimativamente di 290 mcg/mL. Non si è verificato nessun accumulo sistemico di abatacept dopo un trattamento ripetuto continuo con 10 mg/kg ad intervalli mensili nei pazienti affetti da artrite reumatoide.

Analisi farmacocinetiche di popolazione hanno rilevato che vi è stata una tendenza verso una clearance più alta di abatacept con l'aumento del peso corporeo. Età e sesso (quando corretti per il peso corporeo) non influenzavano la clearance. Non è stato dimostrato che metotrexato, FANS, corticosteroidi, e inibitori del TNF influenzino la clearance di abatacept. Non sono stati condotti studi per esaminare gli effetti dell'insufficienza sia renale che epatica sulla farmacocinetica di abatacept.

Artrite psoriasica negli adulti

In PsA-I, i pazienti sono stati randomizzati per ricevere placebo o abatacept per via endovenosa 3 mg/kg (3/3 mg/kg), 10 mg/kg (10/10 mg/kg), o due dosi da 30 mg/kg seguiti da 10 mg/kg (30/10 mg/kg), ai giorni 1, 15, 29, e poi ogni 28 giorni successivamente. In questo studio, le concentrazioni di abatacept allo stato stazionario erano correlate alla dose. La media geometrica (CV%) di c_{min} al giorno 169 era 7,8 mcg/mL (56,3%) per il regime 3/3 mg/kg, 24,3 mcg/mL (40,8%) per il regime 10/10 mg/kg, e 26,6 mcg/mL (39,0%) per il regime 30/10 mg/kg.

Nello studio PsA-II in seguito alla somministrazione settimanale di abatacept per via sottocutanea a 125 mg, lo stadio stazionario di abatacept è stato raggiunto al giorno 57 con la media geometrica (CV%) di c_{min} che variava da 22,3 (54,2%) a 25,6 (47,7%) mcg/mL dal giorno 57 al 169, rispettivamente.

In accordo con i risultati osservati precedentemente nei pazienti con AR, le analisi di farmacocinetica della popolazione per abatacept per i pazienti con PsA hanno rilevato che esisteva una tendenza ad una clearance più alta (L/h) di abatacept con l'aumentare del peso corporeo.

Popolazione pediatrica

Analisi farmacocinetiche di popolazione dei dati di concentrazione sierica di abatacept in pazienti affetti da pJIA, di età compresa tra 6 e 17 anni, a seguito di somministrazione di 10 mg/kg di abatacept per via endovenosa hanno rivelato che la clearance stimata di abatacept, quando normalizzata per il peso corporeo al basale, era maggiore nei pazienti affetti da pJIA (0,4 mL/h/kg per un bambino di 40 kg) che nei pazienti adulti affetti da artrite reumatoide. Le classiche stime del volume di distribuzione e dell'emivita di eliminazione sono state di 0,12 L/kg e 11,4 giorni, rispettivamente, per un bambino di 40 kg. Come risultato di una clearance e di un volume di distribuzione normalizzati per il peso corporeo maggiori nei pazienti con pJIA , le esposizioni sistemiche ad abatacept attese ed osservate erano inferiori a quelle osservate negli adulti, al punto che la media (range) della

concentrazione di picco e di quella minima osservate sono state 204 (da 66 a 595) mcg/mL e 10,6 (da 0,15 a 44,2) mcg/mL, rispettivamente, in pazienti con peso corporeo inferiore ai 40 kg, e 229 (da 58 a 700) mcg/mL e 13,1 (da 0,34 a 44,6) mcg/mL, rispettivamente, in pazienti con peso corporeo pari a 40 kg o superiore.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

Nessuna mutagenicità o clastogenicità è stata osservata con abatacept in una serie di studi *in vitro*. In uno studio di carcinogenicità nel topo si sono verificati incrementi di incidenza di linfomi maligni e di tumori della ghiandola mammaria (nelle femmine). L'aumentata incidenza di linfomi e di tumori mammari osservati nei topi trattati con abatacept può essere associata con il controllo ridotto del virus della leucemia murina e del virus del tumore mammario del topo, rispettivamente, in presenza di una immunomodulazione a lungo termine. In uno studio di un anno sulla tossicità condotto sulle scimmie cynomolgus, abatacept non è stato associato ad alcuna tossicità significativa. Effetti farmacologici reversibili consistevano in minimi decrementi transitori delle IgG sieriche ed in una deplezione linfoide da minima a severa nei centri germinativi a livello della milza e/o dei linfonodi. Nessuna evidenza di linfoma o di modificazioni morfologiche preneoplastiche è stata osservata, nonostante la presenza di un virus, il linfocriptovirus, che è noto causare le suddette lesioni nelle scimmie immunodepresse entro il periodo di tempo di questo studio. La pertinenza di questi risultati con l'uso clinico di abatacept non è nota.

Nei ratti, abatacept non ha avuto alcun effetto indesiderato sulla fertilità maschile o femminile. Studi sullo sviluppo embrio-fetale sono stati condotti con abatacept in topi, ratti, e conigli a dosi fino a 20-30 volte superiori alla dose umana di 10 mg/kg, e nessun effetto indesiderato è stato osservato nella prole. Nei ratti e nei conigli, l'esposizione ad abatacept è stata fino a 29 volte superiore rispetto all'esposizione umana di 10 mg/kg in base all'AUC. E' stato dimostrato che abatacept attraversa la placenta nei ratti e nei conigli. In uno studio con abatacept sullo sviluppo pre- e post-natale nei ratti, non sono stati osservati effetti indesiderati della prole di madri che hanno ricevuto abatacept a dosi fino a 45 mg/kg, che rappresentano 3 volte l'esposizione alla dose umana di 10 mg/kg in base all'AUC. Alla dose di 200 mg/kg, che rappresenta 11 volte l'esposizione umana a 10 mg/kg basata sull'AUC, sono state osservate modifiche limitate della funzione immunitaria (un incremento di 9 volte della media della risposta anticorpale dipendente dalle cellule T nei cuccioli femmina e infiammazione della tiroide in 1 cucciolo femmina tra 10 maschi e 10 femmine valutati a questa dose).

Studi non-clinici rilevanti per l'uso nella popolazione pediatrica

Studi in ratti esposti ad abatacept hanno mostrato anormalità nel sistema immunitario inclusa una bassa percentuale di infezioni mortali (ratti giovani). Inoltre, è stata osservata frequentemente infiammazione della tiroide e del pancreas nei ratti sia giovani che adulti esposti ad abatacept. I ratti giovani hanno mostrato di essere più sensibili all'infiammazione linfocitica della tiroide. Studi condotti su topo e scimmie adulti non hanno dimostrato simili risultati. E' probabile che l'aumentata suscettibilità alle infezioni opportunistiche osservata nei ratti giovani sia associata all'esposizione ad abatacept prima dello sviluppo delle risposte di memoria. La rilevanza di questi risultati per l'uomo non è nota.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Maltosio
Sodio diidrogeno fosfato monoidrato
Sodio cloruro

6.2 Incompatibilità

In assenza di studi di compatibilità, questo medicinale non deve essere miscelato con altri medicinali. ORENCIA non deve essere infuso contemporaneamente nella stessa linea endovenosa con altri medicinali.

ORENCIA NON deve essere usato con siringhe che contengono silicone (vedere paragrafo 6.6).

6.3 Periodo di validità

Flaconcino prima dell'apertura

3 anni

Dopo ricostituzione

La stabilità chimica e fisica in uso della soluzione ricostituita è stata dimostrata per 24 ore ad una temperatura compresa tra 2°C e 8°C. Da un punto di vista microbiologico, la soluzione ricostituita deve essere diluita immediatamente.

Dopo diluizione

Quando la soluzione ricostituita viene diluita immediatamente, la stabilità chimica e fisica in uso della soluzione diluita per l'infusione è stata dimostrata per 24 ore ad una temperatura compresa tra 2°C e 8°C. Da un punto di vista microbiologico, il medicinale deve essere usato immediatamente.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Conservare in frigorifero (2°C - 8°C).
Conservare nella confezione originale per proteggere il medicinale dalla luce.
Per le condizioni di conservazione dopo la ricostituzione e la diluizione del medicinale, vedere paragrafo 6.3.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Flaconcino (15 mL vetro Tipo I) con un tappo (gomma di alobutile) e una ghiera a strappo (alluminio).

Confezione da 1 flaconcino e 1 siringa priva di silicone (polietilene), e confezioni multiple contenenti 2, o 3 flaconcini e 2, o 3 siringhe prive di silicone (2 o 3 confezioni da 1).

E' possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

La ricostituzione e la diluizione devono avvenire seguendo le regole di buona pratica di preparazione, in particolare in condizioni asettiche.

Ricostituzione

1. Determinare la dose ed il numero di flaconcini di ORENCIA di cui vi è necessità (vedere paragrafo 4.2).

2. In condizioni asettiche, ricostituire ogni flaconcino con 10 mL di acqua per preparazioni iniettabili, usando **la siringa monouso priva di silicone fornita con ogni flaconcino** (vedere paragrafo 6.2) ed un ago di calibro 18-21 gauge.
   - Rimuovere la linguetta dal flaconcino e pulire il tappo con un batuffolo di cotone imbevuto di alcool.

- Inserire l'ago della siringa nel flaconcino attraverso il centro del tappo di gomma e dirigere il flusso di acqua per preparazioni iniettabili verso la parete di vetro del flaconcino.
- Non usare il flaconcino se non è sottovuoto.
- Rimuovere la siringa e l'ago dopo che 10 mL di acqua per preparazioni iniettabili sono stati iniettati nel flaconcino.
- Per minimizzare la formazione di schiuma nella soluzione di ORENCIA, far ruotare delicatamente il flaconcino girando fino a quando il contenuto non sia completamente disciolto. **Non agitare.** Non scuotere energicamente o per lungo tempo.
- Al momento della dissoluzione completa della polvere, il flaconcino deve essere ventilato con un ago per dissolvere la schiuma che può essere presente.
- Dopo la ricostituzione la soluzione deve essere limpida da incolore a giallo pallido. Non usare se sono presenti particelle opache, cambiamento di colore o altri corpi estranei.

Diluizione

3. Immediatamente dopo la ricostituzione, il concentrato deve essere ulteriormente diluito fino a 100 mL con una soluzione iniettabile di sodio cloruro 9 mg/mL (0,9%).
   - Da una sacca o flacone per infusione da 100 mL, prelevare un volume di soluzione iniettabile di sodio cloruro 9 mg/mL (0,9%) pari al volume dei flaconcini ricostituiti.
   - Aggiungere lentamente la soluzione ricostituita di ORENCIA da ogni flaconcino alla sacca o flacone per infusione usando la stessa **siringa monouso priva di silicone fornita con ogni flaconcino.**
   - Miscelare delicatamente. La concentrazione finale di abatacept, nella sacca o nel flacone, dipenderà dalla quantità di sostanza attiva aggiunta ma non sarà più di 10 mg/mL.
   - La soluzione non utilizzata deve essere immediatamente eliminata in accordo con la normativa locale vigente.

4. Quando la ricostituzione e la diluizione di ORENCIA sono avvenute in condizioni asettiche la soluzione per infusione può essere usata immediatamente o entro le 24 ore se conservata ad una temperatura refrigerata tra 2°C e 8°C. Prima della somministrazione, la soluzione di ORENCIA deve essere controllata visivamente per accertarsi dell'assenza di particelle o di cambiamento di colore. Scartare la soluzione se si osservano particelle o cambiamento di colore.
   - Non conservare la soluzione inutilizzata per un successivo utilizzo.

Il medicinale non utilizzato e i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

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

8. NUMERI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/07/389/001-003

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: 21 Maggio 2007
Data del rinnovo più recente: 21 Maggio 2012

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia europea dei medicinali, http://www.ema.europa.eu.

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

ORENCIA 50 mg soluzione iniettabile in siringa preriempita
ORENCIA 87,5 mg soluzione iniettabile in siringa preriempita
ORENCIA 125 mg soluzione iniettabile in siringa preriempita

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

ORENCIA 50 mg soluzione iniettabile in siringa preriempita

Ogni siringa preriempita contiene 50 mg di abatacept in 0,4 mL.

ORENCIA 87,5 mg soluzione iniettabile in siringa preriempita

Ogni siringa preriempita contiene 87,5 mg di abatacept in 0,7 mL.

ORENCIA 125 mg soluzione iniettabile in siringa preriempita

Ogni siringa preriempita contiene 125 mg di abatacept in 1 mL.

Abatacept è una proteina di fusione prodotta con tecnologia del DNA ricombinante in cellule ovariche di criceto cinese.

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

Soluzione iniettabile (iniezione).

La soluzione è limpida, da incolore a giallo pallido con un pH da 6,8 a 7,4.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Artrite reumatoide

ORENCIA, in associazione con metotrexato, è indicato per:
- il trattamento dell'artrite reumatoide (AR) attiva da moderata a severa in pazienti adulti che hanno avuto una risposta insufficiente alla precedente terapia con uno o più farmaci antireumatici modificanti la malattia (DMARDs) incluso metotrexato (MTX) o un inibitore del Fattore di Necrosi Tumorale (TNF)-alfa.
- il trattamento della malattia molto attiva e progressiva in pazienti adulti con artrite reumatoide non precedentemente trattati con metotrexato.

Sono stati riportati una inibizione della progressione del danno articolare ed un miglioramento della funzionalità fisica durante il trattamento in associazione con abatacept e metotrexato.

Artrite psoriasica

ORENCIA, da solo o in combinazione con metotrexato (MTX), è indicato per il trattamento dell'artrite psoriasica attiva (PsA) in pazienti adulti che hanno avuto una risposta insufficiente alla precedente terapia con DMARD incluso metotrexato, e per i quali non è richiesta una terapia sistemica addizionale per le lesioni cutanee psoriasiche.

Artrite idiopatica giovanile poliarticolare

ORENCIA in combinazione con metotrexato è indicato per il trattamento dell'artrite idiopatica giovanile poliarticolare (pJIA) attiva da moderata a severa in pazienti pediatrici di età pari o superiore ai 2 anni che hanno avuto una risposta inadeguata a una precedente terapia con DMARD.

ORENCIA può essere dato come monoterapia in caso di intolleranza a metotrexato o quando il trattamento con metotrexato non è appropriato.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Il trattamento deve essere iniziato e seguito da un medico specialista con esperienza nella diagnosi e nel trattamento dell'artrite reumatoide.

Se non è presente una risposta ad abatacept entro 6 mesi dall'inizio del trattamento, deve essere riconsiderata la continuazione del trattamento (vedere paragrafo 5.1).

Posologia

Artrite reumatoide

Adulti
ORENCIA per via sottocutanea (SC) può essere iniziato con o senza una dose di carico endovenosa (EV). ORENCIA SC deve essere somministrato una volta a settimana al dosaggio di 125 mg di abatacept per iniezione sottocutanea indipendentemente dal peso (vedere paragrafo 5.1). Se la singola infusione EV viene somministrata per iniziare il trattamento (dose di carico EV prima della somministrazione SC), la prima somministrazione di abatacept 125 mg SC deve avvenire entro un giorno dall'infusione EV, seguita da iniezioni di abatacept 125 mg SC settimanali (per la posologia della dose di carico endovenosa, fare riferimento al paragrafo 4.2 di ORENCIA 250 mg polvere per concentrato per soluzione per infusione).

Ai pazienti che passano dalla terapia per via endovenosa con abatacept alla somministrazione sottocutanea, la prima dose per via sottocutanea deve essere somministrata al posto della successiva dose per via endovenosa programmata.

Non è richiesto alcun aggiustamento della dose quando usato in associazione con altri DMARDs, corticosteroidi, salicilati, farmaci anti-infiammatori non steroidei (FANS), o analgesici.

Artrite psoriasica

Adulti
ORENCIA deve essere somministrato una volta a settimana al dosaggio di 125 mg per iniezione sottocutanea senza la necessità di una dose di carico endovenosa (EV).

Ai pazienti che passano dalla terapia per via endovenosa con ORENCIA alla somministrazione sottocutanea, la prima dose per via sottocutanea deve essere somministrata al posto della successiva dose per via endovenosa programmata.

Popolazione pediatrica

Artrite idiopatica giovanile poliarticolare

La dose settimanale raccomandata di ORENCIA soluzione iniettabile in siringa preriempita per i pazienti di età compresa tra i 2 ed i 17 anni con artrite idiopatica giovanile poliarticolare deve essere iniziata senza una dose di carico endovenosa e somministrata utilizzando un dosaggio basato sull'intervallo di peso come specificato nella tabella sottostante:

Tabella 1: Dose settimanale di ORENCIA

Peso corporeo del paziente	Dose
da 10 kg a meno di 25 kg	50 mg
da 25 kg a meno di 50 kg	87,5 mg
50 kg o più	125 mg

Ai pazienti che passano dalla terapia per via endovenosa con abatacept alla somministrazione sottocutanea, la prima dose per via sottocutanea deve essere somministrata al posto della successiva dose per via endovenosa programmata.

ORENCIA polvere per concentrato per soluzione per infusione per somministrazione endovenosa è disponibile per i pazienti pediatrici di età pari o superiore ai 6 anni di età per il trattamento della pJIA (vedere il Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto di ORENCIA polvere per concentrato per soluzione per infusione).

Dose dimenticata
Se un paziente dimentica una iniezione di abatacept entro tre giorni dalla data pianificata, lui/lei deve essere istruito/a ad assumere immediatamente la dose dimenticata e a continuare con lo schema posologico settimanale originale. Se la dose è stata dimenticata da più di tre giorni, il paziente deve essere istruito su quando somministrare la successiva dose in base al parere del medico (condizione del paziente, stato di attività della malattia, ecc.).

Popolazioni speciali

Pazienti anziani
Non è necessario alcun aggiustamento della dose (vedere paragrafo 4.4).

Compromissione renale ed epatica
ORENCIA non è stato studiato in queste popolazioni di pazienti. Non può essere data alcuna raccomandazione sulla dose.

Popolazione pediatrica
La sicurezza e l'efficacia di ORENCIA nei bambini di età inferiore ai 2 anni non è stata stabilita. Non ci sono dati disponibili.

Non esiste un uso rilevante di ORENCIA nei bambini al di sotto dei due anni.

Modo di somministrazione

Uso sottocutaneo.

ORENCIA va usato sotto la guida di un professionista sanitario. Dopo opportuno addestramento sulla tecnica di iniezione sottocutanea, un paziente o chi si prende cura di lui può iniettare ORENCIA se un medico/professionista sanitario determina che ciò sia appropriato.

Il contenuto totale della siringa preriempita deve essere somministrato solo come iniezione sottocutanea. I siti di iniezione devono essere ruotati e le iniezioni non devono essere mai effettuate in aree in cui la pelle è sensibile, presenta dei lividi, è arrossata o indurita.

Istruzioni dettagliate per la preparazione e la somministrazione di ORENCIA in siringa preriempita sono riportate nel foglio illustrativo e nelle "Importanti istruzioni per l'uso".

4.3 Controindicazioni

Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.

Infezioni severe ed incontrollate come sepsi e infezioni opportunistiche (vedere paragrafo 4.4).

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego

Associazione con inibitori del TNF

Ci sono esperienze limitate riguardo l'uso di abatacept in associazione con inibitori del TNF (vedere paragrafo 5.1). In studi clinici controllati con placebo, rispetto ai pazienti trattati con inibitori del TNF e placebo, i pazienti che ricevevano abatacept in associazione con inibitori del TNF presentavano un incremento delle infezioni totali e delle infezioni gravi (vedere paragrafo 4.5). L'uso di abatacept non è raccomandato in associazione con inibitori del TNF.

Nel passaggio dalla terapia con inibitori del TNF alla terapia con ORENCIA, i pazienti devono essere monitorati per eventuali segni di infezione (vedere paragrafo 5.1, studio VII).

Reazioni allergiche

Reazioni allergiche sono state riportate non frequentemente a seguito della somministrazione di abatacept in studi clinici dove non veniva richiesto che i pazienti fossero pretrattati per prevenire reazioni allergiche (vedere paragrafo 4.8). Anafilassi o reazioni anafilattoidi possono verificarsi dopo la prima infusione e possono essere pericolose per la vita. Nel periodo successivo alla commercializzazione, è stato riportato un caso di anafilassi fatale dopo la prima infusione di ORENCIA. Se si verifica una reazione grave allergica o anafilattica, la terapia con ORENCIA per via endovenosa o sottocutanea deve essere interrotta immediatamente ed iniziata una terapia appropriata, e l'uso di ORENCIA deve essere interrotto definitivamente (vedere paragrafo 4.8).

Effetti sul sistema immunitario

I medicinali che agiscono sul sistema immunitario, incluso ORENCIA, possono interferire con i meccanismi di difesa dell'organismo ospite contro le infezioni e le neoplasie ed influenzare le risposte alle vaccinazioni.

La co-somministrazione di ORENCIA con agenti biologici immunosoppressori o immunomodulatori potrebbe potenziare gli effetti di abatacept sul sistema immunitario (vedere paragrafo 4.5).

Infezioni
Sono state riportate gravi infezioni, incluse sepsi e polmonite, con l'uso di abatacept (vedere paragrafo 4.8). Alcune di queste infezioni hanno avuto esito fatale. Molte delle infezioni gravi si sono verificate in pazienti in concomitante trattamento immunosoppressivo che, in aggiunta alla malattia di base, ha potuto ulteriormente predisporli alle infezioni. Il trattamento con ORENCIA non deve essere iniziato in pazienti con infezioni attive fino a quando le infezioni non sono sotto controllo. I medici devono prestare attenzione quando valutano l'uso di ORENCIA in pazienti con un'anamnesi di infezioni ricorrenti o con condizioni di base che possono predisporre i pazienti alle infezioni. I pazienti che sviluppano una nuova infezione mentre sono sottoposti al trattamento con ORENCIA devono essere attentamente monitorati. Se il paziente sviluppa un'infezione grave la somministrazione di ORENCIA deve essere interrotta.

Negli studi registrativi controllati con placebo non è stato osservato aumento della tubercolosi; tuttavia, tutti i pazienti ORENCIA sono stati sottoposti a screening per la tubercolosi. La sicurezza di ORENCIA in individui con tubercolosi latente non è nota. Sono stati riportati casi di tubercolosi in pazienti in trattamento con ORENCIA (vedere paragrafo 4.8). I pazienti devono essere valutati per uno stato di tubercolosi latente prima di iniziare il trattamento con ORENCIA. Le linee guida mediche disponibili devono anche essere prese in considerazione.

Le terapie anti-reumatiche sono state associate con la riattivazione dell'epatite B. Pertanto, lo screening per l'epatite virale deve essere fatto prima di iniziare il trattamento con ORENCIA in accordo con le linee guida pubblicate.

La terapia con immunosoppressori, come ORENCIA, può essere associata a leucoencefalopatia multifocale progressiva (Progressive Multifocal Leukoencephalopathy - PML). Se, durante la terapia con ORENCIA, si verificano sintomi neurologici indicativi di PML, il trattamento con ORENCIA deve essere interrotto e devono essere adottate misure diagnostiche appropriate.

Neoplasie
In studi clinici controllati con placebo le frequenze di insorgenza di neoplasie nei pazienti trattati con abatacept e in quelli trattati con placebo sono state rispettivamente dell'1,2% e dello 0,9% (vedere paragrafo 4.8). Pazienti con neoplasie note non erano stati inclusi in questi studi clinici. In studi di cancerogenicità nei topi è stato riportato un aumento di linfomi e tumori mammari. La rilevanza clinica di tale osservazione non è nota (vedere paragrafo 5.3). Il ruolo potenziale di abatacept nello sviluppo di neoplasie, incluso il linfoma, nell'uomo non è noto. Sono stati riportati casi di tumore cutaneo non-melanoma in pazienti in trattamento con ORENCIA (vedere paragrafo 4.8). Un esame periodico della cute è raccomandato per tutti i pazienti, in particolare per quelli con fattori di rischio per tumore cutaneo.

Vaccinazioni
I pazienti in trattamento con ORENCIA possono ricevere vaccinazioni concomitanti, ad eccezione dei vaccini vivi. I vaccini vivi non devono essere somministrati contemporaneamente ad abatacept o entro tre mesi dalla sua interruzione. I medicinali che agiscono sul sistema immunitario, incluso abatacept, possono attenuare l'efficacia di alcune immunizzazioni (vedere paragrafo 4.5).

Pazienti anziani

Un totale di 404 pazienti di età pari o superiore a 65 anni, inclusi 67 pazienti di età pari o superiore a 75 anni, hanno ricevuto abatacept per via endovenosa in studi clinici controllati con placebo. Un totale di 270 pazienti di età pari o superiore ai 65 anni, inclusi 46 pazienti di età pari o superiore a 75 anni, hanno ricevuto abatacept per via sottocutanea in studi clinici controllati. Le frequenze di infezioni gravi e di neoplasie sono state, rispetto al placebo, maggiori tra i pazienti trattati con abatacept per via endovenosa di età pari o superiore a 65 anni rispetto a quelli di età inferiore a 65 anni. Analogamente, le frequenze di infezioni gravi e di neoplasie sono state maggiori tra i pazienti trattati con abatacept per via sottocutanea di età pari o superiore a 65 anni rispetto a quelli di età inferiore ai 65 anni. Poiché vi è una maggiore incidenza di infezioni e neoplasie negli anziani in generale, deve essere usata cautela nel trattamento degli anziani (vedere paragrafo 4.8).

Processi autoimmuni

Teoricamente il trattamento con abatacept potrebbe aumentare il rischio di processi autoimmuni in adulti, come per esempio il peggioramento della sclerosi multipla. In studi clinici controllati con placebo, il trattamento con abatacept non ha portato ad un aumento dalla formazione di autoanticorpi, come anticorpi antinucleo e anticorpi anti dsDNA, se confrontato al trattamento con placebo (vedere paragrafi 4.8 e 5.3).

Pazienti in dieta controllata per il sodio

Questo medicinale contiene meno di 1 mmol di sodio (23 mg) per siringa preriempita, cioè è essenzialmente 'senza sodio'.

Tracciabilità

Al fine di migliorare la tracciabilità dei medicinali biologici, il nome e il numero di lotto del medicinale somministrato devono essere chiaramente registrati.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione

Associazione con inibitori del TNF

Vi è esperienza limitata sull'uso di abatacept in associazione con inibitori del TNF (vedere paragrafo 5.1). Mentre l'uso di inibitori del TNF non influenzava la clearance di abatacept, in studi clinici controllati con placebo, i pazienti che ricevevano un trattamento concomitante con abatacept e gli inibitori del TNF presentavano più infezioni ed infezioni gravi rispetto ai pazienti trattati solo con inibitori del TNF. Pertanto, il trattamento concomitante di abatacept con un inibitore del TNF non è raccomandato.

Associazione con altri medicinali

Analisi farmacocinetiche sulla popolazione non hanno rilevato alcun effetto di metotrexato, FANS e corticosteroidi sulla clearance di abatacept (vedere paragrafo 5.2).

Non sono stati identificati problemi di sicurezza maggiori con l'uso di abatacept in associazione con sulfasalazina, idrossiclorochina, o leflunomide.

Associazione con altri medicinali che agiscono sul sistema immunitario e con le vaccinazioni

La co-somministrazione di abatacept con agenti biologici immunosoppressori o immunomodulatori potrebbe potenziare gli effetti di abatacept sul sistema immunitario. Non ci sono evidenze sufficienti per valutare la sicurezza e l'efficacia di abatacept in associazione con anakinra e rituximab (vedere paragrafo 4.4).

Vaccinazioni
I vaccini vivi non devono essere somministrati contemporaneamente ad abatacept o entro tre mesi dalla sua interruzione. Non ci sono dati disponibili sulla trasmissione secondaria di infezione da soggetti che ricevono vaccini vivi a pazienti che ricevono abatacept. I medicinali che agiscono sul sistema immunitario, incluso abatacept, possono attenuare l'efficacia di alcune immunizzazioni (vedere paragrafi 4.4 e 4.6).

Studi esplorativi per valutare l'effetto di abatacept sulla risposta anticorpale alla vaccinazione in volontari sani nonché sulla risposta anticorpale alle vaccinazioni anti-influenze e anti-pneumococcica in pazienti con artrite reumatoide hanno suggerito che abatacept può attenuare l'efficacia della risposta immune ma non ha inibito significativamente la capacità di sviluppare una risposta immune clinicamente significativa o positiva.

Abatacept è stato valutato in uno studio in aperto in pazienti affetti da artrite reumatoide ai quali è stato somministrato il vaccino pneumococcico 23-valente. Dopo la vaccinazione anti-pneumococcica, 62 dei 112 pazienti trattati con abatacept sono stati in grado di sviluppare una risposta immune adeguata con un incremento di almeno 2 volte nei titoli anticorpali al vaccino pneumococcico polisaccaridico.

Abatacept è stato valutato anche in uno studio in aperto in pazienti affetti da artrite reumatoide ai quali è stato somministrato il vaccino trivalente per il virus dell'influenza stagionale. Dopo la vaccinazione anti-influenzale, 73 dei 119 pazienti in trattamento con abatacept privi di livelli di anticorpi protettivi al basale sono stati in grado di sviluppare una risposta immune adeguata con un incremento di almeno 4 volte nei titoli anticorpali al vaccino antinfluenzale trivalente.

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Gravidanza e donne in età fertile

Non ci sono dati sufficienti sull'uso di abatacept nelle donne in gravidanza. In studi pre-clinici sullo sviluppo embrio-fetale non sono stati osservati effetti indesiderati a dosi fino a 29 volte maggiori rispetto alla dose umana di 10 mg/kg in base all'AUC. In uno studio sui ratti sullo sviluppo pre- e post-natale sono state osservate limitate modifiche della funzione immunitaria ad una dose 11 volte maggiore rispetto alla dose umana di 10 mg/kg in base all'AUC (vedere paragrafo 5.3).

ORENCIA non deve essere usato durante la gravidanza a meno che la condizione clinica della donna non richieda il trattamento con abatacept. Donne potenzialmente in età fertile devono usare un metodo contraccettivo efficace durante il trattamento e fino a 14 settimane dopo l'ultima dose di abatacept.

Abatacept può attraversare la placenta fino al siero di neonati nati da donne trattate con abatacept durante la gravidanza. Di conseguenza, tali neonati possono essere ad aumentato rischio di infezione. La sicurezza di somministrare vaccini vivi a neonati esposti ad abatacept *in utero* non è nota. La somministrazione di vaccini vivi a neonati esposti ad abatacept *in utero* non è raccomandata per le 14 settimane successive all'ultima esposizione della madre ad abatacept durante la gravidanza.

Allattamento

È stato dimostrato che abatacept è presente nel latte del ratto.

Non è noto se abatacept viene escreto nel latte umano.

Un rischio per i neonati/lattanti non può essere escluso.

L'allattamento con latte materno deve essere interrotto durante il trattamento con ORENCIA e fino a 14 settimane dopo l'ultima dose di abatacept.

Fertilità

Non sono stati condotti studi specifici sul potenziale effetto di abatacept sulla fertilità umana.
Nei ratti, abatacept non ha avuto effetti indesiderati sulla fertilità maschile o femminile (vedere paragrafo 5.3).

4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari

In base al suo meccanismo di azione, ci si aspetta che abatacept non abbia effetti, o abbia effetti trascurabili, sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari. Tuttavia, capogiro e acuità visiva ridotta sono state riportate come reazioni avverse comuni e non comuni, rispettivamente, in pazienti trattati con ORENCIA, pertanto se un paziente presenta tali sintomi, la guida di veicoli e l'uso di macchinari devono essere evitati.

4.8 Effetti indesiderati

Riassunto del profilo di sicurezza nell'artrite reumatoide

Abatacept è stato studiato in pazienti con artrite reumatoide attiva in studi clinici controllati con placebo (2.653 pazienti con abatacept, 1.485 con placebo).

Negli studi clinici controllati con placebo condotti con abatacept, sono state riportate reazioni avverse (ARs) nel 49,4% dei pazienti trattati con abatacept e nel 45,8% dei pazienti trattati con placebo. Le reazioni avverse riportate più frequentemente (≥ 5%) tra i pazienti trattati con abatacept sono state il mal di testa, la nausea e le infezioni delle vie respiratorie superiori (inclusa la sinusite). La percentuale

di pazienti che ha interrotto il trattamento a causa di ARs è stata del 3,0% per i pazienti trattati con abatacept e del 2,0% per i pazienti trattati con placebo.

Tabella delle reazioni avverse

Nella tabella 2 sono elencate le reazioni avverse osservate in studi clinici e nell'esperienza successiva alla commercializzazione presentate secondo la classificazione per sistemi e organi e per frequenza, utilizzando le seguenti categorie: molto comune (≥ 1/10); comune (≥ 1/100, < 1/10); non comune (≥ 1/1.000, < 1/100); raro (≥ 1/10.000, < 1/1.000); molto raro (< 1/10.000). All'interno di ciascuna classe di frequenza, gli effetti indesiderati sono riportati in ordine decrescente di gravità.

Tabella 2: Reazioni avverse

Infezioni ed infestazioni	Molto Comune	Infezione delle alte vie respiratorie (incluse tracheite, nasofaringite e sinusite)
	Comune	Infezione delle basse vie respiratorie (inclusa bronchite), infezione del tratto urinario, infezioni erpetiche (inclusi *herpes simplex*, herpes orale ed *herpes zoster*), polmonite, influenza
	Non comune	Infezione dentaria, onicomicosi, sepsi, infezioni muscoloscheletriche, ascesso cutaneo, pielonefrite, rinite, infezione auricolare
	Raro	Tubercolosi, batteriemia, infezione gastrointestinale, malattia infiammatoria pelvica
Tumori benigni, maligni e non specificati (cisti e polipi compresi)	Non comune	Carcinoma basocellulare, papilloma cutaneo
	Raro	Linfoma, neoplasia polmonare maligna, carcinoma a cellule squamose
Patologie del sistema emolinfopoietico	Non comune	Trombocitopenia, leucopenia
Disturbi del sistema immunitario	Non comune	Ipersensibilità
Disturbi psichiatrici	Non comune	Depressione, ansia, alterazioni del sonno (inclusa insonnia)
Patologie del sistema nervoso	Comune	Mal di testa, capogiro
	Non comune	Emicrania, parestesia
Patologie dell'occhio	Non comune	Congiuntivite, occhio secco, acuità visiva ridotta

Patologie dell'orecchio e del labirinto	Non comune	Vertigini
Patologie cardiache	Non comune	Palpitazioni, tachicardia, bradicardia
Patologie vascolari	Comune	Ipertensione, aumento della pressione arteriosa
	Non comune	Ipotensione, vampata di calore, rossore, vasculite, diminuzione della pressione arteriosa
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche	Comune	Tosse
	Non comune	Broncopneumopatia cronica ostruttiva esacerbata, broncospasmo, affanno, dispnea, laringospasmo
Patologie gastrointestinali	Comune	Dolore addominale, diarrea, nausea, dispepsia, ulcera della bocca, stomatite aftosa, vomito
	Non comune	Gastrite
Patologie epatobiliari	Comune	Alterazione dei test di funzionalità epatica (incluso aumento delle transaminasi)
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	Comune	Eruzione cutanea (inclusa dermatite)
	Non comune	Tendenza all'ecchimosi aumentata, cute secca, alopecia, prurito, orticaria, psoriasi, acne, eritema, iperidrosi
Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo	Non comune	Artralgia, dolore alle estremità
Patologie dell'apparato riproduttivo e della mammella	Non comune	Amenorrea, menorragia
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione	Comune	Affaticamento, astenia, reazioni locali nel sito di iniezione, reazioni sistemiche all'iniezione*
	Non comune	Malattia simil-influenzale, aumento di peso

*(per es. prurito, costrizione alla gola, dispnea)

Descrizione di reazioni avverse selezionate

Infezioni
Negli studi clinici controllati con placebo con abatacept, le infezioni almeno possibilmente correlate al trattamento sono state riportate nel 22,7% dei pazienti trattati con abatacept e nel 20,5% dei pazienti trattati con placebo.

Infezioni gravi almeno possibilmente correlate al trattamento sono state riportate rispettivamente nell' 1,5% dei pazienti trattati con abatacept e nell'1,1% dei pazienti trattati con placebo. Il tipo di infezioni gravi è stato simile tra i gruppi di trattamento con abatacept e con placebo (vedere paragrafo 4.4).

I tassi di incidenza (95% CI) per le infezioni gravi sono stati 3,0 (2,3, 3,8) per 100 pazienti-anno per i pazienti trattati con abatacept e 2,3 (1,5, 3,3) per 100 pazienti-anno per i pazienti trattati con placebo negli studi clinici in doppio cieco.

Nel periodo cumulativo negli studi clinici, in 7.044 pazienti trattati con abatacept in 20.510 pazienti-anno, il tasso di incidenza di infezioni gravi è stato di 2,4 per 100 pazienti-anno ed il tasso di incidenza è rimasto stabile su base annua.

Neoplasie
Negli studi clinici con abatacept controllati con placebo, le neoplasie sono state riportate nell'1,2% (31/2.653) dei pazienti trattati con abatacept e nello 0,9% (14/1.485) dei pazienti trattati con placebo. I tassi di incidenza per le neoplasie erano 1,3 (0,9, 1,9) per 100 pazienti-anno per i pazienti trattati con abatacept e 1,1 (0,6, 1,9) per 100 pazienti-anno per i pazienti trattati con placebo.

Nel periodo cumulativo, 7.044 pazienti trattati con abatacept in 21.011 pazienti-anno (dei quali oltre 1.000 sono stati trattati con abatacept per più di 5 anni), il tasso di incidenza di neoplasia è stato di 1,2 (1,1, 1,4) per 100 pazienti-anno e i tassi di incidenza sono rimasti stabili su base annua.

Il tumore riportato più frequentemente negli studi clinici controllati con placebo è stato il tumore cutaneo non-melanoma; 0,6 (0,3, 1,0) per 100 pazienti-anno per i pazienti trattati con abatacept e 0,4 (0,1, 0,9) per 100 pazienti-anno per i pazienti trattati con placebo e 0,5 (0,4, 0,6) per 100 pazienti-anno nel periodo cumulativo.

Il tumore d'organo riportato più frequentemente negli studi clinici controllati con placebo è stato il tumore del polmone 0,17 (0,05, 0,43) per 100 pazienti-anno per i pazienti trattati con abatacept, 0 per i pazienti trattati con placebo e 0,12 (0,08, 0,17) per 100 pazienti-anno nel periodo cumulativo. Il tumore ematologico più comune è stato il linfoma 0,04 (0, 0,24) per 100 pazienti-anno per i pazienti trattati con abatacept, 0 per i pazienti trattati con placebo, e 0,06 (0,03, 0,1) per 100 pazienti-anno nel periodo cumulativo.

Reazioni avverse in pazienti con broncopneumopatia cronica ostruttiva (BPCO)
Nello studio IV vi erano 37 pazienti con BPCO trattati con abatacept per via endovenosa e 17 trattati con placebo. I pazienti con BPCO trattati con abatacept hanno sviluppato reazioni avverse più frequentemente di quelli trattatti con placebo (51,4% vs. 47,1%, rispettivamente). Alterazioni respiratorie sono state riportate più frequentemente in pazienti trattati con abatacept che in pazienti trattati con placebo (10,8% vs 5,9%, rispettivamente); queste includevano riacutizzazione di BPCO, e dispnea. Una percentuale maggiore di pazienti con BPCO trattati con abatacept rispetto ai pazienti trattati con placebo, ha sviluppato una reazione avversa grave (5,4% vs 0%), incluso riacutizzazione di BPCO (1 paziente su 37 [2,7%]) e bronchite (1 paziente su 37 [2,7%]).

Processi autoimmuni
La terapia con abatacept non ha portato ad un aumento della formazione di autoanticorpi, per esempio anticorpi antinucleo e anticorpi anti-dsDNA, rispetto al placebo.

Il tasso di incidenza delle patologie autoimmuni nei pazienti trattati con abatacept durante il periodo in doppio cieco è stato 8,8 (7,6, 10,1) per 100 persone-anno di esposizione e per i pazienti trattati con placebo è stato 9,6 (7,9, 11,5) per 100 persone-anno di esposizione. Il tasso di incidenza nei pazienti trattati con abatacept è stato 3,8 per 100 persone-anno nel periodo cumulativo. Le patologie di tipo autoimmune riportate più frequentemente oltre all'indicazione in studio durante il periodo cumulativo sono state psoriasi, nodulo reumatoide, e sindrome di Sjogren.

Immunogenicità in adulti trattati con abatacept per via endovenosa
Gli anticorpi diretti contro la molecola di abatacept sono stati valutati attraverso analisi ELISA in 3.985 pazienti con artrite reumatoide trattati fino a 8 anni con abatacept. Centoottantasette dei 3.877 pazienti (4,8%) hanno sviluppato anticorpi anti-abatacept durante il trattamento. Dei pazienti valutati per la presenza di anticorpi anti-abatacept dopo l'interruzione di abatacept (> 42 giorni dopo l'ultima somministrazione), 103 su 1.888 (5,5%) erano sieropositivi.

Campioni con confermata attività di legame al CTLA-4 sono stati valutati per la presenza di anticorpi neutralizzanti. Ventidue dei 48 pazienti valutabili hanno mostrato una significativa attività neutralizzante. La potenziale rilevanza clinica della formazione di anticorpi neutralizzanti non è nota.

Complessivamente non c'era alcuna apparente correlazione tra lo sviluppo di anticorpi e la risposta clinica o gli eventi avversi. Comunque, il numero dei pazienti che ha sviluppato anticorpi era troppo limitato per poter fare una valutazione definitiva. Poiché le analisi di immunogenicità sono prodotto-specifiche, un confronto dei livelli anticorpali con quelli di altri prodotti non è appropriato.

Immunogenicità in adulti trattati con abatacept per via sottocutanea
Lo studio clinico SC-I ha comparato l'immunogenicità di abatacept dopo somministrazione sottocutanea o endovenosa valutandola con il metodo ELISA. Durante il periodo iniziale in doppio cieco di 6 mesi (periodo a breve termine), la frequenza complessiva di immunogenicità per abatacept è stata del 1,1% (8/725) e del 2,3% (16/710) rispettivamente per i gruppi sottocutaneo ed endovenoso. La percentuale è coerente con l'esperienza precedente e non c'è stato alcun effetto dell'immunogenicità su farmacocinetica, sicurezza o efficacia.

L'immunogenicità per abatacept in seguito a somministrazione sottocutanea a lungo termine è stata valutata con un nuovo metodo di elettrochemiluminescenza (ECL). Il confronto delle percentuali di incidenza tra metodi differenti non è appropriato, poiché il metodo ECL è stato sviluppato per essere più sensibile e tollerante verso il farmaco rispetto al precedente metodo ELISA. La frequenza cumulativa di immunogenicità per abatacept secondo il metodo ECL con almeno un campione positivo nei periodi a breve e lungo termine combinati era del 15,7% (215/1369) in corso di terapia con abatacept, con una durata media di esposizione di 48,8 mesi, e del 17,3% (194/1121) dopo interruzione (> 21 giorni fino a 168 giorni dopo l'ultima dose). Il tasso di incidenza di esposizione aggiustato (espresso per 100 persona-anni) è rimasto stabile oltre il periodo di trattamento.

Coerentemente alla precedente esperienza, i titoli e la persistenza delle risposte anticorpali erano generalmente bassi e non aumentavano proseguendo con le somministrazioni (6,8% dei soggetti erano sieropositivi in 2 visite consecutive) e non esisteva correlazione apparente tra sviluppo di anticorpi e risposta clinica, eventi avversi o farmacocinetica.

Nello studio SC-III, sono stati osservati tassi simili di immunogenicità nei pazienti in trattamento per i gruppi abatacept + MTX e abatacept in monoterapia (2,9% (3/103) and 5,0% (5/101), rispettivamente) durante il periodo di doppio cieco di 12 mesi. Come nello studio SC-I, non c'è stato alcun effetto di immunogenicità sulla sicurezza o sull'efficacia.

Immunogenicità e sicurezza di abatacept in seguito ad interruzione e ripresa del trattamento
Nel programma per la formulazione sottocutanea è stato condotto uno studio per valutare l'effetto dell'interruzione (tre mesi) e della ripresa del trattamento con abatacept per via sottocutanea sulla immunogenicità. In seguito ad interruzione del trattamento con abatacept per via sottocutanea, la percentuale aumentata di immunogenicità era consistente con quella osservata in seguito ad interruzione di abatacept somministrato per via endovenosa. In seguito a ripresa della terapia, non ci sono state reazioni nel sito di iniezione e nessun altro problema di sicurezza in pazienti che avevano interrotto la terapia per via sottocutanea fino a 3 mesi rispetto a quelli che erano rimasti in terapia per via sottocutanea, sia che la terapia fosse reintrodotta con una dose di carico per via endovenosa o no. La sicurezza osservata nel braccio di trattamento che ha ripreso la terapia senza una dose di carico per via endovenosa è stata inoltre analoga a quella osservata negli altri studi.

Nello studio SC-III, sono stati osservati tassi di immunogenicità aumentati nei soggetti valutati durante i 6 mesi di interruzione completa del farmaco nei gruppi abatacept + MTX e abatacept in monoterapia (37,7% [29/77] e 44,1% [27/59], rispettivamente) con risposte anticorpali generalmente a basso titolo. Non è stato rilevato alcun impatto clinico di queste risposte anticorpali, e non è stato osservato nessun problema di sicurezza alla ripresa della terapia con abatacept.

Reazioni all'iniezione in pazienti adulti trattati con abatacept per via sottocutanea
Lo studio SC-I ha confrontato la sicurezza di abatacept, comprese le reazioni nel sito di iniezione, in seguito a somministrazione sottocutanea o endovenosa. La frequenza complessiva di reazioni nel sito di iniezione era 2,6% (19/736) e 2,5% (18/721), rispettivamente per il gruppo abatacept per via sottocutanea e per il gruppo placebo per via sottocutanea (abatacept per via endovenosa). Tutte le reazioni nel sito di iniezione sono state descritte come da lievi a moderate (ematoma, prurito o eritema) ed in genere non hanno richiesto l'interruzione del farmaco. Durante il periodo cumulativo dello studio quanto tutti i pazienti trattati con abatacept nei 7 studi SC erano stati inclusi, la frequenza delle reazioni in sede di iniezione era 4,6% (116/2.538) con un tasso di incidenza di 1.32 per 100 persone-anno.

Successivamente alla commercializzazione sono stati ricevuti report di reazioni sistemiche all'iniezione (per es. prurito, costrizione alla gola, dispnea) a seguito dell'uso di ORENCIA per via sottocutanea.

Informazioni sulla sicurezza relative alla classe farmacologica
Abatacept è il primo modulatore selettivo della co-stimolazione. Informazioni sulla sicurezza relativa in uno studio clinico verso infliximab sono state riassunte nel paragrafo 5.1.

Riassunto del profilo di sicurezza nell'artrite psoriasica

Abatacept è stato studiato in pazienti con artrite psoriasica attiva in due studi clinici controllati con placebo (341 pazienti con abatacept, 253 pazienti con placebo) (vedere paragrafo 5.1). Durante il periodo di 24 settimane controllato con placebo nello studio più ampio PsA-II, la percentuale di pazienti con reazioni avverse è stata simile nei gruppi di trattamento con abatacept e placebo (rispettivamente 15,5% e 11,4%). Durante il periodo di 24 settimane controllato con placebo, nessuna reazione avversa si è verificata con una frequenza $\geq 2\%$ in entrambi i gruppi di trattamento. Il profilo di sicurezza complessivo è stato confrontabile tra gli studi PsA-I e PsA-II e coerente con il profilo di sicurezza nell'artrite reumatoide (Tabella 2).

Popolazione pediatrica

Abatacept è stato studiato nei pazienti con pJIA in 2 studi clinici (studio pJIA SC in corso e studio pJIA IV). Lo studio pJIA SC ha incluso 46 pazienti nella coorte dai 2 ai 5 anni di età e 173 pazienti nella coorte dai 6 ai 17 anni di età. Lo studio pJIA IV ha incluso 190 pazienti nella coorte dai 6 ai 17 anni di età. Durante i primi 4 mesi del periodo in aperto, il profilo di sicurezza complessivo in questi 409 pazienti con pJIA è stato simile a quello osservato nella popolazione AR con le seguenti eccezioni nei pazienti con pJIA:

- Reazioni avverse comuni: piressia
- Reazioni avverse non comuni: ematuria, otite (media ed esterna).

Descrizione di reazioni avverse selezionate

Infezioni
Gli eventi avversi più comunemente riportati nei pazienti con pJIA sono state le infezioni. Le tipologie di infezione erano in linea con quelle comunemente osservate nella popolazione pediatrica ambulatoriale. Durante i primi 4 mesi di terapia con abatacept per via endovenosa e per via sottocutanea in 409 pazienti con pJIA, le reazioni avverse più comuni sono state nasofaringite (3,7% dei pazienti) e infezione delle vie respiratorie superiori (2,9% dei pazienti). Durante i primi 4 mesi di terapia con abatacept sono state riportate due infezioni gravi (varicella e sepsi).

Reazioni all'iniezione
Dei 219 pazienti con pJIA trattati con abatacept per via sottocutanea durante i primi 4 mesi di trattamento con abatacept, la frequenza delle reazioni locali all'iniezione è stata del 4,6% (10/219); le reazioni locali all'iniezione più frequentemente riportate sono state il dolore al sito di iniezione e l'eritema al sito di iniezione. Non sono state riportate reazioni sistemiche di ipersensibilità.

Immunogenicità in pazienti con pJIA trattati con abatacept per via sottocutanea
Nei pazienti affetti da pJIA, gli anticorpi diretti contro la molecola intera di abatacept o contro la porzione CTLA-4 di abatacept sono stati valutati tramite un test di ECL dopo ripetuti trattamenti con abatacept per via sottocutanea. Complessivamente, il 6,9% (15/218) di soggetti (coorti combinate) ha avuto una risposta di immunogenicità positiva rispetto al basale durante il periodo cumulativo, incluso il periodo di trattamento a breve termine di 4 mesi, il periodo di trattamento di estensione di 20 mesi e il periodo di follow-up di 6 mesi post abatacept. Nella coorte dai 6 ai 17 anni di età, il tasso complessivo di sieropositività durante il periodo cumulativo, incluso il follow-up post abatacept, è stato del 4,7% (8/172): 2,3% (4/172) durante il trattamento e 13,6% (6/44) dopo l'interruzione di abatacept (≥ 28 giorni dopo l'ultima dose). Nella coorte dai 2 ai 5 anni di età, il tasso complessivo di sieropositività durante il periodo cumulativo incluso il follow-up post abatacept è stato del 15,2% (7/46): 10,9% (5/46) durante il trattamento e 37,5% (3/8) dopo l'interruzione di abatacept (≥ 28 giorni dopo l'ultima dose).

Nel complesso gli anticorpi anti-abatacept erano generalmente transitori e a basso titolo. L'assenza di metotrexato come trattamento concomitante non è sembrata associata ad un tasso maggiore di sieropositività. Il significato della maggiore incidenza nella coorte dai 2 e ai 5 anni di età non è noto, tenendo conto della differenza nella dimensione del campione. La presenza di anticorpi non è stata associata a reazioni avverse o a variazioni dell'efficacia o delle concentrazioni sieriche di abatacept, in entrambe le coorti.

Periodo di estensione a lungo termine
Durante il periodo di estensione degli studi pJIA (20 mesi nello studio pJIA SC in corso e 5 anni nello studio pJIA IV), il profilo di sicurezza nei pazienti pJIA dai 6 ai 17 anni di età è stato simile a quello osservato nei pazienti adulti. Durante il periodo di estensione dello studio pJIA IV, in un paziente è stata fatta una diagnosi di sclerosi multipla. Durante il periodo di estensione di 20 mesi dello studio pJIA SC, è stata segnalata una reazione avversa grave rappresentata da un'infezione (ascesso di un arto) nella coorte dai 2 ai 5 anni di età.

I dati di sicurezza a lungo termine nella coorte dai 2 ai 5 anni di età con pJIA sono stati limitati, ma l'evidenza esistente non ha rilevato nessun nuovo problema di sicurezza in questa popolazione pediatrica più giovane. Durante il periodo cumulativo di 24 mesi dello studio pJIA SC (periodo a breve termine di 4 mesi più periodo di estensione di 20 mesi), è stata riportata una frequenza più elevata di infezioni nella coorte dai 2 ai 5 anni di età (87,0%) rispetto a quella riportata nella coorte dai 6 ai 17 anni di età (68,2%). Ciò era dovuto principalmente a infezioni non gravi del tratto respiratorio superiore nella coorte dai 2 ai 5 anni di età.

Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'allegato V.

4.9 Sovradosaggio

Dosi fino a 50 mg/kg sono state somministrate per via endovenosa senza effetti tossici apparenti. Nel caso di sovradosaggio, è raccomandato che il paziente sia monitorato per segni o sintomi di reazioni avverse e che venga istituito il trattamento sintomatico appropriato.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: Immunosoppressori, immunosoppressori selettivi, codice ATC: L04AA24

Abatacept è una proteina di fusione costituita dal dominio extracellulare dell'antigene 4 associato al linfocita T citotossico umano (CTLA-4) legato alla porzione Fc modificata della immunoglobulina G1 umana (IgG1). Abatacept è prodotto attraverso la tecnologia del DNA ricombinante in cellule ovariche di criceto cinese.

Meccanismo d'azione

Abatacept modula selettivamente un segnale chiave di co-stimolazione necessario per la piena attivazione dei linfociti T che esprimono il CD28. La piena attivazione dei linfociti T richiede due segnali che vengono forniti dalle cellule presentanti l'antigene: il riconoscimento di un antigene specifico da parte di un recettore T cellulare (segnale 1) e un secondo segnale di co-stimolazione. Una delle maggiori vie di co-stimolazione coinvolge il legame delle molecole CD80 e CD86 sulla superficie delle cellule presentanti l'antigene al recettore CD28 sui linfociti T (segnale 2). Abatacept inibisce selettivamente questa via di co-stimolazione attraverso il legame specifico al CD80 ed al CD86. Studi indicano che le risposte dei linfociti T *naive* sono maggiormente influenzate da abatacept rispetto alle risposte dei linfociti T della memoria.

Studi *in vitro* e in modelli animali dimostrano che abatacept modula le risposte anticorpali linfocita T dipendenti e l'infiammazione. *In vitro*, abatacept attenua l'attivazione del linfocita T umano come misurato dalla diminuzione della proliferazione e dalla produzione di citochine. Abatacept riduce il TNFα antigene specifico, l'interferone-γ e la produzione di interleuchina-2 da parte dei linfociti T.

Effetti farmacodinamici

Riduzioni dose dipendenti sono state osservate con abatacept per i livelli sierici del recettore solubile dell'interleuchina-2, un marker dell'attivazione del linfocita T; per l'interleuchina-6 sierica, un prodotto dei macrofagi sinoviali attivati e dei sinoviociti fibroblasto-simili nell'artrite reumatoide; per il fattore reumatoide, un autoanticorpo prodotto dalle plasmacellule; e per la proteina C reattiva, un reagente di fase acuta dell'infiammazione. Inoltre, i livelli sierici della metalloproteinasi-3 della matrice, che determina distruzione cartilaginea e rimodellamento tissutale, erano diminuiti. Sono state anche osservate riduzioni del TNFα nel siero.

Efficacia e sicurezza cliniche nell'artrite reumatoide dell'adulto

L'efficacia e la sicurezza di abatacept per via endovenosa sono state valutate in studi clinici randomizzati, in doppio-cieco, controllati con placebo in pazienti adulti con artrite reumatoide attiva diagnosticata secondo i criteri dell'American College of Rheumathology (ACR). Gli studi I, II, III, V e VI prevedevano pazienti con almeno 12 articolazioni dolorabili e 10 articolazioni tumefatte alla randomizzazione. Lo studio IV non ha richiesto nessun numero specifico di articolazioni dolorabili o tumefatte. Lo studio SC-I era uno studio randomizzato, in doppio-cieco, doppio falso, di non inferiorità, condotto in pazienti stratificati in base al peso corporeo (< 60 kg, da 60 a 100 kg, > 100 kg), che comparava l'efficacia e la sicurezza di abatacept somministrato per via sottocutanea ed endovenosa in soggetti con artrite reumatoide (AR), che ricevevano metotrexato (MTX) come terapia di fondo e che mostravano una risposta insufficiente a MTX (MTX-IR).

Negli studi I, II e V l'efficacia e la sicurezza di abatacept confrontato con placebo sono state valutate in pazienti con una risposta inadeguata al metotrexato e che continuavano la loro dose stabile di metotrexato. Inoltre, nello studio V l'efficacia e la sicurezza di abatacept o infliximab sono state valutate rispetto al placebo. Nello studio III l'efficacia e la sicurezza di abatacept sono state valutate in

pazienti con una risposta inadeguata agli inibitori del TNF, e che interrompevano l'inibitore del TNF prima della randomizzazione; altri DMARDs erano permessi. Nello studio IV è stata valutata principalmente la sicurezza di abatacept in pazienti con artrite reumatoide attiva che avevano bisogno di ulteriori trattamenti nonostante fossero in terapia con un DMARDs biologico e/o non biologico; tutti i DMARDs utilizzati all'arruolamento sono stati continuati. Nello studio VI, l'efficacia e la sicurezza di abatacept sono state valutate in pazienti mai trattati con metotrexato, con positività del Fattore Reumatoide (RF) e/o degli anti-Peptide Citrullinato Ciclico 2 (Anti-CCP2) e artrite reumatoide precoce erosiva (≤ 2 anni di durata di malattia) che sono stati randomizzati a ricevere abatacept più metotrexato o metotrexato più placebo. Nello studio SC-I, lo scopo era dimostrare la non inferiorità dell'efficacia e la comparabilità della sicurezza di abatacept per via sottocutanea rispetto alla somministrazione endovenosa in soggetti con AR da moderata a severamente attiva e che mostravano una risposta insufficiente a MTX. Lo studio SC-II ha valutato l'efficacia e la sicurezza rispettivamente di abatacept e adalimumab, entrambi somministrati per via sottocutanea senza una dose di carico endovenosa e con MTX come terapia di fondo, in pazienti con AR attiva da moderata a grave e risposta insufficiente alla precedente terapia con MTX. Nello studio SC-III, abatacept per via sottocutanea è stato valutato in associazione con metotrexato, o come abatacept in monoterapia. È stato confrontato con MTX in monoterapia nell'induzione della remissione, in seguito a 12 mesi di trattamento, e nel possibile mantenimento della remissione in assenza di farmaco a seguito della sua completa interruzione, in pazienti adulti mai trattati con MTX con artrite reumatoide precoce molto attiva (DAS28-PCR medio di 5,4; durata media dei sintomi inferiore a 6,7 mesi) con fattori prognostici negativi di malattia rapidamente progressiva (per esempio, anticorpi anti-proteina citrullinata [ACPA+], misurati mediante saggio anti-CCP2, e/o RF+, erosioni articolari al basale).

Nello studio I i pazienti sono stati randomizzati a ricevere abatacept 2 o 10 mg/kg o placebo per 12 mesi. Negli studi II, III, IV e VI i pazienti sono stati randomizzati a ricevere una dose fissa approssimativamente di 10 mg/kg di abatacept o placebo per 12 mesi (studi II, IV e VI) o per 6 mesi (studio III). La dose di abatacept era di 500 mg nei pazienti con peso corporeo inferiore a 60 kg, 750 mg per pazienti con un peso corporeo compreso tra 60 e 100 kg, e 1.000 mg per pazienti con un peso corporeo superiore a 100 kg. Nello studio SC-I, abatacept è stato somministrato ai pazienti per via sottocutanea dopo una singola dose di carico di abatacept per via endovenosa e quindi ogni settimana a seguire. I soggetti hanno continuato ad assumere la loro dose corrente di MTX dal giorno della randomizzazione. Nello studio V i pazienti erano randomizzati per ricevere questa stessa dose fissa di abatacept oppure infliximab 3 mg/kg oppure placebo per 6 mesi. Lo studio V è proseguito per altri 6 mesi soltanto con i gruppi in terapia con abatacept e infliximab.

Negli studi I, II, III, IV, V, VI, SC-I, SC-II e SC-III sono stati valutati rispettivamente 339, 638, 389, 1441, 431, 509, 1371, 646 e 351 pazienti adulti.

Risposta clinica

Risposta ACR
La percentuale di pazienti trattati con abatacept che ha ottenuto risposte ACR 20, 50 e 70 nello studio II (pazienti con una risposta inadeguata al metotrexato), nello studio III (pazienti con una risposta inadeguata ad inibitori del TNF), nello studio VI (pazienti mai trattati con metotrexato) e nello studio SC-I (abatacept per via sottocutanea) è riportata nella Tabella 3.

Negli studi II e III in pazienti trattati con abatacept è stato osservato un miglioramento statisticamente significativo della risposta ACR 20 rispetto al placebo dopo la somministrazione della prima dose (giorno 15), e questo miglioramento è rimasto significativo per la durata degli studi. Nello studio VI, a 29 giorni è stato osservato un significativo miglioramento della risposta ACR 20 nei pazienti trattati con abatacept più metotrexato rispetto ai pazienti trattati con metotrexato più placebo, miglioramento sostenuto per tutta la durata dello studio. Nello studio II, il 43% dei pazienti che non ha ottenuto una risposta ACR 20 a 6 mesi ha sviluppato una risposta ACR 20 a 12 mesi.

Nello studio SC-I, abatacept somministrato per via sottocutanea (SC) è risultato non inferiore rispetto alle infusioni endovenose EV di abatacept con riferimento alle risposte ACR 20 fino a 6 mesi di

trattamento. I pazienti trattati con abatacept per via sottocutanea hanno ottenuto a 6 mesi anche risposte ACR 50 e 70 simili a quelle dei pazienti che ricevevano abatacept per via endovenosa.

Non sono state notate differenze nelle risposte cliniche tra abatacept per via sottocutanea e per via endovenosa tra i 3 gruppi di peso. Nello studio SC-I, le percentuali di risposta ACR 20 al giorno 169 sono state del 78,3% (472/603 SC) e 76,0% (456/600 EV) per abatacept per via sottocutanea e per via endovenosa, rispettivamente, in pazienti di età < 65 anni, rispetto al 61,1% (55/90 SC) e 74,4% (58/78 EV) per i pazienti di età ≥ 65 anni.

Tabella 3: Risposte cliniche negli studi controllati

	Percentuale di pazienti							
	Somministrazione endovenosa						**Somministrazione sottocutanea**	
	Pazienti mai trattati con metotrexato		**Risposta insufficiente a MTX**		**Risposta insufficiente ad inibitore del TNF**		**Risposta insufficiente a MTX**	
	Studio VI		**Studio II**		**Studio III**		**Studio SC-I**	
Risposta	Abatacept[a] +MTX n = 256	Placebo +MTX n = 253	Abatacept[a] +MTX n = 424	Placebo +MTX n = 214	Abatacept[a] +DMARDs[b] n = 256	Placebo +DMARDs[b] n = 133	Abatacept[f] SC +MTX n = 693	Abatacept[f] IV +MTX n = 678
ACR 20								
Giorno 15	24%	18%	23%*	14%	18%**	5%	25%	25%
Mese 3	64%[††]	53%	62%***	37%	46%***	18%	68%	69%
Mese 6	75%[†]	62%	68%***	40%	50%***	20%	76%[§]	76%
Mese 12	76%[‡]	62%	73%***	40%	NA[d]	NA[d]	NA	NA
ACR 50								
Mese 3	40%[‡]	23%	32%***	8%	18%**	6%	33%	39%
Mese 6	53%[‡]	38%	40%***	17%	20%***	4%	52%	50%
Mese 12	57%[‡]	42%	48%***	18%	NA[d]	NA[d]	NA	NA
ACR 70								
Mese 3	19%[†]	10%	13%***	3%	6%[††]	1%	13%	16%
Mese 6	32%[†]	20%	20%***	7%	10%**	2%	26%	25%
Mese 12	43%[‡]	27%	29%***	6%	NA[d]	NA[d]	NA	NA
Risposta Clinica Maggiore[c]	27%[‡]	12%	14%***	2%	NA[d]	NA[d]	NA	NA
Remissione DAS28-CRP[e]								
Mese 6	28%[‡]	15%	NA	NA	NA	NA	24%[§§]	25%
Mese 12	41%[‡]	23%	NA	NA	NA	NA	NA	NA

* p < 0,05, abatacept vs placebo.
** p < 0,01, abatacept vs placebo.
*** p < 0,001, abatacept vs placebo.
[†] p < 0,01, abatacept più MTX vs MTX più placebo
[‡] p < 0,001, abatacept più MTX vs MTX più placebo
[††] p < 0,05, abatacept più MTX vs MTX più placebo
[§] IC 95%: -4,2, 4,8 (basato su un margine di non inferiorità prespecificato di -7,5%)

§§ Nella tabella sono presentati i dati ITT
[a] Dose fissa approssimativamente 10 mg/kg (vedere paragrafo 4.2).
[b] DMARDs concomitanti includevano uno o più dei seguenti: metotrexato, clorochina/idrossiclorochina, sulfasalazina, leflunomide, azatioprina, sali d'oro e anakinra.
[c] Si definisce risposta clinica maggiore il raggiungimento di una risposta ACR 70 per un periodo continuativo di 6 mesi.
[d] Dopo 6 mesi, ai pazienti veniva data l'opportunità di entrare nella fase in aperto dello studio.
[e] La remissione DAS28-PCR è definita come punteggio DAS28-PCR < 2,6
[f] Nella tabella sono presentati i dati *per protocol.* Per ITT; n = 736, 721 per abatacept per via sottocutanea (SC) ed endovenosa (EV), rispettivamente

Nelle fasi di estensione in aperto degli studi I, II, III, VI e SC-I sono state osservate risposte ACR 20, 50, e 70 durature e sostenute durante 7 anni, 5 anni, 5 anni, 2 anni, e 5 anni di trattamento con abatacept, rispettivamente. Nello studio I, le risposte ACR sono state valutate a 7 anni in 43 pazienti con il 72% di risposte ACR 20, il 58% di risposte ACR 50 ed il 44% di risposte ACR 70. Nello studio II, le risposte ACR sono state valutate a 5 anni in 270 pazienti con l'84% di risposte ACR 20, il 61% di risposte ACR 50 ed il 40% di risposte ACR 70. Nello studio III, le risposte ACR sono state valutate a 5 anni in 91 pazienti con il 74% di risposte ACR 20, il 51% di risposte ACR 50 ed il 23% di risposte ACR 70. Nello studio VI, le risposte ACR sono state valutate a 2 anni in 232 pazienti con l'85% di risposte ACR 20, il 74% di risposte ACR 50 ed il 54% di risposte ACR 70. Nello studio SC-I, le risposte ACR sono state valutate a 5 anni con l'85% (356/421) di risposte ACR 20, il 66% (277/423) di risposte ACR 50, e il 45% (191/425) di risposte ACR 70.

Miglioramenti maggiori sono stati osservati con abatacept rispetto al placebo in altre misurazioni di attività di malattia dell'artrite reumatoide non incluse nei criteri di risposta ACR, come per esempio la rigidità mattutina.

Risposta DAS28
L'attività di malattia è stata anche valutata usando il *Disease Activity Score* 28. Negli studi II, III, V e VI vi è stato un significativo miglioramento del DAS rispetto al placebo o al farmaco di riferimento.

Nello studio VI, che includeva soltanto adulti, una percentuale significativamente superiore di pazienti ha raggiunto la remissione DAS28 (PCR) (punteggio < 2,6) nel gruppo abatacept più metotrexato (41%) rispetto al gruppo metotrexato più placebo (23%) al primo anno. Nel gruppo abatacept la risposta a 1 anno è stata mantenuta a 2 anni.

Studio V: abatacept o infliximab versus placebo
E'stato condotto uno studio randomizzato in doppio cieco per valutare la sicurezza e l'efficacia di abatacept per via endovenosa o infliximab versus placebo in pazienti con risposta inadeguata al metotrexato (studio V). L'obiettivo primario era la variazione media dell'attività di malattia nei pazienti trattati con abatacept rispetto a quelli trattati con placebo a 6 mesi, con una successiva valutazione in doppio cieco della sicurezza e dell'efficacia di abatacept e infliximab a 12 mesi. Un miglioramento maggiore ($p < 0,001$) nel DAS28 è stato osservato con abatacept e con infliximab rispetto al placebo a sei mesi nella parte controllata con placebo dello studio clinico; i risultati tra il gruppo in trattamento con abatacept e il gruppo in trattamento con infliximab erano simili. Le risposte ACR nello studio V erano coerenti con il punteggio del DAS28. Un ulteriore miglioramento è stato osservato con abatacept a 12 mesi. A 6 mesi, l'incidenza di eventi avversi da infezioni è stata del 48,1% (75), del 52,1% (86) e del 51,8% (57) e l'incidenza di eventi avversi gravi da infezioni è stata dell' 1,3% (2), del 4,2% (7) e del 2,7% (3) per abatacept, infliximab e gruppo placebo, rispettivamente. A 12 mesi, l'incidenza di eventi avversi da infezioni è stata del 59,6% (93) e del 68,5% (113), mentre l'incidenza di eventi avversi gravi da infezioni è stata dell' 1,9% (3) e dell' 8,5% (14) per i gruppi abatacept ed infliximab, rispettivamente. Il periodo in aperto dello studio ha consentito di valutare la capacità di abatacept di mantenere l'efficacia nei soggetti randomizzati originariamente ad abatacept e la risposta in quei soggetti che sono passati ad abatacept dopo terapia con infliximab. La riduzione media del punteggio DAS28 al giorno 365 rispetto al basale (-3,06) è stata mantenuta fino al giorno 729 (-3,34) nei pazienti che hanno continuato con abatacept. Nei pazienti che hanno ricevuto inizialmente infliximab e poi sono passati ad abatacept, la riduzione media del punteggio DAS28 rispetto al basale è stata di 3,29 al giorno 729 e di 2,48 al giorno 365.

Studio SC-II:abatacept versus adalimumab
E' stato condotto uno studio randomizzato, in singolo cieco (lo sperimentatore), di non inferiorità per valutare la sicurezza e l'efficacia di abatacept somministrato per via sottocutanea (SC) una volta a settimana senza una dose di carico endovenosa (EV) di abatacept versus adalimumab somministrato a settimane alterne per via sottocutanea, entrambi con MTX come terapia di fondo, in pazienti con risposta insufficiente a MTX (studio SC-II). L'endpoint primario ha dimostrato la non inferiorità (margine predefinito del 12%) della risposta ACR20 dopo 12 mesi di trattamento, 64,8% (206/318) per il gruppo abatacept SC e 63,4% (208/328) per il gruppo adalimumab SC; la differenza di trattamento è stata dell'1,8% [intervallo di confidenza (IC) al 95%: -5,6, 9,2], con risposte analoghe nell'arco del periodo di 24 mesi. I valori di ACR 20 a 24 mesi sono stati rispettivamente del 59,7% (190/318) per il gruppo abatacept SC e del 60,1% (197/328) per il gruppo adalimumab SC. I rispettivi valori di ACR 50 e ACR 70 sono stati coerenti a 12 mesi e a 24 mesi e simili per abatacept e adalimumab. Le variazioni medie aggiustate (errore standard; ES) rispetto al basale del DAS28-PCR sono state di -2,35 (ES 0,08) [IC 95%: -2,51, -2,19] e -2,33 (ES 0,08) [IC 95%: -2,50, -2,17] rispettivamente nel gruppo abatacept SC e nel gruppo adalimumab a 24 mesi, con variazioni simili nel corso del tempo. A 24 mesi, hanno raggiunto un DAS 28 < 2,6 il 50,6% (127/251) [IC 95%: 44,4, 56,8] dei pazienti nel gruppo abatacept e il 53,3% (130/244) [IC 95%: 47,0, 59,5] dei pazienti nel gruppo adalimumab. Anche il miglioramento rispetto al basale in termini di HAQ-DI a 24 mesi e nel corso del tempo è stato simile tra abatacept SC e adalimumab SC.

Le valutazioni di sicurezza e del danno strutturale sono state condotte a uno e a due anni. Il profilo di sicurezza complessivo rispetto alle reazioni avverse è stato simile nei due gruppi durante il periodo di 24 mesi. Dopo 24 mesi, sono state riportate reazioni avverse nel 41,5% (132/318) e nel 50% (164/328) dei pazienti trattati con abatacept e adalimumab. Sono state riportate reazioni avverse serie nel 3,5% (11/318) e nel 6,1% (20/328) rispettivamente. A 24 mesi, il 20,8% (66/318) dei pazienti in trattamento con abatacept e il 25,3% (83/328) in trattamento con adalimumab hanno interrotto il trattamento.
Nello studio SC-II, le infezioni serie sono state riportate nel 3,8% (12/318) dei pazienti trattati con abatacept SC una volta a settimana, nessuna delle quali ha portato ad interruzione del trattamento e nel 5,8% (19/328) dei pazienti trattati con adalimumab SC a settimane alterne, con 9 interruzioni nel periodo di 24 mesi.

La frequenza delle reazioni locali nel sito di iniezione è stata del 3,8% (12/318) e del 9,1% (30/328) a 12 mesi (p = 0,006) e del 4,1% (13/318) e del 10,4% (34/328) a 24 mesi, rispettivamente per abatacept SC e adalimumab SC. Durante il periodo di 2 anni dello studio, rispettivamente il 3,8% (12/318) e l'1,5% (5/328) dei pazienti trattati con abatacept SC e adalimumab SC ha riportato disordini autoimmuni di severità da lieve a moderata (per esempio, psoriasi, fenomeno di Raynaud, eritema nodoso).

Studio SC-III: Induzione della remissione in pazienti AR mai trattati con metotrexato
Uno studio randomizzato e in doppio cieco ha valutato abatacept SC in associazione con metotrexato (abatacept + MTX), abatacept SC in monoterapia o metotrexato in monoterapia (gruppo MTX) nell'induzione della remissione in seguito a 12 mesi di trattamento, e nel mantenimento della remissione in assenza di farmaco a seguito della sua completa interruzione in pazienti adulti, mai trattati con MTX, con artrite reumatoide precoce e molto attiva con fattori prognostici negativi. Nella maggior parte dei pazienti, la completa interruzione del farmaco ha portato alla perdita della remissione (ritorno all'attività di malattia) in tutti e tre i bracci di trattamento (abatacept con metotrexato, abatacept o metotrexato da soli) (Tabella 4).

Tabella 4: Tassi di remissione alla fine delle fasi di trattamento con il farmaco e di interruzione del farmaco nello studio SC-III

Numero dei pazienti	Abatacept SC+ MTX n = 119	MTX n = 116	Abatacept SC n = 116
Proporzione di pazienti randomizzati con induzione della remissione dopo 12 mesi di terapia			
Remissione DAS28[a]	60,9%	45,2%	42,5%
Odds Ratio (IC 95%) vs MTX	2,01 (1,18, 3,43)	N/A	0,92 (0,55, 1,57)
Valore P	0,010	N/A	N/A
Remissione Clinica SDAI[b]	42,0%	25,0%	29,3%
Differenza (IC 95%) vs MTX	17,02 (4,30, 29,73)	N/A	4,31 (-7,98, 16,61)
Remissione Clinica Booleana	37,0%	22,4%	26,7%
Differenza (IC 95%) vs MTX	14,56 (2,19, 26,94)	N/A	4,31 (-7,62, 16,24)
Proporzione di pazienti randomizzati in remissione a 12 mesi e a 18 mesi (6 mesi di completa interruzione del farmaco)			
Remissione DAS28[a]	14,8%	7,8%	12,4%
Odds Ratio (IC 95%) vs MTX	2,51 (1,02, 6,18)	N/A	2,04 (0,81, 5,14)
Valore P	0,045	N/A	N/A

[a] Remissione definita in base al DAS28 (DAS28-CRP < 2,6)
[b] Criterio SDAI (SDAI ≤ 3,3)

Nello studio SC-III i profili di sicurezza dei tre gruppi di trattamento (abatacept + MTX, abatacept in monoterapia, gruppo MTX) sono stati nel complesso simili. Durante i 12 mesi del periodo di trattamento, sono state riportate reazioni avverse nel 44,5% (53/119), nel 41,4% (48/116), e nel 44,0% (51/116) e reazioni avverse serie nel 2,5% (3/119), nel 2,6% (3/116) e nello 0,9% (1/116) dei pazienti trattati nei tre gruppi di trattamento, rispettivamente. Infezioni serie sono state riportate nello 0,8% (1/119), nel 3,4% (4/116) e nello 0% (0/116) dei pazienti.

Risposta radiografica

Il danno strutturale articolare è stato valutato radiograficamente per un periodo di due anni negli studi II, VI e SC-II. I risultati sono stati misurati utilizzando il punteggio totale Sharp (TSS) modificato secondo Genant ed i suoi componenti, il punteggio di erosione e il punteggio di riduzione della rima articolare (JSN).

Nello studio II, la mediana del TSS al basale era di 31,7 nei pazienti trattati con abatacept e di 33,4 nei pazienti trattati con placebo. Abatacept/metotrexato ha inibito il tasso di progressione del danno strutturale rispetto a placebo/metotrexato dopo 12 mesi di trattamento come mostrato nella Tabella 5. Il tasso di progressione del danno strutturale nel secondo anno era significativamente minore rispetto al primo anno per i pazienti randomizzati ad abatacept ($p < 0,0001$). I soggetti che hanno partecipato all'estensione a lungo termine dopo 1 anno di trattamento in doppio cieco hanno ricevuto tutti il trattamento con abatacept e la progressione radiografica è stata misurata fino al 5°anno. I dati sono stati valutati tramite un'analisi *as observed* utilizzando la variazione media del punteggio totale rispetto alla visita dell'anno precedente. Per i pazienti inizialmente randomizzati ad abatacept più MTX e, rispettivamente, a placebo più MTX, la variazione media è stata di 0,41 e 0,74 dall'anno 1 all'anno 2 (n = 290, 130), 0,37 e 0,68 dall'anno 2 all'anno 3 (n = 293, 130), 0,34 e 0,43 dall'anno 3 all'anno 4 (n = 290, 128) e 0,26 e 0,29 (n = 233, 114) dall'anno 4 all'anno 5.

Tabella 5: Variazioni radiografiche medie per 12 mesi nello studio II

Parametro	Abatacept/MTX n = 391	Placebo/MTX n = 195	Valore P[a]
Punteggio totale Sharp	1,21	2,32	0,012
Punteggio di erosione	0,63	1,14	0,029
Punteggio JSN	0,58	1,18	0,009

[a] Basato su analisi non-parametrica.

Nello studio VI, la variazione media del TSS a 12 mesi è stata significativamente minore nei pazienti trattati con abatacept più metotrexato rispetto a quelli trattati con metotrexato più placebo. A 12 mesi, il 61% (148/242) dei pazienti trattati con abatacept più metotrexato ed il 53% (128/242) dei pazienti trattati con metotrexato più placebo non hanno avuto progressione (TSS ≤ 0). La progressione del danno strutturale è stata inferiore nei pazienti che hanno ricevuto in modo continuativo (per 24 mesi) il trattamento con abatacept più metotrexato in confronto ai pazienti che hanno ricevuto inizialmente metotrexato più placebo (per 12 mesi) e poi sono passati ad abatacept più metotrexato nei successivi 12 mesi. Dei pazienti entrati nel periodo in aperto di 12 mesi, il 59% (125/213) dei pazienti che ha ricevuto in modo continuativo il trattamento con abatacept più metotrexato ed il 48% (92/192) dei pazienti che ha ricevuto inizialmente metotrexato per poi passare all'associazione con abatacept non hanno avuto progressione.

Nello studio SC-II, il danno strutturale articolare è stato valutato radiograficamente ed espresso come variazione rispetto al basale del punteggio totale di Sharp modificato secondo van der Heijde (mTSS) e dei suoi componenti. E' stata osservata un'inibizione simile in entrambi i gruppi di trattamento fino a 24 mesi (mTSS (media ± deviazione standard [DS] = 0,89 ± 4,13 vs 1,13 ± 8,66), punteggio delle erosioni (0,41 ± 2,57 vs 0,41 ± 5,04), e punteggio del restringimento dello spazio articolare (0,48 ± 2,18 vs 0,72 ± 3,81)), rispettivamente per i gruppi abatacept (n = 257) e adalimumab (n = 260).

Nello studio SC-III, il danno strutturale alle articolazioni è stato valutato mediante MRI. Il gruppo abatacept + MTX ha presentato una minore progressione del danno strutturale in confronto al gruppo MTX, come è evidente dalla differenza media di trattamento del gruppo abatacept + MTX in confronto al gruppo MTX (Tabella 6).

Tabella 6: Valutazione del danno strutturale e dell'infiammazione mediante MRI nello studio SC-III

Differenza Media di Trattamento tra Abatacept SC + MTX vs MTX al Mese 12 (95% IC)*	
Punteggio di Erosione MRI	-1,22 (-2,20, -0,25)
Punteggi di Osteite/Edema Osseo MRI	-1,43 (-2,68, -0,18)
Punteggio di Sinovite MRI	-1,60 (-2,42, -0,78)

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

Funzionalità fisica

Il miglioramento della funzionalità fisica è stato misurato attraverso l'*Health Assessment Questionnaire Disability Index* (HAQ-DI) negli studi II, III, IV, V e VI e attraverso l'HAQ-DI modificato nello studio I. Nello studio SC-I, i miglioramenti rispetto al basale misurati con l'HAQ-DI a 6 mesi ed oltre erano simili tra la somministrazione sottocutanea ed endovenosa. I risultati degli studi II, III e VI sono riportati nella Tabella 7.

Tabella 7: Miglioramento della funzionalità fisica negli studi controllati

	Pazienti mai trattati con metotrexato		Risposta insufficiente a Metotrexato		Risposta insufficiente ad Inibitore del TNF	
	Studio VI		Studio II		Studio III	
Indice di Disabilità HAQ[c]	Abatacept[a] +MTX	Placebo +MTX	Abatacept[a] +MTX	Placebo +MTX	Abatacept[a] +DMARDs[b]	Placebo +DMARDs[b]
Basale (Media)	1,7 (n = 254)	1,7 (n = 251)	1,69 (n = 422)	1,69 (n = 212)	1,83 (n = 249)	1,82 (n = 130)
Miglioramento medio rispetto al basale						
Mese 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)
Mese 12	0,96 (n = 254)	0,76 (n = 251)	0,66*** (n = 422)	0,37 (n = 212)	NA[e]	NA[e]
Percentuale di pazienti con un miglioramento clinicamente significativo[d]						
Mese 6	72%[†]	63%	61%***	45%	47%***	23%
Mese 12	72%[†]	62%	64%***	39%	NA[e]	NA[e]

*** $p < 0,001$, abatacept vs placebo.
[†] $p < 0,05$, abatacept più MTX vs MTX più placebo
[a] Dose fissa approssimativamente 10 mg/kg (vedere paragrafo 4.2).
[b] DMARDs concomitanti includevano uno o più dei seguenti: metotrexato, clorochina/idrossiclorochina, sulfasalazina, leflunomide, azatioprina, sali d'oro e anakinra.
[c] *Health Assessment Questionnaire*; 0 = migliore, 3 = peggiore; 20 domande; 8 categorie: lavarsi e vestirsi, alzarsi, mangiare, camminare, igiene, raggiungere oggetti, afferrare, e altre attività.
[d] Riduzione nell'HAQ-DI ≥ 0,3 unità rispetto al basale.
[e] Dopo 6 mesi, ai pazienti veniva data l'opportunità di entrare nella fase in aperto dello studio.

Nello studio II, tra i pazienti con miglioramento clinicamente significativo a 12 mesi, l'88% conservava la risposta a 18 mesi, e l'85% conservava la risposta a 24 mesi. Durante i periodi in aperto degli studi I, II, III e VI il miglioramento della funzionalità fisica è stato mantenuto per 7, 5, 5 e 2 anni, rispettivamente.

Nello studio SC-III, la proporzione di soggetti con una risposta HAQ come misura di miglioramento clinicamente significativo nella funzionalità fisica (riduzione dal basale nel punteggio HAQ-DI ≥ 0,3) è stata maggiore per il gruppo abatacept + MTX nei confronti del gruppo MTX al mese 12 (65,5% verso 44,0%, rispettivamente; differenza nel trattamento verso il gruppo MTX di 21,6% [IC 95%: 8,3, 34,9]).

Risultati correlati alla salute ed alla qualità di vita

La qualità di vita correlata alla salute è stata valutata attraverso il questionario SF-36 a 6 mesi negli studi I, II, e III e a 12 mesi negli studi I e II. In questi studi, è stato osservato un miglioramento clinicamente e statisticamente significativo nel gruppo con abatacept rispetto al gruppo con placebo in tutti e 8 i domini dell'SF-36 (4 domini fisici: funzionalità fisica, ruolo fisico, dolore fisico, salute generale; e 4 domini mentali: vitalità, funzione sociale, ruolo emozionale, salute mentale), così come nella Sintesi della Componente Fisica (SCF) e nella Sintesi della Componente Mentale (SCM). Nello

studio VI, a 12 mesi è stato osservato un miglioramento nel gruppo abatacept più metotrexato rispetto al gruppo metotrexato più placebo sia nella SCF che nella SCM, che è stato mantenuto per 2 anni.

Studio VII: Sicurezza di abatacept in pazienti con o senza *washout* da una precedente terapia con inibitori del TNF

Uno studio in aperto di abatacept per via endovenosa in associazione a DMARD non biologici di fondo è stato condotto in pazienti con AR attiva che avevano avuto una risposta insufficiente ad una precedente (*washout* di almeno 2 mesi; n = 449) o attuale (nessun periodo di *washout*; n = 597) terapia con inibitore del TNF (studio VII). Il risultato primario, l'incidenza di EA, EAS e sospensioni dovute a EA durante 6 mesi di trattamento, è stato simile tra coloro che erano stati trattati con inibitore del TNF in precedenza e coloro che erano in terapia al momento dell'arruolamento e altrettanto simile è stata la frequenza delle infezioni gravi.

Efficacia e sicurezza cliniche nell'artrite psoriasica nell'adulto

L'efficacia e la sicurezza di abatacept sono state valutate in due studi randomizzati, in doppio cieco, controllati con placebo (studi PsA-I e PsA-II) in pazienti adulti, di età superiore o uguale a 18 anni. I pazienti presentavano artrite psoriasica in forma attiva (≥ 3 articolazioni tumefatte e ≥ 3 articolazioni dolenti) nonostante il precedente trattamento con terapia DMARD e presentavano una lesione cutanea psoriasica qualificante del diametro di almeno 2 cm.

Nello studio PsA-I, 170 pazienti hanno ricevuto placebo o abatacept per via endovenosa al giorno 1, 15, 29 e quindi ogni 28 giorni successivamente in doppio cieco per 24 settimane, seguiti da abatacept 10 mg/kg per via endovenosa in aperto ogni 28 giorni. I pazienti sono stati randomizzati a ricevere placebo o abatacept 3 mg/kg, 10 mg/kg, o due dosi da 30 mg/kg seguite da 10 mg/kg, senza interruzione per 24 settimane, seguiti da abatacept per via endovenosa 10 mg/kg mensile in aperto ogni mese. Durante lo studio i pazienti potevano ricevere dosi stabili di metotrexato, basse dosi di corticosteroidi (equivalenti a ≤ 10 mg di prednisone) e/o FANS concomitanti.

Nello studio PsA-II, 424 pazienti sono stati randomizzati 1:1 a ricevere in doppio cieco dosi settimanali di placebo o abatacept 125 mg sottocute senza una dose di carico per 24 settimane, seguite da abatacept 125 mg per via sottocutanea settimanale in aperto. Durante lo studio i pazienti potevano ricevere dosi stabili di metotrexato, sulfasalazina, leflunomide, idrossiclorochina, basse dosi di corticosteroidi (equivalenti a ≤ 10 mg di prednisone) e/o FANS concomitanti. I pazienti che non hanno raggiunto un miglioramento di almeno il 20% dal basale nella conta delle articolazioni tumefatte e dolenti entro la Settimana 16, sono passati a una fase in aperto abatacept 125 mg per via sottocutanea settimanale.

L'endpoint primario per entrambi gli studi PsA-I e PsA-II era la percentuale di pazienti che raggiungevano la risposta ACR 20 alla Settimana 24 (giorno 169).

Risposta Clinica

Segni e sintomi
La percentuale di pazienti che hanno raggiunto le risposte ACR 20, 50, o 70 alla dose raccomandata di abatacept negli studi PsA-I (10 mg/kg per via endovenosa) e PsA-II (125 mg per via sottocutanea) sono presentati sotto nella Tabella 8.

Tabella 8: Percentuale di pazienti con risposte ACR alla settimana 24 negli studi PsA-I e PsA-II

	PsA-I[a]			PsA-II[b,c]		
	Abatacept 10 mg/kg EV N = 40	**Placebo N = 42**	**Stima della differenza (95% IC)**	**Abatacept 125 mg SC N = 213**	**Placebo N = 211**	**Stima della differenza (95% IC)**
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, i valori di p non sono stati valutati per ACR 50 e ACR 70.
[a] il 37% dei pazienti sono stati precedentemente trattati con un inibitore del TNF.
[b] il 61% dei pazienti sono stati precedentemente trattati con un inibitore del TNF.
[c]I pazienti che avevano meno del 20% di miglioramento nelle conte delle articolazioni tumefatte o dolenti alla Settimana 16 hanno raggiunto il criterio di uscita e sono stati considerati *non-responders*.

Una percentuale significativamente maggiore di pazienti ha raggiunto una risposta ACR 20 in seguito al trattamento con abatacept 10 mg/kg per via endovenosa nello studio PsA-I o 125 mg per via sottocutanea nello studio PsA-II in confronto a placebo alla settimana 24 nelle popolazioni complessive degli studi. In entrambi gli studi sono state osservate risposte ACR 20 più elevate con abatacept in confronto a placebo indipendentemente dal precedente trattamento con inibitori del TNF. Nello studio più piccolo PsA-I, le risposte ACR 20 con abatacept 10 mg/kg per via endovenosa in confronto a placebo sono state rispettivamente 55,6% verso 20,0% nei pazienti *naive* al trattamento con inibitori del TNF, e 30,8% verso 16,7%, rispettivamente, nei pazienti precedentemente trattati con inibitori del TNF. Nello studio PsA-II, le risposte ACR 20 con abatacept 125 mg per via sottocutanea in confronto a placebo sono state 44,0% verso 22,2% rispettivamente (21,9 [8,3, 35,6], stima della differenza [95% IC]) nei pazienti *naive* al trattamento con inibitori del TNF, e 36,4% verso 22,3% rispettivamente (14,0 [3,3, 24,8], stima della differenza [95% IC]) nei pazienti precedentemente trattati con inibitori del TNF.

Nello studio PsA-II sono state osservate risposte ACR 20 maggiori con abatacept 125 mg per via sottocutanea rispetto a placebo, indipendentemente dal trattamento con DMARD non biologico concomitante. Le risposte ACR 20 con abatacept 125 mg per via sottocutanea rispetto a placebo sono state 27,3% verso 12,1% rispettivamente (15,15 [1,83, 28,47], stima della differenza [95% IC]) nei pazienti che non hanno utilizzato DMARDs non biologici, e 44,9% vs 26,9% rispettivamente (18,00 [7,20, 28,81], stima della differenza [95% IC]) nei pazienti che hanno utilizzato DMARDs non biologici. Le risposte cliniche sono state mantenute o hanno continuato a migliorare fino a un anno negli studi PsA-I e PsA-II.

Risposta strutturale

Nello studio PsA-II, la percentuale di pazienti senza progressione del danno radiografico (≤ 0 variazione dal basale) nel punteggio totale SHS PsA-modificato ai raggi X è stato maggiore con abatacept 125 mg per via sottocutanea (42,7%) rispetto a placebo (32,7%) (10,0 [1,0, 191] stima della differenza [95% IC]) alla settimana 24.

Risposta della Funzione Fisica

Nello studio PsA-I, la percentuale di pazienti con diminuzione dal basale nel punteggio HAQ-DI $\geq 0,30$ è stata 45,0% con abatacept per via endovenosa verso 19,0% con placebo (26,1 [6,8, 45,5], differenza stimata [95% IC]) alla settimana 24. Nello studio PsA-II, la percentuale di pazienti con una diminuzione dal basale nel punteggio HAQ-DI almeno $\geq 0,35$ era 31,0% con abatacept verso 23,7% con placebo (7,2 [-1,1, 15,6], stima della differenza [95% IC]). Il miglioramento nei punteggi HAQ-DI

è stato mantenuto o migliorato fino ad 1 anno continuando il trattamento con abatacept in entrambi gli studi PsA-I e PsA-II.

Durante il periodo in doppio cieco di 24 settimane non sono state osservate modifiche significative nei punteggi PASI con il trattamento con abatacept. I pazienti che sono entrati nei due studi PsA presentavano psoriasi da lieve a moderata con un punteggio PASI mediano di 8,6 in PsA-I e 4,5 in PsA-II. Nello studio PsA-I, le percentuali di pazienti che hanno raggiunto una risposta PASI 50 sono state 28,6% con abatacept verso 14,3% con placebo (14,3 [-15,3, 43,9], stima della differenza [95% IC]), e la percentuale di pazienti che ha raggiunto una risposta PASI 75 è stata 14,3% con abatacept verso 4,8% con placebo (9,5 [-13,0, 32,0], stima della differenza [95% IC]). Nello studio PsA-II, la percentuale di pazienti che ha raggiunto una risposta PASI 50 è stata 26,7% con abatacept verso 19,6% con placebo (7,3 [-2,2, 16,7], stima della differenza [95% IC]), e la percentuale di pazienti che ha raggiunto una risposta PASI 75 è stata 16,4% con abatacept verso 10,1% con placebo (6,4 [-1,3, 14,1], stima della differenza [95% IC]).

Popolazione pediatrica nell'artrite idiopatica giovanile poliarticolare

Per via sottocutanea

L'efficacia di abatacept per via sottocutanea nei pazienti pediatrici di età compresa tra 2 e 17 anni è basata sull'esposizione farmacocinetica e sull'estrapolazione della provata efficacia di abatacept per via endovenosa nei pazienti con JIA poliarticolare e di abatacept per via sottocutanea in pazienti adulti con AR ed è supportata dai dati di uno studio clinico in corso. In questo studio, sono stati trattati bambini e adolescenti con pJIA attiva da moderata a grave, di età compresa tra 2 e 17 anni (46 pazienti nella coorte dai 2 ai 5 anni di età e 173 pazienti nella coorte dai 6 ai 17 anni di età) con risposta insufficiente o intolleranza ad almeno un DMARD, che poteva includere i farmaci biologici. La sicurezza e l'efficacia di abatacept per via sottocutanea sono state valutate in uno studio a braccio singolo, in aperto, il cui disegno prevedeva come endpoint primario una concentrazione minima allo stato stazionario (c_{min}) a 4 mesi (periodo a breve termine) nella coorte dai 6 ai 17 anni di età. I pazienti hanno continuato il trattamento con abatacept in uno studio di estensione in aperto in corso che ha valutato la sicurezza e l'efficacia a lungo termine per altri 20 mesi.

Al basale, il 79% dei 219 pazienti arruolati e trattati nello studio ha assunto metotrexato (dose media all'ingresso nello studio, 12,3 mg/m^2/settimana) e il 21% dei pazienti ha ricevuto abatacept in monoterapia. Dei 219 pazienti che sono entrati nello studio, 56 (25,6%) erano stati precedentemente trattati con un DMARD biologico (inclusi inibitori del TNF e tocilizumab).

I pazienti arruolati nello studio avevano un'età media di 10,6 anni e una durata media di malattia di 2,4 anni. Avevano una malattia attiva, con una media di 11,8 articolazioni attive, un numero medio di 10,3 articolazioni con perdita della motilità e un livello medio elevato di proteina C-reattiva (PCR) di 1,24 mg/dL al basale.

Dei 219 pazienti trattati, 205 hanno completato il periodo a breve termine e 200 sono entrati nel periodo di estensione a lungo termine in corso. Nella coorte dai 2 ai 5 anni di età, 39 (84,8%) pazienti hanno completato i 2 anni. Nella coorte dai 6 ai 17 anni di età, 132 (76,3%) pazienti hanno completato 2 anni.

I tassi di risposta al termine dell'esposizione a breve termine sono riassunti nella Tabella 9:

Tabella 9: Percentuale (%) di pazienti affetti da JIA poliarticolare con risposte ACRP o malattia inattiva alla fine del periodo a breve termine (4 mesi)

	Da 2 a 17 anni
	n = 219
ACRP30	84,5%
ACRP50	75,3%
ACRP70	57,1%
ACRP90	34,7%
ACRP100	20,1%
Malattia inattiva*	34,2%

* Nessuna articolazione attiva, valutazione globale della gravità della malattia effettuata dal medico ≤ 10 mm e PCR ≤ 0,6 mg/dL.

Le risposte ACRP e i risultati relativi alla malattia inattiva erano mantenuti fino a 2 anni.

Per via endovenosa
Sono stati arruolati bambini ed adolescenti con JIA attiva da moderata a grave, di età compresa tra 6 e 17 anni, con risposta insufficiente o intolleranza ad almeno un DMARD, che poteva includere i farmaci biologici. La sicurezza e l'efficacia di abatacept per via endovenosa sono state valutate in uno studio a tre periodi. Il Periodo A di 4 mesi in aperto, preliminare, è stato disegnato per ottenere una risposta ACR Pedi 30. I pazienti che hanno raggiunto almeno una risposta ACR Pedi 30 alla fine del Periodo A sono stati randomizzati in una fase di sospensione in doppio cieco (Periodo B), e hanno ricevuto abatacept o placebo per 6 mesi o fino ad una ricaduta della pJIA, come definita nello studio. A meno che non avessero interrotto la terapia per motivi di sicurezza, a tutti i pazienti che hanno completato il Periodo B o hanno avuto una ricaduta durante il Periodo B o erano *non-responder* nel Periodo A è stato offerto di entrare nel Periodo C, la fase di estensione in aperto, per la valutazione della sicurezza e dell'efficacia a lungo termine.

Nel Periodo A tutti i pazienti hanno ricevuto 10 mg/kg di abatacept nei giorni 1, 15, 29, 57 e 85 e sono stati valutati al giorno 113. Durante il Periodo A, il 74% assumeva metotrexato (dose media all'ingresso nello studio, 13,2 mg/m^2/settimana) perciò nel Periodo A il 26% dei pazienti ha ricevuto abatacept in monoterapia. Dei 190 pazienti che sono entrati nello studio, 57 (30%) erano stati precedentemente trattati con inibitore del TNF.

Coloro che hanno ottenuto una risposta ACR Pedi 30 alla fine del periodo A sono stati randomizzati nel Periodo B, la fase di sospensione in doppio cieco, per ricevere abatacept o placebo per 6 mesi o fino ad una ricaduta della JIA.
La ricaduta è stata definita come:
- peggioramento ≥ 30% in almeno 3 delle 6 variabili del core set per la pJIA
- miglioramento ≥ 30% in non più di 1 delle 6 variabili del core set per la pJIA
- peggioramento ≥ 2 cm (possibile fino a 10 cm) se, per definire la ricaduta, era stato usato il *Physician o Parent Global Assessment*
- peggioramento in ≥ 2 articolazioni se, per definire la ricaduta, era stato usato il numero delle articolazioni attive o delle articolazioni con possibilità di movimento limitata.

I pazienti arruolati nello studio avevano una età media di 12,4 anni e una durata media di malattia di 4,4 anni. Avevano una malattia attiva, con una media di 16 articolazioni attive al basale ed un numero medio di 16 articolazioni con perdita della motilità; e livelli elevati di proteina C-reattiva (PCR) (media, 3,2 mg/dL) e VES (media, 32 mm/h). I loro sottotipi della pJIA all'esordio della malattia erano: oligoarticolare (16%), poliarticolare (64%; 20% del totale erano positivi al fattore reumatoide) e sistemico (20%).

Dei 190 pazienti arruolati, 170 hanno completato il Periodo A, il 65% (123/190) ha raggiunto una risposta ACR Pedi 30 e 122 sono stati randomizzati al Periodo B. Le risposte sono state simili in tutti i

sottotipi di pJIA studiati e per i pazienti sia con che senza impiego di metotrexato. Dei 133 pazienti (70%) non trattati precedentemente con un inibitore del TNF, 101 (76%) hanno raggiunto almeno una risposta ACR Pedi 30; dei 57 pazienti precedentemente trattati con un inibitore del TNF, 22 (39%) hanno raggiunto almeno una risposta ACR Pedi 30.

Durante il Periodo B, il tempo alla ricaduta della malattia nei pazienti randomizzati a placebo è stato significativamente più breve che per quelli randomizzati ad abatacept (endpoint primario, p = 0,0002; *log-rank test*). Un numero significativamente maggiore di pazienti in placebo ha avuto ricadute durante il Periodo B (33/62; 53%) rispetto al numero di quelli mantenuti in abatacept (12/60; 20%; chi-quadrato p < 0,001). Il rischio di ricaduta di malattia per i pazienti che hanno continuato abatacept è stato inferiore ad un terzo di quello dei pazienti trattati con placebo (stima dell'hazard ratio = 0,31; 95% CI 0,16, 0,59).

La maggior parte dei pazienti randomizzati nel Periodo B sono passati nel Periodo C (58/60 riceventi abatacept nel Periodo B; 59/62 riceventi placebo nel Periodo B), così come 36 dei 47 non-responders del Periodo A (n = 153 pazienti totali).

Le percentuali di risposta alla fine del Periodo A, alla fine del Periodo B e dopo 5 anni di esposizione nel Periodo C sono riassunte nella Tabella 10:

Tabella 10: Percentuale (%) di pazienti affetti da JIA poliarticolare con risposte ACR o malattia inattiva

	Fine del Periodo A (giorno 113)	Fine del Periodo B[a] (giorno 169)		Periodo C[b] (giorno 1765)		
	Abatacept	Abatacept	Placebo	Gruppo Abatacept nel Periodo B	Gruppo Placebo nel Periodo B	Non-responder nel Periodo A
	n = 190	n = 58	n = 59	n = 33	n = 30	n = 13
ACR30	65	85	68	97	87	69
ACR50	50	79	53	94	80	69
ACR70	28	55	31	79	63	54
ACR90	13	41	15	67	40	39
Malattia inattiva	Non valutati	31	10	52	33	31

[a] giorno 169 Last Observation Carried Forward (LOCF) per i pazienti trattati nel Periodo C
[b] *As observed*

Al giorno 1765 i partecipanti al Periodo C includevano 33 dei 58 pazienti trattati con abatacept nel Periodo B, 30 dei 59 trattati con placebo nel Periodo B e 13 dei 36 non-responders nel Periodo A. La durata mediana del trattamento con abatacept nel Periodo C è stata di 1815 giorni (intervallo 57-2.415 giorni; quasi 61 mesi). Centodue (67%) dei soggetti hanno ricevuto almeno1.080 giorni (~ 36 mesi) di trattamento con abatacept nel Periodo C. Tutti i pazienti hanno avuto almeno 4 mesi di precedente trattamento in aperto con abatacept nel Periodo A.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Artrite reumatoide negli adulti

La stima della media geometrica (intervallo di confidenza al 90%) per la biodisponibilità di abatacept in seguito a somministrazione sottocutanea rispetto alla somministrazione endovenosa è del 78,6% (64,7%, 95,6%). La media (intervallo) per c_{min} e c_{max} osservata allo stato stazionario dopo 85 giorni di trattamento era 32,5 mcg/mL (da 6,6 a 113,8 mcg/mL) e 48,1 mcg/mL (da 9,8 a

132,4 mcg/mL), rispettivamente. Le stime medie della clearance sistemica (0,28 mL/h/kg), il volume di distribuzione (0,11 L/kg), e l'emivita terminale (14,3 giorni) erano comparabili tra la somminitrazione sottocutanea ed endovenosa.

E' stato condotto un solo studio per determinare l'effetto dell'uso in monoterapia di abatacept sulla immunogenicità in seguito a somministrazione sottocutanea senza una dose di carico per via endovenosa. Quando la dose di carico per via endovenosa non veniva somministrata, una concentrazione minima media di 12,6 mcg/mL era raggiunta dopo 2 settimane di somministrazione. La risposta di efficacia nel tempo in questo studio è apparsa coerente con studi che includevano una dose di carico per via endovenosa, tuttavia l'effetto dell'assenza della dose di carico per via endovenosa sull'insorgenza di efficacia non è stato formalmente studiato.

In accordo con i dati relativi alla somministrazione endovenosa, le analisi farmacocinetiche di popolazione per abatacept per via sottocutanea in pazienti con AR hanno rilevato che vi è stata una tendenza verso una clearance più alta di abatacept con l'aumento del peso corporeo. Età e sesso (quando corretti per il peso corporeo) non influenzavano la clearance apparente. L'associazione con metotrexato, FANS, corticosteroidi, e inibitori del TNF non hanno influenzato la clearance apparente di abatacept.

Artrite psoriasica negli adulti

In PsA-I, i pazienti sono stati randomizzati per ricevere placebo o abatacept per via endovenosa 3 mg/kg (3/3 mg/kg), 10 mg/kg (10/10 mg/kg), o due dosi da 30 mg/kg seguiti da 10 mg/kg (30/10 mg/kg), ai giorni 1, 15, 29, e poi ogni 28 giorni successivamente. In questo studio, le concentrazioni di abatacept allo stato stazionario erano correlate alla dose. La media geometrica (CV%) di c_{min} al giorno 169 era 7,8 mcg/mL (56,3%) per il regime 3/3 mg/kg, 24,3 mcg/mL (40,8%) per il regime 10/10 mg/kg, e 26,6 mcg/mL (39,0%) per il regime 30/10 mg/kg.

Nello studio PsA-II in seguito alla somministrazione settimanale di abatacept per via sottocutanea a 125 mg, lo stadio stazionario di abatacept è stato raggiunto al giorno 57 con la media geometrica (CV%) di c_{min} che variava da 22,3 (54,2%) a 25,6 (47,7%) mcg/mL dal giorno 57 al 169, rispettivamente.

In accordo con i risultati osservati precedentemente nei pazienti con AR, le analisi di farmacocinetica della popolazione per abatacept per i pazienti con PsA hanno rilevato che esisteva una tendenza ad una clearance più alta (L/h) di abatacept con l'aumentare del peso corporeo.

Popolazione pediatrica pJIA

La farmacocinetica di abatacept per iniezione sottocutanea è stata studiata in pazieni di età compresa tra 2 e 17 anni.

Lo stato stazionario di abatacept è stato raggiunto al giorno 85 dopo il dosaggio settimanale di abatacept per via sottocutanea normalizzato per il peso corporeo. Concentrazioni minime paragonabili per fasce di peso e gruppi di età sono state ottenute con il regime di somministrazione sottocutanea normalizzato per il peso corporeo. La media (intervallo) della concentrazione minima di abatacept al giorno 113 è stata di 46,2 mcg/mL (da 13,4 a 96,2 mcg/mL), 48,0 mcg/mL (da 22,4 a 122,1 mcg/mL) e 38,5 mcg/mL (da 9,3 a 73,2 mcg/mL) nei pazienti pediatrici affetti da pJIA, con peso corporeo, rispettivamente, compreso tra 10 e < 25 kg, tra 25 e < 50 kg e di ≥ 50 kg.

La farmacocinetica di abatacept è simile in pazienti adulti con AR e in pazienti pediatrici con pJIA, ad eccezione del più elevato assorbimento sottocutaneo in pazienti affetti da pJIA. La biodisponibilità sottocutanea (F) era aumentata del 28% e la costante della velocità di assorbimento (KA) è stata più elevata nei pazienti con pJIA che nei pazienti con AR.

In accordo con i dati relativi alla somministrazione endovenosa, le analisi farmacocinetiche di popolazione per abatacept per via sottocutanea in pazienti con pJIA hanno rilevato che vi è stata una

tendenza verso una clearance più alta di abatacept con l'aumento del peso corporeo. Età e sesso (quando corretti per il peso corporeo) non influenzavano la clearance apparente. Trattamenti concomitanti, come metotrexato, corticosteroidi e FANS, non hanno influenzato la clearance apparente di abatacept.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

Nessuna mutagenicità o clastogenicità è stata osservata con abatacept in una serie di studi *in vitro*. In uno studio di carcinogenicità nel topo si sono verificati incrementi di incidenza di linfomi maligni e di tumori della ghiandola mammaria (nelle femmine). L'aumentata incidenza di linfomi e di tumori mammari osservati nei topi trattati con abatacept può essere associata con il controllo ridotto del virus della leucemia murina e del virus del tumore mammario del topo, rispettivamente, in presenza di una immunomodulazione a lungo termine. In uno studio di un anno sulla tossicità condotto sulle scimmie cynomolgus, abatacept non è stato associato ad alcuna tossicità significativa. Effetti farmacologici reversibili consistevano in minimi decrementi transitori delle IgG sieriche ed in una deplezione linfoide da minima a severa nei centri germinativi a livello della milza e/o dei linfonodi. Nessuna evidenza di linfoma o di modificazioni morfologiche preneoplastiche è stata osservata, nonostante la presenza di un virus, il linfocriptovirus, che è noto causare le suddette lesioni nelle scimmie immunodepresse entro il periodo di tempo di questo studio. La pertinenza di questi risultati con l'uso clinico di abatacept non è nota.

Nei ratti, abatacept non ha avuto alcun effetto indesiderato sulla fertilità maschile o femminile. Studi sullo sviluppo embrio-fetale sono stati condotti con abatacept in topi, ratti, e conigli a dosi fino a 20-30 volte superiori alla dose umana di 10 mg/kg, e nessun effetto indesiderato è stato osservato nella prole. Nei ratti e nei conigli, l'esposizione ad abatacept è stata fino a 29 volte superiore rispetto all'esposizione umana di 10 mg/kg in base all'AUC. E' stato dimostrato che abatacept attraversa la placenta nei ratti e nei conigli. In uno studio con abatacept sullo sviluppo pre- e post-natale nei ratti, non sono stati osservati effetti indesiderati della prole di madri che hanno ricevuto abatacept a dosi fino a 45 mg/kg, che rappresentano 3 volte l'esposizione alla dose umana di 10 mg/kg in base all'AUC. Alla dose di 200 mg/kg, che rappresenta 11 volte l'esposizione umana a 10 mg/kg basata sull'AUC, sono state osservate modifiche limitate della funzione immunitaria (un incremento di 9 volte della media della risposta anticorpale dipendente dalle cellule T nei cuccioli femmina e infiammazione della tiroide in 1 cucciolo femmina tra 10 maschi e 10 femmine valutati a questa dose).

Studi non-clinici rilevanti per l'uso nella popolazione pediatrica

Studi in ratti esposti ad abatacept hanno mostrato anormalità nel sistema immunitario inclusa una bassa percentuale di infezioni mortali (ratti giovani). Inoltre, è stata osservata frequentemente infiammazione della tiroide e del pancreas nei ratti sia giovani che adulti esposti ad abatacept. I ratti giovani hanno mostrato di essere più sensibili all'infiammazione linfocitica della tiroide. Studi condotti su topo e scimmie adulti non hanno dimostrato simili risultati. E' probabile che l'aumentata suscettibilità alle infezioni opportunistiche osservata nei ratti giovani sia associata all'esposizione ad abatacept prima dello sviluppo delle risposte di memoria. La rilevanza di questi risultati per l'uomo non è nota.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Saccarosio
Polossamero 188
Sodio diidrogeno fosfato monoidrato
Sodio fosfato dibasico anidro
Acqua per preparazioni iniettabili

6.2 Incompatibilità

In assenza di studi di compatibilità, questo medicinale non deve essere miscelato con altri medicinali.

6.3 Periodo di validità

2 anni

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Conservare in frigorifero (2°C - 8°C). Non congelare.
Conservare nella confezione originale per proteggere il medicinale dalla luce.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

ORENCIA 50 mg soluzione iniettabile in siringa preriempita

Siringa preriempita da 0,4 mL (vetro tipo I) con dispositivo automatico di sicurezza dell'ago e alette (stantuffo bianco).
Confezioni da 4 siringhe preriempite con dispositivo di sicurezza dell'ago.

ORENCIA 87,5 mg soluzione iniettabile in siringa preriempita

Siringa preriempita da 0,7 mL (vetro tipo I) con dispositivo automatico di sicurezza dell'ago e alette (stantuffo azzurro).
Confezioni da 4 siringhe preriempite con dispositivo di sicurezza dell'ago.

ORENCIA 125 mg soluzione iniettabile in siringa preriempita

Siringa preriempita da 1 mL (vetro tipo I) con alette oppure siringa preriempita da 1 mL con dispositivo automatico di sicurezza dell'ago e alette (stantuffo arancione).
Confezioni da 1 o 4 siringhe preriempite, e confezioni multiple contenenti 12 siringhe preriempite (3 confezioni da 4).
Confezioni da 1, 3 o 4 siringhe preriempite con dispositivo di sicurezza dell'ago e confezioni multiple contenenti 12 siringhe preriempite con dispositivo di sicurezza dell'ago (3 confezioni da 4).

La siringa di vetro tipo I ha un tappo rivestito in bromobutile e un ago di acciaio inossidabile fisso coperto da una protezione rigida.

E' possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

Questo medicinale è esclusivamente monouso. Dopo avere tolto la siringa preriempita dal frigorifero, è necessario far raggiungere alla siringa preriempita la temperatura ambiente aspettando 30 minuti prima di iniettare ORENCIA. La siringa non deve essere agitata.

Il medicinale non utilizzato e i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

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

8. NUMERI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

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

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: 21 Maggio 2007
Data del rinnovo più recente: 21 Maggio 2012

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia europea dei medicinali, http://www.ema.europa.eu.

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

ORENCIA 125 mg soluzione iniettabile in penna preriempita

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni penna preriempita contiene 125 mg di abatacept in 1 mL.

Abatacept è una proteina di fusione prodotta con tecnologia del DNA ricombinante in cellule ovariche di criceto cinese.

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

Soluzione iniettabile (iniezione) in penna preriempita (ClickJect).

La soluzione è limpida, da incolore a giallo pallido con un pH da 6,8 a 7,4.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Artrite reumatoide

ORENCIA, in associazione con metotrexato, è indicato per:
- il trattamento dell'artrite reumatoide (AR) attiva da moderata a severa in pazienti adulti che hanno avuto una risposta insufficiente alla precedente terapia con uno o più farmaci antireumatici modificanti la malattia (DMARDs) incluso metotrexato (MTX) o un inibitore del Fattore di Necrosi Tumorale (TNF)-alfa.
- il trattamento della malattia molto attiva e progressiva in pazienti adulti con artrite reumatoide non precedentemente trattati con metotrexato.

Sono stati dimostrati una inibizione della progressione del danno articolare ed un miglioramento della funzionalità fisica durante il trattamento in associazione con abatacept e metotrexato.

Artrite psoriasica

ORENCIA, da solo o in combinazione con metotrexato (MTX), è indicato per il trattamento dell'artrite psoriasica attiva (PsA) in pazienti adulti che hanno avuto una risposta insufficiente alla precedente terapia con DMARD incluso metotrexato, e per i quali non è richiesta una terapia sistemica addizionale per le lesioni cutanee psoriasiche.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Il trattamento deve essere iniziato e seguito da un medico specialista con esperienza nella diagnosi e nel trattamento dell'artrite reumatoide.

Se non è presente una risposta ad abatacept entro 6 mesi dall'inizio del trattamento, deve essere riconsiderata la continuazione del trattamento (vedere paragrafo 5.1).

Posologia

Artrite reumatoide

Adulti
ORENCIA per via sottocutanea (SC) può essere iniziato con o senza una dose di carico endovenosa (EV). ORENCIA SC deve essere somministrato una volta a settimana al dosaggio di 125 mg per iniezione sottocutanea indipendentemente dal peso (vedere paragrafo 5.1). Se la singola infusione EV viene somministrata per iniziare il trattamento (dose di carico EV prima della somministrazione SC), la prima somministrazione di abatacept 125 mg SC deve avvenire entro un giorno dall'infusione EV, seguita da iniezioni di abatacept 125 mg SC settimanali (per la posologia della dose di carico endovenosa, fare riferimento al paragrafo 4.2 di ORENCIA 250 mg polvere per concentrato per soluzione per infusione).

Ai pazienti che passano dalla terapia per via endovenosa con ORENCIA alla somministrazione sottocutanea, la prima dose per via sottocutanea deve essere somministrata al posto della successiva dose per via endovenosa programmata.

Non è richiesto alcun aggiustamento della dose quando usato in associazione con altri DMARDs, corticosteroidi, salicilati, farmaci anti-infiammatori non steroidei (FANS), o analgesici.

Artrite psoriasica

Adulti
ORENCIA deve essere somministrato una volta a settimana al dosaggio di 125 mg per iniezione sottocutanea senza la necessità di una dose di carico endovenosa (EV).
Ai pazienti che passano dalla terapia per via endovenosa con ORENCIA alla somministrazione sottocutanea, la prima dose per via sottocutanea deve essere somministrata al posto della successiva dose per via endovenosa programmata.

Dose dimenticata
Se un paziente dimentica una iniezione di ORENCIA entro tre giorni dalla data pianificata, lui/lei deve essere istruito/a a somministrare immediatamente la dose mancata e a continuare con lo schema posologico settimanale originale. Se la dose è stata dimenticata da più di tre giorni, il paziente deve essere istruito su quando somministrare la successiva dose in base al parere del medico (condizione del paziente, stato di attività della malattia, ecc.).

Popolazioni speciali

Pazienti anziani
Non è necessario alcun aggiustamento della dose (vedere paragrafo 4.4).

Compromissione renale ed epatica
ORENCIA non è stato studiato in queste popolazioni di pazienti. Non può essere data alcuna raccomandazione sulla dose.

Popolazione pediatrica
La sicurezza e l'efficacia di ORENCIA soluzione iniettabile in penna preriempita per somministrazione sottocutanea nei bambini di età inferiore ai 18 anni non è stata stabilita. Non ci sono dati disponibili.

ORENCIA polvere per concentrato per soluzione per infusione è disponibile per i pazienti pediatrici di età pari o superiore ai 6 anni per il trattamento della pJIA (vedere il Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto per ORENCIA polvere per concentrato per soluzione per infusione).

ORENCIA soluzione iniettabile in siringa preriempita per somministrazione sottocutanea è disponibile per i pazienti pediatrici di età pari o superiore ai 2 anni per il trattamento della pJIA (vedere il

Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto per ORENCIA soluzione iniettabile in siringa preriempita).

Modo di somministrazione

Uso sottocutaneo.
ORENCIA va usato sotto la guida di un professionista sanitario. Dopo opportuno addestramento sulla tecnica di iniezione sottocutanea, un paziente può autoiniettarsi ORENCIA se un medico/professionista sanitario determina che ciò sia appropriato.

Il contenuto totale (1 mL) della penna preriempita deve essere somministrato solo come iniezione sottocutanea. I siti di iniezione devono essere ruotati e le iniezioni non devono essere mai effettuate in aree in cui la pelle è dolente, escoriata, rossa o indurita.

Istruzioni dettagliate per la preparazione e la somministrazione di ORENCIA in penna preriempita sono riportate nel foglio illustrativo e nelle "Importanti istruzioni per l'uso". Per le istruzioni sulla preparazione del medicinale prima della somministrazione, vedere il paragrafo 6.6.

4.3 Controindicazioni

Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.

Infezioni severe ed incontrollate come sepsi e infezioni opportunistiche (vedere paragrafo 4.4).

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego

Associazione con inibitori del TNF

Ci sono esperienze limitate riguardo l'uso di abatacept in associazione con inibitori del TNF (vedere paragrafo 5.1). In studi clinici controllati con placebo, rispetto ai pazienti trattati con inibitori del TNF e placebo, i pazienti che ricevevano abatacept in associazione con inibitori del TNF presentavano un incremento delle infezioni totali e delle infezioni gravi (vedere paragrafo 4.5). L'uso di abatacept non è raccomandato in associazione con inibitori del TNF.

Nel passaggio dalla terapia con inibitori del TNF alla terapia con ORENCIA, i pazienti devono essere monitorati per eventuali segni di infezione (vedere paragrafo 5.1, studio VII).

Reazioni allergiche

Reazioni allergiche sono state riportate non frequentemente a seguito della somministrazione di abatacept in studi clinici dove non veniva richiesto che i pazienti fossero pretrattati per prevenire reazioni allergiche (vedere paragrafo 4.8). Anafilassi o reazioni anafilattoidi possono verificarsi dopo la prima infusione e possono essere pericolose per la vita. Nel periodo successivo alla commercializzazione è stato riportato un caso di anafilassi fatale dopo la prima infusione di ORENCIA. Se si verifica una reazione grave allergica o anafilattica, la terapia con ORENCIA per via endovenosa o sottocutanea deve essere interrotta immediatamente ed iniziata una terapia appropriata, e l'uso di ORENCIA deve essere interrotto definitivamente (vedere paragrafo 4.8).

Effetti sul sistema immunitario

I medicinali che agiscono sul sistema immunitario, incluso ORENCIA, possono interferire con i meccanismi di difesa dell'organismo ospite contro le infezioni e le neoplasie ed influenzare le risposte alle vaccinazioni.

La co-somministrazione di ORENCIA con agenti biologici immunosoppressori o immunomodulatori potrebbe potenziare gli effetti di abatacept sul sistema immunitario (vedere paragrafo 4.5).

Infezioni
Sono state riportate gravi infezioni, incluse sepsi e polmonite, con l'uso di abatacept (vedere paragrafo 4.8). Alcune di queste infezioni hanno avuto esito fatale. Molte delle infezioni gravi si sono verificate in pazienti in concomitante trattamento immunosoppressivo che, in aggiunta alla malattia di base, ha potuto ulteriormente predisporli alle infezioni. Il trattamento con ORENCIA non deve essere iniziato in pazienti con infezioni attive fino a quando le infezioni non sono sotto controllo. I medici devono prestare attenzione quando valutano l'uso di ORENCIA in pazienti con un'anamnesi di infezioni ricorrenti o con condizioni di base che possono predisporre i pazienti alle infezioni. I pazienti che sviluppano una nuova infezione mentre sono sottoposti al trattamento con ORENCIA devono essere attentamente monitorati. Se il paziente sviluppa un'infezione grave la somministrazione di ORENCIA deve essere interrotta.

Negli studi registrativi controllati con placebo non è stato osservato aumento della tubercolosi; tuttavia, tutti i pazienti ORENCIA sono stati sottoposti a screening per la tubercolosi. La sicurezza di ORENCIA in individui con tubercolosi latente non è nota. Sono stati riportati casi di tubercolosi in pazienti in trattamento con ORENCIA (vedere paragrafo 4.8). I pazienti devono essere valutati per uno stato di tubercolosi latente prima di iniziare il trattamento con ORENCIA. Le linee guida mediche disponibili devono anche essere prese in considerazione.

Le terapie anti-reumatiche sono state associate con la riattivazione dell'epatite B. Pertanto, lo screening per l'epatite virale deve essere fatto prima di iniziare il trattamento con ORENCIA in accordo con le linee guida pubblicate.

La terapia con immunosoppressori, come ORENCIA, può essere associata a leucoencefalopatia multifocale progressiva (Progressive Multifocal Leukoencephalopathy - PML). Se, durante la terapia con ORENCIA, si verificano sintomi neurologici indicativi di PML, il trattamento con ORENCIA deve essere interrotto e devono essere adottate misure diagnostiche appropriate.

Neoplasie
In studi clinici controllati con placebo le frequenze di insorgenza di neoplasie nei pazienti trattati con abatacept e in quelli trattati con placebo sono state rispettivamente dell'1,2% e dello 0,9% (vedere paragrafo 4.8). Pazienti con neoplasie note non erano stati inclusi in questi studi clinici. In studi di cancerogenicità nei topi è stato riportato un aumento di linfomi e tumori mammari. La rilevanza clinica di tale osservazione non è nota (vedere paragrafo 5.3). Il ruolo potenziale di abatacept nello sviluppo di neoplasie, incluso il linfoma, nell'uomo non è noto. Sono stati riportati casi di tumore cutaneo non-melanoma in pazienti in trattamento con ORENCIA (vedere paragrafo 4.8). Un esame periodico della cute è raccomandato per tutti i pazienti, in particolare per quelli con fattori di rischio per tumore cutaneo.

Vaccinazioni
I pazienti in trattamento con ORENCIA possono ricevere vaccinazioni concomitanti, ad eccezione dei vaccini vivi. I vaccini vivi non devono essere somministrati contemporaneamente ad abatacept o entro tre mesi dalla sua interruzione. I medicinali che agiscono sul sistema immunitario, incluso abatacept, possono attenuare l'efficacia di alcune immunizzazioni (vedere paragrafo 4.5).

<u>Pazienti anziani</u>

Un totale di 404 pazienti di età pari o superiore a 65 anni, inclusi 67 pazienti di età pari o superiore a 75 anni, hanno ricevuto abatacept per via endovenosa in studi clinici controllati con placebo. Un totale di 270 pazienti di età pari o superiore ai 65 anni, inclusi 46 pazienti di età pari o superiore a 75 anni, hanno ricevuto abatacept per via sottocutanea in studi clinici controllati. Le frequenze di infezioni gravi e di neoplasie sono state, rispetto al placebo, maggiori tra i pazienti trattati con abatacept per via endovenosa di età pari o superiore a 65 anni rispetto a quelli di età inferiore a 65 anni. Analogamente, le frequenze di infezioni gravi e di neoplasie sono state maggiori tra i pazienti trattati con abatacept per via sottocutanea di età pari o superiore a 65 anni rispetto a quelli di età inferiore ai 65 anni. Poiché vi è una maggiore incidenza di infezioni e neoplasie negli anziani in generale, deve essere usata cautela nel trattamento degli anziani (vedere paragrafo 4.8).

Reazioni autoimmuni

Teoricamente il trattamento con abatacept potrebbe aumentare il rischio di processi autoimmuni in adulti, come per esempio il peggioramento della sclerosi multipla. In studi clinici controllati con placebo, il trattamento con abatacept non ha portato ad un aumento dalla formazione di autoanticorpi, come anticorpi antinucleo e anticorpi anti dsDNA, se confrontato al trattamento con placebo (vedere paragrafi 4.8 e 5.3).

Pazienti in dieta controllata per il sodio

Questo medicinale contiene 0,014 mmol di sodio (0,322 mg) per penna preriempita, cioè è essenzialmente 'senza sodio'.

Tracciabilità

Al fine di migliorare la tracciabilità dei medicinali biologici, il nome e il numero di lotto del medicinale somministrato devono essere chiaramente registrati.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione

Associazione con inibitori del TNF

Vi è esperienza limitata sull'uso di abatacept in associazione con inibitori del TNF (vedere paragrafo 5.1). Mentre l'uso di inibitori del TNF non influenzava la clearance di abatacept, in studi clinici controllati con placebo, i pazienti che ricevevano un trattamento concomitante con abatacept e gli inibitori del TNF presentavano più infezioni ed infezioni gravi rispetto ai pazienti trattati solo con inibitori del TNF. Pertanto, il trattamento concomitante di abatacept con un inibitore del TNF non è raccomandato.

Associazione con altri medicinali

Analisi farmacocinetiche sulla popolazione non hanno rilevato alcun effetto di metotrexato, FANS e corticosteroidi sulla clearance di abatacept (vedere paragrafo 5.2).

Non sono stati identificati problemi di sicurezza maggiori con l'uso di abatacept in associazione con sulfasalazina, idrossiclorochina, o leflunomide.

Associazione con altri medicinali che agiscono sul sistema immunitario e con le vaccinazioni

La co-somministrazione di abatacept con agenti biologici immunosoppressori o immunomodulatori potrebbe potenziare gli effetti di abatacept sul sistema immunitario. Non ci sono evidenze sufficienti per valutare la sicurezza e l'efficacia di abatacept in associazione con anakinra e rituximab (vedere paragrafo 4.4).

Vaccinazioni
I vaccini vivi non devono essere somministrati contemporaneamente ad abatacept o entro tre mesi dalla sua interruzione. Non ci sono dati disponibili sulla trasmissione secondaria di infezione da soggetti che ricevono vaccini vivi a pazienti che ricevono abatacept. I medicinali che agiscono sul sistema immunitario, incluso abatacept, possono attenuare l'efficacia di alcune immunizzazioni (vedere paragrafi 4.4 e 4.6).

Studi esplorativi per valutare l'effetto di abatacept sulla risposta anticorpale alla vaccinazione in volontari sani nonché sulla risposta anticorpale alle vaccinazioni anti-influenze e anti-pneumococcica in pazienti con artrite reumatoide hanno suggerito che abatacept può attenuare l'efficacia della risposta immune ma non ha inibito significativamente la capacità di sviluppare una risposta immune clinicamente significativa o positiva.

Abatacept è stato valutato in uno studio in aperto in pazienti affetti da artrite reumatoide ai quali è stato somministrato il vaccino pneumococcico 23-valente. Dopo la vaccinazione anti-pneumococcica, 62 dei 112 pazienti trattati con abatacept sono stati in grado di sviluppare una risposta immune adeguata con un incremento di almeno 2 volte nei titoli anticorpali al vaccino pneumococcico polisaccaridico.

Abatacept è stato valutato anche in uno studio in aperto in pazienti affetti da artrite reumatoide ai quali è stato somministrato il vaccino trivalente per il virus dell'influenza stagionale. Dopo la vaccinazione anti-influenzale, 73 dei 119 pazienti in trattamento con abatacept privi di livelli di anticorpi protettivi al basale sono stati in grado di sviluppare una risposta immune adeguata con un incremento di almeno 4 volte nei titoli anticorpali al vaccino antinfluenzale trivalente.

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Gravidanza e donne in età fertile

Non ci sono dati sufficienti sull'uso di abatacept nelle donne in gravidanza. In studi pre-clinici sullo sviluppo embrio-fetale non sono stati osservati effetti indesiderati a dosi fino a 29 volte maggiori rispetto alla dose umana di 10 mg/kg in base all'AUC. In uno studio sui ratti sullo sviluppo pre- e post-natale sono state osservate limitate modifiche della funzione immunitaria ad una dose 11 volte maggiore rispetto alla dose umana di 10 mg/kg in base all'AUC (vedere paragrafo 5.3).

ORENCIA non deve essere usato durante la gravidanza a meno che la condizione clinica della donna non richieda il trattamento con abatacept.

Donne potenzialmente in età fertile devono usare un metodo contraccettivo efficace durante il trattamento e fino a 14 settimane dopo l'ultima dose di abatacept.

Abatacept può attraversare la placenta fino al siero di neonati nati da donne trattate con abatacept durante la gravidanza. Di conseguenza, tali neonati possono essere ad aumentato rischio di infezione. La sicurezza di somministrare vaccini vivi a neonati esposti ad abatacept *in utero* non è nota. La somministrazione di vaccini vivi a neonati esposti ad abatacept *in utero* non è raccomandata per le 14 settimane successive all'ultima esposizione della madre ad abatacept durante la gravidanza.

Allattamento

È stato dimostrato che abatacept è presente nel latte del ratto.

Non è noto se abatacept viene escreto nel latte umano.

Un rischio per i neonati/lattanti non può essere escluso.

L'allattamento con latte materno deve essere interrotto durante il trattamento con ORENCIA e fino a 14 settimane dopo l'ultima dose di abatacept.

Fertilità

Non sono stati condotti studi specifici sul potenziale effetto di abatacept sulla fertilità umana.
Nei ratti, abatacept non ha avuto effetti indesiderati sulla fertilità maschile o femminile (vedere paragrafo 5.3).

4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari

In base al suo meccanismo di azione, ci si aspetta che abatacept non abbia effetti, o abbia effetti trascurabili, sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari. Tuttavia, capogiro e acuità visiva ridotta sono state riportate come reazioni avverse comuni e non comuni, rispettivamente, in

pazienti trattati con ORENCIA, pertanto se un paziente presenta tali sintomi, la guida di veicoli e l'uso di macchinari devono essere evitati.

4.8 Effetti indesiderati

Riassunto del profilo di sicurezza nell'artrite reumatoide

Abatacept è stato studiato in pazienti con artrite reumatoide attiva in studi clinici controllati con placebo (2.653 pazienti con abatacept, 1.485 con placebo).

Negli studi clinici controllati con placebo condotti con abatacept, sono state riportate reazioni avverse (ARs) nel 49,4% dei pazienti trattati con abatacept e nel 45,8% dei pazienti trattati con placebo. Le reazioni avverse riportate più frequentemente (≥ 5%) tra i pazienti trattati con abatacept sono state il mal di testa, la nausea e le infezioni delle vie respiratorie superiori (inclusa sinusite). La percentuale di pazienti che ha interrotto il trattamento a causa di ARs è stata del 3,0% per i pazienti trattati con abatacept e del 2,0% per i pazienti trattati con placebo.

Tabella delle reazioni avverse

Nella tabella 1 sono elencate le reazioni avverse osservate in studi clinici e nell'esperienza successiva alla commercializzazione presentate secondo la classificazione per sistemi e organi e per frequenza, utilizzando le seguenti categorie: molto comune (≥ 1/10); comune (≥ 1/100, < 1/10); non comune (≥ 1/1.000, < 1/100); raro (≥ 1/10.000, < 1/1.000); molto raro (< 1/10.000). All'interno di ciascuna classe di frequenza, gli effetti indesiderati sono riportati in ordine decrescente di gravità.

Tabella 1: Reazioni avverse

Infezioni ed infestazioni	Molto Comune	Infezione delle alte vie respiratorie (incluse tracheite, nasofaringite e sinusite)
	Comune	Infezione delle basse vie respiratorie (inclusa bronchite), infezione del tratto urinario, infezioni erpetiche (inclusi *herpes simplex*, herpes orale ed *herpes zoster*), polmonite, influenza
	Non comune	Infezione dentaria, onicomicosi, sepsi, infezioni muscoloscheletriche, ascesso cutaneo, pielonefrite, rinite, infezione auricolare
	Raro	Tubercolosi, batteriemia, infezione gastrointestinale, malattia infiammatoria pelvica
Tumori benigni, maligni e non specificati (cisti e polipi compresi)	Non comune	Carcinoma basocellulare, papilloma cutaneo
	Raro	Linfoma, neoplasia polmonare maligna, carcinoma a cellule squamose
Patologie del sistema emolinfopoietico	Non comune	Trombocitopenia, leucopenia
Disturbi del sistema immunitario	Non comune	Ipersensibilità

Disturbi psichiatrici	Non comune	Depressione, ansia, alterazioni del sonno (inclusa insonnia)
Patologie del sistema nervoso	Comune Non comune	Mal di testa, capogiro Emicrania, parestesia
Patologie dell'occhio	Non comune	Congiuntivite, occhio secco, acuità visiva ridotta
Patologie dell'orecchio e del labirinto	Non comune	Vertigini
Patologie cardiache	Non comune	Palpitazioni, tachicardia, bradicardia
Patologie vascolari	Comune Non comune	Ipertensione, aumento della pressione arteriosa Ipotensione, vampata di calore, rossore, vasculite, diminuzione della pressione arteriosa
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche	Comune Non comune	Tosse Broncopneumopatia cronica ostruttiva esacerbata, broncospasmo, affanno, dispnea, laringospasmo
Patologie gastrointestinali	Comune Non comune	Dolore addominale, diarrea, nausea, dispepsia, ulcera della bocca, stomatite aftosa, vomito Gastrite
Patologie epatobiliari	Comune	Alterazione dei test di funzionalità epatica (incluso aumento delle transaminasi)
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	Comune Non comune	Eruzione cutanea (inclusa dermatite) Tendenza all'ecchimosi aumentata, cute secca, alopecia, prurito, orticaria, psoriasi, acne, eritema, iperidrosi
Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo	Non comune	Artralgia, dolore alle estremità
Patologie dell'apparato riproduttivo e della mammella	Non comune	Amenorrea, menorragia
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione	Comune Non comune	Affaticamento, astenia, reazioni locali nel sito di iniezione, reazioni sistemiche all'iniezione* Malattia simil-influenzale, aumento di peso

*(per es. prurito, costrizione alla gola, dispnea)

Descrizione di reazioni avverse selezionate

Infezioni
Negli studi clinici controllati con placebo con abatacept, le infezioni almeno possibilmente correlate al trattamento sono state riportate nel 22,7% dei pazienti trattati con abatacept e nel 20,5% dei pazienti trattati con placebo.

Infezioni gravi almeno possibilmente correlate al trattamento sono state riportate rispettivamente nell' 1,5% dei pazienti trattati con abatacept e nell'1,1% dei pazienti trattati con placebo. Il tipo di infezioni gravi è stato simile tra i gruppi di trattamento con abatacept e con placebo (vedere paragrafo 4.4).

I tassi di incidenza (95% CI) per le infezioni gravi sono stati 3,0 (2,3, 3,8) per 100 pazienti-anno per i pazienti trattati con abatacept e 2,3 (1,5, 3,3) per 100 pazienti-anno per i pazienti trattati con placebo negli studi clinici in doppio cieco.

Nel periodo cumulativo negli studi clinici, su 7.044 pazienti trattati con abatacept in 20.510 pazienti-anno, il tasso di incidenza di infezioni gravi è stato di 2,4 per 100 pazienti-anno ed il tasso di incidenza è rimasto stabile su base annua.

Neoplasie
Negli studi clinici con abatacept controllati con placebo, le neoplasie sono state riportate nell'1,2% (31/2.653) dei pazienti trattati con abatacept e nello 0,9% (14/1.485) dei pazienti trattati con placebo. I tassi di incidenza per le neoplasie erano 1,3 (0,9, 1,9) per 100 pazienti-anno per i pazienti trattati con abatacept e 1,1 (0,6, 1,9) per 100 pazienti-anno per i pazienti trattati con placebo.

Nel periodo cumulativo, 7.044 pazienti trattati con abatacept in 21.011 pazienti-anno (dei quali oltre 1.000 sono stati trattati con abatacept per più di 5 anni), il tasso di incidenza di neoplasia è stato di 1,2 (1,1, 1,4) per 100 pazienti-anno e i tassi di incidenza sono rimasti stabili su base annua.

Il tumore riportato più frequentemente negli studi clinici controllati con placebo è stato il tumore cutaneo non-melanoma; 0,6 (0,3, 1,0) per 100 pazienti-anno per i pazienti trattati con abatacept e 0,4 (0,1, 0,9) per 100 pazienti-anno per i pazienti trattati con placebo e 0,5 (0,4, 0,6) per 100 pazienti-anno nel periodo cumulativo.

Il tumore d'organo riportato più frequentemente negli studi clinici controllati con placebo è stato il tumore del polmone 0,17 (0,05, 0,43) per 100 pazienti-anno per i pazienti trattati con abatacept, 0 per i pazienti trattati con placebo e 0,12 (0,08, 0,17) per 100 pazienti-anno nel periodo cumulativo. Il tumore ematologico più comune è stato il linfoma 0,04 (0, 0,24) per 100 pazienti-anno per i pazienti trattati con abatacept, 0 per i pazienti trattati con placebo, e 0,06 (0,03, 0,1) per 100 pazienti-anno nel periodo cumulativo.

Reazioni avverse in pazienti con broncopneumopatia cronica ostruttiva (BPCO)
Nello studio IV vi erano 37 pazienti con BPCO trattati con abatacept per via endovenosa e 17 trattati con placebo. I pazienti con BPCO trattati con abatacept hanno sviluppato reazioni avverse più frequentemente di quelli trattatti con placebo (51,4% vs. 47,1%, rispettivamente). Alterazioni respiratorie sono state riportate più frequentemente in pazienti trattati con abatacept che in pazienti trattati con placebo (10,8% vs 5,9%, rispettivamente); queste includevano riacutizzazione di BPCO, e dispnea. Una percentuale maggiore di pazienti con BPCO trattati con abatacept rispetto ai pazienti trattati con placebo, ha sviluppato una reazione avversa grave (5,4% vs 0%), incluso riacutizzazione di BPCO (1 paziente su 37 [2,7%]) e bronchite (1 paziente su 37 [2,7%]).

Processi autoimmuni
La terapia con abatacept non ha portato ad un aumento della formazione di autoanticorpi, per esempio anticorpi antinucleo e anticorpi anti-dsDNA, rispetto al placebo.

Il tasso di incidenza delle patologie autoimmuni nei pazienti trattati con abatacept durante il periodo in doppio cieco è stato 8,8 (7,6, 10,1) per 100 persone-anno di esposizione e per i pazienti trattati con

placebo è stato 9,6 (7,9, 11,5) per 100 persone-anno di esposizione. Il tasso di incidenza nei pazienti trattati con abatacept è stato 3,8 per 100 persone-anno nel periodo cumulativo. Le patologie di tipo autoimmune riportate più frequentemente oltre all'indicazione in studio durante il periodo cumulativo sono state psoriasi, nodulo reumatoide, e sindrome di Sjogren.

Immunogenicità in adulti trattati con abatacept per via endovenosa
Gli anticorpi diretti contro la molecola di abatacept sono stati valutati attraverso analisi ELISA in 3.985 pazienti con artrite reumatoide trattati fino a 8 anni con abatacept. Centoottantasette dei 3.877 pazienti (4,8%) hanno sviluppato anticorpi anti-abatacept durante il trattamento. Dei pazienti valutati per la presenza di anticorpi anti-abatacept dopo l'interruzione di abatacept (> 42 giorni dopo l'ultima somministrazione), 103 su 1.888 (5,5%) erano sieropositivi.

Campioni con confermata attività di legame al CTLA-4 sono stati valutati per la presenza di anticorpi neutralizzanti. Ventidue dei 48 pazienti valutabili hanno mostrato una significativa attività neutralizzante. La potenziale rilevanza clinica della formazione di anticorpi neutralizzanti non è nota.

Complessivamente non c'era alcuna apparente correlazione tra lo sviluppo di anticorpi e la risposta clinica o gli eventi avversi. Comunque, il numero dei pazienti che ha sviluppato anticorpi era troppo limitato per poter fare una valutazione definitiva. Poiché le analisi di immunogenicità sono prodotto-specifiche, un confronto dei livelli anticorpali con quelli di altri prodotti non è appropriato.

Immunogenicità in adulti trattati con abatacept per via sottocutanea
Lo studio clinico SC-I ha comparato l'immunogenicità di abatacept dopo somministrazione sottocutanea o endovenosa valutandola con il metodo ELISA. Durante il periodo iniziale in doppio cieco di 6 mesi (periodo a breve termine), la frequenza complessiva di immunogenicità per abatacept è stata del 1,1% (8/725) e del 2,3% (16/710) rispettivamente per i gruppi sottocutaneo ed endovenoso. La percentuale è coerente con l'esperienza precedente e non c'è stato alcun effetto dell'immunogenicità su farmacocinetica, sicurezza o efficacia.

L'immunogenicità per abatacept in seguito a somministrazione sottocutanea a lungo termine è stata valutata con un nuovo metodo di elettrochemiluminescenza (ECL). Il confronto delle percentuali di incidenza tra metodi differenti non è appropriato, poiché il metodo ECL è stato sviluppato per essere più sensibile e tollerante verso il farmaco rispetto al precedente metodo ELISA. La frequenza cumulativa di immunogenicità per abatacept secondo il metodo ECL con almeno un campione positivo nei periodi a breve termine e a lungo termine combinati era del 15,7% (215/1369) in corso di terapia con abatacept, con una durata media di esposizione di 48,8 mesi, e del 17,3% (194/1121) dopo interruzione (> 21 giorni fino a 168 giorni dopo l'ultima dose). Il tasso di incidenza di esposizione aggiustato (espresso per 100 persona-anni) è rimasto stabile oltre il periodo di trattamento.

Coerentemente alla precedente esperienza, i titoli e la persistenza delle risposte anticorpali erano generalmente bassi e non aumentavano proseguendo con le somministrazioni (6,8% dei soggetti erano sieropositivi in 2 visite consecutive) e non esisteva correlazione apparente tra sviluppo di anticorpi e risposta clinica, eventi avversi o farmacocinetica.

Nello studio SC-III, sono stati osservati tassi simili di immunogenicità nei pazienti in trattamento per i gruppi abatacept + MTX e abatacept in monoterapia (2,9% (3/103) and 5,0% (5/101), rispettivamente) durante il periodo di doppio cieco di 12 mesi. Come nello studio SC-I, non c'è stato alcun effetto dell'immunogenicità sulla sicurezza o sull'efficacia.

Immunogenicità e sicurezza di abatacept in seguito ad interruzione e ripresa del trattamento
Nel programma per la formulazione sottocutanea è stato condotto uno studio per valutare l'effetto dell'interruzione (tre mesi) e della ripresa del trattamento con abatacept per via sottocutanea sulla immunogenicità. In seguito ad interruzione del trattamento con abatacept per via sottocutanea, la percentuale aumentata di immunogenicità era consistente con quella osservata in seguito ad interruzione di abatacept somministrato per via endovenosa. In seguito a ripresa della terapia, non ci sono state reazioni nel sito di iniezione e nessun altro problema di sicurezza in pazienti che avevano interrotto la terapia per via sottocutanea fino a 3 mesi rispetto a quelli che erano rimasti in terapia per

via sottocutanea, sia che la terapia fosse reintrodotta con una dose di carico per via endovenosa o no. La sicurezza osservata nel braccio di trattamento che ha ripreso la terapia senza una dose di carico per via endovenosa è stata inoltre analoga a quella osservata negli altri studi.

Nello studio SC-III, sono stati osservati tassi di immunogenicità aumentati nei soggetti valutati durante i 6 mesi di interruzione completa del farmaco nei gruppi abatacept + MTX e abatacept in monoterapia (37,7% [29/77] e 44,1% [27/59], rispettivamente) con risposte anticorpali generalmente a basso titolo. Non è stato rilevato alcun impatto clinico di queste risposte anticorpali, e non è stato osservato nessun problema di sicurezza alla ripresa della terapia con abatacept.

Reazioni all'iniezione in pazienti adulti trattati con abatacept per via sottocutanea
Lo studio SC-I ha confrontato la sicurezza di abatacept, comprese le reazioni nel sito di iniezione, in seguito a somministrazione sottocutanea o endovenosa. La frequenza complessiva di reazioni nel sito di iniezione era 2,6% (19/736) e 2,5% (18/721), rispettivamente per il gruppo abatacept per via sottocutanea e per il gruppo placebo per via sottocutanea (abatacept per via endovenosa). Tutte le reazioni nel sito di iniezione sono state descritte come da lievi a moderate (ematoma, prurito o eritema) ed in genere non hanno richiesto l'interruzione del farmaco. Durante il periodo cumulativo dello studio quanto tutti i pazienti trattati con abatacept nei 7 studi SC erano stati inclusi, la frequenza delle reazioni in sede di iniezione era 4,6% (116/2.538) con un tasso di incidenza di 1.32 per 100 persone-anno. Successivamente alla commercializzazione sono stati ricevuti report di reazioni sistemiche all'iniezione (per es. prurito, costrizione alla gola, dispnea) a seguito dell'uso di ORENCIA per via sottocutanea.

Informazioni sulla sicurezza relative alla classe farmacologica
Abatacept è il primo modulatore selettivo della co-stimolazione. Informazioni sulla sicurezza relativa in uno studio clinico verso infliximab sono state riassunte nel paragrafo 5.1.

Riassunto del profilo di sicurezza nell'artrite psoriasica

Abatacept è stato studiato in pazienti con artrite psoriasica attiva in due studi clinici controllati con placebo (341 pazienti con abatacept, 253 pazienti con placebo) (vedere paragrafo 5.1). Durante il periodo di 24 settimane controllato con placebo nello studio più ampio PsA-II, la percentuale di pazienti con reazioni avverse è stata simile nei gruppi di trattamento con abatacept e placebo (rispettivamente 15,5% e 11,4%). Durante il periodo di 24 settimane controllato con placebo, nessuna reazione avversa si è verificata con una frequenza ≥ 2% in entrambi i gruppi di trattamento. Il profilo di sicurezza complessivo è stato confrontabile tra gli studi PsA-I e PsA-II e coerente con il profilo di sicurezza nell'artrite reumatoide (Tabella 1).

Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'allegato V.

4.9 Sovradosaggio

Dosi fino a 50 mg/kg sono state somministrate per via endovenosa senza effetti tossici apparenti. Nel caso di sovradosaggio, è raccomandato che il paziente sia monitorato per segni o sintomi di reazioni avverse e che venga istituito il trattamento sintomatico appropriato.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: Immunosoppressori, immunosoppressori selettivi, codice ATC: L04AA24

Abatacept è una proteina di fusione costituita dal dominio extracellulare dell'antigene 4 associato al linfocita T citotossico umano (CTLA-4) legato alla porzione Fc modificata della immunoglobulina G1 umana (IgG1). Abatacept è prodotto attraverso la tecnologia del DNA ricombinante in cellule ovariche di criceto cinese.

Meccanismo d'azione

Abatacept modula selettivamente un segnale chiave di co-stimolazione necessario per la piena attivazione dei linfociti T che esprimono il CD28. La piena attivazione dei linfociti T richiede due segnali che vengono forniti dalle cellule presentanti l'antigene: il riconoscimento di un antigene specifico da parte di un recettore T cellulare (segnale 1) e un secondo segnale di co-stimolazione. Una delle maggiori vie di co-stimolazione coinvolge il legame delle molecole CD80 e CD86 sulla superficie delle cellule presentanti l'antigene al recettore CD28 sui linfociti T (segnale 2). Abatacept inibisce selettivamente questa via di co-stimolazione attraverso il legame specifico al CD80 ed al CD86. Studi indicano che le risposte dei linfociti T *naive* sono maggiormente influenzate da abatacept rispetto alle risposte dei linfociti T della memoria.

Studi *in vitro* e in modelli animali dimostrano che abatacept modula le risposte anticorpali linfocita T dipendenti e l'infiammazione. *In vitro*, abatacept attenua l'attivazione del linfocita T umano come misurato dalla diminuzione della proliferazione e dalla produzione di citochine. Abatacept riduce il TNFα antigene specifico, l'interferone-γ e la produzione di interleuchina-2 da parte dei linfociti T.

Effetti farmacodinamici

Riduzioni dose dipendenti sono state osservate con abatacept per i livelli sierici del recettore solubile dell'interleuchina-2, un marker dell'attivazione del linfocita T; per l'interleuchina-6 sierica, un prodotto dei macrofagi sinoviali attivati e dei sinoviociti fibroblasto-simili nell'artrite reumatoide; per il fattore reumatoide, un autoanticorpo prodotto dalle plasmacellule; e per la proteina C reattiva, un reagente di fase acuta dell'infiammazione. Inoltre, i livelli sierici della metalloproteinasi-3 della matrice, che determina distruzione cartilaginea e rimodellamento tissutale, erano diminuiti. Sono state anche osservate riduzioni del TNFα nel siero.

Efficacia e sicurezza cliniche nell'artrite reumatoide dell'adulto

L'efficacia e la sicurezza di abatacept per via endovenosa sono state valutate in studi clinici randomizzati, in doppio-cieco, controllati con placebo in pazienti adulti con artrite reumatoide attiva diagnosticata secondo i criteri dell'American College of Rheumathology (ACR). Gli studi I, II, III, V e VI prevedevano pazienti con almeno 12 articolazioni dolorabili e 10 articolazioni tumefatte alla randomizzazione. Lo studio IV non ha richiesto nessun numero specifico di articolazioni dolorabili o tumefatte. Lo studio SC-I era uno studio randomizzato, in doppio-cieco, doppio falso, di non inferiorità, condotto in pazienti stratificati in base al peso corporeo (< 60 kg, da 60 a 100 kg, > 100 kg), che comparava l'efficacia e la sicurezza di abatacept somministrato per via sottocutanea ed endovenosa in soggetti con artrite reumatoide (AR), che ricevevano metotrexato (MTX) come terapia di fondo e che mostravano una risposta insufficiente a MTX (MTX-IR).

Negli studi I, II e V l'efficacia e la sicurezza di abatacept confrontato con placebo sono state valutate in pazienti con una risposta inadeguata al metotrexato e che continuavano la loro dose stabile di metotrexato. Inoltre, nello studio V l'efficacia e la sicurezza di abatacept o infliximab sono state valutate rispetto al placebo. Nello studio III l'efficacia e la sicurezza di abatacept sono state valutate in pazienti con una risposta inadeguata agli inibitori del TNF, e che interrompevano l'inibitore del TNF

prima della randomizzazione; altri DMARDs erano permessi. Nello studio IV è stata valutata principalmente la sicurezza di abatacept in pazienti con artrite reumatoide attiva che avevano bisogno di ulteriori trattamenti nonostante fossero in terapia con un DMARDs biologico e/o non biologico; tutti i DMARDs utilizzati all'arruolamento sono stati continuati. Nello studio VI, l'efficacia e la sicurezza di abatacept sono state valutate in pazienti mai trattati con metotrexato, con positività del Fattore Reumatoide (RF) e/o degli anti-Peptide Citrullinato Ciclico 2 (Anti-CCP2) e artrite reumatoide precoce erosiva (≤ 2 anni di durata di malattia) che sono stati randomizzati a ricevere abatacept più metotrexato o metotrexato più placebo. Nello studio SC-I, lo scopo era dimostrare la non inferiorità dell'efficacia e la comparabilità della sicurezza di abatacept per via sottocutanea rispetto alla somministrazione endovenosa in soggetti con AR da moderata a severamente attiva e che mostravano una risposta insufficiente a MTX. Lo studio SC-II ha valutato l'efficacia e la sicurezza rispettivamente di abatacept e adalimumab, entrambi somministrati per via sottocutanea senza una dose di carico endovenosa e con MTX come terapia di fondo, in pazienti con AR attiva da moderata a grave e risposta insufficiente alla precedente terapia con MTX. Nello studio SC-III, abatacept per via sottocutanea è stato valutato in associazione con metotrexato, o come abatacept in monoterapia. È stato confrontato con MTX in monoterapia nell'induzione della remissione, in seguito a 12 mesi di trattamento, e nel possibile mantenimento della remissione in assenza di farmaco a seguito della sua completa interruzione, in pazienti adulti mai trattati con MTX con artrite reumatoide precoce molto attiva (DAS28--PCR medio di 5,4; durata media dei sintomi inferiore a 6,7 mesi) con fattori prognostici negativi di malattia rapidamente progressiva (per esempio, anticorpi anti-proteina citrullinata [ACPA+], misurati mediante saggio anti-CCP2, e/o RF+, erosioni articolari al basale).

Nello studio I i pazienti sono stati randomizzati a ricevere abatacept 2 o 10 mg/kg o placebo per 12 mesi. Negli studi II, III, IV e VI i pazienti sono stati randomizzati a ricevere una dose fissa approssimativamente di 10 mg/kg di abatacept o placebo per 12 mesi (studi II, IV e VI) o per 6 mesi (studio III). La dose di abatacept era di 500 mg nei pazienti con peso corporeo inferiore a 60 kg, 750 mg per pazienti con un peso corporeo compreso tra 60 e 100 kg, e 1.000 mg per pazienti con un peso corporeo superiore a 100 kg. Nello studio SC-I, abatacept è stato somministrato ai pazienti per via sottocutanea dopo una singola dose di carico di abatacept per via endovenosa e quindi ogni settimana a seguire. I soggetti hanno continuato ad assumere la loro dose corrente di MTX dal giorno della randomizzazione. Nello studio V i pazienti erano randomizzati per ricevere questa stessa dose fissa di abatacept oppure infliximab 3 mg/kg oppure placebo per 6 mesi. Lo studio V è proseguito per altri 6 mesi soltanto con i gruppi in terapia con abatacept e infliximab.

Negli studi I, II, III, IV, V, VI, SC-I, SC-II e SC-III sono stati valutati rispettivamente 339, 638, 389, 1441, 431, 509, 1371, 646 e 351 pazienti adulti.

Risposta clinica

Risposta ACR
La percentuale di pazienti trattati con abatacept che ha ottenuto risposte ACR 20, 50 e 70 nello studio II (pazienti con una risposta inadeguata al metotrexato), nello studio III (pazienti con una risposta inadeguata ad inibitori del TNF), nello studio VI (pazienti mai trattati con metotrexato) e nello studio SC-I (abatacept per via sottocutanea) è riportata nella Tabella 2.

Negli studi II e III in pazienti trattati con abatacept è stato osservato un miglioramento statisticamente significativo della risposta ACR 20 rispetto al placebo dopo la somministrazione della prima dose (giorno 15), e questo miglioramento è rimasto significativo per la durata degli studi. Nello studio VI, a 29 giorni è stato osservato un significativo miglioramento della risposta ACR 20 nei pazienti trattati con abatacept più metotrexato rispetto ai pazienti trattati con metotrexato più placebo, miglioramento sostenuto per tutta la durata dello studio. Nello studio II, il 43% dei pazienti che non ha ottenuto una risposta ACR 20 a 6 mesi ha sviluppato una risposta ACR 20 a 12 mesi.

Nello studio SC-I, abatacept somministrato per via sottocutanea (SC) è risultato non inferiore rispetto alle infusioni endovenose (EV) di abatacept con riferimento alle risposte ACR 20 fino a 6 mesi di trattamento. I pazienti trattati con abatacept per via sottocutanea hanno ottenuto a 6 mesi anche risposte ACR 50 e 70 simili a quelle dei pazienti che ricevevano abatacept per via endovenosa.

Non sono state notate differenze nelle risposte cliniche tra abatacept per via sottocutanea e per via endovenosa tra i 3 gruppi di peso. Nello studio SC-I, le percentuali di risposta ACR 20 al giorno 169 sono state del 78,3% (472/603 SC) e 76,0% (456/600 EV) per abatacept per via sottocutanea e per via endovenosa, rispettivamente, in pazienti di età < 65 anni, rispetto al 61,1% (55/90 SC) e 74,4% (58/78 EV) per i pazienti di età ≥ 65 anni.

Tabella 2: Risposte cliniche negli studi controllati

	Percentuale di pazienti							
	Somministrazione endovenosa						**Somministrazione sottocutanea**	
	Pazienti mai trattati con metotrexato		**Risposta insufficiente a MTX**		**Risposta insufficiente ad inibitore del TNF**		**Risposta insufficiente a MTX**	
	Studio VI		**Studio II**		**Studio III**		**Studio SC-I**	
Risposta	Abatacept[a] +MTX n = 256	Placebo +MTX n = 253	Abatacept[a] +MTX n = 424	Placebo +MTX n = 214	Abatacept[a] +DMARDs[b] n = 256	Placebo +DMARDs[b] n = 133	Abatacept[f] SC +MTX n = 693	Abatacept[f] IV +MTX n = 678
ACR 20								
Giorno 15	24%	18%	23%*	14%	18%**	5%	25%	25%
Mese 3	64%[††]	53%	62%***	37%	46%***	18%	68%	69%
Mese 6	75%[†]	62%	68%***	40%	50%***	20%	76%[§]	76%
Mese 12	76%[‡]	62%	73%***	40%	NA[d]	NA[d]	NA	NA
ACR 50								
Mese 3	40%[‡]	23%	32%***	8%	18%**	6%	33%	39%
Mese 6	53%[‡]	38%	40%***	17%	20%***	4%	52%	50%
Mese 12	57%[‡]	42%	48%***	18%	NA[d]	NA[d]	NA	NA
ACR 70								
Mese 3	19%[†]	10%	13%***	3%	6%[††]	1%	13%	16%
Mese 6	32%[†]	20%	20%***	7%	10%**	2%	26%	25%
Mese 12	43%[‡]	27%	29%***	6%	NA[d]	NA[d]	NA	NA
Risposta Clinica Maggiore[c]	27%[‡]	12%	14%***	2%	NA[d]	NA[d]	NA	NA
Remissione DAS28-CRP[e]								
Mese 6	28%[‡]	15%	NA	NA	NA	NA	24%[§§]	25%
Mese 12	41%[‡]	23%	NA	NA	NA	NA	NA	NA

* p < 0,05, abatacept vs placebo.
** p < 0,01, abatacept vs placebo.
*** p < 0,001, abatacept vs placebo.
[†] p < 0,01, abatacept più MTX vs MTX più placebo
[‡] p < 0,001, abatacept più MTX vs MTX più placebo
[††] p < 0,05, abatacept più MTX vs MTX più placebo
[§] IC 95%: -4,2, 4,8 (basato su un margine di non inferiorità prespecificato di -7,5%)
[§§] Nella tabella sono presentati i dati ITT
[a] Dose fissa approssimativamente 10 mg/kg (vedere paragrafo 4.2).

[b] DMARDs concomitanti includevano uno o più dei seguenti: metotrexato, clorochina/idrossiclorochina, sulfasalazina, leflunomide, azatioprina, sali d'oro e anakinra.
[c] Si definisce risposta clinica maggiore il raggiungimento di una risposta ACR 70 per un periodo continuativo di 6 mesi.
[d] Dopo 6 mesi, ai pazienti veniva data l'opportunità di entrare nella fase in aperto dello studio.
[e] La remissione DAS28-PCR è definita come punteggio DAS28-PCR < 2,6
[f] Nella tabella sono presentati i dati *per protocol.* Per ITT; n = 736, 721 per abatacept per via sottocutanea (SC) ed endovenosa (EV), rispettivamente

Nelle fasi di estensione in aperto degli studi I, II, III, VI e SC-I sono state osservate risposte ACR 20, 50, e 70 durature e sostenute durante 7 anni, 5 anni, 5 anni, 2 anni, e 5 anni di trattamento con abatacept, rispettivamente. Nello studio I, le risposte ACR sono state valutate a 7 anni in 43 pazienti con il 72% di risposte ACR 20, il 58% di risposte ACR 50 ed il 44% di risposte ACR 70. Nello studio II, le risposte ACR sono state valutate a 5 anni in 270 pazienti con l'84% di risposte ACR 20, il 61% di risposte ACR 50 ed il 40% di risposte ACR 70. Nello studio III, le risposte ACR sono state valutate a 5 anni in 91 pazienti con il 74% di risposte ACR 20, il 51% di risposte ACR 50 ed il 23% di risposte ACR 70. Nello studio VI, le risposte ACR sono state valutate a 2 anni in 232 pazienti con l'85% di risposte ACR 20, il 74% di risposte ACR 50 ed il 54% di risposte ACR 70. Nello studio SC-I, le risposte ACR sono state valutate a 5 anni con l'85% (356/421) di risposte ACR 20, il 66% (277/423) di risposte ACR 50, e il 45% (191/425) di risposte ACR 70.

Miglioramenti maggiori sono stati osservati con abatacept rispetto al placebo in altre misurazioni di attività di malattia dell'artrite reumatoide non incluse nei criteri di risposta ACR, come per esempio la rigidità mattutina.

Risposta DAS28
L'attività di malattia è stata anche valutata usando il *Disease Activity Score* 28. Negli studi II, III, V e VI vi è stato un significativo miglioramento del DAS rispetto al placebo o al farmaco di riferimento.

Nello studio VI, che includeva soltanto adulti, una percentuale significativamente superiore di pazienti ha raggiunto la remissione DAS28 (PCR) (punteggio < 2,6) nel gruppo abatacept più metotrexato (41%) rispetto al gruppo metotrexato più placebo (23%) al primo anno. Nel gruppo abatacept la risposta a 1 anno è stata mantenuta a 2 anni.

Studio V: abatacept o infliximab versus placebo
E'stato condotto uno studio randomizzato in doppio cieco per valutare la sicurezza e l'efficacia di abatacept per via endovenosa o infliximab versus placebo in pazienti con risposta inadeguata al metotrexato (studio V). L'obiettivo primario era la variazione media dell'attività di malattia nei pazienti trattati con abatacept rispetto a quelli trattati con placebo a 6 mesi, con una successiva valutazione in doppio cieco della sicurezza e dell'efficacia di abatacept e infliximab a 12 mesi. Un miglioramento maggiore ($p < 0,001$) nel DAS28 è stato osservato con abatacept e con infliximab rispetto al placebo a sei mesi nella parte controllata con placebo dello studio clinico; i risultati tra il gruppo in trattamento con abatacept e il gruppo in trattamento con infliximab erano simili. Le risposte ACR nello studio V erano coerenti con il punteggio del DAS28. Un ulteriore miglioramento è stato osservato con abatacept a 12 mesi. A 6 mesi, l'incidenza di eventi avversi da infezioni è stata del 48,1% (75), del 52,1% (86) e del 51,8% (57) e l'incidenza di eventi avversi gravi da infezioni è stata dell' 1,3% (2), del 4,2% (7) e del 2,7% (3) per abatacept, infliximab e gruppo placebo, rispettivamente. A 12 mesi, l'incidenza di eventi avversi da infezioni è stata del 59,6% (93) e del 68,5% (113), mentre l'incidenza di eventi avversi gravi da infezioni è stata dell' 1,9% (3) e dell' 8,5% (14) per i gruppi abatacept ed infliximab, rispettivamente. Il periodo in aperto dello studio ha consentito di valutare la capacità di abatacept di mantenere l'efficacia nei soggetti randomizzati originariamente ad abatacept e la risposta in quei soggetti che sono passati ad abatacept dopo terapia con infliximab. La riduzione media del punteggio DAS28 al giorno 365 rispetto al basale (-3,06) è stata mantenuta fino al giorno 729 (-3,34) nei pazienti che hanno continuato con abatacept. Nei pazienti che hanno ricevuto inizialmente infliximab e poi sono passati ad abatacept, la riduzione media del punteggio DAS28 rispetto al basale è stata di 3,29 al giorno 729 e di 2,48 al giorno 365.

Studio SC-II:abatacept versus adalimumab
E' stato condotto uno studio randomizzato, in singolo cieco (lo sperimentatore), di non inferiorità per valutare la sicurezza e l'efficacia di abatacept somministrato per via sottocutanea (SC) una volta a settimana senza una dose di carico endovenosa (EV) di abatacept versus adalimumab somministrato a settimane alterne per via sottocutanea, entrambi con MTX come terapia di fondo, in pazienti con risposta insufficiente a MTX (studio SC-II). L'endpoint primario ha dimostrato la non inferiorità (margine predefinito del 12%) della risposta ACR20 dopo 12 mesi di trattamento, 64,8% (206/318) per il gruppo abatacept SC e 63,4% (208/328) per il gruppo adalimumab SC; la differenza di trattamento è stata dell'1,8% [intervallo di confidenza (IC) al 95%: -5,6, 9,2], con risposte analoghe nell'arco del periodo di 24 mesi. I valori di ACR 20 a 24 mesi sono stati rispettivamente del 59,7% (190/318) per il gruppo abatacept SC e del 60,1% (197/328) per il gruppo adalimumab SC. I rispettivi valori di ACR 50 e ACR 70 sono stati coerenti a 12 mesi e a 24 mesi e simili per abatacept e adalimumab. Le variazioni medie aggiustate (errore standard; ES) rispetto al basale del DAS28-PCR sono state di -2,35 (ES 0,08) [IC 95%: -2,51, -2,19] e -2,33 (ES 0,08) [IC 95%: -2,50, -2,17] rispettivamente nel gruppo abatacept SC e nel gruppo adalimumab a 24 mesi, con variazioni simili nel corso del tempo. A 24 mesi, hanno raggiunto un DAS 28 < 2,6 il 50,6% (127/251) [IC 95%: 44,4, 56,8] dei pazienti nel gruppo abatacept e il 53,3% (130/244) [IC 95%: 47,0, 59,5] dei pazienti nel gruppo adalimumab. Anche il miglioramento rispetto al basale in termini di HAQ-DI a 24 mesi e nel corso del tempo è stato simile tra abatacept SC e adalimumab SC.

Le valutazioni di sicurezza e del danno strutturale sono state condotte a uno e a due anni. Il profilo di sicurezza complessivo rispetto alle reazioni avverse è stato simile nei due gruppi durante il periodo di 24 mesi. Dopo 24 mesi, sono state riportate reazioni avverse nel 41,5% (132/318) e nel 50% (164/328) dei pazienti trattati con abatacept e adalimumab. Sono state riportate reazioni avverse serie nel 3,5% (11/318) e nel 6,1% (20/328) rispettivamente. A 24 mesi, il 20,8% (66/318) dei pazienti in trattamento con abatacept e il 25,3% (83/328) in trattamento con adalimumab hanno interrotto il trattamento.

Nello studio SC-II, le infezioni serie sono state riportate nel 3,8% (12/318) dei pazienti trattati con abatacept SC una volta a settimana, nessuna delle quali ha portato ad interruzione del trattamento e nel 5,8% (19/328) dei pazienti trattati con adalimumab SC a settimane alterne, con 9 interruzioni nel periodo di 24 mesi.

La frequenza delle reazioni locali nel sito di iniezione è stata del 3,8% (12/318) e del 9,1% (30/328) a 12 mesi (p = 0,006) e del 4,1% (13/318) e del 10,4% (34/328) a 24 mesi, rispettivamente per abatacept SC e adalimumab SC. Durante il periodo di 2 anni dello studio, rispettivamente il 3,8% (12/318) e l'1,5% (5/328) dei pazienti trattati con abatacept SC e adalimumab SC ha riportato disordini autoimmuni di severità da lieve a moderata (per esempio, psoriasi, fenomeno di Raynaud, eritema nodoso).

Studio SC-III: Induzione della remissione in pazienti AR mai trattati con metotrexato
Uno studio randomizzato e in doppio cieco ha valutato abatacept SC in associazione con metotrexato (abatacept + MTX), abatacept SC in monoterapia o metotrexato in monoterapia (gruppo MTX) nell'induzione della remissione in seguito a 12 mesi di trattamento, e nel mantenimento della remissione in assenza di farmaco a seguito della sua completa interruzione in pazienti adulti, mai trattati con MTX, con artrite reumatoide precoce e molto attiva con fattori prognostici negativi. Nella maggior parte dei pazienti, la completa interruzione del farmaco ha portato alla perdita della remissione (ritorno all'attività di malattia) in tutti e tre i bracci di trattamento (abatacept con metotrexato, abatacept o metotrexato da soli) (Tabella 3).

Tabella 3: Tassi di remissione alla fine delle fasi di trattamento con il farmaco e di interruzione del farmaco nello studio SC-III

Numero dei pazienti	Abatacept SC+ MTX n = 119	MTX n = 116	Abatacept SC n = 116
Proporzione di pazienti randomizzati con induzione della remissione dopo 12 mesi di terapia			
Remissione DAS28 [a]	60,9%	45,2%	42,5%
Odds Ratio (IC 95%) vs MTX	2,01 (1,18, 3,43)	N/A	0,92 (0,55, 1,57)
Valore P	0,010	N/A	N/A
Remissione Clinica SDAI[b]	42,0%	25,0%	29,3%
Differenza (IC 95%) vs MTX	17,02 (4,30, 29,73)	N/A	4,31 (-7,98, 16,61)
Remissione Clinica Booleana	37,0%	22,4%	26,7%
Differenza (IC 95%) vs MTX	14,56 (2,19, 26,94)	N/A	4,31 (-7,62, 16,24)
Proporzione di pazienti randomizzati in remissione a 12 mesi e a 18 mesi (6 mesi di completa interruzione del farmaco)			
Remissione DAS28 [a]	14,8%	7,8%	12,4%
Odds Ratio (IC 95%) vs MTX	2,51 (1,02, 6,18)	N/A	2,04 (0,81, 5,14)
Valore P	0,045	N/A	N/A

[a] Remissione definita in base al DAS28 (DAS28-CRP < 2,6)
[b] Criterio SDAI (SDAI ≤ 3,3)

Nello studio SC-III i profili di sicurezza dei tre gruppi di trattamento (abatacept + MTX, abatacept in monoterapia, gruppo MTX) sono stati nel complesso simili. Durante i 12 mesi del periodo di trattamento, sono state riportate reazioni avverse nel 44,5% (53/119), nel 41,4% (48/116), e nel 44,0% (51/116) e reazioni avverse serie nel 2,5% (3/119), nel 2,6% (3/116) e nello 0,9% (1/116) dei pazienti trattati nei tre gruppi di trattamento, rispettivamente. Infezioni serie sono state riportate nello 0,8% (1/119), nel 3,4% (4/116) e nello 0% (0/116) dei pazienti.

Risposta radiografica

Il danno strutturale articolare è stato valutato radiograficamente per un periodo di due anni negli studi II, VI e SC-II. I risultati sono stati misurati utilizzando il punteggio totale Sharp (TSS) modificato secondo Genant ed i suoi componenti, il punteggio di erosione e il punteggio di riduzione della rima articolare (JSN).

Nello studio II, la mediana del TSS al basale era di 31,7 nei pazienti trattati con abatacept e di 33,4 nei pazienti trattati con placebo. Abatacept/metotrexato ha inibito il tasso di progressione del danno strutturale rispetto a placebo/metotrexato dopo 12 mesi di trattamento come mostrato nella Tabella 4. Il tasso di progressione del danno strutturale nel secondo anno era significativamente minore rispetto al primo anno per i pazienti randomizzati ad abatacept ($p < 0,0001$). I soggetti che hanno partecipato all'estensione a lungo termine dopo 1 anno di trattamento in doppio cieco hanno ricevuto tutti il trattamento con abatacept e la progressione radiografica è stata misurata fino al 5°anno. I dati sono stati valutati tramite un'analisi *as observed* utilizzando la variazione media del punteggio totale rispetto alla visita dell'anno precedente. Per i pazienti inizialmente randomizzati ad abatacept più MTX e, rispettivamente, a placebo più MTX, la variazione media è stata di 0,41 e 0,74 dall'anno 1 all'anno 2 (n = 290, 130), 0,37 e 0,68 dall'anno 2 all'anno 3 (n = 293, 130), 0,34 e 0,43 dall'anno 3 all'anno 4 (n = 290, 128) e 0,26 e 0,29 (n = 233, 114) dall'anno 4 all'anno 5.

Tabella 4: Variazioni radiografiche medie per 12 mesi nello studio II

Parametro	Abatacept/MTX n = 391	Placebo/MTX n = 195	Valore P[a]
Punteggio totale Sharp	1,21	2,32	0,012
Punteggio di erosione	0,63	1,14	0,029
Punteggio JSN	0,58	1,18	0,009

[a] Basato su analisi non-parametrica.

Nello studio VI, la variazione media del TSS a 12 mesi è stata significativamente minore nei pazienti trattati con abatacept più metotrexato rispetto a quelli trattati con metotrexato più placebo. A 12 mesi, il 61% (148/242) dei pazienti trattati con abatacept più metotrexato ed il 53% (128/242) dei pazienti trattati con metotrexato più placebo non hanno avuto progressione (TSS ≤ 0). La progressione del danno strutturale è stata inferiore nei pazienti che hanno ricevuto in modo continuativo (per 24 mesi) il trattamento con abatacept più metotrexato in confronto ai pazienti che hanno ricevuto inizialmente metotrexato più placebo (per 12 mesi) e poi sono passati ad abatacept più metotrexato nei successivi 12 mesi. Dei pazienti entrati nel periodo in aperto di 12 mesi, il 59% (125/213) dei pazienti che ha ricevuto in modo continuativo il trattamento con abatacept più metotrexato ed il 48% (92/192) dei pazienti che ha ricevuto inizialmente metotrexato per poi passare all'associazione con abatacept non hanno avuto progressione.

Nello studio SC-II, il danno strutturale articolare è stato valutato radiograficamente ed espresso come variazione rispetto al basale del punteggio totale di Sharp modificato secondo van der Heijde (mTSS) e dei suoi componenti. E' stata osservata un'inibizione simile in entrambi i gruppi di trattamento fino a 24 mesi (mTSS (media ± deviazione standard [DS] = 0,89 ± 4,13 vs 1,13 ± 8,66), punteggio delle erosioni (0,41 ± 2,57 vs 0,41 ± 5,04), e punteggio del restringimento dello spazio articolare (0,48 ± 2,18 vs 0,72 ± 3,81)), rispettivamente per i gruppi abatacept (n = 257) e adalimumab (n = 260).

Nello studio SC-III, il danno strutturale alle articolazioni è stato valutato mediante MRI. Il gruppo abatacept + MTX ha avuto una minore progressione nel danno strutturale in confronto al gruppo MTX, come riflesso dalla differenza media di trattamento del gruppo abatacept + MTX in confronto al gruppo MTX (Tabella 5).

Tabella 5: Valutazione del danno strutturale e dell'infiammazione mediante MRI nello studio SC-III

Differenza Media di Trattamento tra Abatacept SC + MTX vs MTX al Mese 12 (95% IC)*	
Punteggio MRI di Erosione	-1,22 (-2,20, -0,25)
Punteggi MRI di Osteite/Edema Osseo	-1,43 (-2,68, -0,18)
Punteggio MRI di Sinovite	-1,60 (-2,42, -0,78)

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

Funzionalità fisica

Il miglioramento della funzionalità fisica è stato misurato attraverso l'*Health Assessment Questionnaire Disability Index* (HAQ-DI) negli studi II, III, IV, V e VI e attraverso l'HAQ-DI modificato nello studio I. Nello studio SC-I, i miglioramenti rispetto al basale misurati con l'HAQ-DI a 6 mesi ed oltre erano simili tra la somministrazione sottocutanea ed endovenosa. I risultati degli studi II, III e VI sono riportati nella Tabella 6.

Tabella 6: Miglioramento della funzionalità fisica negli studi controllati

	Pazienti mai trattati con metotrexato Studio VI		Risposta insufficiente a Metotrexato Studio II		Risposta insufficiente ad Inibitore del TNF Studio III	
Indice di Disabilità HAQ[c]	Abatacept[a] +MTX	Placebo +MTX	Abatacept[a] +MTX	Placebo +MTX	Abatacept[a] +DMARDs[b]	Placebo +DMARDs[b]
Basale (Media)	1,7 (n = 254)	1,7 (n = 251)	1,69 (n = 422)	1,69 (n = 212)	1,83 (n = 249)	1,82 (n = 130)
Miglioramento medio rispetto al basale						
Mese 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)
Mese 12	0,96 (n = 254)	0,76 (n = 251)	0,66*** (n = 422)	0,37 (n = 212)	NA[e]	NA[e]
Percentuale di pazienti con un miglioramento clinicamente significativo[d]						
Mese 6	72%[†]	63%	61%***	45%	47%***	23%
Mese 12	72%[†]	62%	64%***	39%	NA[e]	NA[e]

*** $p < 0,001$, abatacept vs placebo.
[†] $p < 0,05$, abatacept più MTX vs MTX più placebo
[a] Dose fissa approssimativamente 10 mg/kg (vedere paragrafo 4.2).
[b] DMARDs concomitanti includevano uno o più dei seguenti: metotrexato, clorochina/idrossiclorochina, sulfasalazina, leflunomide, azatioprina, sali d'oro e anakinra.
[c] *Health Assessment Questionnaire*; 0 = migliore, 3 = peggiore; 20 domande; 8 categorie: lavarsi e vestirsi, alzarsi, mangiare, camminare, igiene, raggiungere oggetti, afferrare, e altre attività.
[d] Riduzione nell'HAQ-DI ≥ 0,3 unità rispetto al basale.
[e] Dopo 6 mesi, ai pazienti veniva data l'opportunità di entrare nella fase in aperto dello studio.

Nello studio II, tra i pazienti con miglioramento clinicamente significativo a 12 mesi, l'88% conservava la risposta a 18 mesi, e l'85% conservava la risposta a 24 mesi. Durante i periodi in aperto degli studi I, II, III e VI il miglioramento della funzionalità fisica è stato mantenuto per 7, 5, 5 e 2 anni, rispettivamente.

Nello studio SC-III, la proporzione di soggetti con una risposta HAQ come misura di miglioramento clinicamente significativo nella funzionalità fisica (riduzione dal basale nel punteggio HAQ-DI ≥ 0,3) è stata maggiore per il gruppo abatacept + MTX nei confronti del gruppo MTX al mese 12 (65,5% verso 44,0%, rispettivamente; differenza nel trattamento verso il gruppo MTX di 21,6% [95% IC: 8,3, 34,9]).

Risultati correlati alla salute ed alla qualità di vita

La qualità di vita correlata alla salute è stata valutata attraverso il questionario SF-36 a 6 mesi negli studi I, II, e III e a 12 mesi negli studi I e II. In questi studi, è stato osservato un miglioramento clinicamente e statisticamente significativo nel gruppo con abatacept rispetto al gruppo con placebo in tutti e 8 i domini dell'SF-36 (4 domini fisici: funzionalità fisica, ruolo fisico, dolore fisico, salute generale; e 4 domini mentali: vitalità, funzione sociale, ruolo emozionale, salute mentale), così come nella Sintesi della Componente Fisica (SCF) e nella Sintesi della Componente Mentale (SCM). Nello

studio VI, a 12 mesi è stato osservato un miglioramento nel gruppo abatacept più metotrexato rispetto al gruppo metotrexato più placebo sia nella SCF che nella SCM, che è stato mantenuto per 2 anni.

Studio VII: Sicurezza di abatacept in pazienti con o senza *washout* da una precedente terapia con inibitori del TNF

Uno studio in aperto di abatacept per via endovenosa in associazione a DMARD non biologici di fondo è stato condotto in pazienti con AR attiva che avevano avuto una risposta insufficiente ad una precedente (*washout* di almeno 2 mesi; n = 449) o attuale (nessun periodo di *washout*; n = 597) terapia con inibitore del TNF (studio VII). Il risultato primario, l'incidenza di EA, EAS e sospensioni dovute a EA durante 6 mesi di trattamento, è stato simile tra coloro che erano stati trattati con inibitore del TNF in precedenza e coloro che erano in terapia al momento dell'arruolamento e altrettanto simile è stata la frequenza delle infezioni gravi.

Studio SC-I: sottostudio con la penna preriempita

I pazienti (n = 117) inclusi nel sottostudio di estensione in aperto dello studio SC-I hanno ricevuto 125 mg di abatacept per via sottocutanea , somministrati mediante la siringa preriempita una volta a settimana per almeno 4 mesi, e sono poi passati al trattamento con 125 mg di abatacept per via sottocutanea somministrati mediante la penna preriempita una volta a settimana per 12 settimane. La media geometrica ponderata della concentrazione minima allo stato stazionario di abatacept (Cminss) è stata pari a 25,3 mcg/mL per la penna preriempita per via sottocutanea e 27,8 mcg/mL per la siringa preriempita per via sottocutanea con un rapporto di 0,91 [IC 90%: 0,83, 1,00]. Durante il periodo di 12 settimane del sottostudio con la penna preriempita non si sono verificate morti o eventi avversi seri correlati. Tre pazienti hanno avuto eventi avversi seri (infezione da ferita postoperatoria, influenza da H1N1 e ischemia miocardica, ciascuna in un paziente) che non sono state ritenute correlate con il farmaco in studio. Durante questo periodo si sono verificate in tutto sei interruzioni, solo una delle quali dovuta ad un evento avverso (l'evento avverso serio dell'infezione da ferita postoperatoria). Due pazienti (2/117, 1,7%,) che hanno utilizzato la penna preriempita hanno avuto reazioni locali nel sito di iniezione.

Efficacia e sicurezza cliniche nell'artrite psoriasica nell'adulto

L'efficacia e la sicurezza di abatacept sono state valutate in due studi randomizzati, in doppio cieco, controllati con placebo (studi PsA-I e PsA-II) in pazienti adulti, di età superiore o uguale a 18 anni. I pazienti presentavano artrite psoriasica in forma attiva (≥ 3 articolazioni tumefatte e ≥ 3 articolazioni dolenti) nonostante il precedente trattamento con terapia DMARD e presentavano una lesione cutanea psoriasica qualificante del diametro di almeno 2 cm.

Nello studio PsA-I, 170 pazienti hanno ricevuto placebo o abatacept per via endovenosa al Giorno 1, 15, 29 e quindi ogni 28 giorni successivamente in doppio cieco per 24 settimane, seguiti da abatacept 10 mg/kg per via endovenosa in aperto ogni 28 giorni. I pazienti sono stati randomizzati a ricevere placebo o abatacept 3 mg/kg, 10 mg/kg, o due dosi da 30 mg/kg seguite da 10 mg/kg, senza interruzione per 24 settimane, seguiti da abatacept per via endovenosa 10 mg/kg mensile in aperto ogni mese. Durante lo studio i pazienti potevano ricevere dosi stabili di metotrexato, basse dosi di corticosteroidi (equivalenti a ≤ 10 mg di prednisone) e/o FANS concomitanti.

Nello studio PsA-II, 424 pazienti sono stati randomizzati 1:1 a ricevere in doppio cieco dosi settimanali di placebo o abatacept 125 mg sottocute senza una dose di carico per 24 settimane, seguite da abatacept 125 mg per via sottocutanea settimanale in aperto. Durante lo studio i pazienti potevano ricevere dosi stabili di metotrexato, sulfasalazina, leflunomide, idrossiclorochina, basse dosi di corticosteroidi (equivalenti a ≤ 10 mg di prednisone) e/o FANS concomitanti. I pazienti che non hanno raggiunto un miglioramento di almeno il 20% dal basale nella conta delle articolazioni tumefatte e dolenti entro la Settimana 16, sono passati a una fase in aperto abatacept 125 mg per via sottocutanea settimanale.

L'endpoint primario per entrambi gli studi PsA-I e PsA-II era la percentuale di pazienti che raggiungevano la risposta ACR 20 alla Settimana 24 (giorno 169).

Risposta Clinica

Segni e sintomi
La percentuale di pazienti che hanno raggiunto le risposte ACR 20, 50, o 70 alla dose raccomandata di abatacept negli studi PsA-I (10 mg/kg per via endovenosa) e PsA-II (125 mg per via sottocutanea) sono presentati sotto nella Tabella 7.

Tabella 7: Percentuale di pazienti con risposte ACR alla settimana 24 negli studi PsA-I e PsA-II

	PsA-I[a]			**PsA-II[b,c]**		
	Abatacept 10 mg/kg EV N = 40	**Placebo N = 42**	**Stima della differenza (95% IC)**	**Abatacept 125 mg SC N = 213**	**Placebo N = 211**	**Stima della differenza (95% IC)**
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, i valori di p non sono stati valutati per ACR 50 e ACR 70.
[a] il 37% dei pazienti sono stati precedentemente trattati con un inibitore del TNF.
[b] il 61% dei pazienti sono stati precedentemente trattati con un inibitore del TNF.
[c] I pazienti che avevano meno del 20% di miglioramento nelle conte delle articolazioni tumefatte o dolenti alla Settimana 16 hanno raggiunto il criterio di uscita e sono stati considerati *non-responders*.

Una percentuale significativamente maggiore di pazienti ha raggiunto una risposta ACR 20 in seguito al trattamento con abatacept 10 mg/kg per via endovenosa nello studio PsA-I o 125 mg per via sottocutanea nello studio PsA-II in confronto a placebo alla settimana 24 nelle popolazioni complessive degli studi. In entrambi gli studi sono state osservate risposte ACR 20 più elevate con abatacept in confronto a placebo indipendentemente dal precedente trattamento con inibitori del TNF. Nello studio più piccolo PsA-I, le risposte ACR 20 con abatacept 10 mg/kg per via endovenosa in confronto a placebo sono state rispettivamente 55,6% verso 20,0% nei pazienti *naive* al trattamento con inibitori del TNF, e 30,8% verso 16,7%, rispettivamente, nei pazienti precedentemente trattati con inibitori del TNF. Nello studio PsA-II, le risposte ACR 20 con abatacept 125 mg per via sottocutanea in confronto a placebo sono state 44,0% verso 22,2% rispettivamente (21,9 [8,3, 35,6], stima della differenza [95% IC]) nei pazienti *naive* al trattamento con inibitori del TNF, e 36,4% verso 22,3% rispettivamente (14,0 [3,3, 24,8], stima della differenza [95% IC]) nei pazienti precedentemente trattati con inibitori del TNF.

Nello studio PsA-II sono state osservate risposte ACR 20 maggiori con abatacept 125 mg per via sottocutanea rispetto a placebo, indipendentemente dal trattamento con DMARD non biologico concomitante. Le risposte ACR 20 con abatacept 125 mg per via sottocutanea rispetto a placebo sono state 27,3% verso 12,1% rispettivamente (15,15 [1,83, 28,47], stima della differenza [95% IC]) nei pazienti che non hanno utilizzato DMARDs non biologici, e 44,9% vs 26,9% rispettivamente (18,00 [7,20, 28,81], stima della differenza [95% IC]) nei pazienti che hanno utilizzato DMARDs non biologici. Le risposte cliniche sono state mantenute o hanno continuato a migliorare fino a un anno negli studi PsA-I e PsA-II.

Risposta strutturale

Nello studio PsA-II, la percentuale di pazienti senza progressione del danno radiografico (≤ 0 variazione dal basale) nel punteggio totale SHS PsA-modificato ai raggi X è stato maggiore con

abatacept 125 mg per via sottocutanea (42,7%) rispetto a placebo (32,7%) (10,0 [1,0, 191] stima della differenza [95% IC]) alla Settimana 24.

Risposta della Funzione Fisica

Nello studio PsA-I, la percentuale di pazienti con diminuzione dal basale nel punteggio HAQ-DI ≥ 0,30 è stata 45,0% con abatacept per via endovenosa verso 19,0% con placebo (26,1 [6,8, 45,5], differenza stimata [95% IC]) alla Settimana 24. Nello studio PsA-II, la percentuale di pazienti con una diminuzione dal basale nel punteggio HAQ-DI almeno ≥ 0,35 era 31,0% con abatacept verso 23,7% con placebo (7,2 [-1,1, 15,6], stima della differenza [95% IC]). Il miglioramento nei punteggi HAQ-DI è stato mantenuto o migliorato fino ad 1 anno continuando il trattamento con abatacept in entrambi gli studi PsA-I e PsA-II.

Durante il periodo in doppio cieco di 24 settimane non sono state osservate modifiche significative nei punteggi PASI con il trattamento con abatacept. I pazienti che sono entrati nei due studi PsA presentavano psoriasi da lieve a moderata con un punteggio PASI mediano di 8,6 in PsA-I e 4,5 in PsA-II. Nello studio PsA-I, le percentuali di pazienti che hanno raggiunto una risposta PASI 50 sono state 28,6% con abatacept verso 14,3% con placebo (14,3 [-15,3, 43,9], stima della differenza [95% IC]), e la percentuale di pazienti che ha raggiunto una risposta PASI 75 è stata 14,3% con abatacept verso 4,8% con placebo (9,5 [-13,0, 32,0], stima della differenza [95% IC]). Nello studio PsA-II, la percentuale di pazienti che ha raggiunto una risposta PASI 50 è stata 26,7% con abatacept verso 19,6% con placebo (7,3 [-2,2, 16,7], stima della differenza [95% IC]), e la percentuale di pazienti che ha raggiunto una risposta PASI 75 è stata 16,4% con abatacept verso 10,1% con placebo (6,4 [-1,3, 14,1], stima della differenza [95% IC]).

Popolazione pediatrica

ORENCIA polvere per concentrato per soluzione per infusione e ORENCIA soluzione iniettabile in siringa preriempita sono approvati nei pazienti pediatrici con pJIA. Fare riferimento agli RCP di ORENCIA polvere per concentrato per soluzione per infusione 250 mg e ORENCIA soluzione iniettabile in siringa preriempita 125 mg, 87,5 mg and 50 mg.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Artrite reumatoide negli adulti

La stima della media geometrica (intervallo di confidenza al 90%) per la biodisponibilità di abatacept in seguito a somministrazione sottocutanea rispetto alla somministrazione endovenosa è del 78,6% (64,7%, 95,6%). La media (intervallo) per c_{min} e c_{max} osservata allo stato stazionario dopo 85 giorni di trattamento era 32,5 mcg/mL (da 6,6 a 113,8 mcg/mL) e 48,1 mcg/mL (da 9,8 a 132,4 mcg/mL), rispettivamente. Le stime medie della clearance sistemica (0,28 mL/h/kg), il volume di distribuzione (0,11 L/kg), e l'emivita terminale (14,3 giorni) erano comparabili tra la somminitrazione sottocutanea ed endovenosa.

E' stato condotto un solo studio per determinare l'effetto dell'uso in monoterapia di abatacept sulla immunogenicità in seguito a somministrazione sottocutanea senza una dose di carico per via endovenosa. Quando la dose di carico per via endovenosa non veniva somministrata, una concentrazione minima media di 12,6 mcg/mL era raggiunta dopo 2 settimane di somministrazione. La risposta di efficacia nel tempo in questo studio è apparsa coerente con studi che includevano una dose di carico per via endovenosa, tuttavia l'effetto dell'assenza della dose di carico per via endovenosa sull'insorgenza di efficacia non è stato formalmente studiato.

In accordo con i dati relativi alla somministrazione endovenosa, le analisi farmacocinetiche di popolazione per abatacept per via sottocutanea in pazienti con AR hanno rilevato che vi è stata una tendenza verso una clearance più alta di abatacept con l'aumento del peso corporeo. Età e sesso (quando corretti per il peso corporeo) non influenzavano la clearance apparente. L'associazione con

metotrexato, FANS, corticosteroidi, e inibitori del TNF non hanno influenzato la clearance apparente di abatacept.

Artrite psoriasica negli adulti

In PsA-I, i pazienti sono stati randomizzati per ricevere placebo o abatacept per via endovenosa 3 mg/kg (3/3 mg/kg), 10 mg/kg (10/10 mg/kg), o due dosi da 30 mg/kg seguiti da 10 mg/kg (30/10 mg/kg), ai giorni 1, 15, 29, e poi ogni 28 giorni successivamente. In questo studio, le concentrazioni di abatacept allo stato stazionario erano correlate alla dose. La media geometrica (CV%) di c_{min} al giorno 169 era 7,8 mcg/mL (56,3%) per il regime 3/3 mg/kg, 24,3 mcg/mL (40,8%) per il regime 10/10 mg/kg, e 26,6 mcg/mL (39,0%) per il regime 30/10 mg/kg.

Nello studio PsA-II in seguito alla somministrazione settimanale di abatacept per via sottocutanea a 125 mg, lo stadio stazionario di abatacept è stato raggiunto al giorno 57 con la media geometrica (CV%) di c_{min} che variava da 22,3 (54,2%) a 25,6 (47,7%) mcg/mL dal giorno 57 al 169, rispettivamente.

In accordo con i risultati osservati precedentemente nei pazienti con AR, le analisi di farmacocinetica della popolazione per i pazienti con PsA ha rilevato che esisteva una tendenza ad una clearance più alta (L/h) di abatacept con l'aumentare del peso corporeo.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

Nessuna mutagenicità o clastogenicità è stata osservata con abatacept in una serie di studi *in vitro*. In uno studio di carcinogenicità nel topo si sono verificati incrementi di incidenza di linfomi maligni e di tumori della ghiandola mammaria (nelle femmine). L'aumentata incidenza di linfomi e di tumori mammari osservati nei topi trattati con abatacept può essere associata con il controllo ridotto del virus della leucemia murina e del virus del tumore mammario del topo, rispettivamente, in presenza di una immunomodulazione a lungo termine. In uno studio di un anno sulla tossicità condotto sulle scimmie cynomolgus, abatacept non è stato associato ad alcuna tossicità significativa. Effetti farmacologici reversibili consistevano in minimi decrementi transitori delle IgG sieriche ed in una deplezione linfoide da minima a severa nei centri germinativi a livello della milza e/o dei linfonodi. Nessuna evidenza di linfoma o di modificazioni morfologiche preneoplastiche è stata osservata, nonostante la presenza di un virus, il linfocriptovirus, che è noto causare le suddette lesioni nelle scimmie immunodepresse entro il periodo di tempo di questo studio. La pertinenza di questi risultati con l'uso clinico di abatacept non è nota.

Nei ratti, abatacept non ha avuto alcun effetto indesiderato sulla fertilità maschile o femminile. Studi sullo sviluppo embrio-fetale sono stati condotti con abatacept in topi, ratti, e conigli a dosi fino a 20-30 volte superiori alla dose umana di 10 mg/kg, e nessun effetto indesiderato è stato osservato nella prole. Nei ratti e nei conigli, l'esposizione ad abatacept è stata fino a 29 volte superiore rispetto all'esposizione umana di 10 mg/kg in base all'AUC. E' stato dimostrato che abatacept attraversa la placenta nei ratti e nei conigli. In uno studio con abatacept sullo sviluppo pre- e post-natale nei ratti, non sono stati osservati effetti indesiderati della prole di madri che hanno ricevuto abatacept a dosi fino a 45 mg/kg, che rappresentano 3 volte l'esposizione alla dose umana di 10 mg/kg in base all'AUC. Alla dose di 200 mg/kg, che rappresenta 11 volte l'esposizione umana a 10 mg/kg basata sull'AUC, sono state osservate modifiche limitate della funzione immunitaria (un incremento di 9 volte della media della risposta anticorpale dipendente dalle cellule T nei cuccioli femmina e infiammazione della tiroide in 1 cucciolo femmina tra 10 maschi e 10 femmine valutati a questa dose).

Studi non-clinici rilevanti per l'uso nella popolazione pediatrica

Studi in ratti esposti ad abatacept hanno mostrato anormalità nel sistema immunitario inclusa una bassa percentuale di infezioni mortali (ratti giovani). Inoltre, è stata osservata frequentemente infiammazione della tiroide e del pancreas nei ratti sia giovani che adulti esposti ad abatacept. I ratti giovani hanno mostrato di essere più sensibili all'infiammazione linfocitica della tiroide. Studi condotti su topo e scimmie adulti non hanno dimostrato simili risultati. E' probabile che l'aumentata

suscettibilità alle infezioni opportunistiche osservata nei ratti giovani sia associata all'esposizione ad abatacept prima dello sviluppo delle risposte di memoria. La rilevanza di questi risultati per l'uomo non è nota.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Saccarosio
Polossamero 188
Sodio diidrogeno fosfato monoidrato
Sodio fosfato dibasico anidro
Acqua per preparazioni iniettabili

6.2 Incompatibilità

In assenza di studi di compatibilità, questo medicinale non deve essere miscelato con altri medicinali.

6.3 Periodo di validità

2 anni

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Conservare in frigorifero (2°C - 8°C). Non congelare.
Conservare nella confezione originale per proteggere il medicinale dalla luce.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Siringa preriempita da 1 mL (vetro Tipo I) in una penna preriempita. La siringa di vetro Tipo I ha un tappo rivestito e un ago di acciaio inossidabile fisso coperto da una protezione rigida.

Confezione da 4 penne preriempite, e confezioni multiple contenenti 12 penne preriempite (3 confezioni da 4).

E' possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

Questo medicinale è esclusivamente monouso. Dopo avere tolto la penna preriempita dal frigorifero, è necessario far raggiungere alla penna preriempita la temperatura ambiente aspettando 30 minuti prima di iniettare ORENCIA. La penna non deve essere agitata.

Il medicinale non utilizzato e i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

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

8. NUMERI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/07/389/011-012

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: 21 Maggio 2007
Data del rinnovo più recente: 21 Maggio 2012

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia europea dei medicinali, http://www.ema.europa.eu.

ALLEGATO II

A. PRODUTTORI DEL PRINCIPIO ATTIVO BIOLOGICO E PRODUTTORI RESPONSABILI DEL RILASCIO DEI LOTTI

B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E UTILIZZO

C. ALTRE CONDIZIONI E REQUISITI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

D. CONDIZIONI O LIMITAZIONI PER QUANTO RIGUARDA L'USO SICURO ED EFFICACE DEL MEDICINALE

A. PRODUTTORI DEL PRINCIPIO ATTIVO BIOLOGICO E PRODUTTORI RESPONSABILI DEL RILASCIO DEI LOTTI

Nome ed indirizzo dei produttori del principio attivo biologico

Bristol-Myers Squibb Co.
38 Jackson Road
Devens, MA 01434
Stati Uniti d'America

Nome ed indirizzo dei produttori responsabili del rilascio dei lotti

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

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

Il foglio illustrativo del medicinale deve riportare il nome e l'indirizzo del produttore responsabile del rilascio dei lotti in questione.

B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E UTILIZZO

Medicinale soggetto a prescrizione medica limitativa (vedere allegato I: riassunto delle caratteristiche del prodotto, paragrafo 4.2).

C. ALTRE CONDIZIONI E REQUISITI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

- **Rapporti periodici di aggiornamento sulla sicurezza (PSUR)**

I requisiti per la presentazione degli PSUR per questo medicinale sono definiti nell'elenco delle date di riferimento per l'Unione europea (elenco EURD) di cui all'Articolo 107 *quarter*, paragrafo 7, della Direttiva 2001/83/CE e successive modifiche, pubblicato sul sito web dell'Agenzia europea dei medicinali.

D. CONDIZIONI O LIMITAZIONI PER QUANTO RIGUARDA L'USO SICURO ED EFFICACE DEL MEDICINALE

- **Piano di gestione del rischio (RMP)**

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve effettuare le attività e le azioni di farmacovigilanza richieste e dettagliate nel RMP approvato e presentato nel modulo 1.8.2 dell'autorizzazione all'immissione in commercio e in ogni successivo aggiornamento approvato del RMP.

Il RMP aggiornato deve essere presentato:

- su richiesta dell'Agenzia europea dei medicinali;
- ogni volta che il sistema di gestione del rischio è modificato, in particolare a seguito del ricevimento di nuove informazioni che possono portare a un cambiamento significativo del profilo beneficio/rischio o a seguito del raggiungimento di un importante obiettivo (di farmacovigilanza o di minimizzazione del rischio).

- **Misure aggiuntive di minimizzazione del rischio**

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve assicurare che in ogni Stato Membro dove ORENCIA è commercializzato tutti i pazienti nei quali si intende utilizzare ORENCIA abbiano accesso alla Scheda di Allerta per il Paziente (fornita all'interno di ogni confezione del medicinale).

- **Scheda di allerta per il paziente:**
  - Un avvertimento che il paziente sta utilizzando ORENCIA per gli operatori sanitari che lo hanno in cura, in qualsiasi momento, anche in condizioni di emergenza.
  - Che il trattamento con ORENCIA può aumentare il rischio di infezioni e reazioni allergiche.
  - Segni o sintomi correlati alla sicurezza e quando rivolgersi a un operatore sanitario
  - Riferimenti per contattare il medico prescrittore di ORENCIA
  - Un avvertimento per le pazienti che hanno ricevuto ORENCIA durante la gravidanza per ricordare loro di informare il personale sanitario prima della somministrazione di qualsiasi vaccinazione al bambino a causa del potenziale rischio di infezione grave causata dall'immunizzazione con vaccini vivi

ALLEGATO III

ETICHETTATURA E FOGLIO ILLUSTRATIVO

A. ETICHETTATURA

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO

Astuccio per confezione da 1 flaconcino

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

ORENCIA 250 mg polvere per concentrato per soluzione per infusione
abatacept

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I) ATTIVO(I)

Ogni flaconcino contiene 250 mg di abatacept.

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

Eccipienti: maltosio, sodio diidrogeno fosfato monoidrato e sodio cloruro

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

Polvere per concentrato per soluzione per infusione

1 flaconcino
1 siringa priva di silicone

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.
Uso endovenoso dopo ricostituzione e diluizione.

Monouso.
Per la ricostituzione utilizzare la siringa monouso priva di silicone inclusa nella confezione.

6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO

8. DATA DI SCADENZA

Scad.

Leggere il foglio illustrativo per la validità del prodotto ricostituito.

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

Conservare in frigorifero.
Conservare nella confezione originale per proteggere il medicinale dalla luce.

10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO

Eliminare la soluzione non utilizzata.

11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

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

12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/07/389/001 1 flaconcino e 1 siringa priva di silicone

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

15. ISTRUZIONI PER L'USO

16. INFORMAZIONI IN BRAILLE

Giustificazione per non apporre il Braille accettata.

17. IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE

Codice a barre bidimensionale con identificativo unico incluso.

18. IDENTIFICATIVO UNICO - DATI LEGGIBILI

PC:
SN:
NN:

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO

Astuccio per confezioni MULTIPLE (blue box inclusa)

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

ORENCIA 250 mg polvere per concentrato per soluzione per infusione
abatacept

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I) ATTIVO(I)

Ogni flaconcino contiene 250 mg di abatacept.

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

Eccipienti: maltosio, sodio diidrogeno fosfato monoidrato e sodio cloruro

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

Polvere per concentrato per soluzione per infusione

Confezione multipla: 2 flaconcini e 2 siringhe prive di silicone (2 confezioni da 1)

Confezione multipla: 3 flaconcini e 3 siringhe prive di silicone (3 confezioni da 1)

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.
Uso endovenoso dopo ricostituzione e diluizione.

Monouso.
Per la ricostituzione utilizzare la siringa monouso priva di silicone inclusa nella confezione.

6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO

8. DATA DI SCADENZA

Scad.

Leggere il foglio illustrativo per la validità del prodotto ricostituito.

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

Conservare in frigorifero.
Conservare nella confezione originale per proteggere il medicinale dalla luce.

10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO

Eliminare la soluzione non utilizzata.

11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

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

12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/07/389/002 2 flaconcini e 2 siringhe prive di silicone (2 confezioni da 1)
EU/1/07/389/003 3 flaconcini e 3 siringhe prive di silicone (3 confezioni da 1)

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

15. ISTRUZIONI PER L'USO

16. INFORMAZIONI IN BRAILLE

Giustificazione per non apporre il Braille accettata.

17. IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE

Codice a barre bidimensionale con identificativo unico incluso.

18. IDENTIFICATIVO UNICO - DATI LEGGIBILI

PC:
SN:
NN:

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO

Cartone come confezione intermedia (senza blue box)

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

ORENCIA 250 mg polvere per concentrato per soluzione per infusione
abatacept

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I) ATTIVO(I)

Ogni flaconcino contiene 250 mg di abatacept.

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

Eccipienti: maltosio, sodio diidrogeno fosfato monoidrato e sodio cloruro

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

Polvere per concentrato per soluzione per infusione

1 flaconcino
1 siringa priva di silicone

Componente di una confezione multipla, non può essere venduto separatamente.

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.
Uso endovenoso dopo ricostituzione e diluizione.

Monouso.
Per la ricostituzione utilizzare la siringa monouso priva di silicone inclusa nella confezione.

6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO

8. DATA DI SCADENZA

Scad.

Leggere il foglio illustrativo per la validità del prodotto ricostituito.

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

Conservare in frigorifero.
Conservare nella confezione originale per proteggere il medicinale dalla luce.

10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO

Eliminare la soluzione non utilizzata.

11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

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

12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/07/389/002 2 flaconcini e 2 siringhe prive di silicone (2 confezioni da 1)
EU/1/07/389/003 3 flaconcini e 3 siringhe prive di silicone (3 confezioni da 1)

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

15. ISTRUZIONI PER L'USO

16. INFORMAZIONI IN BRAILLE

Giustificazione per non apporre il Braille accettata.

17. IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE

18. IDENTIFICATIVO UNICO - DATI LEGGIBILI

INFORMAZIONI MINIME DA APPORRE SUI CONFEZIONAMENTI PRIMARI DI PICCOLE DIMENSIONI

ETICHETTA DEL FLACONCINO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE E VIA DI SOMMINISTRAZIONE

ORENCIA 250 mg polvere per concentrato per soluzione per infusione
abatacept
Uso endovenoso

2. MODO DI SOMMINISTRAZIONE

3. DATA DI SCADENZA

EXP

4. NUMERO DI LOTTO

Lot.

5. CONTENUTO IN PESO, VOLUME O UNITÀ

6. ALTRO

Per la ricostituzione utilizzare la siringa monouso priva di silicone inclusa nella confezione.

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO

Astuccio per confezioni da 4 siringhe preriempite con dispositivo di sicurezza dell'ago

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

ORENCIA 50 mg soluzione iniettabile in siringa preriempita
abatacept

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I) ATTIVO(I)

Ogni siringa preriempita contiene 50 mg di abatacept in 0,4 mL.

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

Eccipienti: saccarosio, polossamero 188, sodio diidrogeno fosfato monoidrato, sodio fosfato dibasico anidro, acqua per preparazioni iniettabili.

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

Soluzione iniettabile in siringa preriempita

4 siringhe preriempite con dispositivo di sicurezza dell'ago

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.
Uso sottocutaneo.

6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO

8. DATA DI SCADENZA

Scad.

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

Conservare in frigorifero.
Non congelare.
Conservare nella confezione originale per proteggere il medicinale dalla luce.

10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO

11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

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

12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/07/389/013 4 siringhe preriempite con dispositivo di sicurezza dell'ago

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

15. ISTRUZIONI PER L'USO

16. INFORMAZIONI IN BRAILLE

ORENCIA 50 mg

17. IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE

Codice a barre bidimensionale con identificativo unico incluso.

18. IDENTIFICATIVO UNICO - DATI LEGGIBILI

PC:
SN:
NN:

INFORMAZIONI MINIME DA APPORRE SUI CONFEZIONAMENTI PRIMARI DI PICCOLE DIMENSIONI

Etichetta della siringa

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

ORENCIA 50 mg soluzione iniettabile
abatacept
SC

2. MODO DI SOMMINISTRAZIONE

3. DATA DI SCADENZA

Scad.

4. NUMERO DI LOTTO

Lotto

5. CONTENUTO IN PESO, VOLUME O UNITÀ

6. ALTRO

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO

Astuccio per confezioni da 4 siringhe preriempite con dispositivo di sicurezza dell'ago

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

ORENCIA 87,5 mg soluzione iniettabile in siringa preriempita
abatacept

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I) ATTIVO(I)

Ogni siringa preriempita contiene 87,5 mg di abatacept in 0,7 mL.

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

Eccipienti: saccarosio, polossamero 188, sodio diidrogeno fosfato monoidrato, sodio fosfato dibasico anidro, acqua per preparazioni iniettabili.

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

Soluzione iniettabile in siringa preriempita

4 siringhe preriempite con dispositivo di sicurezza dell'ago

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.
Uso sottocutaneo.

6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO

8. DATA DI SCADENZA

Scad.

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

Conservare in frigorifero.
Non congelare.
Conservare nella confezione originale per proteggere il medicinale dalla luce.

10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO

11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

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

12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/07/389/014 4 siringhe preriempite con dispositivo di sicurezza dell'ago

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

15. ISTRUZIONI PER L'USO

16. INFORMAZIONI IN BRAILLE

ORENCIA 87,5 mg

17. IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE

Codice a barre bidimensionale con identificativo unico incluso.

18. IDENTIFICATIVO UNICO - DATI LEGGIBILI

PC:
SN:
NN:

INFORMAZIONI MINIME DA APPORRE SUI CONFEZIONAMENTI PRIMARI DI PICCOLE DIMENSIONI

Etichetta della siringa

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

ORENCIA 87,5 mg soluzione iniettabile
abatacept
SC

2. MODO DI SOMMINISTRAZIONE

3. DATA DI SCADENZA

Scad.

4. NUMERO DI LOTTO

Lotto

5. CONTENUTO IN PESO, VOLUME O UNITÀ

6. ALTRO

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO

Astuccio per confezioni da 1, 3 e 4 siringhe preriempite con dispositivo di sicurezza dell'ago

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

ORENCIA 125 mg soluzione iniettabile in siringa preriempita
abatacept

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I) ATTIVO(I)

Ogni siringa preriempita contiene 125 mg di abatacept in 1 mL.

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

Eccipienti: saccarosio, polossamero 188, sodio diidrogeno fosfato monoidrato, sodio fosfato dibasico anidro, acqua per preparazioni iniettabili.

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

Soluzione iniettabile in siringa preriempita

1 siringa preriempita con dispositivo di sicurezza dell'ago

3 siringhe preriempite con dispositivo di sicurezza dell'ago

4 siringhe preriempite con dispositivo di sicurezza dell'ago

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.
Uso sottocutaneo.

6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO

8. DATA DI SCADENZA

Scad.

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

Conservare in frigorifero.
Non congelare.
Conservare nella confezione originale per proteggere il medicinale dalla luce.

10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO

11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

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

12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/07/389/007 1 siringa preriempita con dispositivo di sicurezza dell'ago
EU/1/07/389/008 4 siringhe preriempite con dispositivo di sicurezza dell'ago
EU/1/07/389/010 3 siringhe preriempite con dispositivo di sicurezza dell'ago

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

15. ISTRUZIONI PER L'USO

16. INFORMAZIONI IN BRAILLE

ORENCIA 125 mg

17. IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE

Codice a barre bidimensionale con identificativo unico incluso.

18. IDENTIFICATIVO UNICO - DATI LEGGIBILI

PC:
SN:
NN:

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO

Astuccio per confezione MULTIPLA (blue box inclusa)

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

ORENCIA 125 mg soluzione iniettabile in siringa preriempita
abatacept

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I) ATTIVO(I)

Ogni siringa preriempita contiene 125 mg di abatacept in 1 mL.

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

Eccipienti: saccarosio, polossamero 188, sodio diidrogeno fosfato monoidrato, sodio fosfato dibasico anidro, acqua per preparazioni iniettabili.

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

Soluzione iniettabile in siringa preriempita

Confezione multipla: 12 siringhe preriempite con dispositivo di sicurezza dell'ago (3 confezioni da 4)

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.
Uso sottocutaneo.

6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO

8. DATA DI SCADENZA

Scad.

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

Conservare in frigorifero.
Non congelare.
Conservare nella confezione originale per proteggere il medicinale dalla luce.

10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO

11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

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

12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/07/389/009 12 siringhe preriempite con dispositivo di sicurezza dell'ago (3 confezioni da 4)

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

15. ISTRUZIONI PER L'USO

16. INFORMAZIONI IN BRAILLE

ORENCIA 125 mg

17. IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE

Codice a barre bidimensionale con identificativo unico incluso.

18. IDENTIFICATIVO UNICO - DATI LEGGIBILI

PC:
SN:
NN:

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO

Cartone come confezione intermedia (senza blue box)

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

ORENCIA 125 mg soluzione iniettabile in siringa preriempita
abatacept

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I) ATTIVO(I)

Ogni siringa preriempita contiene 125 mg di abatacept in 1 mL.

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

Eccipienti: saccarosio, polossamero 188, sodio diidrogeno fosfato monoidrato, sodio fosfato dibasico anidro, acqua per preparazioni iniettabili.

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

Soluzione iniettabile in siringa preriempita

4 siringhe preriempite con dispositivo di sicurezza dell'ago

Componente di una confezione multipla, non può essere venduto separatamente.

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Uso sottocutaneo.
Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.

6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO

8. DATA DI SCADENZA

Scad.

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

Conservare in frigorifero.
Non congelare.
Conservare nella confezione originale per proteggere il medicinale dalla luce.

10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO

11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

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

12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/07/389/009 12 siringhe preriempite con dispositivo di sicurezza dell'ago (3 confezioni da 4)

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

15. ISTRUZIONI PER L'USO

16. INFORMAZIONI IN BRAILLE

ORENCIA 125 mg

17. IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE

18. IDENTIFICATIVO UNICO - DATI LEGGIBILI

INFORMAZIONI MINIME DA APPORRE SUI CONFEZIONAMENTI PRIMARI DI PICCOLE DIMENSIONI

ETICHETTA DELLA SIRINGA

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE E VIA DI SOMMINISTRAZIONE

ORENCIA 125 mg soluzione iniettabile
abatacept
SC

2. MODO DI SOMMINISTRAZIONE

3. DATA DI SCADENZA

EXP

4. NUMERO DI LOTTO

Lot.

5. CONTENUTO IN PESO, VOLUME O UNITÀ

6. ALTRO

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO

Astuccio per confezioni da 1 e 4 siringhe preriempite

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

ORENCIA 125 mg soluzione iniettabile in siringa preriempita
abatacept

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I) ATTIVO(I)

Ogni siringa preriempita contiene 125 mg di abatacept in 1 mL.

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

Eccipienti: saccarosio, polossamero 188, sodio diidrogeno fosfato monoidrato, sodio fosfato dibasico anidro, acqua per preparazioni iniettabili.

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

Soluzione iniettabile in siringa preriempita

1 siringa preriempita

4 siringhe preriempite

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.
Uso sottocutaneo.

6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO

8. DATA DI SCADENZA

Scad.

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

Conservare in frigorifero.
Non congelare.
Conservare nella confezione originale per proteggere il medicinale dalla luce.

10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO

11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

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

12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/07/389/004 1 siringa preriempita
EU/1/07/389/005 4 siringhe preriempite

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

15. ISTRUZIONI PER L'USO

16. INFORMAZIONI IN BRAILLE

ORENCIA 125 mg

17. IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE

Codice a barre bidimensionale con identificativo unico incluso.

18. IDENTIFICATIVO UNICO - DATI LEGGIBILI

PC:
SN:
NN:

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO

Astuccio per confezione MULTIPLA (blue box inclusa)

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

ORENCIA 125 mg soluzione iniettabile in siringa preriempita
abatacept

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I) ATTIVO(I)

Ogni siringa preriempita contiene 125 mg di abatacept in 1 mL.

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

Eccipienti: saccarosio, polossamero 188, sodio diidrogeno fosfato monoidrato, sodio fosfato dibasico anidro e acqua per preparazioni iniettabili.

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

Soluzione iniettabile in siringa preriempita

Confezione multipla: 12 siringhe preriempite (3 confezioni da 4)

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.
Uso sottocutaneo.

6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO

8. DATA DI SCADENZA

Scad.

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

Conservare in frigorifero.
Non congelare.
Conservare nella confezione originale per proteggere il medicinale dalla luce.

10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO

11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

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

12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/07/389/006 12 siringhe preriempite (3 confezioni da 4)

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

15. ISTRUZIONI PER L'USO

16. INFORMAZIONI IN BRAILLE

ORENCIA 125 mg

17. IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE

Codice a barre bidimensionale con identificativo unico incluso.

18. IDENTIFICATIVO UNICO - DATI LEGGIBILI

PC:
SN:
NN:

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO

Cartone come confezione intermedia (senza blue box)

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

ORENCIA 125 mg soluzione iniettabile in siringa preriempita
abatacept

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I) ATTIVO(I)

Ogni siringa preriempita contiene 125 mg di abatacept in 1 mL.

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

Eccipienti: saccarosio, polossamero 188, sodio diidrogeno fosfato monoidrato, sodio fosfato dibasico anidro e acqua per preparazioni iniettabili.

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

Soluzione iniettabile in siringa preriempita

4 siringhe preriempite

Componente di una confezione multipla, non può essere venduto separatamente.

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.
Uso sottocutaneo.

6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO

8. DATA DI SCADENZA

Scad.

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

Conservare in frigorifero.
Non congelare.
Conservare nella confezione originale per proteggere il medicinale dalla luce.

10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO

11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

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

12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/07/389/006 12 siringhe preriempite (3 confezioni da 4)

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

15. ISTRUZIONI PER L'USO

16. INFORMAZIONI IN BRAILLE

ORENCIA 125 mg

17. IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE

18. IDENTIFICATIVO UNICO - DATI LEGGIBILI

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO

Astuccio per confezione da 4 penne preriempite

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

ORENCIA 125 mg soluzione iniettabile in penna preriempita
abatacept

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I) ATTIVO(I)

Ogni penna preriempita contiene 125 mg di abatacept in 1 mL.

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

Eccipienti: saccarosio, polossamero 188, sodio diidrogeno fosfato monoidrato, sodio fosfato dibasico anidro, acqua per preparazioni iniettabili.

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

Soluzione iniettabile in penna preriempita (ClickJect)

4 penne ClickJect preriempite

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.
Uso sottocutaneo.

6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO

8. DATA DI SCADENZA

Scad.

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

Conservare in frigorifero.
Non congelare.
Conservare nella confezione originale per proteggere il medicinale dalla luce.

10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO

11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

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

12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/07/389/011 4 penne preriempite

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

15. ISTRUZIONI PER L'USO

16. INFORMAZIONI IN BRAILLE

ORENCIA 125 mg

17. IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE

Codice a barre bidimensionale con identificativo unico incluso.

18. IDENTIFICATIVO UNICO - DATI LEGGIBILI

PC:
SN:
NN:

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO

Astuccio per confezione MULTIPLA (blue box inclusa)

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

ORENCIA 125 mg soluzione iniettabile in penna preriempita
abatacept

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I) ATTIVO(I)

Ogni penna preriempita contiene 125 mg di abatacept in 1 mL.

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

Eccipienti: saccarosio, polossamero 188, sodio diidrogeno fosfato monoidrato, sodio fosfato dibasico anidro, acqua per preparazioni iniettabili.

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

Soluzione iniettabile in penna preriempita (ClickJect)

Confezione multipla: 12 penne ClickJect preriempite (3 confezioni da 4)

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.
Uso sottocutaneo.

6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO

8. DATA DI SCADENZA

Scad.

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

Conservare in frigorifero.
Non congelare.
Conservare nella confezione originale per proteggere il medicinale dalla luce.

10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO

11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

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

12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/07/389/012 12 penne preriempite (3 confezioni da 4)

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

15. ISTRUZIONI PER L'USO

16. INFORMAZIONI IN BRAILLE

ORENCIA 125 mg

17. IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE

Codice a barre bidimensionale con identificativo unico incluso.

18. IDENTIFICATIVO UNICO - DATI LEGGIBILI

PC:
SN:
NN:

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO

Cartone come confezione intermedia (senza blue box)

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

ORENCIA 125 mg soluzione iniettabile in penna preriempita
abatacept

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I) ATTIVO(I)

Ogni penna preriempita contiene 125 mg di abatacept in 1 mL.

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

Eccipienti: saccarosio, polossamero 188, sodio diidrogeno fosfato monoidrato, sodio fosfato dibasico anidro, acqua per preparazioni iniettabili.

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

Soluzione iniettabile in penna preriempita (ClickJect)

4 penne ClickJect preriempite

Componente di una confezione multipla, non può essere venduto separatamente.

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.
Uso sottocutaneo.

6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO

8. DATA DI SCADENZA

Scad.

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

Conservare in frigorifero.
Non congelare.
Conservare nella confezione originale per proteggere il medicinale dalla luce.

10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO

11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

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

12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/07/389/012 12 penne preriempite (3 confezioni da 4)

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

15. ISTRUZIONI PER L'USO

16. INFORMAZIONI IN BRAILLE

ORENCIA 125 mg

17. IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE

18. IDENTIFICATIVO UNICO - DATI LEGGIBILI

INFORMAZIONI MINIME DA APPORRE SUI CONFEZIONAMENTI PRIMARI DI PICCOLE DIMENSIONI

ETICHETTA DELLA PENNA PRERIEMPITA

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE E VIA DI SOMMINISTRAZIONE

ORENCIA 125 mg soluzione iniettabile
abatacept
Uso sottocutaneo

2. MODO DI SOMMINISTRAZIONE

3. DATA DI SCADENZA

EXP

4. NUMERO DI LOTTO

Lot.

5. CONTENUTO IN PESO, VOLUME O UNITÀ

6. ALTRO

TESTO DELLA SCHEDA DI ALLERTA PER IL PAZIENTE DI ORENCIA EV

ORENCIA: Scheda di Allerta per il Paziente

Questa scheda di allerta contiene informazioni importanti per la sicurezza delle quali deve essere a conoscenza prima che Le venga somministrato ORENCIA e durante il trattamento con ORENCIA.

- Mostri questa scheda a tutti i medici che sono coinvolti nel trattamento della sua malattia.

Infezioni

ORENCIA aumenta il rischio di contrarre infezioni.

- lei non deve essere trattato con ORENCIA se ha un'infezione grave.
- lei deve essere sottoposto ad accertamenti per determinate infezioni prima di iniziare il trattamento con ORENCIA.

Tubercolosi (TB): Lei deve essere sottoposto ad accertamenti per la TB prima del trattamento con ORENCIA. È molto importante che informi il medico se in passato ha avuto la TB, o se è venuto a stretto contatto con qualcuno che ha avuto la TB.

Epatite: le terapie anti-reumatiche sono state associate alla riattivazione dell'epatite B. Lei deve essere sottoposto ad accertamenti per epatite virale secondo le linee guida pubblicate.

Infezioni

- Se presenta sintomi che fanno supporre infezioni, quali febbre, tosse persistente, perdita di peso, o svogliatezza, contatti immediatamente il medico.

Reazioni Allergiche

Reazioni allergiche possono verificarsi in seguito all'uso di ORENCIA. Se presenta sintomi quali oppressione toracica, respiro sibilante, gravi capogiri o stordimento mentale, contatti immediatamente il medico.

Date del Trattamento con ORENCIA:

Prima infusione:

_____

Infusione più recente:

_____

- Per ulteriori informazioni legga il foglio illustrativo di ORENCIA.
- Porti con sé a tutte le visite l'elenco di tutti gli altri farmaci che sta assumendo e lo mostri al personale sanitario.

Nome del Paziente: _____

Nome del Medico: _____

Telefono del Medico: _____

Tenga questa scheda con sé fino a 3 mesi dopo l'ultima dose di ORENCIA, in quanto gli effetti indesiderati possono comparire molto tempo dopo l'ultima dose di ORENCIA.

ORENCIA non deve essere usato in donne in gravidanza a meno che strettamente necessario. Qualora avesse ricevuto ORENCIA durante la gravidanza, è importante che lei informi il personale sanitario del bambino prima che qualsiasi vaccinazione venga somministrata a lui/lei. Il bambino può essere a rischio di infezione grave causata da "vaccini vivi" per 14 settimane dalla sua ultima somministrazione di ORENCIA.

[mmm AAAA]

TESTO DELLA SCHEDA DI ALLERTA PER IL PAZIENTE DI ORENCIA SC

ORENCIA: Scheda di Allerta per il Paziente

Questa scheda di allerta contiene informazioni importanti per la sicurezza, delle quali deve essere a conoscenza prima che Le venga somministrato ORENCIA e durante il trattamento con ORENCIA.

- Mostri questa scheda a tutti i medici che sono coinvolti nel trattamento della sua malattia.

Infezioni

ORENCIA aumenta il rischio di contrarre infezioni.

- lei non deve essere trattato con ORENCIA se ha un'infezione grave.
- lei deve essere sottoposto ad accertamenti per determinate infezioni prima di iniziare il trattamento con ORENCIA.

Tubercolosi (TB): Lei deve essere sottoposto ad accertamenti per la TB prima del trattamento con ORENCIA. È molto importante che informi il medico se in passato ha avuto la TB, o se è venuto a stretto contatto con qualcuno che ha avuto la TB.

Epatite: le terapie anti-reumatiche sono state associate con la riattivazione dell'epatite B. Lei deve essere sottoposto ad accertamenti per epatite virale secondo le linee guida pubblicate.

Infezioni

- Se presenta sintomi che fanno supporre infezioni, quali febbre, tosse persistente, perdita di peso, o svogliatezza, contatti immediatamente il medico.

Reazioni Allergiche

Reazioni allergiche possono verificarsi in seguito all'uso di ORENCIA. Se presenta sintomi quali oppressione toracica, respiro sibilante, gravi capogiri o stordimento mentale, contatti immediatamente il medico.

Inizio del Trattamento con ORENCIA:

_____

- Per ulteriori informazioni legga il foglio illustrativo di ORENCIA.
- Porti con sé a tutte le visite l'elenco di tutti gli altri farmaci che sta assumendo e lo mostri al personale sanitario.

Nome del Paziente: _____

Nome del Medico: _____

Telefono del Medico: _____

Tenga questa scheda con sé fino a 3 mesi dopo l'ultima dose di ORENCIA, in quanto gli effetti indesiderati possono comparire molto tempo dopo l'ultima dose di ORENCIA.

ORENCIA non deve essere usato in donne in gravidanza a meno che strettamente necessario. Qualora avesse ricevuto ORENCIA durante la gravidanza, è importante che lei informi il personale sanitario del bambino prima che qualsiasi vaccinazione venga somministrata a lui/lei. Il bambino può essere a rischio di infezione grave causata da "vaccini vivi" per 14 settimane dalla sua ultima somministrazione di ORENCIA.

[mmm AAAA]

B. FOGLIO ILLUSTRATIVO

Foglio illustrativo: informazioni per il paziente
ORENCIA 250 mg polvere per concentrato per soluzione per infusione
abatacept

Legga attentamente questo foglio prima di usare questo medicinale perché contiene importanti informazioni per lei.
- Conservi questo foglio. Potrebbe aver bisogno di leggerlo di nuovo.
- Se ha qualsiasi dubbio, si rivolga al medico, al farmacista o all'infermiere.
- Se si manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico, al farmacista o all'infermiere. Vedere paragrafo 4.

Contenuto di questo foglio:

1. Cos'è ORENCIA e a cosa serve
2. Cosa deve sapere prima di usare ORENCIA
3. Come usare ORENCIA
4. Possibili effetti indesiderati
5. Come conservare ORENCIA
6. Contenuto della confezione e altre informazioni

1. Cos'è ORENCIA e a cosa serve

ORENCIA contiene il principio attivo abatacept, una proteina prodotta in colture cellulari. ORENCIA riduce l'attacco del sistema immunitario ai tessuti normali interferendo con le cellule immunitarie (chiamate linfociti T) che contribuiscono allo sviluppo dell'artrite reumatoide. ORENCIA modula selettivamente l'attivazione delle cellule T coinvolte nella risposta infiammatoria del sistema immunitario.

ORENCIA è utilizzato per trattare l'artrite reumatoide e l'artrite psoriasica negli adulti e anche l'artrite idiopatica giovanile poliarticolare nei bambini di età pari o superiore ai 6 anni.

Artrite Reumatoide
L'artrite reumatoide è una malattia sistemica progressiva a lungo termine che, se non trattata, può portare a gravi conseguenze, come la distruzione delle articolazioni, l'aumento della disabilità e l'impedimento nello svolgimento delle attività quotidiane. Nelle persone affette da artrite reumatoide il sistema immunitario attacca i tessuti normali dell'organismo, portando dolore e gonfiore delle articolazioni. Questo può causare danno alle articolazioni. L'Artrite reumatoide (AR) colpisce ciascuno in maniera diversa. Nella maggior parte delle persone, i sintomi articolari si sviluppano gradualmente nel corso di diversi anni. Tuttavia, in alcune, l'AR può progredire rapidamente mentre altre persone possono avere l'AR per un periodo limitato di tempo e poi entrare in un periodo di remissione. L'AR è di solito una malattia cronica (a lungo termine) e progressiva. Ciò vuol dire che, sebbene sia in trattamento, sia che presenti ancora i sintomi o meno, l'AR potrebbe continuare a danneggiare le articolazioni. Individuando la strategia terapeutica giusta per lei, si potrebbe riuscire a rallentare tale processo patologico, il che può aiutare a ridurre il danno a lungo termine alle articolazioni, così come il dolore e la fatica e a migliorare in generale la qualità di vita.

ORENCIA è usato per trattare l'artrite reumatoide attiva da moderata a grave quando non risponde in maniera sufficiente al trattamento con altri medicinali modificanti la malattia o con un altro gruppo di medicinali chiamati inibitori del Fattore di Necrosi Tumorale (TNF). E' usato in associazione con un medicinale chiamato metotrexato.
ORENCIA può essere anche usato in associazione con metotrexato per trattare l'artrite reumatoide molto attiva e progressiva senza un precedente trattamento con metotrexato.

Artrite Psoriasica
L'artrite psoriasica è una malattia infiammatoria delle articolazioni, solitamente accompagnata da psoriasi, una malattia infiammatoria della pelle. Se ha un'artrite psoriasica attiva, verrà inizialmente

trattato con altri medicinali. Se non risponde in maniera adeguata a questi medicinali, potrebbe essere trattato con ORENCIA al fine di:
- Ridurre i segni e i sintomi della sua malattia.
- Rallentare il danno alle ossa e alle articolazioni.
- Migliorare la funzionalità fisica e la capacità di condurre normali attività giornaliere.

ORENCIA è utilizzato per trattare l'artrite psoriasica da solo o in combinazione con metotrexato.

Artrite Idiopatica Giovanile Poliarticolare
L'artrite idiopatica giovanile poliarticolare è una malattia infiammatoria cronica che interessa una o più articolazioni di bambini e adolescenti.
ORENCIA polvere per concentrato per soluzione per infusione è usato in bambini e adolescenti dai 6 ai 17 anni di età quando un precedente medicinale modificante la malattia non ha funzionato abbastanza bene oppure non è adatto per loro. ORENCIA è usato di solito in combinazione con metotrexato, sebbene ORENCIA possa anche essere usato da solo in caso di intolleranza o se il trattamento con metotrexato non è appropriato.

ORENCIA è usato per:
- inibire la progressione del danno a livello delle articolazioni
- migliorare la funzionalità fisica
- migliorare altri segni e sintomi dell'artrite idiopatica giovanile poliarticolare.

2. Cosa deve sapere prima di usare ORENCIA

Non usi ORENCIA
- **se è allergico** ad abatacept o ad uno qualsiasi degli altri componenti di questo medicinale (elencati nel paragrafo 6).
- **se ha un'infezione grave o non controllata**, non inizi la terapia con ORENCIA. Un'infezione potrebbe esporLa ad un rischio di gravi effetti indesiderati con ORENCIA.

Avvertenze e precauzioni
Si rivolga al medico, al farmacista o all'infermiere:
- **se ha reazioni allergiche** come oppressione toracica, respiro sibilante, gravi capogiri o stordimento mentale, gonfiore o eruzione cutanea **informi immediatamente il medico.**
- **se ha qualsiasi tipo di infezione**, incluse quelle a lungo termine o infezioni localizzate o se ha spesso infezioni o **se presenta sintomi di infezione (per esempio febbre, senso di malessere, problemi ai denti), è importante che informi il medico**. ORENCIA può ridurre la capacità dell'organismo di combattere le infezioni ed il trattamento può renderla più soggetta ad infezioni o peggiorare lo stato di un'infezione che ha già.
- **se ha avuto la tubercolosi (TB)** o ha i sintomi della tubercolosi (tosse persistente, perdita di peso, svogliatezza, lieve febbre) **informi il medico**. Prima che le venga somministrato ORENCIA, il medico la sottoporrà ad accertamenti per la presenza di tubercolosi o ad un esame della pelle.
- **se ha l'epatite virale** informi il medico. Prima che le venga somministrato ORENCIA, il medico la sottoporrà ad accertamenti per l'epatite.
- **se ha un cancro**, il medico deciderà se le potrà essere ancora somministrato ORENCIA.
- **se recentemente è stato vaccinato** o sta programmando di vaccinarsi, **informi il medico**. Alcuni vaccini non devono essere somministrati mentre sta ricevendo ORENCIA. **Verifichi con il medico prima che le venga somministrato qualsiasi vaccino.** Si raccomanda che i pazienti con artrite idiopatica giovanile poliarticolare se possibile, prima di iniziare la terapia con ORENCIA, abbiano attuato il programma di vaccinazioni previsto dalle linee guida in vigore sulle vaccinazioni. Alcune vaccinazioni possono causare infezioni da vaccino. Se dovesse ricevere ORENCIA durante la gravidanza, il bambino potrebbe essere a rischio aumentato di prendere tale infezione fino ad approssimativamente 14 settimane dopo l'ultima dose che ha ricevuto in gravidanza. È importante che dica ai medici del bambino e ad altri operatori sanitari dell'uso di ORENCIA durante la gravidanza così che possano decidere quando il bambino deve ricevere un vaccino.

- **se sta usando un sistema di controllo dei livelli di glucosio nel sangue** per verificare i livelli di glucosio nel sangue. ORENCIA contiene maltosio che è un tipo di zucchero che può dare valori di glucosio falsamente elevati se letti con alcuni tipi di sistemi per la misura del glucosio. Il medico può raccomandarle un metodo differente per misurare i livelli di glucosio nel sangue.

Il medico può inoltre eseguire degli esami per valutare i valori del sangue.

Bambini e adolescenti
ORENCIA polvere per concentrato per soluzione per infusione non è stato studiato in bambini e adolescenti con età inferiore a 6 anni, pertanto ORENCIA polvere per concentrato per soluzione per infusione non è raccomandato per l'uso in questa popolazione di pazienti.

ORENCIA soluzione iniettabile in siringa preriempita è disponibile per la somministrazione sottocutanea per i pazienti pediatrici di età pari o superiore ai 2 anni.

Altri medicinali e ORENCIA
Informi il medico se sta assumendo, ha recentemente assunto o potrebbe assumere qualsiasi altro medicinale.

ORENCIA non deve essere utilizzato con medicinali biologici per l'artrite reumatoide, inclusi gli inibitori del TNF quali adalimumab, etanercept e infliximab; non ci sono evidenze sufficienti per raccomandarne la somministrazione con anakinra e rituximab.

ORENCIA può essere utilizzato con altri medicinali comunemente usati per trattare l'artrite reumatoide, quali steroidi o antidolorifici, inclusi gli anti-infiammatori non steroidei come l'ibuprofene o il diclofenac.
Chieda consiglio al medico o al farmacista prima di prendere qualsiasi altro medicinale se sta usando ORENCIA.

Gravidanza e allattamento
Gli effetti di ORENCIA in gravidanza non sono noti, pertanto non deve usare ORENCIA se è in gravidanza a meno che il medico non glielo raccomandi specificatamente.

- se è una donna in età fertile, deve utilizzare un metodo contraccettivo (controllo delle nascite) affidabile mentre usa ORENCIA e fino a 14 settimane dopo l'ultima dose. Il medico la consiglierà sui metodi adatti.
- se si verifica una gravidanza mentre usa ORENCIA, informi il medico.

Se dovesse ricevere ORENCIA durante la gravidanza, il bambino potrebbe essere a rischio maggiore di prendere un'infezione. E' importante che dica ai medici del bambino e ad altri operatori sanitari dell'uso di ORENCIA durante la gravidanza prima che il bambino riceva qualsiasi vaccino (per maggiori informazioni vedere la sezione relativa alle vaccinazioni).

Non è noto se ORENCIA sia in grado di passare nel latte umano. **Deve interrompere l'allattamento con latte materno** se è in terapia con ORENCIA e fino a 14 settimane dopo l'ultima dose.

Guida di veicoli e utilizzo di macchinari
Non ci si aspetta che ORENCIA abbia effetti sulla capacità di guidare, andare in bicicletta o usare macchinari. Tuttavia, se si sente stanco o non si sente bene dopo il trattamento con ORENCIA, non deve guidare, andare in bicicletta o utilizzare macchinari.

ORENCIA contiene sodio
Questo medicinale contiene 34,5 mg di sodio (componente principale del sale da cucina) per la dose massima di 4 flaconcini (8,625 mg di sodio per flaconcino). Questo equivale a 1,7% dell'assunzione massima giornaliera raccomandata con la dieta di un adulto.

3. Come usare ORENCIA

ORENCIA le verrà somministrato sotto la supervisione di un medico esperto.

Dose raccomandata negli adulti
La dose raccomandata di abatacept per gli adulti con artrite reumatoide o artrite psoriasica è basata sul peso corporeo:

Il Suo peso	Dose	Flacon-cini
Meno di 60 kg	500 mg	2
Tra 60 kg e 100 kg	750 mg	3
Più di 100 kg	1.000 mg	4

Il medico la informerà sulla durata del trattamento e su quali altri medicinali, inclusi i medicinali antireumatici modificanti la malattia, può continuare ad assumere durante il trattamento con ORENCIA, se ce ne sono.

ORENCIA può essere usato dalle persone con più di 65 anni di età senza alcuna modifica della dose.

Uso nei bambini e negli adolescenti
Per bambini ed adolescenti di età compresa tra 6 e 17 anni con artrite idiopatica giovanile poliarticolare che pesano meno di 75 kg, la dose raccomandata di abatacept per via endovenosa è 10 mg/kg. Ai bambini che pesano 75 kg o più, ORENCIA polvere per concentrato per soluzione per infusione deve essere somministrato seguendo lo schema di dosaggio per gli adulti.

Come le viene somministrato ORENCIA
ORENCIA le viene somministrato in vena, solitamente nel braccio, per una durata di 30 minuti. Questa procedura è chiamata infusione. Il personale sanitario la terrà sotto controllo durante l'infusione di ORENCIA.
ORENCIA è fornito come polvere per soluzione per infusione endovenosa. Questo significa che, prima che le venga somministrato, ORENCIA viene sciolto in acqua per soluzioni iniettabili, poi ulteriormente diluito con una soluzione iniettabile di sodio cloruro 9 mg/mL (0,9%).

Ogni quanto le viene somministrato ORENCIA
ORENCIA le verrà somministrato di nuovo, 2 e 4 settimane dopo la prima infusione. A seguire riceverà una dose ogni 4 settimane. Il medico la informerà sulla durata del trattamento e su quali altri medicinali può continuare ad assumere durante il trattamento con ORENCIA.

Se le viene somministrato più ORENCIA del dovuto
Se ciò accadesse, il medico la terrà sotto controllo per qualsiasi segno o sintomo di effetti indesiderati e, se necessario, tratterà questi sintomi.

Se dimentica di assumere ORENCIA
Se non riceve ORENCIA quando dovrebbe, chieda al medico quando fissare la successiva dose.

Se interrompe il trattamento con ORENCIA
La decisione di interrompere il trattamento con ORENCIA deve essere discussa con il medico.

Se ha qualsiasi dubbio sull'uso di questo medicinale, si rivolga al medico, al farmacista o all'infermiere.

4. Possibili effetti indesiderati

Come tutti i medicinali, questo medicinale può causare effetti indesiderati sebbene non tutte le persone li manifestino.
Gli effetti indesiderati più comuni con ORENCIA sono le infezioni delle alte vie respiratorie (incluse le infezioni del naso e della gola), mal di testa e nausea, come riportato di seguito. ORENCIA può causare gravi effetti indesiderati, che possono richiedere un trattamento.

Possibili effetti indesiderati gravi includono infezioni gravi, tumori (cancro) e reazioni allergiche, come riportato di seguito.

Informi il medico immediatamente se nota uno dei seguenti effetti indesiderati:
- arrossamenti della pelle gravi, orticaria o altri sintomi di una reazione allergica
- gonfiore di viso, mani o piedi
- problemi nel respirare o nell'ingoiare
- febbre, tosse persistente, perdita di peso, svogliatezza

Informi il medico non appena possibile se nota uno dei seguenti effetti indesiderati:
- senso di malessere generale, problemi ai denti, sensazione di bruciore mentre urina, arrossamenti della pelle dolorosi, vescicole dolorose della pelle, tosse

I sintomi sopra descritti possono essere segni degli effetti indesiderati elencati di seguito, i quali sono stati tutti osservati con ORENCIA in studi clinici su adulti:

Molto comune (può interessare più di una persona su 10):
- infezioni delle vie respiratorie superiori (incluse infezioni del naso, della gola e dei seni).

Comune (può interessare fino ad una persona su 10):
- infezioni dei polmoni, infezioni urinarie, vescicole dolorose della pelle (herpes), influenza
- mal di testa, capogiro
- pressione del sangue elevata
- tosse
- dolore addominale, diarrea, nausea, disturbi allo stomaco, ulcere in bocca, vomito
- eruzione cutanea
- affaticamento, debolezza
- valori della funzionalità del fegato anormali

Non comune (può interessare fino ad una persona su 100):
- infezioni dei denti, infezione delle unghie da funghi, infezione nei muscoli, infezione del sangue, accumulo di pus sotto la pelle, infezione renale, infezione dell'orecchio
- bassi livelli di globuli bianchi nel sangue
- tumore della pelle, verruche della pelle
- bassi livelli di piastrine nel sangue
- reazioni allergiche
- depressione, ansia, disturbi del sonno
- emicrania
- intorpidimento
- occhio secco, riduzione della vista
- infiammazione dell'occhio
- palpitazione, aumento dei battiti cardiaci, rallentamento dei battiti cardiaci
- pressione arteriosa bassa, vampate di calore, infiammazione dei vasi sanguigni, rossore
- difficoltà nella respirazione, respiro sibilante, respiro corto, peggioramento acuto di una malattia del polmone chiamata broncopneumopatia cronica ostruttiva (BPCO)
- tensione alla gola
- rinite
- aumento della tendenza ai lividi, pelle secca, psoriasi, arrossamento della pelle, sudorazione eccessiva, acne

- perdita di capelli, prurito, orticaria
- dolore alle articolazioni
- dolore alle estremità
- mancanza delle mestruazioni, mestruazioni eccessive
- malessere simile all'influenza, aumento di peso, reazioni legate all'infusione

Raro (può interessare fino ad una persona su 1.000):
- tubercolosi
- infiammazione dell'utero, delle tube di Falloppio e/o delle ovaie
- infezione gastrointestinale
- tumore dei globuli bianchi, tumore del polmone

Bambini e adolescenti con artrite idiopatica giovanile poliarticolare

Gli effetti indesiderati verificatisi in bambini e adolescenti con artrite idiopatica giovanile poliarticolare sono simili a quelli verificatisi negli adulti come sopra descritto, con le seguenti differenze:

Comune (può interessare fino ad una persona su 10):
- infezione delle alte vie respiratorie (incluse infezione del naso, dei seni e della gola)
- febbre

Non comune (può interessare fino ad una persona su 100):
- sangue nelle urine
- infezione dell'orecchio.

Segnalazione degli effetti indesiderati
Se manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico, al farmacista o all'infermiere. Può inoltre segnalare gli effetti indesiderati direttamente tramite il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'allegato V. Segnalando gli effetti indesiderati può contribuire a fornire maggiori informazioni sulla sicurezza di questo medicinale.

5. Come conservare ORENCIA

Conservi questo medicinale fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

Non usi questo medicinale dopo la data di scadenza che è riportata sull'etichetta dopo "EXP" e sulla scatola dopo "Scad.". La data di scadenza si riferisce all'ultimo giorno del mese.

Conservare in frigorifero (2°C - 8°C).

Conservare nella confezione originale per proteggere il medicinale dalla luce.

Dopo ricostituzione e diluizione, la soluzione per infusione è stabile per 24 ore in frigorifero, ma per ragioni batteriologiche, si raccomanda di utilizzarla immediatamente.

Non usi questo medicinale se nota particelle opache, cambiamento di colore o altre particelle estranee presenti nella soluzione per infusione.

Non getti alcun medicinale nell'acqua di scarico e nei rifiuti domestici. Chieda al farmacista come eliminare i medicinali che non utilizza più. Questo aiuterà a proteggere l'ambiente.

6. Contenuto della confezione e altre informazioni

Cosa contiene ORENCIA
- Il principio attivo è abatacept. Ogni flaconcino contiene 250 mg di abatacept.
- Dopo ricostituzione, ogni mL contiene 25 mg di abatacept.
- Gli altri componenti sono maltosio, sodio diidrogeno fosfato monoidrato e sodio cloruro (vedere paragrafo 2 "ORENCIA contiene sodio").

Descrizione dell'aspetto di ORENCIA e contenuto della confezione
ORENCIA polvere per concentrato per soluzione per infusione è una polvere da bianca a quasi bianca che può presentarsi solida o frantumata.
ORENCIA è disponibile in confezioni da 1 flaconcino e 1 siringa priva di silicone, e in confezioni multiple contenenti 2, o 3 flaconcini e 2, o 3 siringhe prive di silicone (2 o 3 confezioni da 1).

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio
Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG
Plaza 254
Blanchardstown Corporate Park 2
Dublin 15, D15 T867
Irlanda

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

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

Questo foglio illustrativo è stato aggiornato il

Altre fonti di informazione

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia europea dei medicinali, http://www.ema.europa.eu.

Le informazioni seguenti sono destinate esclusivamente agli operatori sanitari:

Ricostituzione e diluizione devono avvenire in accordo con le buone pratiche di preparazione, soprattutto nel rispetto dell'asepsi.

Calcolo della dose: vedere paragrafo 3 "Come usare ORENCIA" del Foglio Illustrativo

Ricostituzione dei flaconcini: in condizioni asettiche, ricostituire ogni flaconcino con 10 mL di acqua per preparazioni iniettabili, usando la **siringa monouso priva di silicone fornita con ogni flaconcino** e con ago di calibro 18-21 gauge. Togliere la linguetta dal flaconcino e pulire il tappo con un tampone di cotone imbevuto di alcool. Inserire l'ago della siringa nel flaconcino attraverso il centro del tappo di gomma e dirigere il flusso di acqua per preparazioni iniettabili verso la parete di vetro del flaconcino. Non usare il flaconcino se non è sottovuoto. Rimuovere la siringa e l'ago dopo che 10 mL di acqua per preparazioni iniettabili siano stati iniettati nel flaconcino. Per minimizzare la formazione di schiuma nella soluzione di ORENCIA, far ruotare delicatamente il flaconcino girando fino a quando il

contenuto non sia completamente disciolto. **Non agitare**. **Non scuotere energicamente o a lungo**. Al momento della dissoluzione completa della polvere, il flaconcino deve essere ventilato con un ago per dissolvere qualsiasi schiuma che può essere presente. Dopo la ricostituzione, la soluzione deve essere limpida e da incolore a giallo pallido. Non usare se sono presenti particelle opache, cambiamento di colore o altri corpi estranei.

Preparazione dell'infusione: immediatamente dopo la ricostituzione, diluire il concentrato fino a 100 mL con una soluzione iniettabile di sodio cloruro 9 mg/mL (0,9%). Da una sacca o flacone per infusione da 100 mL, prelevare un volume di soluzione iniettabile di sodio cloruro 0,9% pari al volume dei flaconcini ricostituiti. Aggiungere lentamente la soluzione di ORENCIA ricostituita da ogni flaconcino alla sacca o flacone per infusione usando la stessa **siringa monouso priva di silicone fornita con ogni flaconcino**. Agitare delicatamente. La concentrazione finale di abatacept nella sacca o nel flacone dipenderà dalla quantità di sostanza attiva aggiunta, ma non sarà superiore ai 10 mg/mL.

Somministrazione: quando la ricostituzione e la diluizione di ORENCIA sono avvenute in condizioni asettiche, la soluzione per infusione può essere usata immediatamente o entro le 24 ore se conservata ad una temperatura refrigerata tra 2°C e 8°C. Comunque, per ragioni microbiologiche, la soluzione va usata immediatamente. Prima della somministrazione, la soluzione di ORENCIA deve essere controllata visivamente per accertarsi dell'assenza di particelle o di cambiamento di colore. Non utilizzare la soluzione se si osservano particelle o cambiamento di colore. L'intera soluzione, completamente diluita, di ORENCIA deve essere somministrata nell'arco di tempo di 30 minuti e deve essere somministrata con un set per infusione e un filtro sterile, non pirogenico, con bassa capacità di legame alle proteine (diametro dei pori da 0,2 a 1,2 mcm). Non conservare la soluzione inutilizzata per un successivo utilizzo.

Altri medicinali: ORENCIA non deve essere miscelato con altri medicinali o infuso con altri medicinali in concomitanza nella stessa linea endovenosa. Non sono stati condotti studi sulla compatibilità fisica o biochimica per valutare la co-somministrazione di ORENCIA con altre medicine.

Non getti alcun medicinale nell'acqua di scarico e nei rifiuti domestici. Chieda al farmacista come eliminare i medicinali che non utilizza più. Questo aiuterà a proteggere l'ambiente.

Foglio illustrativo: informazioni per il paziente
ORENCIA 50 mg soluzione iniettabile in siringa preriempita
ORENCIA 87,5 mg soluzione iniettabile in siringa preriempita
ORENCIA 125 mg soluzione iniettabile in siringa preriempita
abatacept

Legga attentamente questo foglio prima di usare questo medicinale perché contiene importanti informazioni per lei.
- Conservi questo foglio. Potrebbe aver bisogno di leggerlo di nuovo.
- Se ha qualsiasi dubbio, si rivolga al medico, al farmacista o all'infermiere.
- Questo medicinale è stato prescritto soltanto per lei. Non lo dia ad altre persone, anche se i sintomi della malattia sono uguali ai suoi, perché potrebbe essere pericoloso.
- Se si manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico, al farmacista o all'infermiere. Vedere paragrafo 4.

Contenuto di questo foglio:

1. Cos'è ORENCIA e a cosa serve
2. Cosa deve sapere prima di usare ORENCIA
3. Come usare ORENCIA
4. Possibili effetti indesiderati
5. Come conservare ORENCIA
6. Contenuto della confezione e altre informazioni

1. Cos'è ORENCIA e a cosa serve

ORENCIA contiene il principio attivo abatacept, una proteina prodotta in colture cellulari. ORENCIA riduce l'attacco del sistema immunitario ai tessuti normali interferendo con le cellule immunitarie (chiamate linfociti T) che contribuiscono allo sviluppo dell'artrite reumatoide. ORENCIA modula selettivamente l'attivazione delle cellule T coinvolte nella risposta infiammatoria del sistema immunitario.

ORENCIA è utilizzato per trattare l'artrite reumatoide e l'artrite psoriasica negli adulti e anche l'artrite idiopatica giovanile poliarticolare nei bambini di età pari o superiore ai 2 anni.

Artrite Reumatoide
L'artrite reumatoide è una malattia sistemica progressiva a lungo termine che, se non trattata, può portare a gravi conseguenze, come la distruzione delle articolazioni, l'aumento della disabilità e l'impedimento nello svolgimento delle attività quotidiane. Nelle persone affette da artrite reumatoide il sistema immunitario attacca i tessuti normali dell'organismo, portando dolore e gonfiore delle articolazioni. Questo può causare danno alle articolazioni. L'Artrite reumatoide (AR) colpisce ciascuno in maniera diversa. Nella maggior parte delle persone, i sintomi articolari si sviluppano gradualmente nel corso di diversi anni. Tuttavia, in alcune, l'AR può progredire rapidamente mentre altre persone possono avere l'AR per un periodo limitato di tempo e poi entrare in un periodo di remissione. L'AR è di solito una malattia cronica (a lungo termine) e progressiva. Ciò vuol dire che, sebbene sia in trattamento, sia che lei presenti ancora i sintomi o meno, l'AR potrebbe continuare a danneggiare le sue articolazioni. Individuando la strategia terapeutica giusta per lei, si potrebbe riuscire a rallentare tale processo patologico, il che può aiutare a ridurre il danno a lungo termine alle articolazioni, così come il dolore e la fatica e a migliorare in generale la sua qualità di vita.

ORENCIA è usato per trattare l'artrite reumatoide attiva da moderata a grave quando non risponde in maniera sufficiente al trattamento con altri medicinali modificanti la malattia o con un altro gruppo di medicinali chiamati 'inibitori del Fattore di Necrosi Tumorale (TNF)'. E' usato in associazione con un medicinale chiamato metotrexato.
ORENCIA può essere anche usato in associazione con metotrexato per trattare l'artrite reumatoide molto attiva e progressiva senza un precedente trattamento con metotrexato.

ORENCIA è usato per:
- inibire la progressione del danno a livello delle articolazioni
- migliorare la funzionalità fisica

Artrite Psoriasica

L'artrite psoriasica è una malattia infiammatoria delle articolazioni, solitamente accompagnata da psoriasi, una malattia infiammatoria della pelle. Se ha un'artrite psoriasica attiva, verrà inizialmente trattato con altri medicinali. Se non risponde in maniera adeguata a questi medicinali, potrebbe essere trattato con ORENCIA al fine di:
- Ridurre i segni e i sintomi della sua malattia.
- Rallentare il danno alle ossa e alle articolazioni.
- Migliorare la funzionalità fisica e la capacità di condurre normali attività giornaliere.

ORENCIA è utilizzato per trattare l'artrite psoriasica da solo o in combinazione con metotrexato.

Artrite Idiopatica Giovanile Poliarticolare

L'artrite idiopatica giovanile poliarticolare è una malattia infiammatoria cronica che interessa una o più articolazioni di bambini e adolescenti.

ORENCIA soluzione iniettabile in siringa preriempita è usato in bambini e adolescenti dai 2 ai 17 anni di età quando un precedente medicinale modificante la malattia non ha funzionato bene oppure non è adatto per loro. ORENCIA è usato di solito in combinazione con metotrexato, sebbene ORENCIA possa anche essere usato da solo se il trattamento con metotrexato non è appropriato.

ORENCIA è usato per:
- inibire la progressione del danno a livello delle articolazioni
- migliorare la funzionalità fisica
- migliorare altri segni e sintomi dell'artrite idiopatica giovanile poliarticolare

2. Cosa deve sapere prima di usare ORENCIA

Non usi ORENCIA
- **se è allergico** ad abatacept o ad uno qualsiasi degli altri componenti di questo medicinale (elencati al paragrafo 6).
- **se ha un'infezione grave o non controllata**, non inizi la terapia con ORENCIA. Un'infezione potrebbe esporla ad un rischio di gravi effetti indesiderati con ORENCIA.

Avvertenze e precauzioni
Si rivolga al medico, al farmacista o all'infermiere:

- **se ha reazioni allergiche** come oppressione toracica, respiro sibilante, gravi capogiri o stordimento mentale, gonfiore o eruzione cutanea **informi immediatamente il medico.**
- **se ha qualsiasi tipo di infezione**, incluse quelle a lungo termine o infezioni localizzate o se ha spesso infezioni o **se presenta sintomi di infezione (per esempio febbre, senso di malessere, problemi ai denti), è importante che informi il medico**. ORENCIA può ridurre la capacità dell'organismo di combattere le infezioni ed il trattamento può renderla più soggetta ad infezioni o peggiorare lo stato di un'infezione che ha già.
- **se ha avuto la tubercolosi (TB)** o ha i sintomi della tubercolosi (tosse persistente, perdita di peso, svogliatezza, lieve febbre) **informi il medico**. Prima di usare ORENCIA, il medico la sottoporrà ad accertamenti per la presenza di tubercolosi o ad un esame della pelle.
- **se ha l'epatite virale** informi il medico. Prima di usare ORENCIA, il medico la sottoporrà ad accertamenti per l'epatite.

- **se ha un cancro**, il medico deciderà se le potrà essere ancora somministrato ORENCIA.
- **se recentemente è stato vaccinato** o sta programmando di vaccinarsi, **informi il medico**. Alcuni vaccini non devono essere somministrati mentre sta ricevendo ORENCIA. **Verifichi con il medico prima che le venga somministrato qualsiasi vaccino.** Alcune vaccinazioni possono causare infezioni da vaccino. Se dovesse ricevere ORENCIA durante la gravidanza, il bambino potrebbe essere a rischio aumentato di prendere tale infezione fino ad approssimativamente 14 settimane dopo l'ultima dose che ha ricevuto in gravidanza. È importante che dica ai medici del bambino e ad altri operatori sanitari dell'uso di ORENCIA durante la gravidanza così che possano decidere quando il bambino deve ricevere un vaccino.

Il medico può inoltre eseguire degli esami per valutare i valori del sangue.

Bambini e adolescenti
ORENCIA soluzione iniettabile in siringa preriempita non è stato studiato in bambini ed adolescenti sotto 2 anni di età. Pertanto l'uso di ORENCIA iniettabile in siringa preriempita non è raccomandato in questa popolazione di pazienti.

Altri medicinali e ORENCIA
Informi il medico se sta assumendo, ha recentemente assunto o potrebbe assumere qualsiasi altro medicinale.
ORENCIA non deve essere utilizzato con medicinali biologici per l'artrite reumatoide, inclusi gli inibitori del TNF quali adalimumab, etanercept e infliximab; non ci sono evidenze sufficienti per raccomandarne la somministrazione con anakinra e rituximab.

ORENCIA può essere utilizzato con altri medicinali comunemente usati per trattare l'artrite reumatoide, quali steroidi o antidolorifici, inclusi gli anti-infiammatori non steroidei come l'ibuprofene o il diclofenac.
Chieda consiglio al medico o al farmacista prima di prendere qualsiasi altro medicinale se sta usando ORENCIA.

Gravidanza e allattamento
Gli effetti di ORENCIA in gravidanza non sono noti, pertanto non usare ORENCIA se è in gravidanza a meno che il medico non glielo raccomandi specificatamente.

- se è una donna in età fertile, deve utilizzare un metodo contraccettivo (controllo delle nascite) affidabile mentre usa ORENCIA e fino a 14 settimane dopo l'ultima dose. Il medico la consiglierà sui metodi adatti.
- se si verifica una gravidanza mentre usa ORENCIA, informi il medico.

Se dovesse ricevere ORENCIA durante la gravidanza, il bambino potrebbe essere a rischio maggiore di prendere un'infezione. E' importante che dica ai medici del bambino e ad altri operatori sanitari dell'uso di ORENCIA durante la gravidanza prima che il bambino riceva qualsiasi vaccino (per maggiori informazioni vedere la sezione relativa alle vaccinazioni).

Non è noto se ORENCIA sia in grado di passare nel latte umano. **Deve interrompere l'allattamento con latte materno** se è in terapia con ORENCIA e fino a 14 settimane dopo l'ultima dose.

Guida di veicoli e utilizzo di macchinari
Non ci si aspetta che ORENCIA abbia effetti sulla capacità di guidare, andare in bicicletta o usare macchinari. Tuttavia, se si sente stanco o non si sente bene dopo il trattamento con ORENCIA, non deve guidare, andare in bicicletta o utilizzare macchinari.

ORENCIA contiene sodio
Questo medicinale contiene meno di 1 mmol di sodio (23 mg) per dose, cioè è essenzialmente 'senza sodio'.

3. Come usare ORENCIA

Usi questo medicinale seguendo sempre esattamente le istruzioni del medico o del farmacista. Se ha dubbi consulti il medico o il farmacista.

ORENCIA soluzione iniettabile si inietta sotto la pelle (uso sottocutaneo).

Dose raccomandata negli adulti
La dose raccomandata di ORENCIA negli adulti con artrite reumatoide o artrite psoriasica è 125 mg a settimana indipendentemente dal peso.

Il medico può iniziare il trattamento con ORENCIA con o senza un'unica dose di polvere per concentrato per soluzione per infusione (somministrato in vena, solitamente nel braccio, per una durata di 30 minuti). Se la singola dose endovenosa viene somministrata per iniziare il trattamento, la prima iniezione sottocutanea di ORENCIA deve essere somministrata entro un giorno dall'infusione endovenosa, seguita da iniezioni sottocutanee di 125 mg a settimana.

ORENCIA può essere usato dalle persone con più di 65 anni di età senza alcuna modifica della dose.

Uso nei bambini e negli adolescenti
Per i pazienti di età compresa tra 2 e 17 anni con artrite idiopatica giovanile poliarticolare, la dose settimanale raccomandata di ORENCIA soluzione iniettabile in siringa preriempita è basata sul peso corporeo:

Dose settimanale di ORENCIA

Peso corporeo del Paziente	Dose
da 10 kg a meno di 25 kg	50 mg
da 25 kg a meno di 50 kg	87,5 mg
50 kg o più	125 mg

Se è già in trattamento con ORENCIA per via endovenosa e desidera passare ad ORENCIA per via sottocutanea, deve ricevere l'iniezione sottocutanea al posto della sua prossima infusione endovenosa, seguita da iniezioni sottocutanee di ORENCIA settimanali.

Il medico la informerà sulla durata del trattamento e su quali altri medicinali, inclusi i medicinali antireumatici modificanti la malattia, può continuare ad assumere durante il trattamento con ORENCIA, se ce ne sono.

Inizialmente, il medico o un infermiere può fare l'iniezione di ORENCIA. Tuttavia, lei e il medico potete decidere che lei può somministrarsi ORENCIA da solo. In tal caso, verrà istruito su come iniettarsi ORENCIA.
Parli con il medico qualora abbia qualsiasi domanda circa il somministrarsi l'iniezione. Troverà dettagliate istruzioni per la preparazione e la somministrazione di ORENCIA alla fine di questo foglio (vedere "**Importanti istruzioni per l'uso**").

Se usa più ORENCIA di quanto deve
Se ciò accadesse, contatti immediatamente il medico, che la terrà sotto controllo per qualsiasi segno o sintomo di effetti indesiderati e, se necessario, tratterà questi sintomi.

Se dimentica di usare ORENCIA
Tenga traccia della sua prossima dose. E' molto importante utilizzare ORENCIA esattamente come prescritto dal medico. Se ha saltato la sua dose da non più di tre giorni da quando avrebbe dovuto prenderla, prenda la sua dose appena si ricorda e quindi segua lo schema originale di dosaggio nel giorno scelto. Se ha saltato la dose da più di tre giorni, chieda al medico quando prendere la sua dose successiva.

Se interrompe il trattamento con ORENCIA
La decisione di interrompere il trattamento con ORENCIA deve essere discussa con il medico.

Se ha qualsiasi dubbio sull'uso di questo medicinale, **si rivolga al medico, al farmacista o all'infermiere**.

4. Possibili effetti indesiderati

Come tutti i medicinali, questo medicinale può causare effetti indesiderati sebbene non tutte le persone li manifestino. Gli effetti indesiderati più comuni con ORENCIA sono infezioni delle alte vie respiratorie (incluse infezioni del naso e della gola), mal di testa e nausea, come riportato di seguito. ORENCIA può causare gravi effetti indesiderati, che possono richiedere un trattamento.

Possibili effetti indesiderati gravi includono infezioni gravi, tumori (cancro) e reazioni allergiche, come riportato di seguito.

Informi il medico immediatamente se nota uno dei seguenti effetti indesiderati:
- arrossamenti della pelle gravi, orticaria o altri sintomi di una reazione allergica
- gonfiore di viso, mani o piedi
- problemi nel respirare o nell'ingoiare
- febbre, tosse persistente, perdita di peso, svogliatezza

Informi il medico non appena possibile se nota uno dei seguenti effetti indesiderati:
- senso di malessere generale, problemi ai denti, sensazione di bruciore mentre urina, arrossamenti della pelle dolorosi, vescicole dolorose della pelle, tosse

I sintomi sopra descritti possono essere segni degli effetti indesiderati elencati di seguito, i quali sono stati tutti osservati con ORENCIA in studi clinici su adulti:

Lista degli effetti indesiderati:

Molto comune (può interessare più di una persona su 10):
- infezione delle vie respiratorie superiori (incluse infezioni del naso, della gola e dei seni).

Comune (può interessare fino ad una persona su 10):
- infezioni dei polmoni, infezioni urinarie, vescicole dolorose della pelle (herpes), influenza
- mal di testa, capogiro
- pressione del sangue elevata
- tosse
- dolore addominale, diarrea, nausea, disturbi allo stomaco, ulcere in bocca, vomito
- eruzione cutanea
- affaticamento, debolezza, reazioni nel sito di iniezione
- valori della funzionalità del fegato anormali

Non comune (può interessare fino ad una persona su 100):
- infezioni dei denti, infezione delle unghie da funghi, infezione nei muscoli, infezione del sangue, accumulo di pus sotto la pelle, infezione renale, infezione dell'orecchio
- bassi livelli di globuli bianchi nel sangue
- tumore della pelle, verruche della pelle
- bassi livelli di piastrine nel sangue
- reazioni allergiche
- depressione, ansia, disturbi del sonno
- emicrania
- intorpidimento
- occhio secco, riduzione della vista

- infiammazione dell'occhio
- palpitazione, aumento dei battiti cardiaci, rallentamento dei battiti cardiaci
- pressione arteriosa bassa, vampate di calore, infiammazione dei vasi sanguigni, rossore
- difficoltà nella respirazione, respiro sibilante, respiro corto, peggioramento acuto di una malattia del polmone chiamata broncopneumopatia cronica ostruttiva (BPCO)
- tensione alla gola
- rinite
- aumento della tendenza ai lividi, pelle secca, psoriasi, arrossamento della pelle, sudorazione eccessiva, acne
- perdita di capelli, prurito, orticaria
- dolore alle articolazioni
- dolore alle estremità
- mancanza delle mestruazioni, mestruazioni eccessive
- sindrome simil-influenzale, aumento di peso.

Raro (può interessare fino ad una persona su 1.000):
- tubercolosi
- infiammazione dell'utero, delle tube di Falloppio e/o delle ovaie
- infezione gastrointestinale
- tumore dei globuli bianchi, tumore del polmone

Bambini e adolescenti con artrite idiopatica giovanile poliarticolare

Gli effetti indesiderati verificatisi in bambini e adolescenti con artrite idiopatica giovanile poliarticolare sono simili a quelli verificatisi negli adulti come sopra descritto, con le seguenti differenze:

Comune (può interessare fino ad una persona su 10):
- infezione delle alte vie respiratorie (incluse infezione del naso, dei seni e della gola)
- febbre

Non comune (può interessare fino ad una persona su 100):
- sangue nelle urine
- infezione dell'orecchio.

Segnalazione degli effetti indesiderati

Se manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico, al farmacista o all'infermiere. Può inoltre segnalare gli effetti indesiderati direttamente tramite il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'allegato V. Segnalando gli effetti indesiderati può contribuire a fornire maggiori informazioni sulla sicurezza di questo medicinale.

5. Come conservare ORENCIA

Conservi questo medicinale fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

Non usi questo medicinale dopo la data di scadenza che è riportata sull'etichetta dopo "EXP" e sulla scatola dopo "Scad.". La data di scadenza si riferisce all'ultimo giorno di quel mese.

Conservare in frigorifero (da 2°C a 8°C). Non congelare.

Conservare nella confezione originale per proteggere il medicinale dalla luce.

Non utilizzare questo medicinale se il liquido è torbido o scolorito, o contiene particelle grandi. Il liquido deve essere da incolore a giallo pallido.

Non getti alcun medicinale nell'acqua di scarico e nei rifiuti domestici. Chieda al farmacista come eliminare i medicinali che non utilizza più. Questo aiuterà a proteggere l'ambiente.

6. Contenuto della confezione e altre informazioni

Cosa contiene ORENCIA

ORENCIA 50 mg soluzione iniettabile in siringa preriempita
- Il principio attivo è abatacept.
- Ogni siringa preriempita contiene 50 mg di abatacept in 0,4 mL.

ORENCIA 87,5 mg soluzione iniettabile in siringa preriempita
- Il principio attivo è abatacept.
- Ogni siringa preriempita contiene 87,5 mg di abatacept in 0,7 mL.

ORENCIA 125 mg soluzione iniettabile in siringa preriempita
- Il principio attivo è abatacept.
- Ogni siringa preriempita contiene 125 mg di abatacept in 1 mL.
- Gli altri componenti sono saccarosio, polossamero 188, sodio diidrogeno fosfato monoidrato, sodio fosfato dibasico anidro e acqua per preparazioni iniettabili (vedere paragrafo 2 "ORENCIA contiene sodio").

Descrizione dell'aspetto di ORENCIA e contenuto della confezione
ORENCIA soluzione iniettabile (iniezione) è una soluzione limpida, da incolore a giallo pallido.

ORENCIA è disponibile nelle seguenti presentazioni:

ORENCIA 50 mg soluzione iniettabile in siringa preriempita con stantuffo bianco
- confezione da 4 siringhe preriempite con dispositivo di sicurezza dell'ago.

ORENCIA 87,5 mg soluzione iniettabile in siringa preriempita con stantuffo azzurro
- confezione da 4 siringhe preriempite con dispositivo di sicurezza dell'ago.

ORENCIA 125 mg soluzione iniettabile in siringa preriempita con stantuffo arancione
- confezioni da 1 o da 4 siringhe preriempite e confezione multipla contenente 12 siringhe preriempite (3 confezioni da 4).
- confezioni da 1, da 3 o da 4 siringhe preriempite con dispositivo di sicurezza dell'ago e confezione multipla contenente 12 siringhe preriempite con dispositivo di sicurezza dell'ago (3 confezioni da 4).

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio
Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG
Plaza 254
Blanchardstown Corporate Park 2
Dublin 15, D15 T867
Irlanda

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

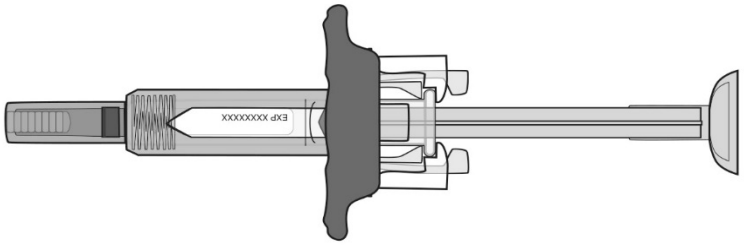
Swords Laboratories Unlimited Company t/a Bristol-Myers Squibb Cruiserath Biologics
Cruiserath Road, Mulhuddart
Dublino 15
Irlanda

Questo foglio illustrativo è stato aggiornato il

Altre fonti di informazione

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia europea dei medicinali, http://www.ema.europa.eu.

Importanti istruzioni per l'uso. Leggere attentamente.
COME UTILIZZARE
ORENCIA 50 mg
ORENCIA 87,5 mg
ORENCIA 125 mg
soluzione iniettabile in siringa preriempita con dispositivo di sicurezza dell'ago
Abatacept
Uso sottocutaneo

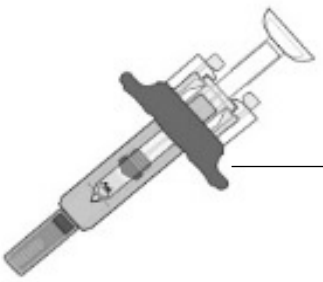


Legga queste istruzioni prima di utilizzare ORENCIA siringa preriempita.
Prima di utilizzare la siringa preriempita per la prima volta, si assicuri che il medico, l'infermiere o il farmacista le mostrino il modo corretto di utilizzarla.

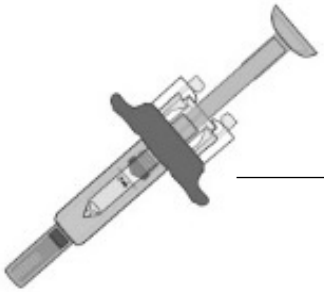
Tenere in frigorifero fino a che non è pronto ad utilizzarla. NON CONGELARE.

Se ha domande su questo medicinale, legga il Foglio Illustrativo.

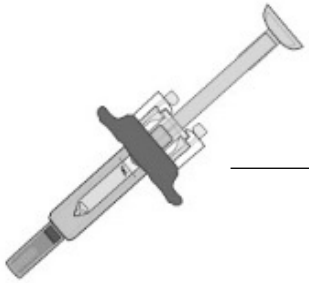
PRIMA DI INIZIARE:
Cosa sapere sulla Siringa Preriempita
Vi sono **3 tipi** di siringa preriempita:



50 mg/0,4 mL
stantuffo bianco



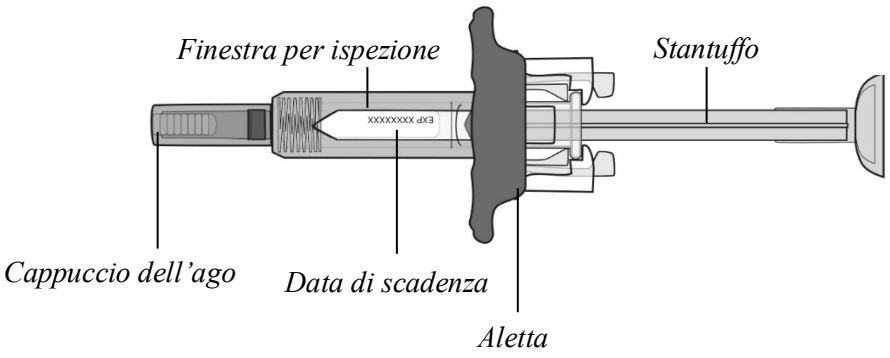
87,5 mg/0,7 mL
stantuffo azzurro



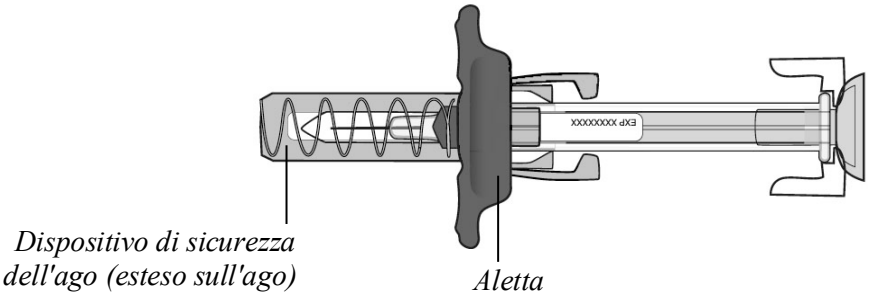
125 mg/mL
stantuffo arancione

Il tipo di siringa preriempita che ha ricevuto dipende dalla dose prescritta dal medico. Di seguito è mostrata la siringa preriempita da 125 mg/mL.

Prima dell'uso



Dopo l'uso



La siringa preriempita ha un'**aletta** che facilita l'impugnatura e l'iniezione e un **dispositivo di sicurezza dell'ago** che copre automaticamente l'ago dopo il completamento di un'iniezione.

NON rimuova il cappuccio dell'ago fino a che non è pronto a fare l'iniezione.
NON RITRAGGA mai lo stantuffo.
NON RICOPRA mai l'ago della siringa preriempita con il cappuccio in quanto ciò può danneggiare, piegare o rompere l'ago.
Tenga sempre la siringa dal cilindro della siringa.
Proceda con la Fase 1

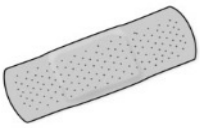
Fase 1: Preparazione per un'iniezione di ORENCIA

Raccolga i materiali di supporto per l'iniezione su una superficie pulita e piana.

Nella confezione è inclusa solo la siringa preriempita:

- Tampone imbevuto di alcol

- Cerotto adesivo



- Batuffolo di cotone o garza

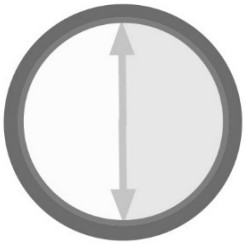
- Siringa preriempita con dispositivo di sicurezza passivo dell'ago UltraSafe

- Contenitore per la raccolta degli oggetti appuntiti

Lasci che la sua siringa preriempita si riscaldi.
Rimuova una siringa preriempita dal frigorifero e attenda **30 minuti** per consentire alla siringa di raggiungere la temperatura ambiente.

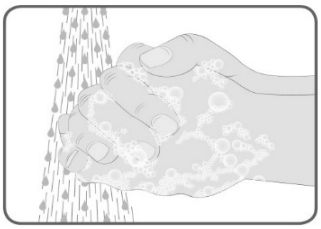
- **Non** acceleri il processo di riscaldamento in nessun modo, come utilizzando un microonde o mettendo la siringa in acqua calda.
- **NON** rimuova il cappuccio dell'ago mentre la siringa preriempita raggiunge la temperatura ambiente.

Attendere



30 Minuti

Lavi bene le mani con acqua e sapone per prepararsi all'iniezione.

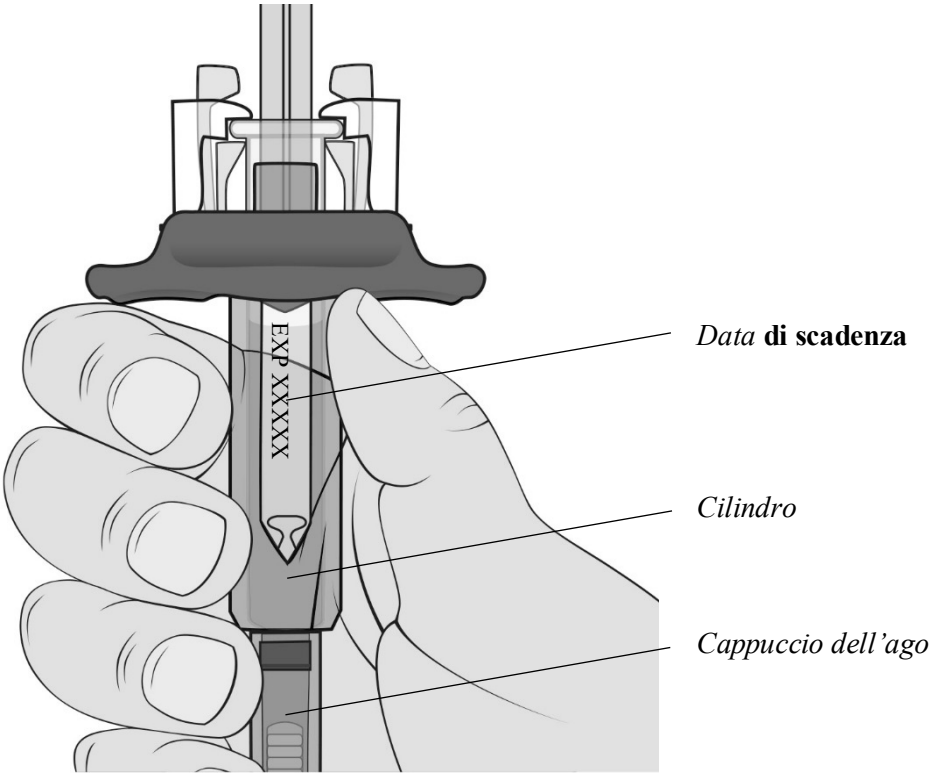


Proceda alla Fase 2

Fase 2: Esame della siringa preriempita

Tenga la siringa per il cilindro, con l'ago coperto puntato verso il basso come illustrato.

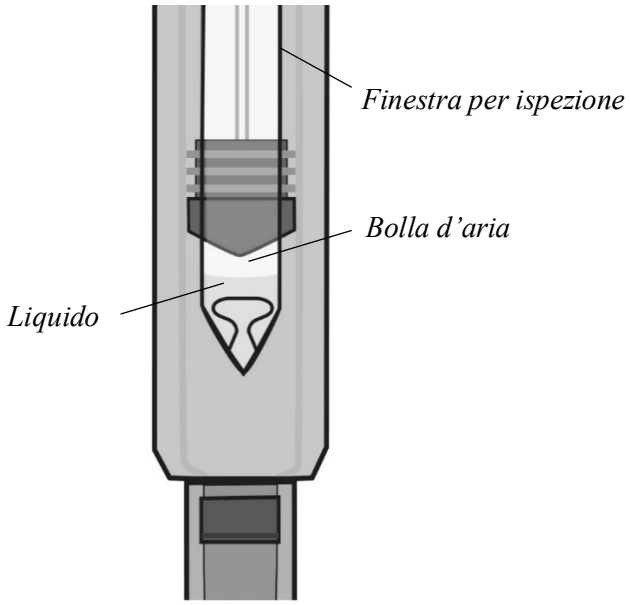
- Verifichi la data di scadenza stampata sull'etichetta.
  Non usare se la data di scadenza è superata.
- Verifichi che la siringa preriempita non abbia danni.
  Non usare se spaccata o rotta.



Verifica del liquido
Verifichi il liquido nella siringa preriempita attraverso la finestra di ispezione. Esso deve essere limpido e da incolore a giallo pallido.

Può vedere una piccola bolla d'aria. **Non** cerchi di rimuoverla.

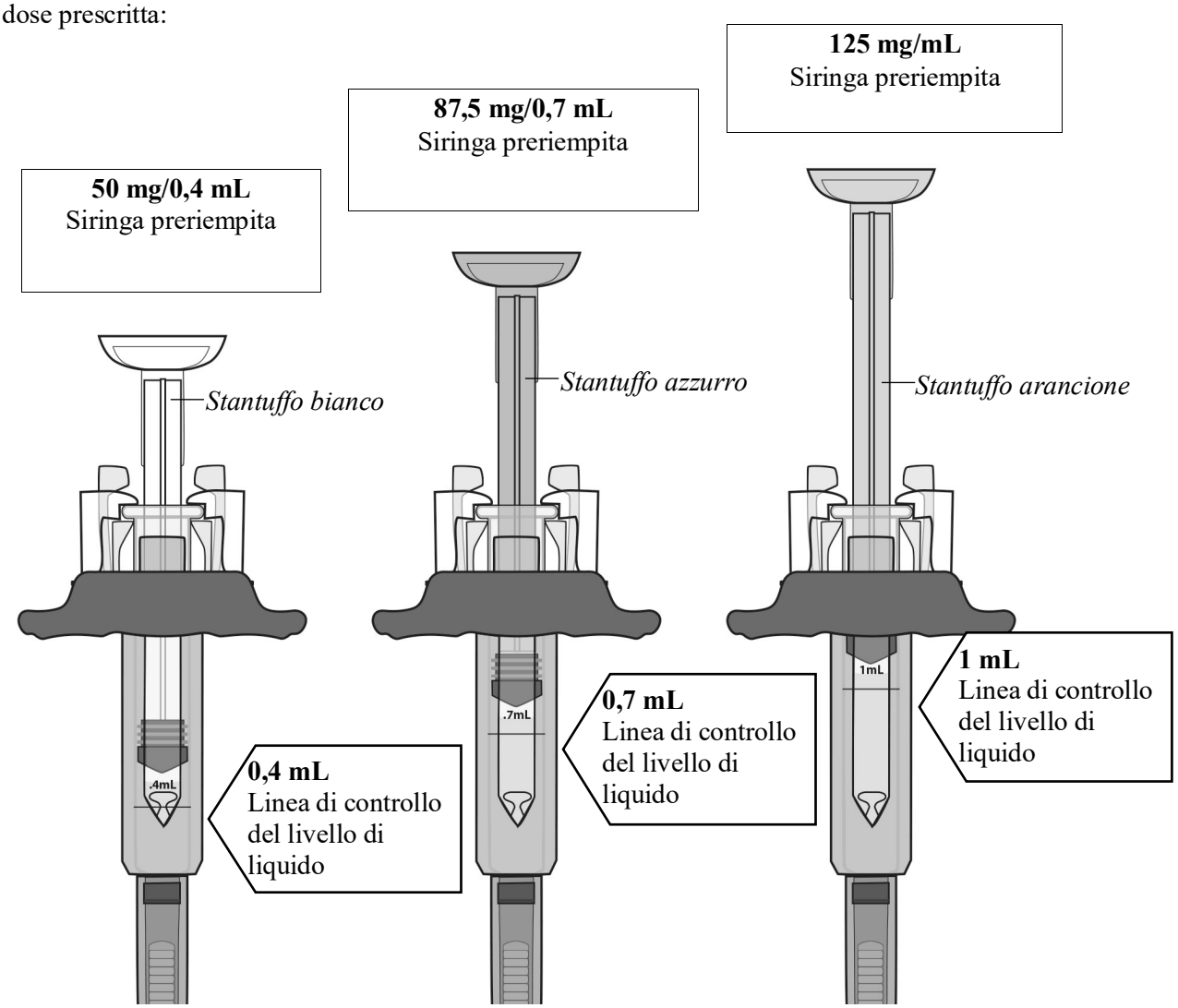
Non pratichi l'iniezione se il liquido è torbido, ha un colore alterato o presenta particelle.



Nota: la figura mostra la siringa preriempita da 50 mg

Proceda alla Fase 3

Fase 3: Controllo della dose nella siringa preriempita
Tenga la siringa a livello degli occhi. Esamini attentamente per accertarsi che la quantità di liquido nella siringa preriempita sia **al livello, o appena al di sopra, della relativa linea di controllo** per la dose prescritta:

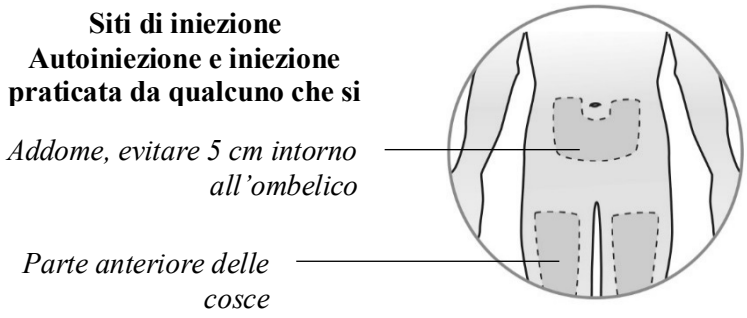


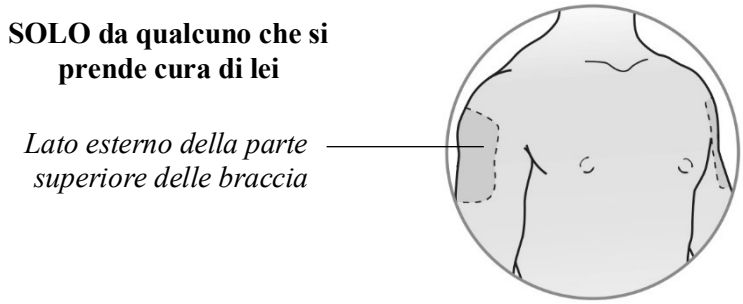
Non utilizzi la siringa preriempita se non contiene la quantità corretta di liquido. Contatti il medico, infermiere o farmacista per ulteriori istruzioni.

Proceda alla Fase 4

Fase 4: Scelta e preparazione del sito di iniezione
Scelga il proprio sito di iniezione nell'**addome**, nella parte anteriore delle **cosce** o nel lato esterno della **parte superiore del braccio** (solo se l'iniezione è praticata da qualcuno che si prende cura di lei).

Cambi il sito di iniezione
- Ogni settimana lei può usare la stessa area del proprio corpo, ma usi un diverso sito di iniezione in quell'area.
- **Non** inietti in aree dove la pelle è sensibile, presenta dei lividi, è arrossata, desquamata o indurita.
  Non pratichi l'iniezione in aree dove sono presenti cicatrici o smagliature.
- Registri la data, l'orario e il sito dove ha effettuato l'iniezione.





Pulisca delicatamente il sito di iniezione
- Strofini il sito di iniezione con un tampone imbevuto di alcol e lasci asciugare la pelle.
- **Non** tocchi il sito di iniezione di nuovo prima di praticare l'iniezione.
- **Non** ventili o soffi sull'area pulita.

Rimuova il cappuccio dell'ago tenendo con una mano la siringa preriempita per il cilindro e tirando il cappuccio dell'ago in modo dritto con l'altra mano.

Non reinserisca il cappuccio dell'ago dopo averlo rimosso. Potrà smaltire il cappuccio con i rifiuti domestici dopo l'iniezione.
- **Non** usi la siringa preriempita se la siringa è caduta dopo la rimozione del cappuccio dell'ago.
- **Non** usi la siringa preriempita se l'ago è danneggiato o piegato.

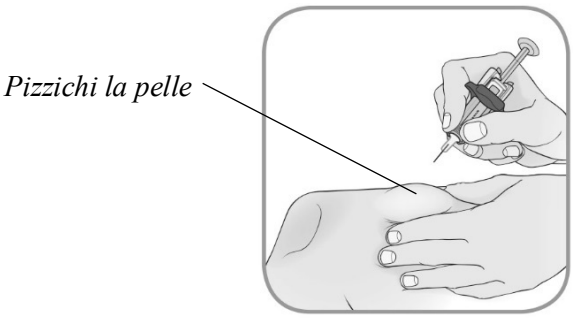
Nota: è normale vedere una goccia di liquido uscire dall'ago.

NON RICOPRA L'AGO della siringa preriempita con il cappuccio in quanto ciò può danneggiare l'ago.

Proceda alla Fase 5

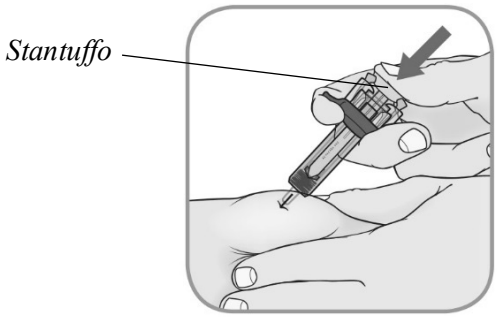
Fase 5: Iniezione della dose di ORENCIA

Tenga il cilindro della siringa preriempita in una mano tra il pollice e l'indice. Con l'altra mano, **pizzichi delicatamente la pelle che ha pulito.**

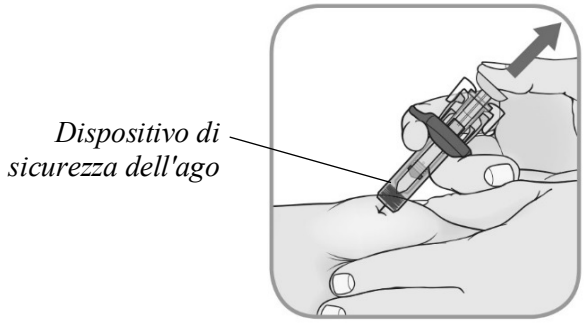


Inserimento dell'ago
Inserisca delicatamente l'ago nella pelle pizzicata con un angolo di 45º.

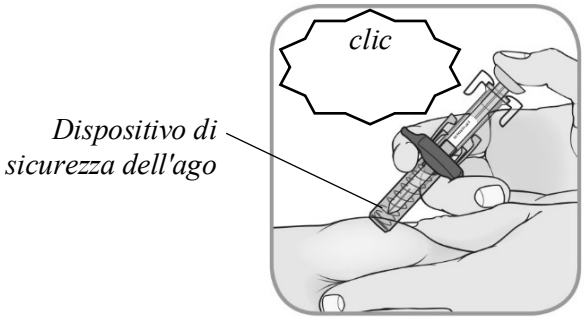
Completi TUTTE le fasi per il rilascio della dose completa di farmaco



Iniezione: spinga lo stantuffo fino in fondo, utilizzando il pollice.



Attivazione del dispositivo di sicurezza dell'ago: sollevi lentamente il pollice dallo stantuffo per attivare il dispositivo di sicurezza dell'ago



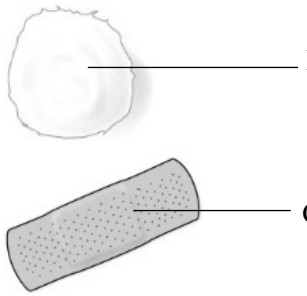
Conferma: dopo il completamento dell'iniezione, **il dispositivo di sicurezza ricoprirà l'ago** e potrebbe sentire un clic.

Rimuova la siringa preriempita dal sito di iniezione e rilasci la pelle pizzicata.

Proceda alla Fase 6

Fase 6: Dopo l'iniezione

Cura del sito di iniezione:
- Può verificarsi un lieve sanguinamento nel sito di iniezione. Può premere un batuffolo di cotone o una garza sul sito di iniezione.
- **Non** strofinare il sito di iniezione.
- Se necessario, può coprire il sito di iniezione con un cerotto adesivo.



Smaltisca la siringa preriempita in un contenitore per lo smaltimento di oggetti appuntiti subito dopo l'uso. Qualora avesse delle domande, chieda al farmacista.

Per ulteriori informazioni sullo smaltimento, vedere il **Foglio Illustrativo**.

Qualora l'iniezione sia somministrata da qualcuno che si prende cura di lei, anche tale persona deve maneggiare attentamente la siringa, al fine di evitare punture accidentali da ago e l'eventuale diffusione di infezioni.

Tenere il medicinale e il contenitore per lo smaltimento fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

Importanti istruzioni per l'uso
Legga attentamente queste istruzioni e le segua passo dopo passo.

Verrà istruito dal medico o dall'infermiere su come autoiniettarsi ORENCIA utilizzando la siringa preriempita.

Non tenti di somministrarsi l'iniezione finché non è certo di aver compreso come preparare e come fare l'iniezione. Dopo adeguato addestramento, l'iniezione potrà essere eseguita da lei o da un'altra persona, quale, ad esempio, un familiare o un amico.

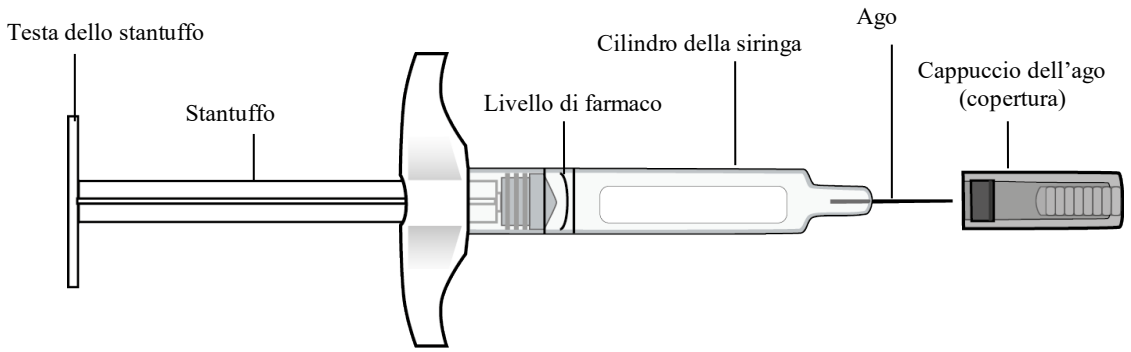


Figura 1

Prima di iniziare – Cosa fare e cosa non fare
Cosa fare
- ✓ Maneggi sempre con cura la siringa di ORENCIA, specialmente quando è nei pressi di altre persone e di bambini.
- ✓ Tenga la siringa sempre dal cilindro della siringa.
- ✓ Conservi le siringhe non utilizzate nel frigorifero nella scatola originale.
- ✓ Tenga pronti i materiali di supporto prima di fare l'iniezione.
  - ☑ **Elenco dei materiali di supporto:** tamponi imbevuti di alcol, batuffolo di cotone o garza, cerotto adesivo, contenitore per oggetti appuntiti.
    I contenitori per oggetti appuntiti sono dei contenitori speciali per i rifiuti resistenti alle punture, che possono essere acquistati presso molti punti vendita al dettaglio.

Cosa non fare
- × **Non** rimuova il cappuccio dell'ago (copertura) fino a che non è pronto a fare l'iniezione.
- × **Non** ritragga mai lo stantuffo.
- × **Non** agiti la siringa, in quanto ciò può danneggiare il farmaco ORENCIA.
- × **Non** ricopra l'ago con il cappuccio.

FASE 1: Preparare la siringa

A. Verifichi la data di scadenza e il numero di lotto sulla scatola
- La data di scadenza si trova sulla scatola di ORENCIA e su ciascuna siringa.
- Se la data di scadenza è superata, non utilizzi le siringhe. Contatti il medico o il farmacista per assistenza.

B. Lasci che la siringa si riscaldi
- Trovi uno spazio comodo con una superficie di lavoro pulita e piana.
- Tolga la siringa dal frigorifero. Mantenga tutte le siringhe rimanenti non utilizzate nella scatola originale, in frigorifero.
- Verifichi che la data di scadenza e il numero di lotto corrispondano a quelli riportati sulla scatola.
- Ispezioni la siringa per difetti evidenti, ma **non** rimuova il cappuccio dell'ago.

- Lasci la siringa riposare a temperatura ambiente da 30 a 60 minuti prima dell'iniezione.
- × **Non** acceleri il processo di riscaldamento in nessun modo, come utilizzando un microonde o mettendo la siringa in acqua calda.

C. Verifichi il liquido nella siringa

- Tenga la siringa dal cilindro della siringa, con l'ago coperto che punta verso il basso.

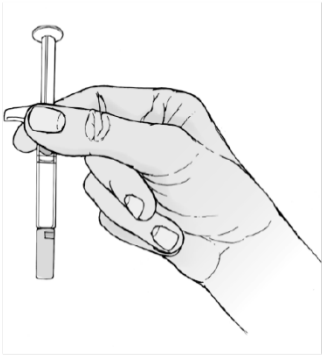


Figura 2

- Guardi il liquido nella siringa (Figura 2). Il liquido deve essere da incolore a giallo pallido.
- × **Non** inietti se il liquido è torbido o ha un colore alterato, o contiene particelle visibili.
- E' normale vedere una bolla di aria, e non c'è motivo di rimuoverla. Tutto il contenuto della siringa deve essere iniettato.

D. Raccolga i materiali di supporto e li tenga a portata di mano.

E. Lavi a fondo le mani con sapone e acqua calda.

FASE 2: Scelga e prepari il sito di iniezione

Tenga la siringa pronta per l'uso immediatamente dopo che ha preparato il sito di iniezione.

A. Scelga un'area del proprio corpo per l'iniezione (sito di iniezione)

- Può utilizzare:
  - la parte anteriore della coscia
  - l'addome, ad eccezione della zona di 5 cm intorno all'ombelico (Figura 3).

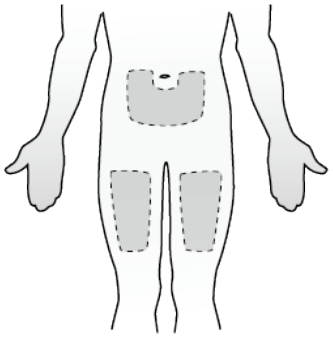


Figura 3

- ▪ Scelga un sito di iniezione diverso per ogni nuova iniezione. Può utilizzare la stessa coscia per le iniezioni settimanali, purché ciascun sito di iniezione sia lontano approssimantivamente 2,5 cm dal precedente.
- × **Non** inietti in aree dove la pelle è sensibile, presenta dei lividi, è arrossata, desquamata o indurita. Eviti le zone in cui sono presenti cicatrici o smagliature.

B. Prepari il sito di iniezione

- ▪ Strofini il sito di iniezione con un tampone con alcol utilizzando un movimento circolare.
- ▪ Lasci che la pelle si asciughi prima di iniettare.
  - × **Non** tocchi il sito di iniezione di nuovo prima di effettuare l'iniezione.
  - × **Non** ventili o soffi sull'area pulita.

FASE 3: Iniettare ORENCIA

A. Rimuova il cappuccio dell'ago (copertura) solo quando è pronto a somministrare l'iniezione.

- ▪ Tenga la siringa dal cilindro della siringa con una mano e tiri il cappuccio dell'ago con l'altra mano in modo dritto (Figura 4).

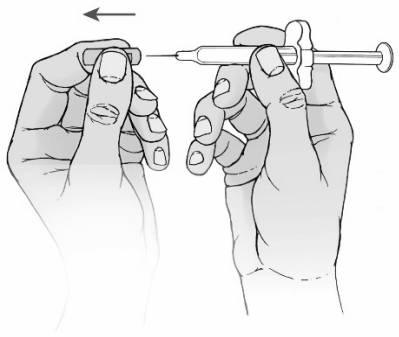


Figura 4

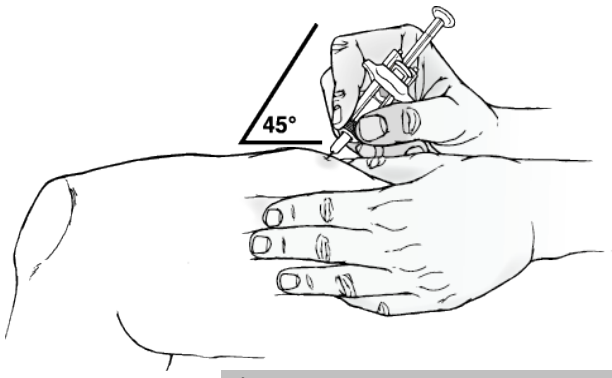
Nel liquido all'interno della siringa può esserci una piccola bolla d'aria. Non c'è bisogno di rimuovere la bolla d'aria.

Può notare una goccia di liquido che cade dall'ago. Ciò è normale e non ha effetto sulla dose.

- × **Non** tocchi lo stantuffo mentre rimuove il cappuccio dell'ago.
- × **Non rimuova il cappuccio dell'ago fino a che non è pronto ad iniettare ORENCIA**.
- × **Non** tocchi l'ago o non gli faccia toccare nessuna superficie.
- × **Non** utilizzi la siringa se cade senza il cappuccio dell'ago in posizione.
- × **Non** mettere il cappuccio dell'ago di nuovo sull'ago una volta rimosso.
- × **Non** utilizzi la siringa se ci sono segni visibili di danno o di piegatura dell'ago.

B. Posizionare la siringa ed iniettare ORENCIA

- Tenga la siringa dal cilindro della siringa in una mano tra il dito pollice ed il dito indice (Figura 5).
  - × **Non** prema sulla testa dello stantuffo fino a che non inizia l'iniezione.
  - × **Non** ritragga mai lo stantuffo.
- Utilizzando l'altra mano, pizzichi delicatamente l'area di pelle che ha pulito. La tenga fermamente.
- Inserire l'ago con un movimento veloce nella pelle pizzicata con un angolo di 45° (Figura 5).



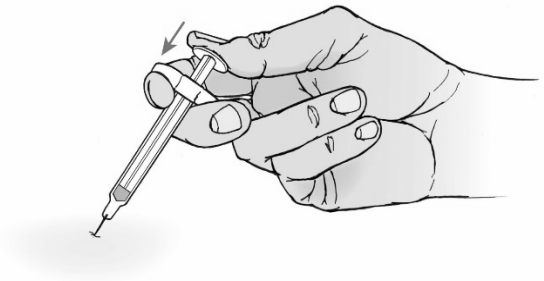


Figura 5 **Figura 6**

- Utilizzi il pollice per spingere lo stantuffo giù, premendo fermamente fino a che lo stantuffo non vada più oltre, e tutto il medicinale sia stato iniettato (Figura 6).
- Rimuova l'ago dalla pelle e rilasci la pelle circostante.
  - × **Non** ricopra l'ago con il cappuccio.
- Prema con un batuffolo di cotone sul sito di iniezione per 10 secondi.
  - × **Non** massaggi il sito di iniezione. Un lieve sanguinamento è normale.
- Se necessario, può applicare un piccolo cerotto adesivo sul sito di iniezione.

FASE 4: Smaltire la siringa e prendere nota

A. Smaltisca la siringa utilizzata in un contenitore per oggetti appuntiti.

- Chieda al medico, infermiere o farmacista circa le leggi nazionali e locali relative allo smaltimento appropriato di medicinali che contengono aghi.
- ✓ Tenga **sempre** il contenitore per oggetti appuntiti fuori dalla portata di bambini e animali.
- × **Non** getti le siringhe utilizzate nei rifiuti domestici o nei contenitori per la raccolta differenziata.

B. Prenda nota della iniezione

- Prenda nota della data, orario e parte specifica del corpo dove si è effettuata l'autosomministrazione. Può anche essere utile annotare qualsiasi domanda o dubbio relativo all'iniezione, così da chiedere al medico, infermiere o farmacista.

I medicinali non devono essere smaltiti attraverso le acque di scarico o i rifiuti domestici. Chieda al farmacista come eliminare i medicinali che non utilizza più. Questo aiuterà a proteggere l'ambiente.

Foglio illustrativo: informazioni per il paziente
ORENCIA 125 mg soluzione iniettabile in penna preriempita
abatacept

Legga attentamente questo foglio prima di usare questo medicinale perché contiene importanti informazioni per lei.
- Conservi questo foglio. Potrebbe aver bisogno di leggerlo di nuovo.
- Se ha qualsiasi dubbio, si rivolga al medico, al farmacista o all'infermiere.
- Questo medicinale è stato prescritto soltanto per lei. Non lo dia ad altre persone, anche se i sintomi della malattia sono uguali ai suoi, perché potrebbe essere pericoloso.
- Se si manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico, al farmacista o all'infermiere. Vedere paragrafo 4.

Contenuto di questo foglio:

1. Cos'è ORENCIA e a cosa serve
2. Cosa deve sapere prima di usare ORENCIA
3. Come usare ORENCIA
4. Possibili effetti indesiderati
5. Come conservare ORENCIA
6. Contenuto della confezione e altre informazioni

1. Cos'è ORENCIA e a cosa serve

ORENCIA contiene il principio attivo abatacept, una proteina prodotta in colture cellulari. ORENCIA riduce l'attacco del sistema immunitario ai tessuti normali interferendo con le cellule immunitarie (chiamate linfociti T) che contribuiscono allo sviluppo dell'artrite reumatoide. ORENCIA modula selettivamente l'attivazione delle cellule T coinvolte nella risposta infiammatoria del sistema immunitario.

ORENCIA è utilizzato per trattare l'artrite reumatoide e l'artrite psoriasica negli adulti.

Artrite Reumatoide

L'artrite reumatoide è una malattia sistemica progressiva a lungo termine che, se non trattata, può portare a gravi conseguenze, come la distruzione delle articolazioni, l'aumento della disabilità e l'impedimento nello svolgimento delle attività quotidiane. Nelle persone affette da artrite reumatoide il sistema immunitario attacca i tessuti normali dell'organismo, portando dolore e gonfiore delle articolazioni. Questo può causare danno alle articolazioni. L'Artrite reumatoide (AR) colpisce ciascuno in maniera diversa. Nella maggior parte delle persone, i sintomi articolari si sviluppano gradualmente nel corso di diversi anni. Tuttavia, in alcune, l'AR può progredire rapidamente mentre altre persone possono avere l'AR per un periodo limitato di tempo e poi entrare in un periodo di remissione. L'AR è di solito una malattia cronica (a lungo termine) e progressiva. Ciò vuol dire che, sebbene sia in trattamento, sia che lei presenti ancora i sintomi o meno, l'AR potrebbe continuare a danneggiare le sue articolazioni. Individuando la strategia terapeutica giusta per lei, si potrebbe riuscire a rallentare tale processo patologico, il che può aiutare a ridurre il danno a lungo termine alle articolazioni, così come il dolore e la fatica e a migliorare in generale la sua qualità di vita.

ORENCIA è usato per trattare l'artrite reumatoide attiva da moderata a grave quando non risponde in maniera sufficiente al trattamento con altri medicinali modificanti la malattia o con un altro gruppo di medicinali chiamati 'inibitori del Fattore di Necrosi Tumorale (TNF)'. E' usato in associazione con un medicinale chiamato metotrexato.

ORENCIA può essere anche usato in associazione con metotrexato per trattare l'artrite reumatoide molto attiva e progressiva senza un precedente trattamento con metotrexato.

ORENCIA è usato per:
- inibire la progressione del danno a livello delle articolazioni
- migliorare la funzionalità fisica

Artrite Psoriasica

L'artrite psoriasica è una malattia infiammatoria delle articolazioni, solitamente accompagnata da psoriasi, una malattia infiammatoria della pelle. Se ha un'artrite psoriasica attiva, verrà inizialmente trattato con altri farmaci. Se non risponde in maniera adeguata a questi farmaci, potrebbe essere trattato con ORENCIA al fine di:
- Ridurre i segni e i sintomi della sua malattia.
- Rallentare il danno alle ossa e alle articolazioni.
- Migliorare la funzionalità fisica e la capacità di condurre normali attività giornaliere.

ORENCIA è utilizzato per trattare l'artrite psoriasica da solo o in combinazione con metotrexato.

2. Cosa deve sapere prima di usare ORENCIA

Non usi ORENCIA
- **se è allergico** ad abatacept o ad uno qualsiasi degli altri componenti di questo medicinale (elencati al paragrafo 6).
- **se ha un'infezione grave o non controllata**, non inizi la terapia con ORENCIA. Un'infezione potrebbe esporla ad un rischio di gravi effetti indesiderati con ORENCIA.

Avvertenze e precauzioni
Si rivolga al medico, al farmacista o all'infermiere:
- **se ha reazioni allergiche** come oppressione toracica, respiro sibilante, gravi capogiri o stordimento mentale, gonfiore o eruzione cutanea **informi immediatamente il medico.**
- **se ha qualsiasi tipo di infezione**, incluse quelle a lungo termine o infezioni localizzate o se ha spesso infezioni o **se presenta sintomi di infezione (per esempio febbre, senso di malessere, problemi ai denti), è importante che informi il medico**. ORENCIA può ridurre la capacità dell'organismo di combattere le infezioni ed il trattamento può renderla più soggetta ad infezioni o peggiorare lo stato di un'infezione che ha già.
- **se ha avuto la tubercolosi (TB)** o ha i sintomi della tubercolosi (tosse persistente, perdita di peso, svogliatezza, lieve febbre) **informi il medico**. Prima di usare ORENCIA, il medico la sottoporrà ad accertamenti per la presenza di tubercolosi o ad un esame della pelle.
- **se ha l'epatite virale** informi il medico. Prima di usare ORENCIA, il medico la sottoporrà ad accertamenti per l'epatite.
- **se ha un cancro**, il medico deciderà se le potrà essere ancora somministrato ORENCIA.
- **se recentemente è stato vaccinato** o sta programmando di vaccinarsi, **informi il medico**. Alcuni vaccini non devono essere somministrati mentre sta ricevendo ORENCIA. **Verifichi con il medico prima che le venga somministrato qualsiasi vaccino.** Alcune vaccinazioni possono causare infezioni da vaccino. Se dovesse ricevere ORENCIA durante la gravidanza, il bambino potrebbe essere a rischio aumentato di prendere tale infezione fino ad approssimativamente 14 settimane dopo l'ultima dose che ha ricevuto in gravidanza. È importante che dica ai medici del bambino e ad altri operatori sanitari dell'uso di ORENCIA durante la gravidanza così che possano decidere quando il bambino deve ricevere un vaccino.

Il medico può inoltre eseguire degli esami per valutare i valori del sangue.

Bambini e adolescenti
ORENCIA soluzione iniettabile in penna preriempita non è stato studiato in bambini ed adolescenti con età inferiore a 18 anni. Pertanto l'uso di ORENCIA iniettabile in penna preriempita non è raccomandato in questa popolazione di pazienti.

ORENCIA polvere per concentrato per soluzione per infusione è disponibile per i pazienti pediatrici di età pari o superiore ai 6 anni.

ORENCIA soluzione iniettabile in siringa preriempita è disponibile per i pazienti pediatrici di età pari o superiore ai 2 anni.

Altri medicinali e ORENCIA
Informi il medico se sta assumendo, ha recentemente assunto o potrebbe assumere qualsiasi altro medicinale.

ORENCIA non deve essere utilizzato con medicinali biologici per l'artrite reumatoide, inclusi gli inibitori del TNF quali adalimumab, etanercept, e infliximab; non ci sono evidenze sufficienti per raccomandarne la somministrazione con anakinra e rituximab.

ORENCIA può essere utilizzato con altri medicinali comunemente usati per trattare l'artrite reumatoide, quali steroidi o antidolorifici, inclusi gli anti-infiammatori non steroidei come l'ibuprofene o il diclofenac.

Chieda consiglio al medico o al farmacista prima di prendere qualsiasi altro medicinale se sta usando ORENCIA.

Gravidanza e allattamento
Gli effetti di ORENCIA in gravidanza non sono noti, pertanto non usare ORENCIA se è in gravidanza a meno che il medico non glielo raccomandi specificatamente.

- se è una donna in età fertile, deve utilizzare un metodo contraccettivo (controllo delle nascite) affidabile mentre usa ORENCIA e fino a 14 settimane dopo l'ultima dose. Il medico la consiglierà sui metodi adatti.
- se si verifica una gravidanza mentre usa ORENCIA, informi il medico.

Se dovesse ricevere ORENCIA durante la gravidanza, il bambino potrebbe essere a rischio maggiore di prendere un'infezione. È importante che dica ai medici del bambino e ad altri operatori sanitari dell'uso di ORENCIA durante la gravidanza prima che il bambino riceva qualsiasi vaccino (per maggiori informazioni vedere la sezione relativa alle vaccinazioni).

Non è noto se ORENCIA sia in grado di passare nel latte umano. **Deve interrompere l'allattamento con latte materno** se è in terapia con ORENCIA e fino a 14 settimane dopo l'ultima dose.

Guida di veicoli e utilizzo di macchinari
Non ci si aspetta che ORENCIA abbia effetti sulla capacità di guidare o usare macchinari. Tuttavia, se si sente stanco o non si sente bene dopo il trattamento con ORENCIA, non deve guidare o utilizzare macchinari.

ORENCIA contiene sodio
Questo medicinale contiene meno di 1 mmol di sodio (23 mg) per dose, cioè è essenzialmente 'senza sodio'.

3. Come usare ORENCIA

Usi questo medicinale seguendo sempre esattamente le istruzioni del medico o del farmacista. Se ha dubbi consulti il medico o il farmacista.

ORENCIA soluzione iniettabile si inietta sotto la pelle (uso sottocutaneo).

Dose raccomandata
La dose raccomandata di ORENCIA negli adulti con artrite reumatoide o artrite psoriasica è 125 mg di abatacept a settimana indipendentemente dal peso.

Il medico può iniziare il trattamento con ORENCIA con o senza un'unica dose di polvere per concentrato per soluzione per infusione (somministrato in vena, solitamente nel braccio, per una durata di 30 minuti). Se la singola dose endovenosa viene somministrata per iniziare il trattamento, la prima iniezione sottocutanea di ORENCIA deve essere somministrata entro un giorno dall'infusione endovenosa, seguita da iniezioni sottocutanee di 125 mg a settimana.

ORENCIA può essere usato dalle persone con più di 65 anni di età senza alcuna modifica della dose.

Se è già in trattamento con ORENCIA per via endovenosa e desidera passare ad ORENCIA per via sottocutanea, deve ricevere l'iniezione sottocutanea al posto della sua prossima infusione endovenosa, seguita da iniezioni sottocutanee di ORENCIA settimanali.

Il medico la informerà sulla durata del trattamento e su quali altri medicinali, inclusi i medicinali antireumatici modificanti la malattia, può continuare ad assumere durante il trattamento con ORENCIA, se ce ne sono.

Inizialmente, il medico o un infermiere può fare l'iniezione di ORENCIA. Tuttavia, lei e il medico potete decidere che lei può somministrarsi ORENCIA da solo. In tal caso, verrà istruito su come iniettarsi ORENCIA.

Parli con il medico qualora abbia qualsiasi domanda circa il somministrarsi l'iniezione. Troverà dettagliate istruzioni per la preparazione e la somministrazione di ORENCIA alla fine di questo foglio (vedere "**Importanti istruzioni per l'uso**").

Se usa più ORENCIA di quanto deve
Se ciò accadesse, contatti immediatamente il medico, che la terrà sotto controllo per qualsiasi segno o sintomo di effetti indesiderati e, se necessario, tratterà questi sintomi.

Se dimentica di usare ORENCIA
Tenga traccia della sua prossima dose. È molto importante utilizzare ORENCIA esattamente come prescritto dal medico. Se ha saltato la sua dose da non più di tre giorni da quando avrebbe dovuto prenderla, prenda la sua dose appena si ricorda e quindi segua lo schema originale di dosaggio nel giorno scelto. Se ha saltato la dose da più di tre giorni, chieda al medico quando prendere la sua dose successiva.

Se interrompe il trattamento con ORENCIA
La decisione di interrompere il trattamento con ORENCIA deve essere discussa con il medico.

Se ha qualsiasi dubbio sull'uso di questo medicinale, **si rivolga al medico, al farmacista o all'infermiere**.

4. Possibili effetti indesiderati

Come tutti i medicinali, questo medicinale può causare effetti indesiderati sebbene non tutte le persone li manifestino. Gli effetti indesiderati più comuni con ORENCIA sono infezioni delle alte vie respiratorie (incluse infezioni del naso e della gola), mal di testa e nausea, come riportato di seguito. ORENCIA può causare gravi effetti indesiderati, che possono richiedere un trattamento.

Possibili effetti indesiderati gravi includono infezioni gravi, tumori (cancro) e reazioni allergiche, come riportato di seguito.

Informi il medico immediatamente se nota uno dei seguenti effetti indesiderati:
- arrossamenti della pelle gravi, orticaria o altri sintomi di una reazione allergica
- gonfiore di viso, mani o piedi
- problemi nel respirare o nell'ingoiare
- febbre, tosse persistente, perdita di peso, svogliatezza

Informi il medico non appena possibile se nota uno dei seguenti effetti indesiderati:
- senso di malessere generale, problemi ai denti, sensazione di bruciore mentre urina, arrossamenti della pelle dolorosi, vescicole dolorose della pelle, tosse

I sintomi sopra descritti possono essere segni degli effetti indesiderati elencati di seguito, i quali sono stati tutti osservati con ORENCIA in studi clinici su adulti:

Lista degli effetti indesiderati:

Molto comune (può interessare più di una persona su 10):
- infezione delle vie respiratorie superiori (incluse infezioni del naso, della gola e dei seni).

Comune (può interessare fino ad una persona su 10):
- infezioni dei polmoni, infezioni urinarie, vescicole dolorose della pelle (herpes), influenza
- mal di testa, capogiro
- pressione del sangue elevata
- tosse
- dolore addominale, diarrea, nausea, disturbi allo stomaco, ulcere in bocca, vomito
- eruzione cutanea
- affaticamento, debolezza, reazioni nel sito di iniezione
- valori della funzionalità del fegato anormali.

Non comune (può interessare fino ad una persona su 100):
- infezioni dei denti, infezione delle unghie da funghi, infezione nei muscoli, infezione del sangue, accumulo di pus sotto la pelle, infezione renale, infezione dell'orecchio
- bassi livelli di globuli bianchi nel sangue
- tumore della pelle, verruche della pelle
- bassi livelli di piastrine nel sangue
- reazioni allergiche
- depressione, ansia, disturbi del sonno
- emicrania
- intorpidimento
- occhio secco, riduzione della vista
- infiammazione dell'occhio
- palpitazione, aumento dei battiti cardiaci, rallentamento dei battiti cardiaci
- pressione arteriosa bassa, vampate di calore, infiammazione dei vasi sanguigni, rossore
- difficoltà nella respirazione, respiro sibilante, respiro corto, peggioramento acuto di una malattia del polmone chiamata broncopneumopatia cronica ostruttiva (BPCO)
- tensione alla gola
- rinite
- aumento della tendenza ai lividi, pelle secca, psoriasi, arrossamento della pelle, sudorazione eccessiva, acne
- perdita di capelli, prurito, orticaria
- dolore alle articolazioni
- dolore alle estremità
- mancanza delle mestruazioni, mestruazioni eccessive
- sindrome simil-influenzale, aumento di peso.

Raro (può interessare fino ad una persona su 1.000):
- tubercolosi
- infiammazione dell'utero, delle tube di Falloppio e/o delle ovaie

- infezione gastrointestinale
- tumore dei globuli bianchi, tumore del polmone

Segnalazione degli effetti indesiderati

Se manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico, al farmacista o all'infermiere. Può inoltre segnalare gli effetti indesiderati direttamente tramite il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'allegato V. Segnalando gli effetti indesiderati può contribuire a fornire maggiori informazioni sulla sicurezza di questo medicinale.

5. Come conservare ORENCIA

Conservi questo medicinale fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

Non usi questo medicinale dopo la data di scadenza che è riportata sull'etichetta dopo "EXP" e sulla scatola dopo "Scad.". La data di scadenza si riferisce all'ultimo giorno di quel mese.

Conservare in frigorifero (da 2°C a 8°C). Non congelare.

Conservare nella confezione originale per proteggere il medicinale dalla luce.

Non utilizzare questo medicinale se il liquido è torbido o scolorito, o contiene particelle grandi. Il liquido deve essere da incolore a giallo pallido.

Non getti alcun medicinale nell'acqua di scarico e nei rifiuti domestici. Chieda al farmacista come eliminare i medicinali che non utilizza più. Questo aiuterà a proteggere l'ambiente.

6. Contenuto della confezione e altre informazioni

Cosa contiene ORENCIA
- Il principio attivo è abatacept.
- Ogni penna preriempita contiene 125 mg di abatacept in 1 mL.
- Gli altri componenti sono saccarosio, polossamero 188, sodio diidrogeno fosfato monoidrato, sodio fosfato dibasico anidro e acqua per preparazioni iniettabili (vedere paragrafo 2 "ORENCIA contiene sodio").

Descrizione dell'aspetto di ORENCIA e contenuto della confezione
ORENCIA soluzione iniettabile (iniezione) è una soluzione limpida, da incolore a giallo pallido, fornita in una penna preriempita chiamata ClickJect.

ORENCIA è disponibile nelle seguenti presentazioni:
- confezione da 4 penne preriempite e confezione multipla contenente 12 penne preriempite (3 confezioni da 4).

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio
Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG
Plaza 254
Blanchardstown Corporate Park 2
Dublin 15, D15 T867
Irlanda

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

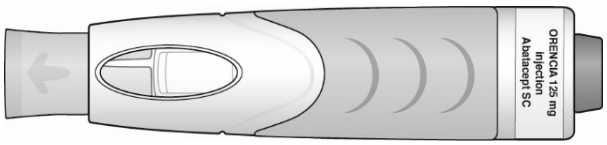
Swords Laboratories Unlimited Company t/a Bristol-Myers Squibb Cruiserath Biologics
Cruiserath Road, Mulhuddart
Dublino 15
Irlanda

Questo foglio illustrativo è stato aggiornato il

Altre fonti di informazione

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia europea dei medicinali, http://www.ema.europa.eu.

Importanti istruzioni per l'uso. Leggere attentamente.
COME UTILIZZARE
ORENCIA (abatacept)
Penna Preriempita ClickJect
125 mg, soluzione iniettabile
uso sottocutaneo



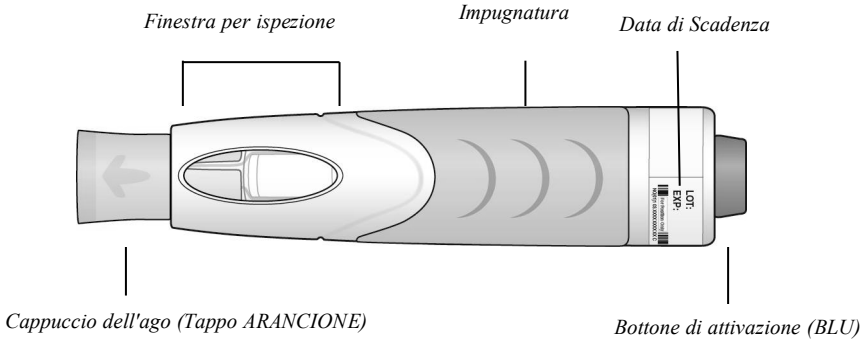
Legga queste istruzioni prima di utilizzare la Penna Preriempita ClickJect
Prima di utilizzare la penna ClickJect per la prima volta, si assicuri che il medico o l'infermiere le mostrino il modo corretto di utilizzarla.

Tenere la penna in frigorifero fino a che non è pronto ad utilizzarla. **NON CONGELARE.**

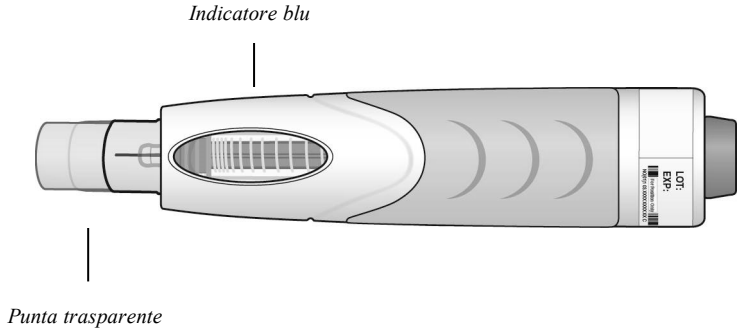
Se ha domande sull'uso di questo medicinale, legga il Foglio Illustrativo.

PRIMA DI INIZIARE
Cosa sapere sulla Penna Preriempita ClickJect
- La penna rilascia automaticamente il medicinale. La punta trasparente si chiude sopra l'ago una volta che l'iniezione è completata e la penna viene rimossa dalla pelle.
- **NON rimuova il cappuccio arancione dell'ago fino a che non è pronto per l'iniezione.**

Prima dell'uso



Dopo l'uso



Raccolga i materiali di supporto per l'iniezione su una superficie pulita e piana
(nella confezione è inclusa solo la penna preriempita ClickJect):
- Tampone imbevuto di alcol
- Cerotto adesivo
- Batuffolo di cotone o garza

- Penna preriempita ClickJect
- Contenitore per la raccolta degli oggetti appuntiti

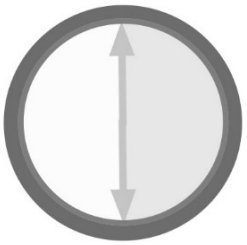
Proceda con la Fase 1

1. PREPARARE LA SUA PENNA CLICKJECT

Lasci che la sua penna ClickJect si riscaldi
Rimuova una penna dal frigorifero e la lasci riposare a temperatura ambiente (circa 25°C) per **30 minuti**.

NON rimuova il cappuccio dell'ago dalla penna mentre lascia che raggiunga la temperatura ambiente.

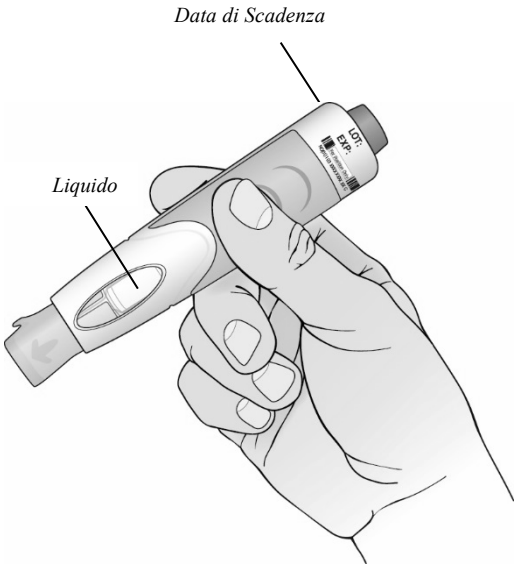
Attendere



30 Minuti

Lavi bene le mani con acqua e sapone per prepararsi all'iniezione.

Esamini la penna preriempita ClickJect:
- **Verifichi la data di scadenza** stampata sull'etichetta.
  NON usare se la data di scadenza è passata.
- **Verifichi che la penna non abbia danni.**
  NON usare se spaccata o rotta.
- **Verifichi il liquido** attraverso la finestra di ispezione. Esso deve essere di colore da giallo chiaro a giallo pallido. Può vedere una piccola bolla d'aria. Non c'è bisogno che la rimuova.
  NON iniettare se il liquido è torbido, ha un colore alterato o presenta particelle visibili.



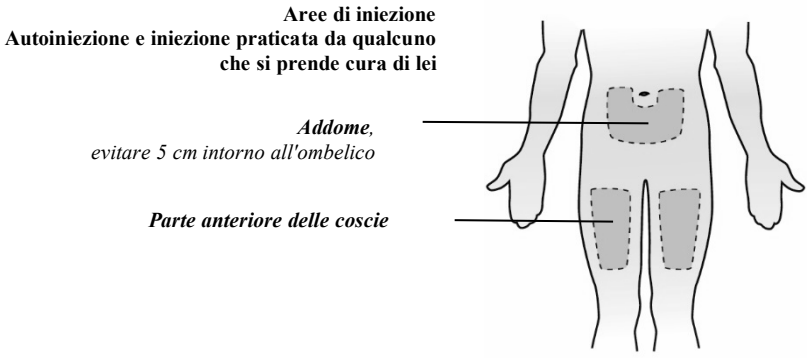
Proceda alla Fase 2

2. PREPARARSI ALL'INIEZIONE

Scelga il proprio sito di iniezione nell'**addome** o nella parte anteriore della **coscia**.

Ogni settimana lei può usare la stessa area del proprio corpo, ma usi un diverso sito di iniezione in quell'area.

NON inietti in un'area dove la pelle è dolente, ferita, rossa, squamosa o indurita. Eviti le zone in cui sono presenti cicatrici o smagliature.

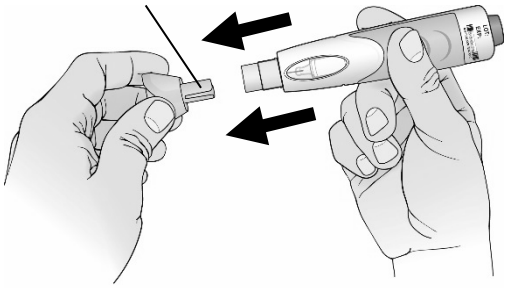


Pulire delicatamente il sito di iniezione con un tampone di alcol e lasciare asciugare la pelle.

Rimuovere il cappuccio arancione dell'ago IN MODO DRITTO

- **NON** ruoti il cappuccio dell'ago.
- **NON** sostituire il tappo sulla penna.
  Lei può smaltire il tappo nei rifiuti domestici dopo l'iniezione.
- **NON** usi la penna se essa cade dopo che il tappo è rimosso.
  È normale vedere una goccia di fluido uscire dall'ago.

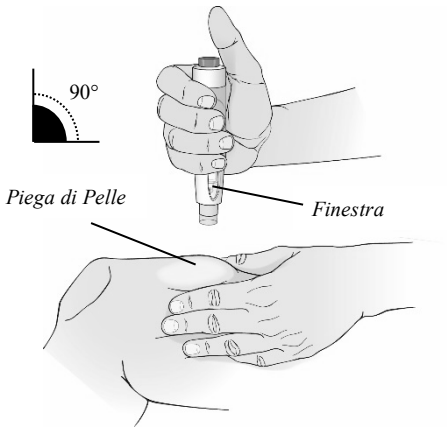
Rimuovere il Cappuccio dell'Ago in modo dritto



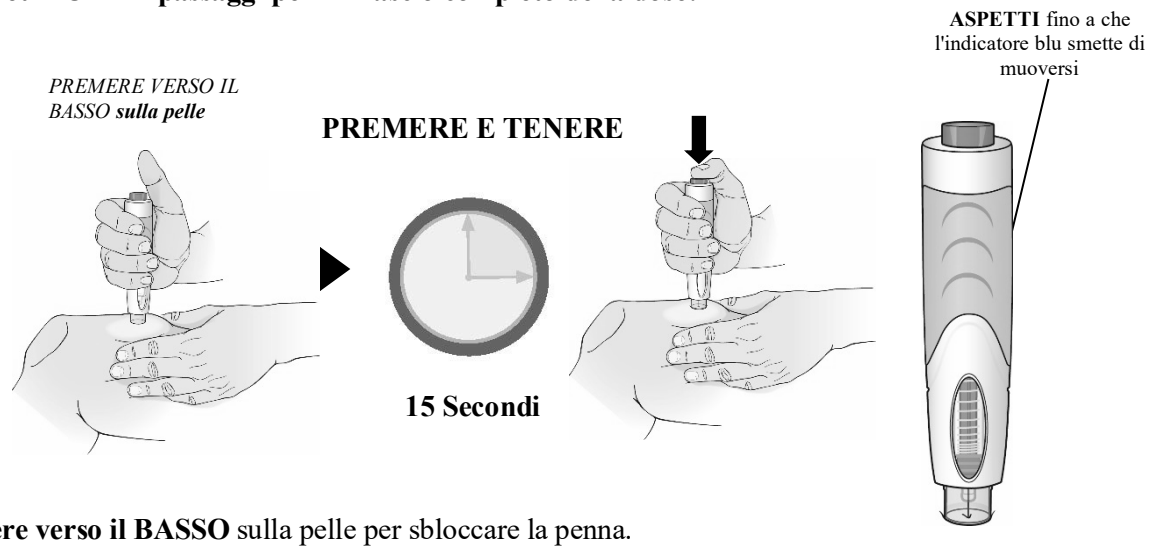
Proceda alla Fase 3

3. INIETTARE LA DOSE

Posizioni la penna ClickJect in modo da vedere la **finestra per ispezione** e che essa formi un angolo di 90º con il sito di iniezione. Utilizzando l'altra mano, **pizzichi** delicatamente l'**area di pelle che ha pulito**.



Completi TUTTI i passaggi per il rilascio completo della dose:



Premere verso il BASSO sulla pelle per sbloccare la penna.

Premere il pulsante, TENERE per 15 secondi E guardare la finestra.
- Sentirà uno scatto appena l'iniezione inizia.
- Per il rilascio completo della dose, tenga la penna preriempita in posizione per 15 secondi E aspetti fino a che l'indicatore blu smette di muoversi nella finestra.

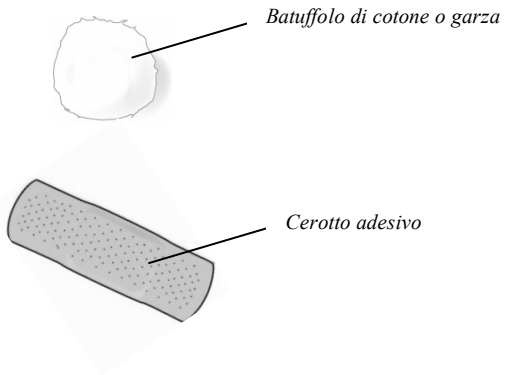
Rimuovere la penna preriempita ClickJect dal sito di iniezione sollevandola verticalmente. Una volta rimossa dalla pelle, la punta trasparente si chiuderà sopra l'ago. Rilasciare la piega di pelle.

Proceda alla Fase 4

4. DOPO L'INIEZIONE

Cura del sito di iniezione:
- Può verificarsi un lieve sanguinamento nel sito di iniezione. Lei può premere un batuffolo di cotone o una garza sul sito di iniezione.

- **NON** strofinare il sito di iniezione.
- Se necessario, può coprire il sito di iniezione con un piccolo cerotto adesivo.



Smaltisca la penna preriempita ClickJect in un contenitore per lo smaltimento di oggetti appuntiti subito dopo l'uso. Qualora avesse delle domande, chieda al farmacista.

- **NON** sostituire il cappuccio sulla penna usata.

Veda il Foglio Illustrativo per informazioni addizionali sullo smaltimento.

Qualora l'iniezione sia somministrata da qualcuno che si prende cura di lei, anche tale persona deve maneggiare con cura la penna al fine di evitare accidentali punture da ago e possibili infezioni.

Tenere la penna e il contenitore per lo smaltimento fuori dalla portata dei bambini.

Registrare la data, l'orario e il sito in cui ha effettuato l'iniezione.