

ANNEXE I

RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

ORENCIA 250 mg, poudre pour solution à diluer pour perfusion.

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Chaque flacon contient 250 mg d'abatacept.

Chaque ml contient 25 mg d'abatacept, après reconstitution.

L'abatacept est une protéine de fusion produite sur des cellules ovariennes de hamster chinois par la technique de l'ADN recombinant.

Excipient à effet notoire : sodium: 0,375 mmol (8,625 mg) par flacon.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Poudre pour solution à diluer pour perfusion.

La poudre est un lyophilisat blanc à blanc cassé.

4. DONNEES CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

Polyarthrite rhumatoïde

ORENCIA, en association avec le méthotrexate, est indiqué dans le traitement de la polyarthrite rhumatoïde active modérée à sévère chez les patients adultes ayant eu une réponse inadéquate à un traitement antérieur par un ou plusieurs traitements de fond (DMARDs) incluant le méthotrexate (MTX) ou un inhibiteur du facteur de nécrose tumorale (TNF).

Une réduction de la progression des dommages structuraux et une amélioration des capacités fonctionnelles ont été démontrées lors du traitement associant l'abatacept au méthotrexate.

Arthrite juvénile idiopathique polyarticulaire

ORENCIA, en association avec le méthotrexate, est indiqué dans le traitement de l'arthrite juvénile idiopathique polyarticulaire (AJI) active modérée à sévère chez les patients pédiatriques âgés de 6 ans et plus ayant eu une réponse insuffisante à d'autres DMARDs incluant au moins un anti-TNF.

4.2 Posologie et mode d'administration

Le traitement doit être initié et surveillé par des médecins spécialistes expérimentés dans le diagnostic et le traitement de la polyarthrite rhumatoïde ou de l'AJI.

En l'absence de réponse à l'abatacept dans les 6 mois, la poursuite du traitement doit être réévaluée (voir rubrique 5.1).

Posologie

Polyarthrite rhumatoïde

Adultes

Doit être administré en perfusion intraveineuse de 30 minutes à la dose indiquée dans le tableau 1. Après la première perfusion, ORENCIA doit être administré aux semaines 2 et 4, et puis toutes les 4 semaines.

Tableau 1: Dose d'ORENCIA^a

Poids du patient	Dose	Nombre de Flacons^b
< 60 kg	500 mg	2
≥ 60 kg à ≤ 100 kg	750 mg	3
> 100 kg	1 000 mg	4

^a Environ 10 mg/kg.

^b Chaque flacon contient 250 mg d'abatacept.

Aucun ajustement posologique n'est nécessaire quand ORENCIA est utilisé en association avec d'autres traitements de fond, corticoïdes, salicylés, autres anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) ou antalgiques.

Arthrite juvénile idiopathique

Population pédiatrique

La dose recommandée chez les patients âgés de 6 à 17 ans ayant une arthrite juvénile idiopathique et pesant moins de 75 kg est de 10 mg/kg calculée en fonction du poids corporel lors de chaque administration. Les patients pédiatriques pesant 75 kg ou plus doivent recevoir une dose d'ORENCIA correspondant à celle de l'adulte, sans dépasser la dose maximale de 1000 mg. ORENCIA doit être administré en perfusion intraveineuse de 30 minutes. Après la première perfusion, ORENCIA doit être administré aux semaines 2 et 4, et puis toutes les 4 semaines.

La tolérance et l'efficacité d'ORENCIA chez les enfants de moins de 6 ans n'ont pas été étudiées; par conséquent, l'utilisation d'ORENCIA n'est pas recommandée chez les enfants de moins de 6 ans.

Populations spéciales

Sujets âgés

Aucun ajustement posologique n'est nécessaire (voir rubrique 4.4).

Insuffisants rénaux et hépatiques

ORENCIA n'a pas été étudié dans ces populations. Aucune recommandation posologique ne peut être faite.

Mode d'administration

La solution diluée d'ORENCIA doit être administrée en totalité sur une période de 30 minutes en utilisant un set de perfusion et un filtre stérile, apyrogène, à faible liaison aux protéines (diamètre des pores de 0,2 à 1,2 µm). Pour les instructions concernant la reconstitution et la dilution, voir la rubrique 6.6.

4.3 Contre-indications

Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1.

Infections sévères et incontrôlées telles que sepsis et infections opportunistes (voir rubrique 4.4).

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Association avec les inhibiteurs du TNF

L'expérience de l'utilisation d'abatacept en association avec les inhibiteurs du TNF est limitée (voir rubrique 5.1). Lors des essais cliniques contrôlés *versus* placebo, comparés aux patients traités par inhibiteurs du TNF et placebo, les patients ayant reçu une association d'inhibiteurs du TNF et d'abatacept ont présenté plus d'infections et d'infections sévères (voir rubrique 4.5). L'utilisation d'abatacept en association avec les inhibiteurs du TNF n'est pas recommandée.

Lors du passage d'un traitement par inhibiteur du TNF à un traitement par ORENCIA, le patient doit faire l'objet d'une surveillance du risque infectieux (voir rubrique 5.1, Etude VII).

Réactions allergiques

Les réactions allergiques ont été peu fréquentes suite à l'administration d'abatacept lors des essais cliniques, au cours desquels il n'était pas requis que les patients soient prétraités afin de prévenir les réactions allergiques (voir rubrique 4.8). Des réactions anaphylactiques ou anaphylactoïdes peuvent survenir après la première perfusion et menacer le pronostic vital. Au cours de la surveillance post-commercialisation, un cas d'anaphylaxie fatale a été rapporté après la première perfusion d'ORENCIA. En cas de réaction allergique ou anaphylactique grave, le traitement par ORENCIA doit être immédiatement interrompu et un traitement approprié mis en œuvre. L'utilisation d'ORENCIA doit être définitivement arrêtée.

Effets sur le système immunitaire

Les médicaments qui affectent le système immunitaire, y compris ORENCIA, peuvent altérer les défenses de l'organisme contre les infections et les tumeurs malignes et influencer sur les réponses aux vaccinations.

L'administration concomitante d'ORENCIA avec des agents biologiques immunosuppresseurs ou des agents immunomodulateurs pourrait augmenter les effets de l'abatacept sur le système immunitaire (voir rubrique 4.5).

Infections

Des cas d'infections graves, incluant sepsis et pneumonie, ont été rapportés avec l'abatacept (voir rubrique 4.8). Certaines de ces infections ont été fatales. La plupart des infections graves sont apparues chez des patients ayant un traitement immunosuppresseur concomitant lequel, en plus de leur pathologie sous-jacente, pourrait les prédisposer aux infections. Le traitement par ORENCIA ne doit pas être initié chez des patients atteints d'infections actives tant que les infections ne sont pas contrôlées. Les médecins doivent envisager avec prudence l'utilisation d'ORENCIA chez les patients présentant des antécédents d'infections récurrentes ou un terrain les prédisposant aux infections. En cas de survenue d'une infection pendant le traitement par ORENCIA, le patient doit faire l'objet d'une surveillance étroite. L'administration d'ORENCIA doit être arrêtée en cas d'une infection sévère.

Aucune augmentation du nombre de cas de tuberculose n'a été observée lors des études pivot contrôlées *versus* placebo; cependant, un dépistage de la tuberculose a été effectué chez tous les patients recevant ORENCIA. Le profil de sécurité d'ORENCIA chez les patients avec une tuberculose latente n'est pas connu. Des cas de tuberculose ont été rapportés chez des patients recevant ORENCIA (voir rubrique 4.8). Un dépistage de la tuberculose doit être effectué avant toute initiation de traitement par ORENCIA. Les recommandations médicales disponibles doivent aussi être prises en compte.

Des cas de réactivation de l'hépatite B ont été associés à l'utilisation de traitements anti-rhumatismaux. Par conséquent, avant le début du traitement par ORENCIA, un test de dépistage de l'hépatite virale doit être effectué conformément aux recommandations publiées.

Les traitements par thérapie immunosuppressive, tel qu'ORENCIA, peuvent être associés à une leucoencéphalopathie multifocale progressive (LEMP). Si des symptômes neurologiques évoquant une

LEMP se manifestent sous traitement par ORENCIA, le traitement par ORENCIA doit être arrêté et des mesures de diagnostic appropriées doivent être entreprises.

Tumeurs malignes

Lors des essais cliniques contrôlés *versus* placebo, la fréquence des tumeurs malignes chez les patients traités par l'abatacept et par placebo était respectivement de 1,4% et de 1,1% (voir rubrique 4.8). Les patients connus pour être atteints de tumeurs malignes n'ont pas été inclus dans ces essais cliniques. Dans des études de carcinogénèse chez la souris, une augmentation des lymphomes et des tumeurs mammaires a été notée. La signification clinique de cette observation n'est pas connue (voir rubrique 5.3). Le rôle éventuel joué par l'abatacept dans l'apparition de tumeurs malignes, y compris de lymphome, n'est pas connu. Des cas de cancers cutanés non-mélaniques ont été rapportés chez des patients recevant ORENCIA (voir rubrique 4.8). Un examen périodique de la peau est recommandé chez tous les patients, en particulier chez ceux avec des facteurs de risque de cancer cutané.

Vaccinations

Les patients traités par ORENCIA peuvent être vaccinés de manière concomitante, à l'exception des vaccins vivants. Les vaccins vivants ne doivent pas être administrés pendant le traitement par l'abatacept ou dans les 3 mois suivant son arrêt. Les médicaments pouvant affecter le système immunitaire, y compris ORENCIA, peuvent atténuer l'efficacité de certaines immunisations. Il est recommandé, pour les patients atteints d'arthrite juvénile idiopathique, que toutes les vaccinations soient à jour conformément aux recommandations vaccinales en vigueur, avant l'instauration du traitement par ORENCIA (voir rubrique 4.5).

Sujets âgés

Un total de 323 patients âgés de 65 ans ou plus, dont 53 patients âgés de 75 ans ou plus, ont reçu de l'abatacept lors d'essais cliniques contrôlés *versus* placebo. L'efficacité chez ces patients a été similaire à celle observée chez des patients plus jeunes. La fréquence d'infections sévères et de tumeurs malignes était plus élevée chez les patients de plus de 65 ans traités par l'abatacept que chez ceux ayant moins de 65 ans. L'incidence des infections et des tumeurs malignes étant plus élevée chez les sujets âgés de façon générale, cette population doit être traitée avec précaution (voir rubrique 4.8).

Processus auto-immuns

Le traitement par l'abatacept pourrait augmenter, en théorie, le risque de processus auto-immuns chez l'adulte et l'enfant, par exemple l'aggravation d'une sclérose en plaques. Lors des essais cliniques contrôlés *versus* placebo, le traitement par l'abatacept n'a pas conduit à une augmentation de la formation d'auto-anticorps, tels que des anticorps antinucléaires et des anticorps anti-ADNdb (voir rubriques 4.8 et 5.3).

Mesure de la glycémie

Les médicaments administrés par voie parentérale contenant de maltose peuvent interférer avec la mesure de la glycémie sur des appareils utilisant des bandelettes contenant la glucose-déshydrogénase pyrroloquinoléine quinone (GDH PQQ). Les lecteurs de glycémie utilisant la GDH-PQQ peuvent réagir avec le maltose présent dans ORENCIA et donner de valeurs de glycémie faussement élevées le jour de la perfusion. On conseillera aux patients sous ORENCIA devant faire un test de glycémie d'envisager des méthodes ne réagissant pas avec le maltose, telles que celles utilisant la glucose-déshydrogénase nicotine adénine dinucléotide (GDH-NAD), la glucose oxydase ou la glucose hexokinase.

Patients sous régime pauvre en sel

Ce médicament contient 1,5 mmol (ou 34,5 mg) de sodium pour une dose maximale de 4 flacons (0,375 mmol ou 8,625 mg de sodium par flacon). Ceci est à prendre en considération lors du traitement de patients sous régime pauvre en sel.

4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interaction

Association avec des inhibiteurs du TNF

L'expérience de l'utilisation d'abatacept en association avec des inhibiteurs du TNF est limitée (voir rubrique 5.1). Bien que les inhibiteurs du TNF n'aient pas affecté la clairance de l'abatacept lors des essais cliniques contrôlés *versus* placebo, les patients sous traitement associant l'abatacept à un inhibiteur du TNF ont eu plus d'infections et plus d'infections sévères que les patients ayant reçu un inhibiteur du TNF seul. Par conséquent, l'utilisation d'abatacept en association à un inhibiteur du TNF n'est pas recommandée.

Association avec d'autres médicaments

Dans les études de pharmacocinétique, la clairance de l'abatacept n'a pas été modifiée par le méthotrexate, les AINS et les corticoïdes (voir rubrique 5.2).
Aucun problème majeur de tolérance n'a été identifié lors de l'utilisation de l'abatacept en association avec la sulfasalazine, l'hydroxychloroquine ou le léflunomide.

Association avec d'autres médicaments affectant le système immunitaire et avec les vaccinations.

L'administration concomitante d'ORENCIA avec des agents biologiques immunosuppresseurs ou des agents immunomodulateurs pourrait augmenter les effets de l'abatacept sur le système immunitaire. Les données disponibles sont insuffisantes pour évaluer la tolérance et l'efficacité d'ORENCIA en association avec l'anakinra ou le rituximab (voir rubrique 4.4).

Vaccinations

Les vaccins vivants ne doivent pas être administrés pendant le traitement par l'abatacept ou dans les 3 mois suivant son arrêt. Nous ne disposons pas de données sur la transmission secondaire d'infection entre les personnes ayant reçu des vaccins vivants et des patients sous ORENCIA. Les médicaments pouvant affecter le système immunitaire, y compris ORENCIA, peuvent atténuer l'efficacité de certaines immunisations (voir rubrique 4.4).

Des études exploratoires, en vue d'évaluer l'effet de l'abatacept sur la réponse immunitaire à une vaccination chez des sujets sains, ainsi que la réponse immunitaire aux vaccinations antigrippale et antipneumococcique chez des patients atteints de polyarthrite rhumatoïde, suggèrent que l'abatacept peut atténuer l'efficacité de la réponse immunitaire, mais qu'il n'inhibe pas significativement la capacité à développer une réponse immunitaire cliniquement significative ou positive.

L'abatacept a été évalué, dans une étude en ouvert, chez des patients atteints de polyarthrite rhumatoïde recevant le vaccin antipneumococcique 23-valent. Après une vaccination antipneumococcique, 62 des 112 patients traités par ORENCIA ont développé une réponse immunitaire suffisante au vaccin antipneumococcique polysaccharidique, avec une augmentation des titres d'anticorps à au moins 2 fois la valeur initiale.

L'abatacept a également été évalué, dans une étude en ouvert, chez des patients atteints de polyarthrite rhumatoïde recevant le vaccin trivalent contre le virus de la grippe saisonnière. Après une vaccination antigrippale chez des patients traités par ORENCIA sans taux d'anticorps protecteur à l'inclusion, 73 des 119 patients ont développé une réponse immunitaire suffisante au vaccin antigrippal trivalent, avec une augmentation des titres d'anticorps à au moins 4 fois la valeur initiale.

4.6 Fécondité, grossesse et allaitement

Grossesse et femmes en âge d'avoir des enfants

Il n'existe pas de données suffisantes sur l'utilisation d'abatacept chez la femme enceinte. Dans les études pré-cliniques de développement embryo-fœtal, aucun effet indésirable n'a été observé à des doses allant jusqu'à 29 fois celle de 10 mg/kg administrée chez l'homme basée sur l'aire sous courbe (AUC). Dans une étude de développement pré-et postnatal chez la rate, des modifications limitées de la fonction immunitaire ont été observées à une dose correspondant à 11 fois une dose chez l'homme de 10 mg/kg basée sur l'AUC (voir rubrique 5.3). ORENCIA ne doit pas être utilisé chez la femme enceinte à moins que cela ne s'avère clairement nécessaire. Les femmes en âge de procréer doivent

utiliser une méthode de contraception efficace pendant le traitement par ORENCIA et jusqu'à 14 semaines après la dernière administration.

Allaitement

Chez le rat, il a été montré que l'abatacept se retrouvait dans le lait. On ignore si l'abatacept est excrété dans le lait humain. Les femmes ne doivent pas allaiter pendant le traitement par ORENCIA et jusqu'à 14 semaines après la dernière administration.

Fécondité

L'effet potentiel de l'abatacept sur la fertilité humaine n'a pas été étudié.

Chez le rat, l'abatacept n'a entraîné aucun effet indésirable sur la fertilité masculine ou féminine (voir rubrique 5.3).

4.7 Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines

Compte tenu de son mécanisme d'action, l'abatacept ne devrait avoir aucun effet ou qu'un effet négligeable sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines. Cependant, des effets indésirables fréquents tels que des sensations vertigineuses et peu fréquents tels qu'une baisse de l'acuité visuelle ont été rapportés chez des patients traités avec ORENCIA. La conduite de véhicules et l'utilisation de machines doivent donc être évitées chez un patient présentant de tels symptômes.

4.8 Effets indésirables

Effets indésirables chez l'adulte

Résumé du profil de sécurité

L'abatacept a été étudié chez des patients atteints de polyarthrite rhumatoïde lors d'essais cliniques contrôlés *versus* placebo (2 111 patients sous abatacept, 1 099 sous placebo).

Lors d'essais cliniques contrôlés, menés avec l'abatacept *versus* placebo, des effets indésirables ont été rapportés chez 51,8% des patients traités par l'abatacept et chez 46,4% des patients traités par placebo. Les effets indésirables les plus fréquemment rapportés ($\geq 5\%$) chez les patients traités par l'abatacept étaient des céphalées, des nausées et des infections des voies respiratoires supérieures. La proportion de patients qui ont arrêté le traitement en raison d'effets indésirables était de 3,3% pour les patients traités par l'abatacept et de 2,0% pour les patients traités par placebo.

Liste des effets indésirables

Le tableau 2 liste les effets indésirables observés lors des essais cliniques et au cours de la surveillance post-commercialisation, présentés par système-organe et par fréquence, selon les catégories suivantes: très fréquent ($\geq 1/10$); fréquent ($\geq 1/100$ à $< 1/10$); peu fréquent ($\geq 1/1\ 000$ à $< 1/100$); rare ($\geq 1/10\ 000$ à $< 1/1\ 000$); très rare ($< 1/10\ 000$). Au sein de chaque fréquence de groupe, les effets indésirables doivent être présentés suivant un ordre décroissant de gravité.

Tableau 2: Effets indésirables

Infections et infestations	Très fréquent	Infections des voies respiratoires supérieures (dont trachéite et rhinopharyngite)
	Fréquent	Infections des voies respiratoires inférieures (dont bronchites), infections urinaires, infections par le virus de l'herpès (incluant herpès simplex, herpès labial et zona), rhinite, pneumonie, grippe
	Peu fréquent	Infections dentaires, onychomycose, sepsis, infections musculosquelettiques, abcès cutané, pyélonéphrite
	Rare	Tuberculose, bactériémie, infections gastrointestinales
Tumeurs bénignes, malignes et non précisées (incluant kystes et polypes)	Peu fréquent	Carcinome basocellulaire et épidermoïde, papillome cutané
	Rare	Lymphome, tumeur maligne du poumon
Affections hématologiques et du système lymphatique	Fréquent	Leucopénie
	Peu fréquent	Thrombocytopénie
Affections du système immunitaire	Peu fréquent	Hypersensibilité
Affections psychiatriques	Peu fréquent	Dépression, anxiété, trouble du sommeil (incluant insomnie)
Affections du système nerveux	Fréquent	Céphalées, sensations vertigineuses, paresthésies
	Peu fréquent	Migraine
Affections oculaires	Fréquent	Conjonctivite
	Peu fréquent	Sécheresse oculaire, baisse de l'acuité visuelle
Affections de l'oreille et du labyrinthe	Peu fréquent	Vertiges
Affections cardiaques	Peu fréquent	Palpitations, tachycardie, bradycardie
Affections vasculaires	Fréquent	Hypertension, flush, augmentation de la pression artérielle
	Peu fréquent	Hypotension, bouffées de chaleur, vasculite, diminution de la pression artérielle

Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	Fréquent	Toux
	Peu fréquent	Bronchospasmes, respiration sifflante, dyspnées
	Rare	Sensation de gorge serrée
Affections gastro-intestinales	Fréquent	Douleur abdominale, diarrhées, nausées, dyspepsie, ulcération buccale, stomatite aphteuse, vomissements
	Peu fréquent	Gastrite
Affections hépatobiliaires	Fréquent	Anomalie des tests hépatiques (incluant l'augmentation des transaminases)
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	Fréquent	Rash (dont dermatite), alopecie, prurit
	Peu fréquent	Susceptibilité accrue aux ecchymoses, sécheresse cutanée, urticaire, psoriasis, érythème, hyperhidrose
Affections musculo-squelettiques et systémiques	Fréquent	Douleurs des extrémités
	Peu fréquent	Arthralgie
Affection des organes de reproduction et du sein	Peu fréquent	Aménorrhée, ménorragie
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	Fréquent	Fatigue, asthénie
	Peu fréquent	Etat grippal, prise de poids

Description des effets indésirables sélectionnés

Infections

Lors des essais cliniques contrôlés *versus* placebo, des infections possiblement liées au traitement ont été rapportées chez 23,1% des patients traités par l'abatcept et chez 20,7% des patients traités par placebo.

Lors des essais cliniques contrôlés *versus* placebo, des infections sévères possiblement liées au traitement ont été rapportées chez 1,8% des patients traités par l'abatcept et chez 1,1% des patients traités par placebo. Les infections sévères rapportées chez au moins un patient traité par l'abatcept (0,05% de patients) comportait: pneumonie; cellulite, infection localisée, infection urinaire, bronchite, diverticulite, pyélonéphrite aiguë, sepsis, abcès, arthrite bactérienne, bactériémie, bronchopneumonie, aspergillose bronchopulmonaire, bursite infectieuse, cellulite staphylococcique, empyème, infection gastrointestinale, hépatite E, ulcère cutané infecté, abcès péridiverticulaire, pneumonie bactérienne, pneumonie à haemophilus, pneumonie à influenzae, sinusite, sepsis à streptocoques, tuberculose, sepsis urinaire (voir rubrique 4.4).

Lors des essais cliniques en ouvert et en double-aveugle chez 4 149 patients traités par l'abatcept avec 11 584 patients-années, le taux d'incidence des infections graves était de 2,87 pour 100 patients-années et le taux d'incidence annuel est resté stable.

Tumeurs malignes

Lors des essais cliniques contrôlés *versus* placebo, des tumeurs malignes ont été rapportées chez 29 des 2 111 patients traités par l'abatacept exposés pendant 1 829 patients-années et chez 12 des 1 099 patients traités par placebo et exposés pendant 849 patients-années.

Lors des essais cliniques en ouvert et en double aveugle chez 4 149 patients traités par l'abatacept avec 11 932 patients-années (dont 1 000 ont été traités par l'abatacept pendant plus de 5 ans), le taux d'incidence de tumeur maligne était de 1,42 pour 100 patients-années et le taux d'incidence annuel est resté stable. Le taux d'incidence pour 100 patients-années était de 0,73 pour les tumeurs malignes cutanées non-mélaniques; 0,59 pour les tumeurs solides et 0,13 pour les hémopathies malignes. La tumeur solide la plus fréquemment rapportée était le cancer du poumon (0,15 pour 100 patients-années), et l'hémopathie maligne la plus fréquente était le lymphome (0,07 pour 100 patients-années). Comparé à l'expérience en double aveugle, pendant la période en double aveugle et en ouvert, le taux d'incidence global des tumeurs malignes n'a pas augmenté, soit pour les classes principales (tumeurs malignes cutanées non-mélaniques, tumeurs solides, et hémopathies malignes), soit pour les classes individuelles de tumeur. Le type et les caractéristiques des tumeurs malignes rapportées pendant la période en ouvert des essais étaient similaires à ceux rapportés pendant les périodes en double aveugle.

Le taux d'incidence de tumeurs malignes observées était cohérent avec celui attendu dans une population de polyarthrite rhumatoïde comparable en ce qui concerne l'âge et le sexe (voir rubrique 4.4).

Réactions liées à la perfusion

Les événements aigus liés à la perfusion (effets indésirables survenus dans l'heure suivant le début de la perfusion) dans les études II, III, IV et V (voir rubrique 5.1) ont été plus fréquents chez les patients traités par l'abatacept que chez les patients traités par placebo (9,4% pour l'abatacept, 7,2% pour le placebo). Les événements les plus fréquemment rapportés avec l'abatacept (1 à 2%) étaient des sensations vertigineuses, des céphalées et une hypertension.

Les événements aigus liés à la perfusion qui ont été rapportés chez > 0,1% et ≤ 1% de patients traités par l'abatacept comprenaient des symptômes cardio-pulmonaires tels que: hypotension, augmentation de la pression artérielle, baisse de la pression artérielle et dyspnée; les autres symptômes incluaient nausées, rougeur, urticaire, toux, hypersensibilité, prurit, éruption cutanée et respiration sifflante. La plupart de ces réactions étaient légères à modérées.

La survenue d'anaphylaxie est restée rare entre l'expérience en double-aveugle et à long terme en ouvert. Les réactions d'hypersensibilité ont été rarement rapportées. D'autres réactions potentiellement associées à une hypersensibilité au médicament, telles qu'hypotension, urticaire et dyspnée, survenues dans les 24 heures suivant la perfusion d'ORENCIA, ont été peu fréquentes.

L'arrêt du traitement en raison d'une réaction aiguë liée à la perfusion est survenu chez 0,3% des patients recevant l'abatacept et chez 0,2% des patients traités par placebo.

Effets indésirables chez des patients atteints de Broncho-Pneumopathie Chronique Obstructive (BPCO)

Dans l'étude IV, 37 patients atteints de BPCO ont été traités par l'abatacept et 17 traités par placebo. Les patients atteints de BPCO traités par l'abatacept ont développé des effets indésirables plus fréquemment que ceux traités par placebo (51,4% *versus* 47,1%, respectivement). Des troubles respiratoires, dont des exacerbations de BPCO et une dyspnée, sont survenus plus fréquemment chez les patients traités par l'abatacept que chez les patients traités par placebo (respectivement 10,8% *versus* 5,9%). Parmi les patients atteints de BPCO, un pourcentage plus élevé de patients traités par l'abatacept comparé aux patients traités par placebo a développé un effet indésirable grave (5,4% contre 0%), dont une exacerbation de BPCO (1 sur 37 patients [2,7%]) et une bronchite (1 sur 37 patients [2,7%]).

Processus auto-immuns

Comparé au placebo, le traitement par l'abatacept n'a pas augmenté le taux d'auto-anticorps (anticorps antinucléaires et anti-ADNdb).

Le taux d'incidence des troubles auto-immuns est resté stable pendant l'expérience en ouvert (1,95 pour 100 patients-années) comparé à l'expérience en double-aveugle (2,36 pour 100 patients-années). Les troubles auto-immuns les plus fréquemment rapportés pendant l'expérience en ouvert ont été psoriasis, vascularite et syndrome de Sjogren.

Immunogénicité

Les anticorps dirigés contre la molécule d'abatacept ont été dosés par le test ELISA chez 3 985 patients atteints de polyarthrite rhumatoïde et traités jusqu'à 8 ans par l'abatacept. Cent quatre vingt sept patients sur 3 877 (4,8%) ont développé des anticorps anti-abatacept pendant le traitement. Chez les patients ayant eu un dosage d'anticorps anti-abatacept après l'arrêt d'abatacept (> 42 jours après la dernière dose), 103 patients sur 1 888 (5,5%) étaient séropositifs.

La présence d'anticorps neutralisants a été recherchée dans les échantillons pour lesquels une liaison au CTLA-4 a été confirmée. Vingt deux des 48 patients évaluables présentaient une activité neutralisante significative. La pertinence clinique de la présence d'anticorps neutralisants n'est pas connue.

D'une manière générale, il n'y avait pas de corrélation entre le développement d'anticorps et la réponse clinique ou l'apparition d'événements indésirables. Cependant, le nombre de patients ayant développé des anticorps était trop limité pour en tirer des conclusions. Les analyses d'immunogénicité étant spécifiques à chaque produit, la comparaison des taux d'anticorps avec ceux des autres produits n'est pas appropriée.

Information sur le profil de sécurité lié à la classe pharmacologique

L'abatacept est le premier modulateur sélectif de la co-stimulation des lymphocytes T. Le profil de sécurité de l'abatacept a été comparé à celui de l'infliximab dans un essai clinique: ces informations sont résumées dans la rubrique 5.1.

Effets indésirables chez les patients pédiatriques atteints d'arthrite juvénile idiopathique polyarticulaire

ORENCIA a été étudié chez 190 patients pédiatriques, âgés de 6 à 17 ans, atteints d'AJI polyarticulaire (voir rubrique 5.1). Les effets indésirables survenant au cours des 4 premiers mois de la période d'induction en ouvert de l'étude étaient similaires en nature et en fréquence à ceux observés chez l'adulte (Tableau 2), avec les exceptions suivantes :

Fréquent : infections des voies respiratoires supérieures (incluant sinusite, rhinopharyngite et rhinite), otites (moyennes et externes), hématurie, fièvre.

Description des effets indésirables sélectionnés

Infections

La nature des infections a été comparable avec celle généralement observée dans les populations pédiatriques ambulatoires. Les infections ont guéri sans séquelle. Une infection grave (varicelle) a été rapportée dans les 4 premiers mois de traitement par ORENCIA.

Réactions liées à la perfusion

Parmi les 190 patients atteints d'AJI traités par ORENCIA dans cette étude, un patient (0,5%) a arrêté le traitement suite à des réactions non consécutives à la perfusion, comprenant bronchospasme et urticaire. Au cours des Périodes A, B et C, des réactions aiguës à la perfusion sont respectivement apparues à une fréquence de 4%, 2% et 4% et étaient comparables avec les types de réactions rapportés chez l'adulte.

Immunogénicité

Les anticorps dirigés contre la molécule entière d'abatacept ou la portion CTLA-4 d'abatacept ont été dosés par le test ELISA chez des patients atteints d'AJI polyarticulaire suite à un traitement répété avec ORENCIA. Le taux de séropositivité chez des patients recevant un traitement par abatacept a été de 0,5% (1/189) pendant la Période A; 13% (7/54) pendant la Période B et 12,8% (19/148) pendant la Période C. Chez les patients randomisés en Période B dans le groupe placebo (donc jusqu'à 6 mois sans traitement), le taux de séropositivité a été de 40,7% (22/54). La présence d'anticorps anti-abatacept a été passagère et leur concentration faible. L'absence d'un traitement concomitant par méthotrexate (MTX) n'est pas apparue comme associée à un taux de séropositivité plus important chez les patients recevant du placebo en Période B. La présence d'anticorps n'a pas été associée à des effets indésirables ou à des réactions à la perfusion, ni à des modifications de l'efficacité ou des concentrations sériques d'abatacept. Parmi les 54 patients qui ont interrompu leur traitement par ORENCIA jusqu'à 6 mois pendant la période en double-aveugle, aucun n'a eu de réaction à la perfusion lors de la réintroduction d'ORENCIA.

Période d'extension en ouvert

Lors du traitement en continu pendant la période d'extension en ouvert, les effets indésirables étaient similaires en nature à ceux observés chez les patients adultes. Un patient a été diagnostiqué avec une sclérose en plaques pendant la Période C (extension en ouvert).

Déclaration des effets indésirables suspectés

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration – voir [Annexe V](#)*.

4.9 Surdosage

Des doses allant jusqu'à 50 mg/kg ont été administrées sans effet toxique apparent. En cas de surdosage, il est recommandé de surveiller l'apparition d'effets indésirables et d'instaurer, si nécessaire, un traitement symptomatique approprié.

5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique: agents immunosuppresseurs sélectifs, code ATC: L04AA24.

L'abatacept est une protéine de fusion composée du domaine extracellulaire de l'antigène 4 cytotoxique humain associé au lymphocyte T (CTLA-4) lié à une partie Fc modifiée d'immunoglobuline humaine G1 (IgG1). L'abatacept est produit par la technologie de l'ADN recombinant et est exprimé dans des cellules ovariennes de hamster chinois.

Mécanisme d'action

L'abatacept module sélectivement un signal clé de co-stimulation nécessaire à l'activation complète des lymphocytes T exprimant le CD28. L'activation complète des lymphocytes T nécessite deux signaux transmis par les cellules présentatrices de l'antigène: la reconnaissance d'un antigène spécifique par le récepteur du lymphocyte T, le TCR (1^{er} signal) et un second signal de co-stimulation. L'une des principales voies de co-stimulation passe par la liaison des molécules CD80 et CD86 à la surface des cellules présentatrices de l'antigène, au récepteur CD28 exprimé sur les lymphocytes T (2^{ème} signal). L'abatacept inhibe sélectivement cette voie de co-stimulation en se liant spécifiquement à CD80 et CD86. Les études indiquent que les réponses médiées par les lymphocytes T naïfs sont plus affectées par l'abatacept que celles des lymphocytes T mémoires.

Des études menées *in vitro* et sur des modèles animaux montrent que l'abatacept module la réponse humorale lymphocyte T dépendante ainsi que l'inflammation. *In vitro*, l'abatacept atténue l'activation des lymphocytes T humains mesurée par la diminution de la prolifération lymphocytaire et de la

production de cytokines. L'abatacept diminue la production antigène spécifique du TNF α , de l'interféron- γ et de l'interleukine-2 par les lymphocytes T.

Effets Pharmacodynamiques

Des réductions dose-dépendantes ont été observées sous abatacept dans les taux sériques du récepteur soluble de l'interleukine-2 (marqueur de l'activation des lymphocytes T), de l'interleukine-6 (produit par les macrophages synoviaux activés et les synoviocytes «fibroblast-like» dans la polyarthrite rhumatoïde), du facteur rhumatoïde (auto-anticorps produit par les plasmocytes), de la protéine C-réactive (marqueur de l'inflammation). Les taux sériques de la métalloprotéinase matricielle 3 (MMP3), à l'origine de la destruction du cartilage et du remodelage tissulaire, ont également diminué. Des baisses du TNF α sérique ont également été observées.

Efficacité clinique et profil de sécurité chez les adultes atteints de polyarthrite rhumatoïde

L'efficacité et le profil de sécurité de l'abatacept ont été évalués dans des essais cliniques randomisés, en double aveugle, contrôlés *versus* placebo, menés chez des patients adultes présentant une polyarthrite rhumatoïde active répondant aux critères de l'*American College of Rheumatology* (ACR). Dans les études I, II, III, V et VI, les patients devaient présenter à l'inclusion au moins 12 articulations douloureuses et 10 articulations gonflées. Il n'était pas exigé de nombre précis d'articulations douloureuses ou gonflées dans l'étude IV.

Dans les études I, II et V, l'efficacité et le profil de sécurité de l'abatacept ont été évalués *versus* placebo chez des patients présentant une réponse inadéquate au méthotrexate, en poursuivant le méthotrexate à dose stable. De plus, l'étude V a évalué le profil de sécurité et l'efficacité de l'abatacept et de l'infliximab *versus* placebo. Dans l'étude III, l'efficacité et le profil de sécurité de l'abatacept ont été évalués chez des patients présentant une réponse inadéquate à un inhibiteur du TNF; l'inhibiteur du TNF était arrêté avant la randomisation et les traitements de fond non biologiques étaient autorisés. L'étude IV a évalué principalement le profil de sécurité de l'abatacept chez des patients présentant une polyarthrite rhumatoïde active malgré un traitement de fond biologique ou non; les traitements de fond en cours à l'inclusion ont été poursuivis. Dans l'étude VI, l'efficacité et le profil de sécurité de l'abatacept ont été évalués chez des patients naïfs de méthotrexate, positifs au Facteur Rhumatoïde (FR) et/ou aux anti-peptides cycliques citrullinés (anti-CCP2), atteints de polyarthrite rhumatoïde précoce érosive (depuis 2 ans au plus) et randomisés afin de recevoir de l'abatacept avec du méthotrexate ou du méthotrexate avec un placebo. L'étude SC-II a évalué l'efficacité relative et le profil de sécurité de l'abatacept et de l'adalimumab, chacun administré par voie sous-cutanée, sans dose de charge IV et en association au MTX, chez des patients présentant une PR active modérée à sévère, ayant une réponse inadéquate à un traitement antérieur par MTX.

Les patients de l'étude I ont reçu de façon randomisée de l'abatacept à la dose de 2 ou 10 mg/kg ou du placebo pendant 12 mois. Les patients des études II, III, IV et VI ont reçu de façon randomisée une dose fixe d'environ 10 mg/kg d'abatacept ou du placebo pendant 12 (études II, IV et VI) ou 6 mois (étude III). La dose d'abatacept était de 500 mg pour les patients de moins de 60 kg, de 750 mg pour les patients de 60 à 100 kg et de 1000 mg pour les patients de plus de 100 kg. Les patients de l'étude V ont reçu de façon randomisée cette même dose fixe d'abatacept ou 3 mg/kg d'infliximab ou du placebo pendant 6 mois. Cette étude a été poursuivie pendant 6 mois supplémentaires avec les seuls groupes abatacept et infliximab.

Dans les études I, II, III, IV, V VI et SC-II, respectivement 339, 638, 389, 1 441, 431, 509 et 646 patients adultes ont été évalués.

Réponse clinique

Réponse ACR

Le tableau 3 donne le pourcentage de patients traités par abatacept ayant atteint des réponses ACR 20, 50 et 70 dans l'étude II (patients présentant une réponse inadéquate au méthotrexate), dans l'étude III (patients présentant une réponse inadéquate à un inhibiteur du TNF) et l'étude VI (patients naïfs de traitement par méthotrexate).

Chez des patients traités par abatacept dans les études II et III, une amélioration statistiquement significative de la réponse ACR 20 *versus* placebo a été observée après l'administration de la première dose (jour 15) et cette amélioration est restée significative pendant toute la durée des études. Dans l'étude VI, une amélioration statistiquement significative de la réponse ACR 20 chez les patients traités par abatacept plus méthotrexate comparativement aux patients traités par méthotrexate plus placebo a été observée au 29^{ème} jour et s'est maintenue pendant toute la durée de l'étude. Dans l'étude II, 43% des patients qui n'avaient pas atteint une réponse ACR 20 à 6 mois ont obtenu une réponse ACR 20 à 12 mois.

Table 3: Réponses cliniques lors des essais contrôlés

	Pourcentage de Patients					
	MTX-Naïfs		Réponse inadéquate aux MTX		Réponse inadéquate à un inhibiteur du TNF	
	Etude VI		Etude II		Etude III	
Taux de réponse	Abatacept ^a +MTX n = 256	Placebo +MTX n = 253	Abatacept ^a +MTX n = 424	Placebo +MTX n = 214	Abatacept ^a +DMARD ^b n = 256	Placebo + DMARD ^b n = 133
ACR 20						
à J15	24%	18%	23% [*]	14%	18% ^{**}	5%
à 3 mois	64% ^{††}	53%	62% ^{***}	37%	46% ^{***}	18%
à 6 mois	75% [†]	62%	68% ^{***}	40%	50% ^{***}	20%
à 12 mois	76% [‡]	62%	73% ^{***}	40%	NA ^d	NA ^d
ACR 50						
à 3 mois	40% [‡]	23%	32% ^{***}	8%	18% ^{**}	6%
à 6 mois	53% [‡]	38%	40% ^{***}	17%	20% ^{***}	4%
à 12 mois	57% [‡]	42%	48% ^{***}	18%	NA ^d	NA ^d
ACR 70						
à 3 mois	19% [†]	10%	13% ^{***}	3%	6% ^{††}	1%
à 6 mois	32% [†]	20%	20% ^{***}	7%	10% ^{**}	2%
à 12 mois	43% [‡]	27%	29% ^{***}	6%	NA ^d	NA ^d
Réponse clinique majeure^c	27% [‡]	12%	14% ^{***}	2%	NA ^d	NA ^d
Rémission DAS28-CRP^e						
à 6 mois	28% [‡]	15%	NA	NA	NA	NA
à 12 mois	41% [‡]	23%	NA	NA	NA	NA

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

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

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

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

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

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

^a Dose fixe d'environ 10 mg/kg (voir rubrique 4.2).

^b Les traitements de fond associés incluaient un ou plusieurs des médicaments suivants: méthotrexate, chloroquine/hydroxychloroquine, sulfasalazine, leflunomide, azathioprine, sels d'or et anakinra.

^c Une réponse clinique majeure est définie comme le maintien d'une réponse ACR 70 sur une période continue de 6 mois.

^d Après 6 mois, il était proposé aux patients de poursuivre l'essai clinique en ouvert.

^e La rémission DAS28-CRP est définie par un score DAS28-CRP < 2,6.

Dans la phase d'extension en ouvert des études I, II, III et VI, les réponses ACR 20, 50 et 70 ont été durables et se sont maintenues sur des périodes de 7 ans, 5 ans, 5 ans et 2 ans, respectivement, chez les

patients traités par abatacept. Dans l'étude I, les réponses ACR ont été évaluées à 7 ans chez 43 patients avec 72% de réponses ACR 20, 58% de réponses ACR 50 et 44% de réponses ACR 70. Dans l'étude II, les réponses ACR ont été évaluées à 5 ans chez 270 patients avec 84% de réponses ACR 20, 61% de réponses ACR 50 et 40% de réponses ACR 70. Dans l'étude III, les réponses ACR ont été évaluées à 5 ans chez 91 patients avec 74% de réponses ACR 20, 51% de réponses ACR 50 et 23% de réponses ACR 70. Dans l'étude VI, les réponses ACR ont été évaluées à 2 ans chez 232 patients avec 85% de réponses ACR 20, 74% de réponses ACR 50 et 54% de réponses ACR 70.

Dans d'autres mesures de l'activité de la polyarthrite rhumatoïde, non incluses dans la réponse ACR, telle que la raideur matinale, l'abatacept a permis des améliorations plus importantes que le placebo.

Réponse DAS28

L'activité de la maladie a également été évaluée en utilisant le *Disease Activity Score 28*. Une amélioration significative du DAS a été observée dans les études II, III, V et VI comparativement au placebo ou au comparateur.

Dans l'étude VI, qui n'incluait que des adultes, une proportion significativement plus élevée de patients dans le groupe abatacept plus méthotrexate (41%) a atteint une rémission DAS28-CRP (score < 2,6) comparativement au groupe méthotrexate plus placebo (23%) à 1 an. La réponse à 1 an dans le groupe abatacept s'est maintenue pendant la deuxième année.

Dans la sous-étude de l'étude VI, les patients ayant atteint une rémission à 2 ans (DAS 28 VS < 2,6), étaient éligibles pour entrer dans une sous-étude, après au moins 1 an de traitement par l'abatacept dans l'étude VI. Dans cette sous-étude, 108 patients ont été randomisés en double aveugle (randomisation 1:1) pour recevoir de l'abatacept à des doses proches de 10 mg/kg (ABA 10) ou 5 mg/kg (ABA 5). Après 1 an de traitement, le maintien de la rémission était évalué par la récurrence de la maladie. Le délai observé de récurrence de la maladie et la proportion observée de patients avec une récurrence de la maladie étaient similaires entre les deux groupes.

Étude V: abatacept ou infliximab versus placebo

Un essai randomisé, en double aveugle, a été conduit afin d'évaluer le profil de sécurité et l'efficacité de l'abatacept ou de l'infliximab *versus* placebo chez des patients présentant une réponse inadéquate au méthotrexate (étude V). Le critère principal était la variation moyenne à 6 mois du DAS28 chez les patients traités par abatacept comparativement aux patients traités par placebo, complété d'une évaluation en double aveugle à 12 mois du profil de sécurité et de l'efficacité de l'abatacept et de l'infliximab. A 6 mois, l'amélioration du DAS28 a été plus importante sous abatacept et infliximab que sous placebo ($p < 0,001$) dans la partie de l'essai contrôlée *versus* placebo. Les résultats étaient similaires entre les groupes abatacept et infliximab. Les réponses ACR observées dans l'étude V sont cohérentes avec celles du DAS28. A 12 mois, sous abatacept, une amélioration supplémentaire a été observée. A 6 mois la fréquence des infections était de 48,1% (75), 52,1% (86) et 51,8% (57) et celle des infections graves était de 1,3% (2), 4,2% (7) et 2,7% (3) dans les groupes abatacept, infliximab et placebo, respectivement. A 12 mois, la fréquence des infections était de 59,6% (93), 68,5% (113) et la fréquence des infections graves était de 1,9% (3) et 8,5% (14) dans les groupes abatacept et infliximab, respectivement. La période en ouvert de l'étude a permis d'évaluer la capacité de l'abatacept à maintenir une efficacité chez les sujets initialement randomisés sous abatacept et l'efficacité chez les sujets passés sous abatacept après traitement par infliximab. La réduction à J 365 par rapport à J0 de la moyenne du score DAS28 (- 3,06) s'est maintenue jusqu'à J 729 (- 3,34) chez les patients qui ont continué avec l'abatacept. Chez les patients qui avaient initialement reçu de l'infliximab puis étaient passés sous abatacept, la réduction moyenne du score DAS28 par rapport à l'inclusion était de 3,29 à J 729 et de 2,48 à J 365.

Étude SC-II: abatacept versus adalimumab

Un essai randomisé de non infériorité, en simple aveugle (pour l'investigateur), a été conduit afin d'évaluer le profil de sécurité et l'efficacité de l'abatacept en administration sous-cutanée hebdomadaire sans dose de charge IV, *versus* l'adalimumab en administration sous-cutanée toutes les deux semaines, chacun en association au MTX, chez des patients présentant une réponse inadéquate au MTX (Étude SC-II). Le critère principal montrait une non-infériorité (marge prédéfinie de 12%) pour

la réponse ACR 20 après 12 mois de traitement, 64,8% (206/318) dans le groupe abatacept SC et 63,4% (208/328) dans le groupe adalimumab SC. La différence entre les traitements était de 1,8% [intervalle de confiance (IC) à 95%: -5,6, 9,2], avec des réponses comparables durant la période de 24 mois. Les valeurs respectives de l'ACR 20 à 24 mois étaient de 59,7% (190/318) dans le groupe abatacept SC, et de 60,1% (197/328) dans le groupe adalimumab SC. Les valeurs respectives pour l'ACR 50 et l'ACR 70 à 12 mois et à 24 mois étaient cohérentes et similaires pour l'abatacept et l'adalimumab. La variation moyenne ajustée (erreur standard; ES) du DAS28-CRP par rapport à la valeur initiale était de -2,35 (ES 0,08) [IC à 95%: -2,51, -2,19], et -2,33 (ES 0,08) [IC à 95%: -2,50, -2,17] à 24 mois dans le groupe abatacept et dans le groupe adalimumab, respectivement, avec des variations similaires au cours du temps. A 24 mois, 50,6% (127/251) [IC à 95%: 44,4, 56,8] des patients du groupe abatacept et 53,3% (130/244) [IC à 95%: 47,0, 59,5] des patients du groupe adalimumab ont atteint un DAS 28 < 2,6. L'amélioration par rapport à la valeur initiale, mesurée par le HAQ-DI au cours du temps et à 24 mois, était également similaire entre les groupes abatacept SC et adalimumab SC. L'évaluation du profil de sécurité et des atteintes structurales a été menée à un an et à deux ans. Concernant les événements indésirables, le profil de sécurité général était similaire entre les deux groupes au cours des 24 mois. Après 24 mois, des effets indésirables ont été rapportés chez 41,5% (132/318) et 50% (164/328) des patients traités par l'abatacept et par l'adalimumab. Des effets indésirables graves ont été rapportés chez 3,5% (11/318) et 6,1% (20/328) des patients de chaque groupe respectif. A 24 mois, 20,8% (66/318) des patients sous abatacept et 25,3% (83/328) des patients sous adalimumab avaient arrêté le traitement.

Dans l'étude SC-II, des infections graves ont été rapportées chez 3,8% (12/318) des patients traités par abatacept SC une fois par semaine, aucune n'ayant mené à l'arrêt du traitement, et chez 5,8% (19/328) des patients traités par adalimumab SC toutes les deux semaines, ayant mené à 9 arrêts de traitement au cours des 24 mois.

La fréquence des réactions locales au site d'injection était de 3,8% (12/318) et 9,1% (30/328) à 12 mois ($p=0,006$), et de 4,1% (13/318) et 10,4% (34/328) à 24 mois pour abatacept SC et adalimumab SC, respectivement. Au cours des 2 années de l'étude, des troubles auto-immuns de sévérité légère à modérée ont été rapportés chez 3,8% (12/318) et 1,5% (5/328) des patients traités par abatacept SC et adalimumab SC, respectivement (par exemple psoriasis, phénomène de Reynaud, érythème noueux).

Réponse radiologique

Les dommages structuraux articulaires ont été évalués radiologiquement sur une période de 2 ans dans les études II et VI. Les résultats ont été mesurés en utilisant le score total de Sharp modifié par Genant (STS) et ses composantes, les scores d'érosion et de pincement articulaire.

Dans l'étude II, la valeur médiane à l'inclusion du STS était de 31,7 chez les patients traités par abatacept et de 33,4 chez les patients traités par placebo. L'association d'abatacept et de méthotrexate a réduit le taux de progression des dommages structuraux comparativement à l'association du placebo et du méthotrexate après 12 mois de traitement (voir tableau 4). Le taux de progression des dommages structuraux au cours de la deuxième année était significativement plus faible qu'au cours de la première année chez les patients randomisés sous abatacept ($p < 0,0001$). Les sujets inclus dans l'extension à long terme après un an de traitement en double aveugle ont tous reçu un traitement par abatacept et un suivi de la progression radiographique a été mené jusqu'à la fin de la 5^{ème} année. Les données ont été analysées par une analyse «tel qu'observé» utilisant la variation moyenne du score total par rapport à la visite annuelle précédente. La variation moyenne était de 0,41 et 0,74 entre la 1^{ère} et la 2^{ème} année ($n=290, 130$), de 0,37 et 0,68 entre la 2^{ème} et la 3^{ème} année ($n=293, 130$), de 0,34 et 0,43 entre la 3^{ème} et la 4^{ème} année ($n=290, 128$) et la variation était de 0,26 et 0,29 ($n=233, 114$) entre la 4^{ème} et la 5^{ème} année pour les patients initialement randomisés sous abatacept plus MTX et placebo plus MTX, respectivement.

Tableau 4 **Changements radiographiques moyens sur 12 mois au cours de l'étude II**

Paramètre	Abatacept + MTX n = 391	Placebo + MTX n = 195	Valeur du p^a
Score de Sharp total	1,21	2,32	0,012
Score d'érosion	0,63	1,14	0,029
Score de pincement	0,58	1,18	0,009

^a analyses non paramétriques

Dans l'étude VI, la variation moyenne du STS à 12 mois était significativement plus faible chez les patients traités par abatacept plus méthotrexate comparativement à ceux traités par méthotrexate plus placebo. A 12 mois 61% (148/242) des patients traités par abatacept plus méthotrexate et 53% (128/242) des patients traités par méthotrexate plus placebo n'avaient pas de progression (STS ≤ 0). La progression des dommages structuraux était plus faible chez les patients ayant reçu un traitement en continu d'abatacept plus méthotrexate (pendant 24 mois) comparativement aux patients qui avaient initialement reçu du méthotrexate plus un placebo (pendant 12 mois) et qui étaient passés sous abatacept plus méthotrexate pour les 12 mois suivants. Parmi les patients entrés en période de 12 mois en ouvert, 59% (125/213) des patients ayant reçu un traitement continu par abatacept plus méthotrexate et 48% (92/192) des patients qui avaient initialement reçu du méthotrexate et qui étaient passés à l'association avec l'abatacept n'ont pas eu de progression.

Amélioration des capacités fonctionnelles

Dans les études II, III, IV, V et VI, l'amélioration des capacités fonctionnelles a été mesurée par le HAQ-DI (*Health Assessment Questionnaire Disability Index*, questionnaire d'évaluation de l'état de santé et indice du handicap) alors que le HAQ-DI modifié a été utilisé dans l'étude I. Les résultats des études II, III et VI sont présentés dans le tableau 5.

Table 5: Amélioration des capacités fonctionnelles au cours des essais cliniques contrôlés

	Naïf de Méthotrexate		Réponse inadéquate au Méthotrexate		Réponse inadéquate à un inhibiteur du TNF	
	Etude VI		Etude II		Etude III	
Score HAQ DI ^c	Abatacept ^a +MTX	Placebo +MTX	Abatacept ^a +MTX	Placebo +MTX	Abatacept ^a +traitements de fond ^b	Placebo +traitements de fond ^b
Score moyen à J0	1,7 (n=254)	1,7 (n=251)	1,69 (n=422)	1,69 (n=212)	1,83 (n=249)	1,82 (n=130)
Amélioration moyenne par rapport à J0						
à 6 mois	0,85 (n=250)	0,68 (n=249)	0,59*** (n=420)	0,40 (n=211)	0,45*** (n=249)	0,11 (n=130)
à 12 mois	0,96 (n=254)	0,76 (n=251)	0,66*** (n=422)	0,37 (n=212)	NA ^e	NA ^e
Pourcentage de patients avec une amélioration cliniquement significative ^d						
à 6 mois	72% [†]	63%	61%***	45%	47%***	23%
à 12 mois	72% [†]	62%	64%***	39%	NA ^e	NA ^e

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

† p < 0,05, abatacept plus MTX *versus* MTX plus placebo

^a dose fixe d'environ 10 mg/kg (voir rubrique 4.2).

^b Les traitements de fond associés ont inclus un ou plusieurs des médicaments suivants: méthotrexate, chloroquine/hydroxychloroquine, sulfasalazine, leflunomide, azathioprine, sels d'or et anakinra.

^c *Health Assessment Questionnaire* (HAQ); meilleur score = 0, plus mauvais score = 3; le HAQ inclut 20 questions réparties en 8 catégories: habillement et toilette/soins corporels, lever, manger, marche à pied, hygiène, atteindre, faculté d'agripper et activités.

^d Réduction du HAQ-DI ≥ 0,3 unités par rapport à J0.

^e Après 6 mois, il était proposé aux patients d'entrer en phase d'extension en ouvert.

Dans l'étude II, parmi les patients présentant une amélioration cliniquement significative à 12 mois, respectivement 88% et 85% des patients ont conservé cette réponse à 18 et 24 mois. Pendant les périodes en ouvert des études I, II, III et VI, l'amélioration des capacités fonctionnelles s'est maintenue sur des périodes de 7 ans, 5 ans, 5 ans et 2 ans, respectivement.

Résultats de qualité de vie

La qualité de vie a été évaluée par le questionnaire SF-36 à 6 et 12 mois dans les études I et II et à 6 mois dans l'étude III. Dans ces études, une amélioration cliniquement et statistiquement significative a été observée dans le groupe abatacept comparé au groupe placebo dans tous les 8 sous-domaines du SF-36 (4 domaines physiques: les capacités fonctionnelles, le rôle physique, la douleur corporelle, l'état général; et 4 domaines mentaux: vitalité, fonction sociale, rôle émotionnel, santé mentale), aussi bien que le Résumé des Composantes Physiques (RCP) et le Résumé des Composantes Mentales (RCM). Dans l'étude VI, une amélioration a été observée à 12 mois dans le groupe abatacept plus méthotrexate comparativement au groupe méthotrexate plus placebo à la fois pour le RCP et le RCM et s'est maintenue pendant deux ans.

Etude VII: Profil de sécurité de l'abatacept chez les patients avec ou sans fenêtre thérapeutique après traitement préalable par un inhibiteur du TNF

Une étude en ouvert d'abatacept en association à des DMARDs non-biologiques a été menée chez des patients avec une polyarthrite rhumatoïde active qui avaient eu une réponse inadéquate à des

traitements antérieurs (fenêtre thérapeutique d'au moins 2 mois; n=449) ou à des traitements actuels (pas de fenêtre thérapeutique; n=597) par un inhibiteur du TNF (étude VII). Le critère principal, la fréquence des effets indésirables, des effets indésirables graves et les arrêts de traitements dus à des effets indésirables au cours des 6 mois de traitement étaient similaires entre ceux ayant reçu un traitement par un inhibiteur du TNF avant l'inclusion et ceux recevant un tel traitement au moment de l'inclusion, tout comme la fréquence des infections graves.

Population pédiatrique dans l'arthrite juvénile idiopathique polyarticulaire

Des enfants et adolescents atteints d'AJI active modérée à sévère, âgés de 6 à 17 ans ayant eu une réponse insuffisante ou une intolérance à au moins un DMARD, pouvant inclure des produits biologiques, ont été inclus. Le profil de sécurité et l'efficacité de l'abatacept ont été évalués par une étude en trois parties. La Période A était une période d'induction de 4 mois en ouvert destinée à induire une réponse ACR Pedi 30. Les patients qui atteignaient au moins une réponse ACR Pedi 30 à la fin de la Période A étaient randomisés dans une phase de retrait du traitement en double aveugle (Période B) et recevaient soit de l'abatacept, soit du placebo pendant 6 mois ou jusqu'à une poussée d'AJI telle que définie dans l'étude. A moins qu'ils soient sortis d'essai pour des raisons d'intolérance, tous les patients qui ont terminé ou qui ont eu une poussée pendant la Période B ou qui étaient non-répondeurs pendant la Période A avaient la possibilité d'entrer dans la Période C d'extension en ouvert qui évaluait le profil de sécurité et l'efficacité à long terme.

Pendant la période A, tous les patients recevaient 10 mg/kg d'abatacept aux jours 1, 15, 29, 57 et 85 et étaient évalués au jour 113. Durant la Période A, 74% des patients prenaient du méthotrexate (dose moyenne au début de l'essai: 13,2 mg/m²/semaine) tandis que 26% recevaient de l'abatacept en monothérapie. Parmi les 190 patients entrés dans l'essai, 57 (30%) avaient précédemment reçu un traitement par inhibiteur du TNF.

Les répondeurs ACR Pedi 30 à la fin de la Période A étaient randomisés dans la Période B, phase de retrait en double-aveugle, pour recevoir soit de l'abatacept soit le placebo pendant 6 mois ou jusqu'à une poussée d'AJI.

Une poussée était définie par:

- Une aggravation de 30% ou plus d'au moins 3 des 6 composants du score ACR 30
- Une amélioration de 30% ou plus d'au maximum 1 des 6 composants du score ACR 30
- Une aggravation d'au moins 2 cm (sur 10 cm) sur l'échelle visuelle analogique si l'évaluation globale par les parents ou par le médecin était utilisée pour définir la poussée
- Une aggravation d'au moins 2 articulations si le nombre des articulations actives ou les articulations avec limitation de la mobilité étaient utilisés pour définir la poussée

Les patients entrant dans l'essai avaient en moyenne 12,4 ans avec une durée moyenne de la maladie de 4,4 ans. Ils avaient une pathologie active, avec, à l'inclusion, un nombre moyen d'articulations actives de 16 et un nombre moyen d'articulations avec perte de mobilité de 16; et des niveaux élevés de protéine C réactive (CRP) (moyenne: 3,2 mg/dl) et de VS (moyenne: 32 mm/h). Les sous-types d'AJI au moment de la déclaration de la maladie étaient: Oligoarticulaire (16%), Polyarticulaire (64%); 20% du total étaient facteur rhumatoïde positifs), et Systémique (20%).

Parmi les 190 patients inclus, 170 ont terminé la Période A, 65% (123/190) ont atteint une réponse ACR Pedi 30 et 122 ont été randomisés en Période B. Les réponses étaient similaires pour tous les sous-types d'AJI étudiés et pour les patients traités avec ou sans méthotrexate. Parmi les 133 patients (70%) sans traitement inhibiteur du TNF préalable, 101 (76%) ont au moins atteint une réponse ACR Pedi 30; parmi les 57 patients qui avaient reçu un traitement inhibiteur du TNF préalable, 22 (39%) ont au moins atteint une réponse ACR Pedi 30.

Pendant la Période B, le délai jusqu'à une poussée de la maladie pour les patients randomisés dans le bras placebo était significativement plus court que pour ceux randomisés dans le bras abatacept (critère principal, p=0,0002, log-rank test). Durant la Période B, un nombre significativement plus important de patients recevant le placebo ont eu une poussée (33/62; 53%) *versus* ceux maintenus sous abatacept (12/60; 20%; test du chi²; p<0,001). Le risque de survenue d'une poussée pour les patients

poursuivant abatacept était inférieur à un tiers de ce qu'il était pour les patients traités par placebo (estimation du risque relatif=0,31; IC à 95% 0,16, 0,59).

La plupart des patients randomisés dans la Période B sont entrés dans la Période C (58/60 ayant reçu de l'abatacept dans la Période B; 59/62 ayant reçu le placebo), comme l'ont fait 36 des 47 patients non répondeurs dans la Période A (n=153 patients au total).

Les taux de réponse à la fin de la Période A, à la fin de la Période B et après 5 ans d'exposition en Période C sont résumés dans le tableau 6:

Table 6: Proportion (%) de patients atteints d'AJI Polyarticulaire avec une réponse ACR ou une Maladie Inactive

	Fin de la Période A (Jour 113)	Fin de la Période B ^a (Jour 169)		Période C ^b (Jour 1765)		
	Abatacept	Abatacept	Placebo	Groupe abatacept en Période B	Groupe placebo en Période B	Non-répondeurs en Période 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
Maladie Inactive	Non évalué	31	10	52	33	31

^a Jour 169: Report de la dernière valeur observée (LOCF) pour les patients traités en Période C

^b Tel qu'observé

Les participants à la Période C au jour 1765 incluaient 33 des 58 patients ayant reçu de l'abatacept en Période B, 30 des 59 patients ayant reçu le placebo en Période B et 13 des 36 patients non-répondeurs en Période A. La durée moyenne de traitement par abatacept dans la Période C était de 1815 jours (fourchette de 57-2415 jours; environ 61 mois). Cent deux patients (67%) avaient reçu au moins 1080 jours (~ 36 mois) de traitement par abatacept en Période C. Tous les patients avaient reçu au préalable au moins 4 mois de traitement par abatacept en ouvert lors de la Période A.

L'Agence européenne des médicaments a accordé une dérogation à l'obligation de soumettre les résultats d'études réalisées avec ORENCIA dans tous les sous-groupes de la population pédiatrique de la naissance à moins de 18 ans d'âge dans la polyarthrite rhumatoïde (voir rubrique 4.2 pour les informations concernant l'usage pédiatrique).

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

Après une succession de perfusions intraveineuses (jours 1, 15, 30 et toutes les 4 semaines par la suite), la pharmacocinétique de l'abatacept chez les patients atteints de polyarthrite rhumatoïde a montré des augmentations proportionnelles à la dose des C_{max} et AUC pour des doses allant de 2 mg/kg à 10 mg/kg. A 10 mg/kg, la demi-vie terminale moyenne était de 13,1 jours, allant de 8 à 25 jours. Le volume de distribution moyen (V_{ss}) était de 0,07 l/kg, variant de 0,02 à 0,13 l/kg. La clairance systémique était d'environ 0,22 ml/h/kg. Les concentrations C_{min} moyennes à l'état d'équilibre était d'environ 25 µg/ml et les concentrations C_{max} moyennes étaient d'environ 290 µg/ml. Aucune accumulation systémique de l'abatacept n'a été observée après un traitement continu à des doses mensuelles de 10 mg/kg chez des patients atteints de polyarthrite rhumatoïde.

Des analyses pharmacocinétiques de population ont révélé que la clairance de l'abatacept a tendance à augmenter en fonction du poids corporel. L'âge et le sexe (redressés en fonction du poids corporel) n'ont pas affecté la clairance. Le méthotrexate, les AINS, les corticoïdes et les inhibiteurs du TNF ne

modifient pas la clairance d'abatacept. Aucune étude n'a été conduite pour examiner les effets de l'insuffisance rénale ou hépatique sur la pharmacocinétique d'abatacept.

Population pédiatrique

Les analyses pharmacocinétiques de population des concentrations sériques d'abatacept chez des patients atteints d'AJI âgés de 6 à 17 ans, suite à une administration de 10 mg/kg d'abatacept ont révélé que la clairance estimée d'abatacept, lorsqu'elle est normalisée sur le poids à l'inclusion, est plus élevée chez les patients atteints d'AJI (0,4 ml/h/kg pour un enfant pesant 40 kg) que chez les patients adultes atteints de polyarthrite rhumatoïde. Les valeurs estimées du volume de distribution et de la demi-vie d'élimination étaient respectivement de 0,12 l/kg et 11,4 jours pour un enfant pesant 40 kg. Ce qui résulte d'une clairance normalisée sur le poids corporel et d'un volume de distribution plus élevés chez les patients atteints d'AJI, c'est une exposition systémique d'abatacept estimée et observée plus basse que celle observée chez l'adulte, ainsi les C_{max} et C_{min} moyennes (fourchette) étaient respectivement de 204 (66 à 595) µg/ml et 10,6 (0,15 à 44,2) µg/ml chez les patients pesant moins de 40 kg, et 229 (58 à 700) µg/ml et 13,1 (0,34 à 44,6) µg/ml chez les patients pesant 40 kg ou plus.

5.3 Données de sécurité précliniques

Aucune mutagénicité ou clastogénicité n'a été observée dans une batterie d'études *in vitro* menées avec l'abatacept. Dans une étude de carcinogénicité chez la souris, des augmentations de l'incidence des lymphomes et des tumeurs des glandes mammaires (chez les femelles) ont été observées.

L'augmentation de l'incidence des lymphomes et des tumeurs mammaires observées chez des souris traitées avec l'abatacept peut avoir été associée à un contrôle moins important, respectivement du virus de la leucémie murine et du virus de la tumeur mammaire de la souris, due à une immunomodulation prolongée. Dans une étude de toxicité d'un an chez des singes cynomolgus, l'abatacept n'a été associé à aucune toxicité significative. Les effets pharmacologiques réversibles allaient de légères diminutions passagères des IgG sériques et minimales à une déplétion lymphoïde sévère des centres germinaux dans la rate et/ou dans les ganglions lymphatiques. Au cours de cette étude, aucun signe de lymphome ou de changement morphologique prénéoplasique n'a été observé malgré la présence du virus lymphocryptovirus, connu pour causer de telles lésions chez les singes immunodéprimés. L'extrapolation de ces résultats à l'utilisation clinique de l'abatacept n'a pas été étudiée.

Chez les rats, l'abatacept n'a provoqué aucun effet indésirable sur la fertilité masculine ou féminine. Des études sur le développement embryon-fœtal ont été menées avec l'abatacept chez les souris, les rats et les lapins à des doses 20 à 30 fois supérieures à la dose de 10 mg/kg administrée chez l'homme et aucun effet indésirable n'a été observé sur la descendance. Chez les rats et les lapins, l'exposition à l'abatacept, basée sur l'AUC, a été jusqu'à 29 fois supérieure à une exposition chez l'homme de 10 mg/kg. L'abatacept traverse la barrière placentaire chez les rats et les lapins. Dans une étude de développement pré-postnatal menée avec l'abatacept chez les rats, aucun effet indésirable n'a été observé chez les petits ayant reçu l'abatacept à des doses allant jusqu'à 45 mg/kg, correspondant à 3 fois une exposition de 10 mg/kg administrée chez l'homme basée sur l'AUC. À une dose de 200 mg/kg, correspondant à 11 fois une exposition humaine de 10 mg/kg basé sur l'AUC, des modifications limitées de la fonction immunitaire (la réponse humorale dépendante des lymphocytes T est multipliée par 9 chez les petits femelles et une inflammation de la thyroïde chez une petite femelle sur 10 petits mâles et 10 petits femelles étudiés à cette dose) ont été observées.

Etudes pré-cliniques pertinentes pour une utilisation dans la population pédiatrique

Des études menées chez des rats exposés à abatacept ont montré des anomalies du système immunitaire incluant une faible incidence des infections entraînant la mort (jeunes rats). De plus, une inflammation de la thyroïde et du pancréas était fréquemment observée chez les rats jeunes et adultes exposés à abatacept. Les rats jeunes semblaient plus sensibles à une inflammation lymphocytaire de la thyroïde. Des études menées chez la souris et le singe adulte n'ont pas révélé d'observations similaires. Il est probable qu'une prédisposition plus importante aux infections opportunistes observée chez les rats jeunes soit associée à une exposition à l'abatacept avant le développement d'une réponse mémoire. L'extrapolation de ces résultats aux humains de plus de 6 ans n'a pas été étudiée.

6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Maltose,
Phosphate monosodique monohydraté,
Chlorure de sodium.

6.2 Incompatibilités

En l'absence d'études de compatibilité, ce médicament ne doit pas être mélangé avec d'autres médicaments. ORENCIA ne doit pas être perfusé simultanément avec d'autres médicaments sur la même ligne intraveineuse.

ORENCIA NE DOIT PAS être utilisé avec des seringues siliconées (voir rubrique 6.6).

6.3 Durée de conservation

Flacon non ouvert: 3 ans

Après reconstitution: la stabilité chimique et physique dans les conditions d'utilisation a été démontrée pendant 24 heures entre 2°C et 8°C. D'un point de vue microbiologique, la solution reconstituée doit être diluée immédiatement.

Après dilution: quand la solution reconstituée est diluée immédiatement, la stabilité chimique et physique dans les conditions d'utilisation de la solution diluée pour perfusion a été démontrée pendant 24 heures entre 2°C et 8°C. D'un point de vue microbiologique, le produit doit être utilisé immédiatement.

6.4 Précautions particulières de conservation

A conserver au réfrigérateur (entre 2°C et 8°C).

A conserver dans l'emballage extérieur d'origine à l'abri de la lumière.

Pour les conditions de conservation du médicament après reconstitution et dilution, voir rubrique 6.3.

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

Poudre dans un flacon (15 ml, verre de Type I) avec un bouchon (en caoutchouc halobutyl) et une capsule (aluminium) de type flip-off avec une seringue sans silicone (polyéthylène).

Boîtes de 1 flacon et 1 seringue sans silicone, et emballages multiples contenant 2, ou 3 flacons et 2, ou 3 seringues sans silicone (2 ou 3 boîtes de 1).

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

6.6 Précautions particulières d'élimination et manipulation

La reconstitution et la dilution doivent être effectuées conformément aux règles de bonnes pratiques, particulièrement en ce qui concerne l'asepsie.

Reconstitution

1. Déterminer la dose et le nombre de flacons d'ORENCIA nécessaires (voir rubrique 4.2).

2. Dans des conditions aseptiques, reconstituez chaque flacon avec 10 ml d'eau pour préparations injectables en utilisant **la seringue jetable sans silicone fournie avec chaque flacon** (voir rubrique 6.2) et une aiguille 18-21 gauge.

- Retirer l'opercule du flacon et en essuyer le sommet à l'aide d'une lingette alcoolisée.

- Insérer l'aiguille de la seringue dans le flacon à travers le centre du bouchon en caoutchouc et diriger le flux d'eau pour préparations injectables contre la paroi de verre du flacon.
- Ne pas utiliser le flacon s'il n'y a pas de vide.
- Retirer la seringue et l'aiguille après que les 10 ml d'eau pour préparations injectables ont été injectés dans le flacon.
- Pour minimiser la formation de mousse dans les solutions d'ORENCIA, remuer doucement le flacon jusqu'à ce que le contenu soit complètement dissous. **Ne pas secouer.** Évitez l'agitation prolongée ou vigoureuse.
- Après une dissolution complète de la poudre, faites une prise d'air dans le flacon avec une aiguille pour dissiper la mousse éventuellement présente.
- Après la reconstitution, la solution doit être claire et incolore à jaune pâle. Ne pas utiliser si des particules opaques, un jaunissement ou des corps étrangers sont présents.

Dilution

3. Immédiatement après la reconstitution, la solution doit être diluée dans une solution injectable de chlorure de sodium à 9 mg/ml (0,9%) jusqu'à un volume total de 100 ml.

- Retirer de la poche ou de la bouteille pour perfusion de 100 ml un volume de solution de chlorure de sodium à 9 mg/ml (0,9%) équivalent au volume total de solution d'ORENCIA reconstituée.

- Transférer lentement la solution d'ORENCIA reconstituée de chaque flacon dans la poche ou bouteille pour perfusion en utilisant, pour chaque flacon, la même **seringue jetable sans silicone fournie utilisée pour la reconstitution.**

- Mélanger doucement. La concentration finale d'abatacept dans la poche ou la bouteille dépendra de la quantité de principe actif ajouté mais ne dépassera pas 10 mg/ml.

- Toute fraction inutilisée dans les flacons doit être immédiatement éliminée conformément à la réglementation en vigueur.

4. Quand la reconstitution et la dilution sont effectuées dans des conditions aseptiques, la solution pour perfusion d'ORENCIA peut être utilisée immédiatement ou dans les 24 heures si elle est conservée au réfrigérateur entre 2°C et 8°C. Avant l'administration, la solution d'ORENCIA doit être inspectée visuellement pour détecter la présence de particules étrangères ou un jaunissement. Jeter la solution si des particules étrangères ou un jaunissement sont observés. La perfusion d'ORENCIA parfaitement diluée doit être administrée en totalité sur une période de 30 minutes, en utilisant un set de perfusion et un filtre stérile, apyrogène, à faible liaison aux protéines (diamètre des pores de 0,2 µm à 1,2 µm).

- Ne pas conserver de solution inutilisée en vue d'une réutilisation.

Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

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

8. NUMEROS D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

EU/1/07/389/001-003

9. DATE DE PREMIERE AUTORISATION/DE RENOUELEMENT DE L'AUTORISATION

Date de première autorisation : 21 mai 2007

Date de dernier renouvellement : 21 mai 2012

10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne des médicaments : <http://www.ema.europa.eu>.

ANNEXE II

- A. FABRICANT DE LA SUBSTANCE ACTIVE D'ORIGINE BIOLOGIQUE ET FABRICANT RESPONSABLE DE LA LIBERATION DES LOTS**
- B. CONDITIONS OU RESTRICTIONS DE DELIVRANCE ET D'UTILISATION**
- C. AUTRES CONDITIONS ET OBLIGATIONS DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE**
- D. CONDITIONS OU RESTRICTIONS EN VUE D'UNE UTILISATION SÛRE ET EFFICACE DU MÉDICAMENT**

A. FABRICANT DE LA SUBSTANCE ACTIVE D'ORIGINE BIOLOGIQUE ET FABRICANT RESPONSABLE DE LA LIBERATION DES LOTS

Nom et adresse du fabricant de la substance d'origine biologique

Lonza Biologics Inc.
101 International Drive
Portsmouth, NH 03801-2815
Etats Unis d'Amérique

Bristol-Myers Squibb Co.
38 Jackson Road
Devens, MA 01434
Etats Unis d'Amérique

Nom et adresse du fabricant responsable de la libération des lots

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

B. CONDITIONS OU RESTRICTIONS DE DELIVRANCE ET D'UTILISATION

Médicament soumis à prescription médicale restreinte (voir Annexe I: Résumé des Caractéristiques du Produit, rubrique 4.2).

C. AUTRES CONDITIONS ET OBLIGATIONS DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

• **Rapports périodiques actualisés de sécurité (PSUR)**

Le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché soumettra des rapports périodiques actualisés de sécurité pour ce produit conformément aux exigences définies dans la liste des dates de référence pour l'Union (liste EURD) prévue à l'article 107 quater, paragraphe 7, de la directive 2001/83/CE et publiée sur le portail web européen des médicaments.

D. CONDITIONS OU RESTRICTIONS EN VUE D'UNE UTILISATION SÛRE ET EFFICACE DU MÉDICAMENT

• **Plan de Gestion des Risques (PGR)**

Le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché réalisera les activités et interventions requises décrites dans le PGR adopté et présenté dans le Module 1.8.2 de l'autorisation de mise sur le marché, ainsi que toutes actualisations ultérieures adoptées du PGR.

Un PGR actualisé doit être soumis :

- à la demande de l'Agence européenne des médicaments;
- dès lors que le système de gestion des risques est modifié, notamment en cas de réception de nouvelles informations pouvant entraîner un changement significatif du profil bénéfice/risque, ou lorsqu'une étape importante (pharmacovigilance ou minimisation du risque) est franchie.

Lorsque les dates de soumission d'un PSUR coïncident avec l'actualisation d'un PGR, les deux documents doivent être soumis en même temps.

Un PGR actualisé sera soumis en parallèle des soumissions du rapport périodique actualisé de sécurité (PSUR).

- **Mesures additionnelles de minimisation du risque**

Le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché doit fournir une carte de surveillance du patient, dont le texte est inclus dans l'Annexe III, dans chaque conditionnement.

ANNEXE III
ETIQUETAGE ET NOTICE

A. ETIQUETAGE

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTERIEUR

EMBALLAGE EXTERIEUR POUR DES BOITES DE 1, 2 ET 3 FLACONS (COMPRENANT LA BLUE BOX)

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

ORENCIA 250 mg, poudre pour solution à diluer pour perfusion
Abatacept

2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)

Chaque flacon contient 250 mg d'abatacept.

3. LISTE DES EXCIPIENTS

Excipients: maltose, phosphate monosodique monohydraté et chlorure de sodium

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

Poudre pour solution à diluer pour perfusion

1 flacon
1 seringue sans silicone

Emballage multiple : 2 flacons et 2 seringues sans silicone (2 boîtes de 1)

Emballage multiple : 3 flacons et 3 seringues sans silicone (3 boîtes de 1)

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Voie intraveineuse après reconstitution et dilution.
Lire la notice avant reconstitution et utilisation.
Pour usage unique seulement.
Pour la reconstitution, utiliser la seringue jetable sans silicone fournie dans le conditionnement.

6. MISE EN GARDE SPECIALE INDIQUANT QUE LE MEDICAMENT DOIT ETRE CONSERVE HORS DE LA VUE ET DE LA PORTEE DES ENFANTS

Tenir hors de la vue et de la portée des enfants.

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPECIALE(S), SI NECESSAIRE

8. DATE DE PEREMPTION

EXP

Lire la notice pour la durée de conservation du produit reconstitué.

9. PRECAUTIONS PARTICULIERES DE CONSERVATION

A conserver au réfrigérateur.

A conserver dans l'emballage extérieur d'origine à l'abri de la lumière.

10. PRECAUTIONS PARTICULIERES D'ELIMINATION DES MEDICAMENTS NON UTILISES OU DES DECHETS PROVENANT DE CES MEDICAMENTS S'IL Y A LIEU

Eliminer toute solution non-utilisée.

11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

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

12. NUMERO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

EU/1/07/389/001 1 flacon et 1 seringue sans silicone

EU/1/07/389/002 2 flacons et 2 seringues sans silicone (2 boîtes de 1)

EU/1/07/389/003 3 flacons et 3 seringues sans silicone (3 boîtes de 1)

13. NUMERO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE

Médicament soumis à prescription médicale.

15. INDICATIONS D'UTILISATION

16. INFORMATIONS EN BRAILLE

Justification de ne pas inclure l'information en Braille acceptée.

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTERIEUR

**EMBALLAGE EXTERIEUR POUR 1 FLACON EN TANT QUE BOITE INTERMEDIAIRE,
ELEMENT D'UN EMBALLAGE MULTIPLE (SANS BLUE BOX)**

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

ORENCIA 250 mg, poudre pour solution à diluer pour perfusion
Abatacept

2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)

Chaque flacon contient 250 mg d'abatacept.

3. LISTE DES EXCIPIENTS

Excipients: maltose, phosphate monosodique monohydraté et chlorure de sodium

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

Poudre pour solution à diluer pour perfusion

1 flacon
1 seringue sans silicone

Elément d'un emballage multiple, ne peut être vendu séparément.

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Voie intraveineuse après reconstitution et dilution.
Lire la notice avant reconstitution et utilisation.
Pour usage unique seulement.
Pour la reconstitution, utiliser la seringue jetable sans silicone fournie dans le conditionnement.

**6. MISE EN GARDE SPECIALE INDIQUANT QUE LE MEDICAMENT DOIT ETRE
CONSERVE HORS DE LA VUE ET DE LA PORTEE DES ENFANTS**

Tenir hors de la vue et de la portée des enfants.

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPECIALE(S), SI NECESSAIRE

8. DATE DE PEREMPTION

EXP

Lire la notice pour la durée de conservation du produit reconstitué.

9. PRECAUTIONS PARTICULIERES DE CONSERVATION

A conserver au réfrigérateur.

A conserver dans l'emballage extérieur d'origine à l'abri de la lumière.

10. PRECAUTIONS PARTICULIERES D'ELIMINATION DES MEDICAMENTS NON UTILISES OU DES DECHETS PROVENANT DE CES MEDICAMENTS S'IL Y A LIEU

Eliminer toute solution non-utilisée.

11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

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

12. NUMERO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

EU/1/07/389/002 2 flacons et 2 seringues sans silicone (2 boîtes de 1)

EU/1/07/389/003 3 flacons et 3 seringues sans silicone (3 boîtes de 1)

13. NUMERO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE

Médicament soumis à prescription médicale.

15. INDICATIONS D'UTILISATION

16. INFORMATIONS EN BRAILLE

Justification de ne pas inclure l'information en Braille acceptée.

**MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PETITS CONDITIONNEMENTS
PRIMAIRES**

ETIQUETTE FLACON

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT ET VOIE D'ADMINISTRATION

ORENCIA 250 mg, poudre pour solution à diluer pour perfusion
Abatacept
Voie intraveineuse

2. MODE D'ADMINISTRATION

3. DATE DE PEREMPTION

EXP

4. NUMERO DE LOT

Lot

5. CONTENU EN POIDS, VOLUME OU UNITE

6. AUTRES

Pour la reconstitution, utiliser la seringue jetable sans silicone fournie dans le conditionnement.

Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG

CARTE DE SURVEILLANCE DU PATIENT

<p style="text-align: center;"><u>Carte de surveillance du patient</u> <u>ORENCIA</u></p> <p>Cette carte de surveillance contient des informations importantes de sécurité d'emploi que vous devez connaître avant votre mise sous traitement par ORENCIA et pendant votre traitement.</p> <ul style="list-style-type: none">• Montrez cette carte à tous les médecins qui vous suivent. <p>Infections</p> <p>ORENCIA augmente le risque d'infections.</p> <ul style="list-style-type: none">- Vous ne devez pas être traité par ORENCIA si vous présentez une infection sévère.- Vous devez être dépisté pour certaines infections avant la mise en route du traitement par ORENCIA. <p>Tuberculose: Vous devez effectuer un test de dépistage de la tuberculose avant l'initiation du traitement par ORENCIA. Il est très important de prévenir votre médecin si vous avez déjà présenté une tuberculose ou si vous avez été en contact avec une personne ayant présenté une tuberculose.</p> <p>Hépatite: les traitements anti-rhumatismaux ont été associés à des cas de réactivation de l'hépatite B. Vous devez effectuer un test de dépistage des hépatites virales, conformément aux recommandations en vigueur.</p>	<p>Infections</p> <ul style="list-style-type: none">- Si vous présentez des symptômes évoquant une infection tels que fièvre, toux persistante, perte de poids ou apathie, contactez immédiatement un médecin. <p>Réactions allergiques</p> <p>Des réactions allergiques peuvent survenir après l'administration d'ORENCIA. Si vous présentez des symptômes tels qu'une oppression de la poitrine, un sifflement respiratoire, des sensations vertigineuses importantes ou des étourdissements, contactez immédiatement un médecin.</p> <p>Dates de traitement par ORENCIA:</p> <p>1^{ère} perfusion: _____ _____</p> <p>Perfusion la plus récente: _____ _____</p> <ul style="list-style-type: none">• Reportez-vous à la notice d'ORENCIA pour de plus amples informations.• Assurez-vous d'avoir la liste de l'ensemble des autres traitements que vous prenez, lors de chaque visite auprès d'un médecin. <p>Nom du patient: _____</p> <p>Nom du médecin: _____</p> <p>Téléphone du médecin: _____</p> <p>Conservez cette carte sur vous 3 mois après la dernière perfusion d'ORENCIA car les effets indésirables peuvent survenir longtemps après la dernière administration.</p>
--	--

Carte de surveillance du patient
ORENCIA SC

Cette carte de surveillance contient des informations importantes de sécurité d'emploi que vous devez connaître avant votre mise sous traitement par ORENCIA et pendant votre traitement.

- Montrez cette carte à tous les médecins qui vous suivent.

Infections

ORENCIA augmente le risque d'infections.

- Vous ne devez pas être traité par ORENCIA si vous présentez une infection sévère.
- Vous devez être dépisté pour certaines infections avant la mise en route du traitement par ORENCIA.

Tuberculose: Vous devez effectuer un test de dépistage de la tuberculose avant l'initiation du traitement par ORENCIA. Il est très important de prévenir votre médecin si vous avez déjà présenté une tuberculose ou si vous avez été en contact avec une personne ayant présenté une tuberculose.

Hépatite: les traitements anti-rhumatismaux ont été associés à des cas de réactivation de l'hépatite B. Vous devez effectuer un test de dépistage des hépatites virales, conformément aux recommandations en vigueur.

Infections

- Si vous présentez des symptômes évoquant une infection tels que fièvre, toux persistante, perte de poids ou apathie, contactez immédiatement un médecin.

Réactions allergiques

Des réactions allergiques peuvent survenir après l'administration d'ORENCIA. Si vous présentez des symptômes tels qu'une oppression de la poitrine, un sifflement respiratoire, des sensations vertigineuses importantes ou des étourdissements, contactez immédiatement un médecin.

Début du traitement par ORENCIA:

- Reportez-vous à la notice d'ORENCIA pour de plus amples informations.
- Assurez-vous d'avoir la liste de l'ensemble des autres traitements que vous prenez, lors de chaque visite auprès d'un médecin.

Nom du patient: _____

Nom du médecin: _____

Téléphone du médecin: _____

Conservez cette carte sur vous 3 mois après la dernière administration d'ORENCIA car les effets indésirables peuvent survenir longtemps après la dernière administration.

B. NOTICE

Notice : information du patient
ORENCIA 250 mg, poudre pour solution à diluer pour perfusion
Abatacept

Veillez lire attentivement cette notice avant de prendre ce médicament car elle contient des informations importantes pour vous.

- Gardez cette notice, vous pourriez avoir besoin de la relire.
- Si vous avez d'autres questions, interrogez votre médecin, votre pharmacien ou votre infirmier/ère.
- Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin, votre pharmacien ou votre infirmier/ère. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Voir rubrique 4.

Que contient cette notice

1. Qu'est-ce qu'ORENCIA et dans quel cas est-il utilisé
2. Quelles sont les informations à connaître avant de prendre ORENCIA
3. Comment utiliser ORENCIA
4. Quels sont les effets indésirables éventuels
5. Comment conserver ORENCIA
6. Contenu de l'emballage et autres informations

1. Qu'est-ce qu'ORENCIA et dans quel cas est-il utilisé

ORENCIA contient une substance active, l'abatacept, une protéine produite par culture cellulaire. ORENCIA atténue l'attaque menée par le système immunitaire contre certains tissus de l'organisme en agissant sur des cellules immunitaires (les lymphocytes T) qui contribuent au développement de la polyarthrite rhumatoïde. ORENCIA module sélectivement l'activation des lymphocytes T impliqués dans la réponse inflammatoire du système immunitaire.

ORENCIA est utilisé pour traiter la polyarthrite rhumatoïde chez l'adulte. La polyarthrite rhumatoïde est une maladie systémique, chronique, progressive qui, en l'absence de traitement, peut avoir des conséquences graves, telles que des destructions articulaires, une incapacité fonctionnelle et une altération de la vie quotidienne. Chez les personnes atteintes de polyarthrite rhumatoïde, leur système immunitaire attaque des tissus de l'organisme, entraînant des douleurs et un gonflement des articulations. Ceci peut entraîner des destructions articulaires. La polyarthrite rhumatoïde (PR) affecte chacun différemment. Chez la plupart des personnes, les symptômes articulaires se développent progressivement durant plusieurs années. Cependant, chez certains, la PR peut progresser rapidement, alors que d'autres personnes peuvent être atteintes durant une période limitée puis entrer en période de rémission. La PR est généralement une maladie chronique (à long terme) et progressive. Cela signifie que la PR peut continuer à endommager vos articulations, même si vous êtes sous traitement, que vous ayez encore ou non des symptômes. En trouvant un traitement adapté, le processus de la maladie pourra être ralenti, ce qui pourra vous aider à réduire la destruction articulaire à long terme, ainsi que la douleur et la fatigue, et à améliorer votre qualité de vie globale.

ORENCIA est utilisé pour traiter la polyarthrite rhumatoïde active modérée à sévère quand vous ne répondez pas suffisamment au traitement par d'autres traitements de fond ou par une autre classe de médicaments, les inhibiteurs du facteur de nécrose tumorale (TNF). Il est utilisé en association avec un autre médicament appelé méthotrexate.

Arthrite Juvénile Idiopathique Polyarticulaire

L'arthrite juvénile idiopathique polyarticulaire est une maladie chronique inflammatoire touchant une ou plusieurs articulations chez les enfants et les adolescents.

ORENCIA est utilisé chez les enfants et les adolescents âgés de 6 à 17 ans après une autre classe de médicaments, les anti-TNF. Si vous ne répondez pas suffisamment à ces médicaments, vous recevrez

ORENCIA en association au méthotrexate pour traiter votre arthrite juvénile idiopathique polyarticulaire.

ORENCIA est utilisé afin de:

- ralentir la progression des destructions articulaires
- améliorer vos capacités fonctionnelles
- améliorer les signes et les symptômes de l'arthrite juvénile idiopathique polyarticulaire

2. Quelles sont les informations à connaître avant de prendre ORENCIA

Ne prenez jamais ORENCIA

- **si vous êtes allergique** à l'abatacept ou à l'un des autres composants contenus dans ce médicament (mentionnés dans la rubrique 6).
- **si vous avez une infection sévère ou incontrôlée**, ne démarrez pas le traitement par ORENCIA. Une infection pourrait favoriser la survenue d'effets indésirables graves dus à ORENCIA.

Avertissements et précautions

Adressez-vous à votre médecin, pharmacien ou infirmier/ère.

- **si vous avez des réactions allergiques** telles qu'une oppression de la poitrine, une respiration sifflante, des sensations vertigineuses ou des étourdissements importants, un gonflement ou une éruption cutanée, **veuillez en informer immédiatement votre médecin.**
- **si vous avez une infection, quelle qu'elle soit**, y compris une infection chronique ou localisée, si vous êtes souvent sujet à des infections ou si vous avez des symptômes d'infection (par exemple: fièvre, malaise, problèmes dentaires), il est important d'en informer votre médecin. ORENCIA peut diminuer la capacité de votre organisme à lutter contre les infections et le traitement peut vous rendre plus sensible aux infections ou aggraver une infection existante.
- **si vous avez eu la tuberculose** ou présentez des symptômes de tuberculose (toux persistante, perte de poids, apathie, fièvre modérée) **informez votre médecin.** Avant de prendre ORENCIA, votre médecin vous examinera ou vous fera passer un test cutané de dépistage de la tuberculose.
- **si vous avez une hépatite virale**, informez votre médecin. Avant de prendre ORENCIA, votre médecin pourra vous examiner pour cette hépatite.
- **si vous avez un cancer**, votre médecin décidera si vous pouvez tout de même prendre ORENCIA.
- **si vous avez été récemment vacciné** ou envisagez de vous faire vacciner, **informez votre médecin.** Certains vaccins ne doivent pas être administrés lorsque vous êtes traité par ORENCIA. **Consultez votre médecin avant toute vaccination, quelle qu'elle soit.** Il est recommandé, pour les patients atteints d'arthrite juvénile idiopathique, que toutes les vaccinations soient à jour conformément aux recommandations vaccinales en vigueur, avant l'instauration du traitement par ORENCIA.
- **si vous utilisez un lecteur de glycémie.** ORENCIA contient du maltose, un sucre qui peut donner des valeurs de glycémie faussement élevées avec certains lecteurs. Votre médecin pourra vous recommander une méthode différente pour surveiller votre glycémie.

Votre médecin peut également effectuer des tests afin d'examiner vos constantes hématologiques.

ORENCIA chez les personnes âgées

Les personnes de plus de 65 ans peuvent utiliser ORENCIA sans modification de dose.

Enfants et adolescents

ORENCIA n'a pas été étudié chez les patients âgés de moins de 6 ans; par conséquent, ORENCIA n'est pas recommandé chez ces patients.

Autres médicaments et ORENCIA

Informez votre médecin si vous prenez, avez récemment pris, ou pourriez prendre tout autre médicament.

ORENCIA ne doit pas être utilisé avec des médicaments biologiques indiqués dans la polyarthrite rhumatoïde, y compris les inhibiteurs du TNF tels que l’adalimumab, l’etanercept et l’infliximab; il n'existe pas d'éléments de preuve suffisants pour recommander son administration avec l’anakinra et le rituximab.

L'administration d'ORENCIA est possible avec d’autres médicaments fréquemment utilisés pour traiter la polyarthrite rhumatoïde, tels que les corticoïdes ou les antalgiques, incluant les anti-inflammatoires non-stéroïdiens comme l’ibuprofène ou le diclofénac.

Demandez conseil à votre médecin ou à votre pharmacien avant de prendre tout autre médicament lors de votre traitement par ORENCIA.

Grossesse et allaitement

Les effets d'ORENCIA sur la grossesse ne sont pas connus. Par conséquent, n'utilisez pas ORENCIA si vous êtes enceinte, à moins que votre médecin ne vous le recommande expressément.

- si vous êtes une femme susceptible d'être enceinte, vous devez utiliser une méthode de contraception efficace pendant toute la durée du traitement par ORENCIA et pendant les 14 semaines qui suivent la dernière administration. Votre médecin vous indiquera les méthodes adaptées.
- informez votre médecin si vous êtes enceinte pendant votre traitement par ORENCIA.

On ne sait pas si ORENCIA passe dans le lait maternel. **Vous devez arrêter d'allaiter** si vous êtes traitée par ORENCIA et ce jusqu'à 14 semaines après la dernière administration.

Conduite de véhicules et utilisation de machines

L'utilisation d'ORENCIA ne devrait pas affecter l'aptitude à conduire des véhicules ou à utiliser des machines. Cependant, si vous vous sentez fatigué ou indisposé après avoir reçu ORENCIA, vous ne devez pas conduire ou utiliser de machines.

ORENCIA contient du sodium

Ce médicament contient 1,5 mmol (soit 34,5 mg) de sodium pour une dose maximale de 4 flacons (0,375 mmol soit 8,625 mg de sodium par flacon). Ceci est à prendre en considération par les patients soumis à un régime pauvre en sel.

3. Comment utiliser ORENCIA

ORENCIA vous sera administré sous la surveillance d'un médecin expérimenté.

Dose recommandée chez l'adulte

La dose recommandée d'abatacept chez les adultes atteints de polyarthrite rhumatoïde dépend du poids:

Votre poids	Dose	Nombre de flacons
Moins de 60 kg	500 mg	2
60 kg - 100 kg	750 mg	3
Plus de 100 kg	1 000 mg	4

Utilisation chez les enfants et les adolescents

Chez les enfants et adolescents âgés de 6 à 17 ans atteints d'arthrite juvénile idiopathique polyarticulaire qui pèsent moins de 75 kg, la dose recommandée d'abatacept est de 10 mg/kg. Les enfants pesant 75 kg ou plus doivent recevoir une dose d'ORENCIA correspondant à celle de l'adulte.

Comment ORENCIA vous est administré

ORENCIA vous sera administré par voie intraveineuse, le plus souvent au niveau du bras, pendant 30 minutes. Ce type d'administration s'appelle une perfusion. Le personnel soignant vous surveillera pendant la perfusion d'ORENCIA.

ORENCIA se présente sous forme de poudre pour solution pour perfusion. Avant de vous être administrée, cette poudre est d'abord dissoute dans de l'eau pour préparations injectables; puis, la solution qui en résulte est diluée avec une solution injectable de chlorure de sodium à 9 mg/ml (0,9%).

La fréquence d'administration d'ORENCIA

L'administration d'ORENCIA sera répétée 2 semaines et 4 semaines après la première perfusion. Par la suite, l'administration se fera toutes les 4 semaines. Votre médecin déterminera la durée du traitement et vous indiquera les médicaments que vous pourrez poursuivre conjointement au traitement par ORENCIA.

Si vous avez pris plus d'ORENCIA que vous n'auriez dû

Si cette situation se produit, votre médecin surveillera l'apparition de tout signe ou symptôme d'effet indésirable et instaurera, si nécessaire, un traitement.

Si vous oubliez de prendre ORENCIA

Si vous manquez une perfusion prévue, demandez à votre médecin de planifier la prochaine administration.

Si vous arrêtez d'utiliser ORENCIA

La décision d'arrêter le traitement par ORENCIA doit être discutée avec votre médecin.

Si vous avez d'autres questions sur l'utilisation de ce médicament, demandez plus d'informations à votre médecin ou à votre pharmacien.

4. Effets indésirables éventuels

Comme tous les médicaments, ce médicament peut provoquer des effets indésirables, mais ils ne surviennent pas systématiquement chez tout le monde. Les effets indésirables les plus fréquemment rencontrés avec ORENCIA sont les infections des voies respiratoires supérieures (incluant les infections du nez et de la gorge), les maux de tête et les nausées, comme mentionné ci-dessous. ORENCIA peut provoquer des effets indésirables graves qui peuvent nécessiter un traitement.

Les éventuels effets indésirables graves incluent des infections sévères, des tumeurs malignes (cancer) et des réactions allergiques, comme mentionné ci-dessous.

Informez votre médecin immédiatement si vous remarquez l'un des effets indésirables suivants:

- éruption cutanée sévère, urticaire ou autres signes de réaction allergique
- oedème du visage, des mains, des pieds
- troubles respiratoires ou de la déglutition
- fièvre, toux persistante, perte de poids, manque d'énergie

Informez votre médecin dès que possible si vous remarquez l'un des effets indésirables suivants:

- sensation de malaise général, problèmes dentaires, sensation de brûlure en urinant, éruption cutanée douloureuse, boutons de fièvre (herpès), toux.

Les symptômes décrits ci-dessus peuvent être les signes des effets indésirables listés ci-dessous, ceux-ci ont tous été observés lors des essais cliniques chez l'adulte avec ORENCIA.

Liste des effets indésirables :

Très fréquents (affectant plus d'une personne sur 10):

- infections des voies respiratoires supérieures (incluant des infections du nez et de la gorge).

Fréquents (affectant moins d'1 personne sur 10):

- infections des poumons, infections urinaires, boutons de fièvre (herpès), rhinite, grippe
- diminution du nombre de globules blancs
- maux de tête, sensations vertigineuses, engourdissements
- inflammation oculaire
- pression artérielle élevée, rougeur de la face
- toux
- douleurs abdominales, diarrhées, nausées, acidité gastrique, aphtes, vomissements
- éruption cutanée, perte de cheveux, urticaire
- douleurs des extrémités
- fatigue, faiblesse
- anomalies des tests hépatiques

Peu fréquents (affectant moins d'1 personne sur 100):

- infections dentaires, infection fongique des ongles, infections musculaires, septicémie, abcès sous-cutanés, infection rénale
- cancer de la peau, verrues
- diminution du nombre des plaquettes sanguines
- réactions allergiques
- dépression, anxiété, troubles du sommeil
- migraine
- sécheresse oculaire, baisse de la vision
- palpitations, fréquence cardiaque élevée ou basse
- diminution de la pression artérielle, bouffées de chaleur, inflammation des vaisseaux sanguins
- difficultés à respirer, sifflements respiratoires, essoufflement
- tendance augmentée aux ecchymoses, peau sèche, psoriasis, rougeur de la peau, transpiration excessive
- douleurs articulaires
- absence de règles, règles excessives
- états grippaux, prise de poids, réactions liées à la perfusion

Rares (affectant moins d'1 personne sur 1000):

- tuberculose
- infection gastro-intestinale
- leucémie (cancer des globules blancs), cancer du poumon
- sensation de gorge serrée.

Enfants et adolescents atteints d'arthrite juvénile idiopathique polyarticulaire

Les effets indésirables rapportés chez les enfants et les adolescents atteints d'arthrite juvénile idiopathique polyarticulaire sont similaires à ceux rapportés chez les adultes atteints de polyarthrite rhumatoïde, avec les différences suivantes :

Fréquents (affectant moins d'1 personne sur 10) : infection des voies respiratoires supérieures (incluant infections du nez, des sinus et de la gorge), infections de l'oreille, présence de sang dans les urines, fièvre.

Déclaration des effets secondaires

Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin, votre pharmacien, ou votre infirmier/ère. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Vous pouvez également déclarer les effets indésirables directement via le système national de déclaration décrit en [Annexe V](#)*. En signalant les effets indésirables, vous contribuez à fournir davantage d'informations sur la sécurité du médicament.

5. Comment conserver ORENCIA

Tenir ce médicament hors de la vue et de la portée des enfants.

N'utilisez pas ce médicament après la date de péremption indiquée sur l'étiquette et la boîte après EXP. La date de péremption fait référence au dernier jour de ce mois.

A conserver au réfrigérateur (entre 2°C et 8°C).

A conserver dans l'emballage extérieur d'origine à l'abri de la lumière.

Après reconstitution et dilution, la solution pour perfusion est stable pendant 24 heures au réfrigérateur mais pour des raisons bactériologiques elle doit être utilisée immédiatement.

Ne pas utiliser ORENCIA si vous remarquez des particules opaques, un jaunissement ou tout autre corps étranger dans la solution pour perfusion.

6. Contenu de l'emballage et autres informations

Ce que contient ORENCIA

- La substance active est l'abatacept.
- Chaque flacon contient 250 mg d'abatacept.
- Après reconstitution, chaque ml contient 25 mg d'abatacept.
- Les autres composants sont le maltose, le phosphate monosodique monohydraté et du chlorure de sodium (voir rubrique 2 "ORENCIA contient du sodium").

Qu'est-ce qu'ORENCIA et contenu de l'emballage extérieur

ORENCIA, poudre pour solution à diluer pour perfusion, est une poudre (couleur blanc à blanc cassé) qui se présente sous forme de lyophilisat (en un bloc ou en plusieurs morceaux).

ORENCIA est disponible en boîte de 1 flacon avec 1 seringue sans silicone, et en emballages multiples contenant 2, ou 3 flacons et 2, ou 3 seringues sans silicone (2 ou 3 boîtes de 1).

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

Titulaire de l'Autorisation de Mise sur le Marché et Fabricant

Titulaire de l'Autorisation de mise sur le marché:

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

Fabricant:

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

Pour toute information complémentaire concernant ce médicament, veuillez prendre contact avec le représentant local du titulaire de l'autorisation de mise sur le marché.

Belgique/België/Belgien

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

Lietuva

Bristol-Myers Squibb Gyógyszerkereskedelmi Kft
Tel: + 370 5 2790 762

България

Bristol-Myers Squibb Gyógyszerkereskedelmi Kft
Тел.: + 359 800 12 400

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

Bristol-Myers Squibb spol. s r.o.
Tel: + 420 221 016 111

Magyarország

Bristol-Myers Squibb Gyógyszerkereskedelmi Kft
Tel.: + 36 1 301 9700

Danmark

Bristol-Myers Squibb
Tlf: + 45 45 93 05 06

Malta

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

Deutschland

Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA
Tel: + 49 89 121 42-0

Nederland

Bristol-Myers Squibb B.V.
Tel: + 31 (0)30 300 2222

Eesti

Bristol-Myers Squibb Gyógyszerkereskedelmi Kft
Tel: + 372 6827 400

Norge

Bristol-Myers Squibb Norway Ltd
Tlf: + 47 67 55 53 50

Ελλάδα

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

Österreich

Bristol-Myers Squibb GesmbH
Tel: + 43 1 60 14 30

España

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

Polska

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

France

Bristol-Myers Squibb SARL
Tél: + 33 (0)810 410 500

Portugal

Bristol-Myers Squibb Farmacêutica Portuguesa,
S.A.
Tel: + 351 21 440 70 00

Hrvatska

Bristol-Myers Squibb spol. s r.o.
Tel: +385(1)6311-833

România

Bristol-Myers Squibb Gyógyszerkereskedelmi Kft
Tel: + 40 (0)21 272 16 00

Ireland

Bristol-Myers Squibb Pharmaceuticals Ltd
Tel: + 353 (1 800) 749 749

Slovenija

Bristol-Myers Squibb spol. s r.o.
Tel: + 386 1 236 47 00

Ísland

Vistor hf.
Sími: + 354 535 7000

Slovenská republika

Bristol-Myers Squibb spol. s r.o.
Tel: + 421 2 59298411

Italia

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

Suomi/Finland

Oy Bristol-Myers Squibb (Finland) Ab
Puh/Tel: + 358 9 251 21 230

Κύπρος

BRISTOL-MYERS SQUIBB A.E.
Τηλ: + 357 800 92666

Sverige

Bristol-Myers Squibb AB
Tel: + 46 8 704 71 00

Latvija

Bristol-Myers Squibb Gyógyszerkereskedelmi Kft
Tel: + 371 67 50 21 85

United Kingdom

Bristol-Myers Squibb Pharmaceuticals Ltd
Tel: + 44 (0800) 731 1736

La dernière date à laquelle cette notice a été révisée est

Autres sources d'informations

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne des médicaments: <http://www.ema.europa.eu>.

Les informations suivantes sont destinées exclusivement aux professionnels de la santé:

La reconstitution et la dilution doivent être effectuées conformément aux règles de bonnes pratiques, particulièrement en ce qui concerne l'asepsie.

Détermination de la dose: voir rubrique 3 « Comment utiliser ORENCIA » de la notice.

Reconstitution des flacons: dans des conditions aseptiques, reconstituez chaque flacon avec 10 ml d'eau pour préparations injectables en utilisant **la seringue jetable sans silicone fournie avec chaque flacon** et une aiguille 18-21 gauge. Retirer l'opercule du flacon et en essuyer le sommet à l'aide d'une lingette alcoolisée. Insérer l'aiguille de la seringue dans le flacon à travers le centre du bouchon en caoutchouc et diriger le flux d'eau pour préparations injectables contre la paroi de verre du flacon. Ne pas utiliser le flacon s'il n'y a pas de vide. Retirer la seringue et l'aiguille après que les 10 ml d'eau pour préparations injectables ont été injectés dans le flacon. Pour minimiser la formation de mousse dans les solutions d'ORENCIA, remuer doucement chaque flacon jusqu'à ce que le contenu soit complètement dissous. **Ne pas secouer. Évitez l'agitation prolongée ou vigoureuse.** Après dissolution complète de la poudre, faites une prise d'air dans le flacon avec une aiguille pour dissiper la mousse éventuellement présente. Après reconstitution, la solution doit être claire et incolore à jaune pâle. Ne pas utiliser si des particules opaques, un jaunissement ou des corps étrangers sont présents.

Préparation de la perfusion: immédiatement après la reconstitution, la solution doit être diluée dans une solution injectable de chlorure de sodium à 9 mg/ml (0,9%) jusqu'à un volume total de 100 ml. Retirer de la poche ou de la bouteille pour perfusion de 100 ml un volume de solution de chlorure de sodium à 9 mg/ml (0,9%) équivalent au volume total de solution d'ORENCIA reconstituée. Transférer lentement la solution d'ORENCIA reconstituée de chaque flacon dans la poche ou la bouteille pour perfusion en utilisant, pour chaque flacon, la même **seringue jetable sans silicone fournie utilisée pour la reconstitution**. Mélanger doucement. La concentration finale d'abatacept dans la poche ou la bouteille dépendra de la quantité de principe actif ajouté mais ne dépassera pas 10 mg/ml.

Administration: quand la reconstitution et la dilution sont effectuées dans des conditions aseptiques, la solution pour perfusion d'ORENCIA peut être utilisée immédiatement ou dans les 24 heures si elle est conservée au réfrigérateur entre 2°C et 8°C. Cependant, pour des raisons bactériologiques, il faut l'utiliser immédiatement. Avant l'administration, la solution d'ORENCIA doit être inspectée visuellement pour détecter la présence de particules étrangères ou d'un jaunissement. Jeter la solution si des particules étrangères ou un jaunissement sont observés. La solution diluée d'ORENCIA doit être administrée en totalité sur une période de 30 minutes en utilisant un set de perfusion et un filtre stérile, apyrogène, à faible liaison aux protéines (diamètre des pores de 0,2 à 1,2 µm). Ne pas conserver de solution inutilisée en vue d'une réutilisation.

Autres médicaments: ne pas mélanger ORENCIA avec d'autres médicaments ni le perfuser simultanément à d'autres médicaments dans la même tubulure. Aucune étude de compatibilité physique ou biochimique n'a été réalisée afin d'évaluer l'administration concomitante d'ORENCIA et d'autres agents.

Ne jetez aucun médicament au tout à l'égout ou avec les ordures ménagères. Demandez à votre pharmacien d'éliminer les médicaments que vous n'utilisez plus. Ces mesures contribueront à protéger l'environnement.