

KISA ÜRÜN BİLGİSİ

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

ORENCIA 250 mg konsantre perfüzyonluk çözelti için toz içeren flakon

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Etkin madde:

Abatasept 250 mg
Sulandırıldıktan sonra ml başına 25 mg abatasept içerir.

Abatasept, Çin Hamsteri over hücrelerinden rekombinant DNA teknolojisi ile üretilen bir füzyon proteindir.

Yardımcı maddeler:

Sodyum klorür 14.6 mg
Sodyum dihidrojen fosfat monohidrat 17.2 mg

Yardımcı maddeler için 6.1'e bakınız.

3. FARMASÖTİK FORM

Konsantre perfüzyonluk çözelti için toz
Toz, beyaz ilâ hemen hemen beyaz renkte bütün ya da parçalı kek yapıdadır.

4. KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1 Terapötik endikasyonlar

Romatoid artrit

ORENCIA, erişkinlerde metotreksat ile kombinasyon halinde, metotreksat da dahil olmak üzere modifiye edici antiromatizmal ilaçlar (DMARD) veya TNF-alfa antagonisti ilaç ile kontrol altına alınamayan aktif (DAS 28 > 5.1 olan) romatoid artrit tedavisinde endikedir.

Poliartriküler juvenil idiyopatik artrit

ORENCIA 6 yaş ve üzeri pediatrik hastalarda metotreksat ile kombine halinde, modifiye edici antiromatizmal ilaçlar (DMARD) veya TNF-alfa antagonisti ilaç ile kontrol altına alınamayan orta ile şiddetli düzeydeki aktif poliartriküler juvenil idiyopatik artritli hastalarda endikedir.

4.2 Pozoloji ve uygulama şekli

Pozoloji:

Tablo 1: Yetişkin Romatoid Artrit'li Hastalarda İntravenöz İnfüzyon için ORENCIA Dozu

Hastanın Vücut Ağırlığı	Doz	Flakon Sayısı ^b
< 60 kg	500 mg	2
≥ 60 kg ilâ ≤ 100 kg	750 mg	3
> 100 kg	1 gram	4

^a Yaklaşık 10 mg/kg

^b Her flakon uygulama için 250 mg abatasept içerir.

Uygulama sıklığı ve süresi:

Yetişkinler

ORENCIA IV, Tablo 1'de belirtilen vücut ağırlığına dayalı bir dozlam kullanılarak 30 dakikalık intravenöz infüzyon halinde uygulanır. IV başlangıç uygulamasını takiben, bir intravenöz infüzyon, ilk infüzyondan 2 ve 4 hafta sonra verilmeli, bunu takiben 4 haftada bir uygulanmalıdır.

Tedavinin 6. ayında abataseptite yanıt alınmazsa, tedaviye devam edilip edilmeyeceği yeniden değerlendirilmelidir (Bkz bölüm 5.1).

Juvenil İdiyopatik Artrit (JIA)

75 kg'nin altında olan 6 ila 17 yaşlarındaki juvenil idiyopatik artrit hastalarında ORENCIA için önerilen doz, her uygulamada hastanın kilosuna göre hesaplanan 10 mg/kg dozudur. 75 kg veya üstündeki pediatrik hastalara, erişkinlere uygulanan dozaj rejimine göre ORENCIA verilmeli ancak maksimum doz 1000 mg'ı geçmemelidir. ORENCIA 30 dakikalık intravenöz infüzyonla uygulanmalıdır. İlk uygulamayı takiben ORENCIA ilk infüzyondan sonraki 2 ve 4. haftada ve sonrasında 4 haftada bir verilmelidir. Kullanılmayan kısımlar atılmalıdır.

Altı yaşın altındaki çocuklarda ORENCIA'nın etkinlik ve güvenilirliği incelenmediğinden altı yaşın altındaki çocuklarda ORENCIA kullanımı önerilmemektedir.

Uygulama şekli:

İlacın TNF- α blokörleri gibi Biyolojik İlaçlar için İlaç Güvenlik ve İzlem Formuna tabi olması ve tedavinin romatoid artrit ya da juvenil idiyopatik artrit (JIA) tanı ve tedavisinde uzmanlaşmış uzman hekimler tarafından başlatılması ve takip edilmesi uygun bulunmuştur.

İnfüzyonlar uzman bir hekim kontrolünde uygulanmalıdır.

ORENCIA 250 mg'lık her flakon, beraberindeki silikonsuz şırınga kullanılarak, 10 ml steril enjeksiyonluk su ile sulandırılmalıdır. Sulandırılan çözelti intravenöz infüzyon ile uygulanmadan önce 9 mg/ml (%0.9) sodyum klorür enjeksiyon çözeltisi ile 100 ml'ye seyreltilmelidir (Bkz. bölüm 6.6).

Diğer DMARDlar, kortikosteroidler, salisilatlar, non-steroidal antiinflamatuar ilaçlar (NSAIDler) veya analjezikler ile kombine kullanımında doz ayarı gerekmez.

İyi uygulama kurallarına uygun olarak sulandırılıp seyreltilmelidir, özellikle asepsise dikkat edilmelidir.

Sulandırılması

1. İhtiyacınız olan dozu ve ORENCIA flakonu sayısını belirleyiniz (Bkz. bölüm 4.2).
2. Aseptik şartlarda her bir flakonu 10 ml steril enjeksiyonluk su ile, yanındaki tek kullanımlık silikonsuz şırıngayı (Bkz bölüm 6.2) ve bir 18-21 gauge iğneyi kullanarak sulandırınız.
 - Flakonun mühürünü açınız ve üstünü bir alkollü pamuk ile siliniz.
 - Şırınganın iğnesini lastik tıpanın ortasından flakona batırınız ve steril enjeksiyonluk suyun akışını flakonun cam duvarına doğru yöneltiniz.
 - Eğer vakum yoksa flakonu kullanmayınız.
 - 10 ml steril enjeksiyonluk su flakona enjekte edildikten sonra şırıngayı çıkartınız.
 - ORENCIA çözeltisinde köpük oluşmasını azaltmak için flakon içindekiler tamamen çözünene kadar yavaşça sallayarak çeviriniz. Çalkalayınız. Uzun süre ya da hızla sallamaktan kaçınınız.
 - Toz tamamen çözündüğü zaman, olabilecek herhangi bir köpüğü dağıtmak için flakon bir iğne ile delinmelidir.
 - Sulandırıldıktan sonra çözelti berrak ve renksiz ilâ açık sarı olmalıdır. Eğer opak partiküller, renk değişikliği veya başka yabancı partiküller varsa kullanmayınız.

Seyreltilmesi

3. Hazırlandıktan hemen sonra ürün enjeksiyonluk 9 mg/ml (%0.9) sodyum klorür çözeltisi ile 100 ml'ye seyreltilmelidir.

- 100 ml'lik bir infüzyon poşetinden ya da şişesinden hazırlanan ORENCIA flakonlarının hacmine eşit hacimde 9 mg/ml (%0.9) sodyum klorür hacmi çekiniz.
- Her bir flakondaki sulandırılmış ORENCIA çözeltisini flakonun yanında verilen **tek kullanımlık silikonsuz şırıngayı** kullanarak infüzyon poşetine veya şişesine yavaşça ekleyiniz.
- Yavaşça karıştırınız. Poşetteki ya da şişedeki abataseptin son konsantrasyonu eklenen ilaca bağlıdır, ancak 10 mg/ml'den fazla değildir.
- Flakonlardaki kullanılmayan kısımlar derhal lokal gerekliliklere göre atılmalıdır.

4. Sulandırma ve seyreltme işlemleri aseptik şartlarda gerçekleştirildiği zaman, ORENCIA infüzyon çözeltisi hemen veya 2°C - 8°C'de buzdolabında saklanırsa 24 saat içinde kullanılabilir. Uygulamadan önce, ORENCIA çözeltisinde görsel olarak partikül madde ve renk değişikliği teftişi yapılmalıdır. Tamamen seyreltilmiş ORENCIA çözeltisinin tamamı 30 dakikalık bir sürede bir infüzyon seti ve steril, non-pirojenik, proteinlere bağlanması düşük bir filtre (Por büyüklüğü 1.2 mikrometre ya da daha az) ile uygulanmalıdır.

5. ORENCIA aynı intravenöz hatta başka ajanlar ile eşzamanlı olarak uygulanmamalıdır. ORENCIA'nın başka ajanlar ile beraber uygulanmasını değerlendirmek için hiç bir fizik veya biyokimyasal geçimlilik çalışması yapılmamıştır.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler

Böbrek/Karaciğer yetmezliği: ORENCIA bu hasta popülasyonlarında çalışılmamıştır. Herhangi bir doz önerisi yoktur.

Geriyatrik popülasyon:

Dozu ayarlaması gerekmez.

Pediyatrik popülasyon:

Gerekli bilgi için bakınız 4.2 Pozoloji ve uygulama şekli / Uygulama sıklığı ve süresi

4.3 Kontrendikasyonlar

Abataseptin veya diğer bileşenlerine karşı alerjisi olanlarda; sepsis veya fırsatçı enfeksiyonlar gibi şiddetli ve kontrol edilemeyen enfeksiyonlarda (Bkz. bölüm 4.4) kontrendikedir.

4.4 Özel kullanım uyarıları ve önlemleri

Klinik önemi olan etkileşimler:

TNF-antagonistleri ile kombinasyon

Abataseptin TNF-antagonistleri ile kombinasyonu konusundaki deneyimler sınırlıdır (Bkz. bölüm 5.1). IV Plasebo kontrollü klinik çalışmalarda, TNF-antagonistleri ve plasebo ile tedavi edilen hastalar ile karşılaştırıldığında, TNF-antagonistleri ve abatasept kombinasyonu alan hastalarda genel enfeksiyon ve şiddetli enfeksiyon insidansı artmıştır (Bkz. bölüm 4.5). ORENCIA ve TNF-antagonistleri ile eşzamanlı tedavi önerilmez.

TNF-antagonistleri tedavisinden ORENCIA tedavisine geçen hastalar enfeksiyon bulguları açısından gözlenmelidir (Bkz. bölüm 5.1, çalışma VII).

Özel gruplar:

53'ü 75 yaş üzeri olmak üzere 65 yaşın üzerindeki toplam 323 hasta plasebo kontrollü klinik çalışmalarda abatasept almıştır. Gözlenen etkinlik bu hastalar ile daha genç hastalarda benzer olmuştur. **ORENCIA alan genel hasta popülasyonunda sepsis ve pnömoni dahil ciddi enfeksiyonlar rapor edilmiştir (65 yaşın üstü ve altı hastalar). Bu enfeksiyonlardan bazıları fatal olmuştur.** Plasebo ile karşılaştırıldığında, abatasept ile tedavi edilen 65 yaşın üzerindeki hastalarda ciddi enfeksiyon ve malignite sıklığı 65 yaşın altında olanlardakinden daha yüksek bulunmuştur. Yaşlı

popülasyondaki enfeksiyon ve malign tümör insidansı genelde daha yüksek olduğundan, yaşlılar dikkatle tedavi edilmelidir (Bkz. bölüm 4.8).

Önemli advers ilaç reaksiyonları:

Alerjik reaksiyonlar: Klinik çalışmalarda abatasept uygulaması ile nadiren alerjik reaksiyon bildirilmiş, hastaların alerjik reaksiyonları önlemek için herhangi bir ötedavi görmeleri gerekmemiştir (Bkz. bölüm 4.8). Anafilaksi ya da anafilaktik reaksiyonlar ilk infüzyondan sonra görülebilir ve yaşamı tehdit edici olabilir. Pazarlama sonrası deneyimlerde ORENCIA'nın ilk infüzyonunu takiben bir fatal anafilaksi vakası raporlanmıştır. Eğer herhangi bir ciddi alerjik ya da anafilaktik reaksiyon ortaya çıkarsa, ORENCIA tedavisi derhal kesilmeli ve uygun tedavi başlatılmalıdır; ayrıca ORENCIA kullanımını kalıcı olarak kesilmelidir.

İmmun sistem üzerindeki etkileri: ORENCIA dahil immün sistemi etkileyen tıbbi ürünler enfeksiyonlara ve malignitelere karşı konak savunmalarını ve aşılarla verilen yanıtları etkileyebilir. ORENCIA'nın biyolojik immunosupresif ya da immunomodülatör ajanlar ile eşzamanlı uygulanması ORENCIA'nın immün sistem üzerindeki etkilerini güçlendirebilir. ORENCIA'nın anakinra ya da rituksimab ile kombinasyonunun güvenilirliğini ve etkinliğini değerlendirmek için eldeki kanıtlar yetersizdir.

Enfeksiyonlar: ORENCIA ile ciddi enfeksiyonlar rapor edilmiştir (Bkz. bölüm 4.8). Aktif enfeksiyonları olan hastalarda, enfeksiyonlar kontrol altına alınana kadar, ORENCIA tedavisine başlanmamalıdır. Doktorlar tekrarlayan enfeksiyon hikayesi veya enfeksiyonlara yol açabilecek altta yatan nedenleri olan hastalarda ORENCIA kullanmayı düşünürken dikkatli olmalıdırlar. ORENCIA tedavisi görmekteyken yeni bir enfeksiyon geliştiren hastalar yakından gözlemlenmelidir. Hasta ciddi bir enfeksiyon geliştirirse ORENCIA tedavisi kesilmelidir.

Plasebo kontrollü klinik çalışmalardaki hastalarda olduğu gibi; ORENCIA dahil olmak üzere immünomodülatör tedavilere başlamadan önce, hastalar tüberkülin deri testi ile latent tüberküloz açısından taramalıdır. ORENCIA, tüberküloz taraması pozitif olan hastalarda çalışılmamıştır ve latent tüberkülozu olan hastalarda güvenilirliği bilinmemektedir. ORENCIA kullanan hastalarda raporlanan tüberküloz vakaları mevcuttur. (Bkz. bölüm 4.8) Tüberküloz tarama testi pozitif olan hastalar, ORENCIA tedavisine başlamadan önce standart tıbbi yaklaşım ile tedavi edilmelidir.

ORENCIA kullanımında aşağıdaki akış şemasının izlenmesi önerilmektedir;

- ORENCIA kullanım endikasyonu olan hasta Akciğer grafisi ve PPD yapıldıktan sonra Göğüs Hastalıkları uzmanına gönderilir.
- Göğüs hastalıkları uzmanı tarafından aktif tüberküloz hastalığı dışlanır.
- PPD 5 mm ve üzeri olan reaksiyonlarda en az 9 ay süreyle INH ile latent TB enfeksiyon tedavisi başlanır. 1 ay sonra ORENCIA kullanılabilir.
- PPD 0-4 mm reaksiyonu olan hastalarda 7-10 gün sonra ikinci PPD uygulaması yapılır. 5 mm ve üzeri çıkanlara INH ile latent TB enfeksiyon tedavisi başlanır. 1 ay sonra ORENCIA kullanılabilir.
- İkinci PPD uygulamasında yine 0-4 mm reaksiyon saptanırsa hastaya IGRA testi (QuantiFERON TB Gold ya da T-SPOT.TB) uygulanır. Pozitif saptananlara INH ile latent TB enfeksiyon tedavisi başlanır. 1 ay sonra ORENCIA kullanılabilir.
- IGRA testi (QuantiFERON TB Gold ya da T-SPOT.TB) negatif çıkan hastalarda tüberküloz teması da yoksa 3 aylık periyotlarda PPD ve akciğer filmi ile kontrol edilmek üzere koruyucu tedavi verilmeden ORENCIA kullanılabilir.

PPD(+) hastalarda, tüberküloz hastalığının dışlanması ve ilaç kullanımından 1 ay önce başlanıp en az 9 ay sürecek INH tedavisi verilmesi şartı ile ORENCIA kullanılabilir.

Antiromatizmal tedaviler hepatit B reaktivasyonu ile ilişkilendirilmiştir. Bundan dolayı, ORENCIA tedavisine başlanmadan önce, yayınlanan kılavuzlara uygun olarak viral hepatit taraması yapılmalıdır.

ORENCIA gibi immünoşüpresiflerle yapılan tedavi, progresif multifokal lökoensefalopatiye (PML) neden olabilir. Tedavi sırasında nörolojik semptomları düşündüren PML oluşması durumunda, tedavi kesilmeli ve uygun tanısal önlemler alınmalıdır.

Malig niteler: Plasebo kontrollü klinik çalışmalardaki malig nitelik sıklığı abatasept ve plasebo ile tedavi edilen hastalarda sırasıyla %1.4 ve %1.1 olmuştur (Bkz. bölüm 4.8). Malig nitelik olduğu bilinen hastalar bu klinik çalışmalara alınmamışlardır. Farelerde yapılan karsinojenisite çalışmaları lenfomalarda ve meme tümörlerinde artış görülmüştür. Bu gözlemin klinik önemi bilinmemektedir (Bkz. bölüm 5.3). ORENCIA'nın lenfoma dahil insanlarda malig nitelik gelişimindeki potansiyel rolü bilinmemektedir. ORENCIA kullanan hastalarda raporlanan non-melanom deri kanserleri mevcuttur. (Bkz. bölüm 4.8) Bütün hastalara, özellikle de cilt kanseri risk faktörü olan hastalara periyodik cilt kontrolleri tavsiye edilir.

Aşılar: Canlı aşılar ORENCIA ile eşzamanlı olarak ya da tedavi tamamlandıktan sonraki 3 ay içinde uygulanmamalıdır. Canlı aşı yapılmış insanlardan ORENCIA alan hastalara sekonder enfeksiyon bulaşması konusunda herhangi bir veri yoktur. ORENCIA dahil immün sistemi etkileyen tıbbi ürünler bazı aşılardan etkilerini zayıflatabilir.

ORENCIA tedavisine başlamadan önce güncel aşılama kılavuzları doğrultusunda juvenil idiyopatik artrit hastalarına o tarihe kadar olan tüm aşılardan yapılması önerilmektedir.

ORENCIA'nın pnömokok aşısına verdiği antikör yanıtı üzerindeki etkisini değerlendirmek üzere sağlıklı kişilerde standart 23 valanlı aşı ile pnömokok aşılması çalışılmıştır. Bu çalışmalar, ORENCIA'nın immün yanıt etkinliğini zayıflatabileceğini; ancak sağlıklı kişilerin 23 valanlı pnömokok aşısına klinik olarak anlamlı veya pozitif immün yanıt verme kapasitesini (Başlangıca kıyasla en az 2 kat artış) anlamlı şekilde engellemediğini göstermiştir. ORENCIA, 23 valanlı pnömokok aşısı uygulanan RA'li hastalarda açık etiketli bir çalışmada değerlendirilmiştir. Pnömokok aşılmasını takiben, ORENCIA uygulanan hastaların büyük bir çoğunluğu (62/112), pnömokokkal polisakkarid aşısına karşı antikör titrelerinde en az 2 katlık artışla yeterli immün yanıt vermiştir.

Otoimmün prosesler: ORENCIA tedavisinin, yetişkinlerde ve çocuklarda, multipl sklerozun kötüleşmesi gibi otoimmün proseslere yönelik riski artırabileceğine ilişkin teorik bir endişe bulunmaktadır. Plasebo kontrollü klinik çalışmalarda, abatasept tedavisi, plasebo tedavisine kıyasla antinükleer ve anti-dsDNA antikörleri gibi otoantikör oluşumunda artışa neden olmamıştır (Bkz. bölüm 4.8 ve 5.3)

Kan glukoz testi: Maltoz içeren parenteral ilaç ürünleri glukoz dehidrojenaz pirrolokinolinekinonlu (GDH-PQQ) test çubuklarının kullanıldığı kan glukoz monitörlerinin yorumlarını etkileyebilir. GDH-PQQ bazlı glukoz monitorizasyon sistemleri ORENCIA'daki maltoz ile reaksiyona girip infüzyon gününde kan glukozunun yanlış olarak yüksek görünmesine yol açabilirler. Kandaki glukozun monitorizasyonu gereken hastalara ORENCIA alırken örneğin glukoz dehidrojenaz nikotin adenin dinükleotid (GDH-NAD), glukoz oksidaz ya da glukoz heksokinaz test metodları gibi maltoz ile reaksiyona girmeyen metodları tercih etmeleri önerilmektedir.

Kontrollü sodyum diyetinde olan hastalar:

Bu tıbbi ürün, en yüksek doz olan 4 flakon için 1.5 mmol (Ya da 34.5 mg) sodyum içermektedir (Her flakonda 0.375 mmol ya da 8.625 mg). Bu durum, kontrollü sodyum diyetinde olan hastalar için gözünde bulundurulmalıdır.

4.5 Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri

Popülasyon farmakokinetiği analizlerinde metotreksatın, NSAID'ların ve kortikosteroidlerin abataseptin klerensi üzerinde herhangi bir etkisi fark edilmemiştir (Bkz. bölüm 5.2).

Sülfasalazin, hidrosiklorokin ya da leflunomid ile kombinasyon halinde abatasept kullanımında, herhangi bir majör güvenlilik sorunu tanımlanmamıştır.

TNF-antagonistleri ile kombinasyon

Abataseptin TNF-antagonistleri ile kombinasyonuna ait deneyimler sınırlıdır (Bkz kısım 5.1). TNF-antagonistleri abataseptin klerensini etkilemese de, plasebo kontrollü klinik çalışmalarda abatasept ve TNF-antagonistleri ile eşzamanlı tedavi gören hastalar yalnız TNF-antagonistleri ile tedavi edilen hastalardan daha fazla enfeksiyon ve ciddi enfeksiyon geliştirmiştir. Dolayısıyla, ORENCIA ve TNF-antagonistlerinin birlikte tedavisi önerilmez.

İmmun sistemi etkileyen diğer ajanlar ve aşılardan kombinasyon

ORENCIA dahil immün sistemi etkileyen tıbbi ürünler enfeksiyonlara ve malignitelere karşı konak savunmalarını ve aşılara verilen yanıtları etkileyebilir. ORENCIA'nın biyolojik immunosupresif ya da immunomodülatör ajanlar ile eşzamanlı uygulanması ORENCIA'nın immün sistem üzerindeki etkilerini güçlendirebilir. ORENCIA'nın anakinra ya da rituksimab ile kombinasyonunun güvenilirliğini ve etkinliğini değerlendirmek için eldeki kanıtlar yetersizdir.

Canlı aşılardan ORENCIA ile eşzamanlı olarak ya da tedavi tamamlandıktan sonraki 3 ay içinde uygulanmamalıdır. Canlı aşı yapılmış insanlardan ORENCIA alan hastalara sekonder enfeksiyon bulaşması konusunda herhangi bir veri yoktur. ORENCIA dahil immün sistemi etkileyen tıbbi ürünler bazı aşılardan etkilerini zayıflatabilir.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler

Özel popülasyonlara özgü etkileşim çalışması yapılmamıştır.

Pediyatrik popülasyon

Pediyatrik popülasyona ilişkin etkileşim çalışması yapılmamıştır.

4.6 Gebelik ve laktasyon

Genel tavsiye

Gebelik kategorisi: C

Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar/Doğum kontrolü (Kontrasepsiyon)

Çocuk doğurma potansiyeli olan kadınlar ORENCIA tedavisi boyunca ve abatasept tedavisinin son dozundan itibaren 14 hafta süreyle etkin korunma yöntemleri uygulanmalıdır.

Gebelik dönemi:

Abataseptin gebe kadınlarda kullanımına ilişkin yeterli veri mevcut değildir.

Preklinik embriyo-fetal gelişim çalışmalarında insanlarda EAA bazında 10 mg/kg dozun 29 katına kadar dozlarda hiç bir istenmeyen etki gözlenmemiştir. Sıçanlarda pre ve postnatal gelişme çalışmalarında insanlarda EAA bazında 10 mg/kg dozun 11 katı dozlarda immün fonksiyonda sınırlı değişiklikler gözlenmiştir (Bkz kısım 5.3). ORENCIA gerekli olmadıkça (Kesinlikle şart değilse) gebelik döneminde kullanılmamalıdır.

Laktasyon dönemi:

Abataseptin insan sütüyle atılıp atılmadığı bilinmemektedir. Hayvanlar (Sıçanlar) üzerinde yapılan çalışmalar abataseptin sütle atıldığını göstermektedir.

ORENCIA tedavileri süresince ve abatasept tedavisinin son dozunu takiben 14 hafta boyunca kadınlar emzirmemelidirler.

Üreme yeteneği/ Fertilite:

ORENCIA'nın insan fertilitesi üzerindeki potansiyel etkisini araştıran çalışmalar yapılmamıştır. Sıçanlarda abataseptin erkek ya da dişi fertilitesi üzerine istenmeyen bir etkisi olmamıştır (Bkz. bölüm 5.3).

4.7 Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler

ORENCIA'nın araç ve makine kullanma yeteneğini etkileyip etkilemediği bilinmemektedir. Ancak, bazı kişilerde sersemlik veya bulantı yapabilir (Bkz. bölüm 4.8). Bu nedenle hastalar uyarılmalıdır.

4.8 İstenmeyen etkiler

Yetişkinlerde istenmeyen etkiler

Abatasept altı IV plasebo kontrollü klinik çalışmada aktif romatoid artriti olan hastalarda araştırılmıştır (2111 hasta ORENCIA ve 1099 hasta plasebo ile)

Abatasept ile yapılan IV plasebo kontrollü klinik çalışmalarda abatasept ile tedavi edilen hastaların %51.8'sinde ve plasebo ile tedavi edilen hastaların %46.4'ünde advers ilaç reaksiyonları (ADR) rapor edilmiştir. Abatasept ile tedavi edilen hastalarda en sık (\geq %5) rapor edilen yan etkiler baş ağrısı, bulantı ve üst solunum yolu enfeksiyonları olmuştur. İstenmeyen etkiler nedeniyle tedaviyi kesen hasta oranı abatasept ile tedavi edilen grupta %3.3, plasebo grubunda %2.0 olmuştur.

Klinik çalışmalarda ve pazarlama sonrası deneyimlerde gözlenen yan etkilerin listesi aşağıdaki kategoriler kullanılarak sistem organ sınıfı ve sıklığına göre sunulmuştur:

Çok yaygın (\geq 1/10); yaygın (\geq 1/100 ila $<$ 1/10); yaygın olmayan (\geq 1/1000 ila $<$ 1/100); seyrek (\geq 1/10000 ila $<$ 1/1000); çok seyrek ($<$ 1/10000), bilinmiyor (eldeki verilerden hareketle tahmin edilemiyor).

Enfeksiyonlar ve enfestasyonlar

Çok yaygın: Üst solunum yolu enfeksiyonu (Trakeit ve nazofarenjit dahil)

Yaygın: Alt solunum yolu enfeksiyonu (Bronşit dahil), üriner sistem enfeksiyonu, herpes simplex, pnömoni, influenza, rinit

Yaygın olmayan: Diş enfeksiyonu, onikomikoz, herpes zoster, sepsis, muskuloskeletal enfeksiyonlar, deri apsesi, piyelonefrit

Seyrek: Bakteremi, gastrointestinal enfeksiyon

Benign ve malign neoplazmlar (kistler ve polipler dahil)

Yaygın olmayan: Bazal hücreli karsinoma, deride papilloma

Seyrek: Lenfoma, malign akciğer neoplazması

Kan ve lenf sistemi hastalıkları

Yaygın: Lökopeni

Yaygın olmayan: Trombositopeni

Bağışıklık sistemi hastalıkları

Yaygın olmayan: Aşırı duyarlılık

Psikiyatrik hastalıklar

Yaygın olmayan: Depresyon, anksiyete, uyku bozukluğu (İnsomnia dahil)

Sinir sistemi hastalıkları

Yaygın: Baş ağrısı, sersemlik, parestezi

Yaygın olmayan: Migren

Göz hastalıkları

Yaygın: Konjunktivit

Yaygın olmayan: Görüş netliğinde azalma, göz kuruluğu

Kulak ve iç kulak hastalıkları

Yaygın olmayan: Vertigo

Kardiyak bozukluklar

Yaygın olmayan: Taşikardi, bradikardi, çarpıntılar

Vasküler hastalıklar

Yaygın: Hipertansiyon, yüzde ve boyunda kızarma, kan basıncında artış

Yaygın olmayan: Hipotansiyon, ateş basması, vaskulit, kan basıncında azalış

Solunum, göğüs bozuklukları ve mediastinal hastalıkları

Yaygın: Öksürük

Yaygın olmayan: Bronkospazm, hırıltı, dispne

Seyrek: Boğazda sıkışma

Gastrointestinal hastalıklar

Yaygın: Karın ağrısı, diyare, bulantı, dispepsi, ağız içi ülser, aftöz stomatit, kusma

Yaygın olmayan: Gastrit

Hepatobilyer hastalıklar

Yaygın: Karaciğer fonksiyon testlerinde anormallik (Transaminazların yükselmesi dahil)

Deri ve deri altı hastalıklar

Yaygın: Döküntü (Dermatit dahil), alopesi, prurit

Yaygın olmayan: Çürük eğiliminde artış, kuru cilt, hiperhidroz, eritem, psöriazis

Kas-iskelet bozukluklar, bağ doku ve kemik hastalıkları

Yaygın: Ekstremitelerde ağrı

Yaygın olmayan: Artralji

Üreme sistemi ve meme hastalıkları

Yaygın olmayan: Amenore, menoraji

Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıklar

Yaygın: Yorgunluk, asteni

Seyrek: Gripe benzer hastalık, vücut ağırlığında artış

Ek bilgi

Enfeksiyonlar

IV Plasebo kontrollü çalışmalarda abatasept alan hastaların %23.1'sinde ve plasebo alan hastaların %20.7'inde tedaviyle ilişki olasılığı en az olan enfeksiyonlar rapor edilmiştir.

Abatasept ile tedavi edilen hastaların %1.8'inde ve plasebo hastalarının %1.1'inde tedaviyle ilişki olasılığı en az olan ciddi enfeksiyonlar bildirilmiştir. Abatasept ile tedavi edilen en az bir hastada (Hastaların %0.1-0.4) rapor edilen ciddi enfeksiyonlar şunlardır: pnömoni, bronşit, sellülit, akut piyelonefrit, üriner sistem enfeksiyonu, divertikülit, intestinal abse, lokalize enfeksiyon, deri absesi, kas ve iskelet enfeksiyonları, sepsis, ampiyem, hepatit E ve tüberküloz (Bkz. bölüm 4.4).

16,671 hasta yılında abatasept uygulanan 6028 hastada yapılan (IV, SC) çift kör ve açık klinik çalışmalarda ciddi enfeksiyon insidansı her 100 hasta yılında 2.57 olup yıllık insidans 7 yıllık tedavi süresince aynı kalmıştır.

Maligniteler

IV Plasebo kontrollü klinik çalışmalarda 1829 hasta-yıl boyunca abatasept ile tedavi edilen 2111 hastanın 29'unda ve 849 hasta-yıl boyunca plasebo ile tedavi edilen 1099 hastanın 12'sinde malignite bildirilmiştir.

Çift kör ve açık etiketli klinik çalışmalarda 16,671 hasta-yılı boyunca abatasept ile tedavi edilen 6028 hastada, her 100 hasta-yılında 1,35 malignite rapor edilmiştir ve yıllık insidansı 7 yıllık tedavi süresince aynı kalmıştır. Her 100 hasta-yılında non-melanom deri kanseri görülme sıklığı 0,64 , solid organ kanseri görülme sıklığı 0,62 ve hematolojik malignite görülme sıklığı 0,10'tür. En sık rapor edilen solid organ kanseri akciğer kanseridir (Her 100 hasta-yılında 0,14) ve en sık rapor edilen hematolojik malignite lenfomadır (Her 100 hasta-yılında 0,06) ve yıllık insidans oranları 7 yıllık tedavi süresince aynı kalmıştır.

Gözlenen malignitelerin görülme sıklığı yaş ve cinsiyetin birbirine uygun olduğu bir romatoid artrit popülasyonundan beklenen ile tutarlı olmuştur (Bkz. bölüm 4.4).

İnfüzyona bağlı reaksiyonlar

Çalışma III ve IV ve V'te (Bkz. bölüm 5.1) infüzyona bağlı akut olaylar (İnfüzyon başladıktan sonra 1 saat içinde ortaya çıkan advers reaksiyonlar) abatasept ile tedavi edilen hastalarda plasebo ile tedavi edilenlerden daha sık görülmüştür (Abatasept: %9.8, plasebo: %6.7). Abatasept ile en sık rapor edilen olaylar (%1-2) sersemlik, baş ağrısı ve hipertansiyondur.

Abatasept ile tedavi edilen hastaların $> \%0.1$ 'inde ve $\leq \%1$ 'inde rapor edilen infüzyona bağlı akut olaylar örneğin hipotansiyon, kan basıncında artış, kan basıncında azalma ve dispne gibi kardiyopulmoner semptomlardır; diğer semptomlar ise bulantı, yüzde ve boyunda kızarıklık, ürtiker, öksürük, hipersensitivite, prurit, döküntü ve hırıltılı nefes almadır. Bu reaksiyonların çoğu hafif ilâ orta şiddette seyretmiştir.

Herhangi bir enjektabl protein ile tedavi sırasında hipersensitivite reaksiyonları görülebilir. Hastaların hipersensitivite reaksiyonlarını önlemek için önceden tedavi edilmesi gerekmeyen klinik çalışmalarda ORENCIA uygulaması ile aşırı duyarlılık reaksiyonları bildirilmiştir.

Çift kör ve açık etiketli uzun dönem deneyimlerde, anafilaksi sıklığı nadir oranda kalmıştır. Hipersensitivite reaksiyonları nadiren ortaya çıkmıştır. ORENCIA infüzyonunu takiben 24 saat içerisinde meydana gelen hipotansiyon, ürtiker ve dispne gibi, potansiyel olarak ilaca karşı aşırı duyarlılık ile ilişkilendirilen diğer olaylar yaygın değildir. .

Anafilaksi veya anafilaktoid reaksiyonlar, ilk infüzyonu takiben meydana gelebilir ve yaşamı tehdit edici olabilir. Pazarlama sonrası deneyimde, ORENCIA'nın ilk infüzyonunu takiben ölümcül bir anafilaksi vakası bildirilmiştir. Eğer anafilaktoid veya başka bir ciddi alerjik reaksiyon meydana gelirse, ORENCIA uygulaması derhal kesilmeli ve uygun tedavi başlatılmalıdır ve ORENCIA kullanımı kalıcı olarak kesilmelidir.

Kronik obstrüktif akciğer hastalığı (KOA) olan hastalarda advers ilaç reaksiyonları

Çalışma IV'te abatasept ile tedavi edilen 37, plasebo ile tedavi edilen 17 KOAH hastası vardı. Abatasept ile tedavi edilen KOAH hastaları plasebo ile tedavi edilenlerden daha sık advers ilaç reaksiyonu geliştirmiştir (Sırasıyla %51.4 ve %47.1). Abatasept ile tedavi edilen hastalarda plasebo ile tedavi edilen hastalardan daha sık solunum bozuklukları görülmüştür (Sırasıyla %10.8 ve %5.9); bunlara KOAH alevlenmesi ve dispne dahildir. Abatasept ile tedavi edilip KOAH alevlenmesi (37 hastanın 1'i [%2.7]) ve bronşit (37 hastanın 1'i [%2.7]) dahil ciddi advers reaksiyon geliştiren KOAH hastası yüzdesi plasebo ile tedavi edilen KOAH hastası yüzdesinden daha fazladır (%5.4 ve %0).

Otoimmün süreçler

Abatasept tedavisi, plasebo ile karşılaştırıldığında, otoantikör oluşumunda artışa yol açmamıştır. Otoimmün bozukluk insidansı çift kör deneyime kıyasla (100 hasta yılında 2.07) açık etiketli deneyim sırasında (100 hasta yılında 1.63) stabil kalmıştır. En yaygın bildirilen otoimmün ilişkili bozukluk açık etiketli dönem sırasında psoriasis, vaskülit ve Sjogren sendromu idi.

İmmünojenisite

8 yıla kadar abatasept ile tedavi edilen 3985 romatoid artrit hastasında ELISA tayinleri ile abatasept molekülüne yönelik antikolar değerlendirilmiştir. 3877 hastanın 187'si (%4.8) tedavi esnasında anti-abatasept antikor geliştirmişlerdir. Abatasept kesildikten en az 42 gün sonra anti-abatasept antikor değerlendirmesi yapılan 1888 hastanın 103'ü (% 5,5) seropozitif bulunmuştur.

CTLA-4'e bağlanma aktivitesi konfirme edilen örneklerde nötralize edici antikor varlığı değerlendirmesi yapılmıştır. Değerlendirilebilen 48 hastanın yirmi ikisinde belirgin nötralize edici aktivite gösterilmiştir. Nötralize edici antikor gelişiminin potansiyel klinik anlamı bilinmemektedir. Genel olarak, antikor gelişimi ile klinik yanıt veya advers olay arasında bariz bir korelasyon yoktur. Ancak, antikor geliştiren hasta sayısı kesin bir değerlendirme yapmak için çok az olmuştur. İmmünojenisite analizleri ürüne özgü olduğundan, antikor oranlarının diğer ürünlerle karşılaştırılması uygun değildir.

Poliartiküler juvenil idiyopatik artrit tanısı konulan pediatrik hastalarda istenmeyen etkiler

ORENCIA yaşları 6 ila 17 arasında olan ve poliartiküler juvenil idiyopatik artrit (JIA) bulunan 190 pediatrik hastada incelenmiştir (Bkz bölüm 5.1). Yan etkiler (çalışmanın 4 aylık açık etiketli döneminde meydana gelen yan etkiler) pediatrik hastalarda bildirilen aşağıdaki yan etkiler dışında erişkinlerde görülene benzer tip ve sıklıktaydı.

Yaygın: üst solunum yolu enfeksiyonu (Sinüzit, nazofarenjit ve rinit dahil), kulak iltihabı (İç kulak-dış), hematüri, pireksi.

Enfeksiyonlar

Enfeksiyonların tipi ayaktan tedavi gören pediatrik popülasyonda yaygın şekilde görülenle uyumluydu. Enfeksiyonlar sekelsiz iyileşmiştir. ORENCIA ile tedavinin ilk 4 ayında bir adet ciddi enfeksiyon (Varisella) bildirilmiştir.

İnfüzyonla ilişkili reaksiyonlar

Bu çalışmada, ORENCIA tedavisi gören JIA tanılı 190 hastadan birinde (%0.5) bronkospazm ve ürtikeri içeren ardışık nitelikte olmayan infüzyon reaksiyonları nedeniyle tedavi kesilmiştir. A, B ve C periyotları sırasında akut infüzyonla ilişkili reaksiyonlar sırasıyla %4, %2 ve %3 sıklıkta meydana gelmiş olup, erişkinlerde bildirilen reaksiyon tipleriyle uyumluydu.

İmmünojenisite

Poliartiküler JIA bulunan hastalarda ORENCIA ile tekrarlayan tedaviyi takiben, tüm abatasept molekülüne veya abataseptin CTLA-4 bölümüne yönelik antikolar ELISA ile değerlendirilmiştir. Hastalara abatasept tedavisi verilirken seropozitivite oranı Periyot A'da %0.5 (1/189), Periyot B'de %13.0 (7/54) ve Periyot C'de %12.8 (19/148) idi. Periyot B'de plaseboya randomize edilen (Dolayısıyla 6 aylık süreye kadar tedavinin kesildiği) hastalarda seropozitivite oranı %40.7 idi (22/54). Anti-abatasept antikoları genelde geçici olup düşük titreye sahipti. Periyot B'de plasebo verilen hastalarda eşzamanlı metotreksat (MTX) uygulanmamasının daha yüksek seropozitivite oranı ile ilişkili olmadığı düşünülmektedir. Antikorların varlığı, yan etkiler veya infüzyon reaksiyonlarıyla veya etkinlik veya serum abatasept konsantrasyonlarında değişikliklerle ilişkilendirilmemiştir. Altı aya kadar süren çift kör dönem sırasında ORENCIA tedavisi kesilen 54 hastadan hiç birinde ORENCIA tekrar başladığında infüzyon reaksiyonu meydana gelmemiştir.

Açık etiketli uzatma dönemi

Açık etiketli uzatma döneminde tedaviye devam edildiğinde gözlenen yan etkiler, Periyot C'de (Açık uzatma periyodu) multipl skleroz tanısı konulan bir hasta dışında, erişkin hastalarda görülene benzer tipteydi.

4.9 Doz aşımı ve tedavisi

50 mg/kg'a kadar intravenöz dozlar belirgin bir toksik etki görülmeden uygulanmıştır. Doz aşımı halinde, hastanın advers reaksiyon bulgu ve semptomları açısından gözlemlenmesi ve uygun semptomatik tedaviye başlanması önerilir.

5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER

5.1 Farmakodinamik özellikler

Farmakoterapötik grup : selektif immunosupresif ajanlar
ATC kodu : L04AA24

Abatasept insan immunoglobulini G1'in modifiye edilmiş olan bir Fc porsiyonuna bağlı bulunan insan sitotoksik T-lenfositleri ile ilişkilendirilen antijen 4'ün (CTLA-4) ekstrasellüler alanından oluşan bir füzyon proteindir. Abatasept Çin hamsteri over hücrelerinden rekombinant DNA teknolojisi ile üretilir.

Etki mekanizması

Abatasept, T hücrelerinin aktivasyonunu azaltarak adaptif immün yanıtın anahtar ko-stimülatör sinyalini modüle eder. Abatasept antijen spesifik TNF α 'yı, interferon- γ 'yı ve T lenfositlerinin interlökin-2 üretimini düşürür.

Farmakodinamik etkileri

Romatoid artritli hastalarda abatasept monoterapisi (Plasebo, 0.5 mg/kg, 2 mg/kg ve 10 mg/kg) ve metotreksat ile kombine olarak (Plasebo, 2 mg/kg ve 10 mg/kg) klinik doz bulma çalışmaları yapılmıştır. T lenfositleri aktivasyonunun bir belirteci olan çözünebilir interlökin-2 reseptörünün; romatoid artritli aktive sinoviyal makrofajların ve fibroblasta benzer sinoviositlerin bir ürünü olan serum interlökin-6'nın; plazma hücrelerinin ürettiği bir otoantikor olan romatoid faktörün; ve enflamasyonun bir akut faz reaktanı olan C-reaktif proteinin serum düzeylerinde abatasept ile doza bağlı azalmalar gözlenmiştir. Ayrıca, kırıkdağı yıkan ve dokuyu yeniden oluşturan matriks metalloproteinaz-3'ün serum düzeyleri de azalmıştır. Serum TNF α 'da da düşüşler gözlenmiştir. Sinoviyal biyopsilerde abatasept tedavisi T lenfositlerinden ve makrofajlardan türeyen proenflamatuar sitokin ekspresyonunda azalma ile bağlantılı bulunmuştur. Bu değişiklikler bu selektif kostimülasyon modülatörünün etki mekanizması ile uyumludur.

Yetişkin romatoid artritli klinik etkililik ve güvenlilik

Çalışma II, III ve VI'da, sırasıyla metotreksata yetersiz yanıt veren, bir TNF inhibitörüne yetersiz yanıt veren ve daha önce metotreksat almamış olan hastalarda plaseboya kıyasla IV abataseptin etkililiği ve güvenliliği değerlendirilmiştir. Ayrıca, Çalışma V'te plaseboya kıyasla abatasept ve infliksimabın güvenliliği ve etkililiği araştırılmıştır.

Klinik yanıt

ACR yanıtı

Çalışma II ve III'te abatasept ile tedavi edilen hastalarda ilk doz uygulandıktan sonra (15. gün) plasebo ile karşılaştırıldığı zaman ACR 20 yanıtında istatistiksel olarak anlamlı bir iyileşme gözlenmiş ve bu iyileşme bütün çalışma süresi boyunca anlamını korumuştur. Çalışma VI'da 29. günde metotreksat + plasebo verilen hastalara kıyasla abatasept + metotreksat verilen hastalarda ACR 20 yanıtında istatistiksel açıdan anlamlı düzelme gözlenmiş olup bu düzelme çalışma süresince korunmuştur. Çalışma II'de 6 ayda ACR 20 yanıtı vermeyen hastaların %43'ü 12 ayda ACR 20 yanıtına ulaşmıştır.

Tablo 2: Kontrollü Çalışmalarda Klinik Yanıtlar

Hasta Yüzdesi							
İntravenöz Uygulama							
Yanıt Oranı	MTX-Naif		Metotreksata(MTX) Yetersiz Yanıt		TNF-antagonistine Yetersiz Yanıt		
	Çalışma VI		Çalışma II		Çalışma III		
	Abatasept ^a +MTX n = 256	Plasebo +MTX n = 253	Abatasept ^a +MTX n = 424	Plasebo +MTX n = 214	Abatasept ^a +DMARD ^b n = 256	Plasebo +DMARD ^b n = 133	
ACR 20							
15. Gün	%24	%18	%23*	%14	%18**	%5	
3.ay	%64 ^{††}	%53	%62 ^{***}	%37	%46 ^{***}	%18	
6.ay	%75 [†]	%62	%68 ^{***}	%40	%50 ^{***}	%20	
12.ay	%76 [‡]	%62	%73 ^{***}	%40	NA ^d	NA ^d	
ACR 50							
3.ay	%40 [‡]	%23	%32 ^{***}	%8	%18 ^{**}	%6	
6.ay	%53 [‡]	%38	%40 ^{***}	%17	%20 ^{***}	%4	
12.ay	%57 [‡]	%42	%48 ^{***}	%18	NA ^d	NA ^d	
ACR 70							
3.ay	%19 [†]	%10	%13 ^{***}	%3	%6 ^{††}	%1	
6.ay	%32 [†]	%20	%20 ^{***}	%7	%10 ^{**}	%2	
12.ay	%43 [‡]	%27	%29 ^{***}	%6	NA ^d	NA ^d	
Majör Klinik Yanıt^c	%27 [‡]	%12	%14 ^{***}	%2	NA ^d	NA ^d	
DAS28-CRP Remisyonu^e							
6.ay	%28 [‡]	%15	NA	NA	NA	NA	
12.ay	%41 [‡]	%23	NA	NA	NA	NA	

* p<0,05, abatasepte karşı plasebo. ** p<0,01, abatasepte karşı plasebo. *** p<0,001, abatasepte karşı plasebo.

† p <0,01, abatasept+ MTX'a karşı MTX+ plasebo ‡ p <0,001, abatasept+ MTX'a karşı MTX+ plasebo

†† p <0,05, abatasept+ MTX'a karşı MTX+ plasebo Yaklaşık 10 mg/kg'lık sabit doz (Bkz. bölüm 4.2).

b Eşzamanlı DMARD'lar şunlardan biri ya da daha fazlasıdır: metotreksat, klorokin/hidroksiklorokin, sulfasalazin, leflunomid, azatiyoprin, altın, ve anakinra.

c Majör klinik yanıt 6 ay boyunca devamlı olarak ACR 70 yanıtı verilmesi olarak tanımlanmıştır.

d 6 ay sonra hastalara açık çalışmaya girme fırsatı sunulmuştur.

e DAS28-CRP Remisyonu: DAS28-CRP skoru < 2,6 olarak tanımlanır

Çalışma II, III, ve VI'nın açık etiketli uzantılarında, sırasıyla 5 yıl, 5 yıl ve 2 yıllık abatasept tedavi süreleri boyunca sürekli ACR 20, 50, ve 70 yanıtları gözlemlenmiştir. Çalışma II'de, 5. yılda 270 hastada ACR yanıtları değerlendirilmiş ve %84 ACR 20 yanıtı, %61 ACR 50 yanıtı ve %40 ACR 70 yanıtı bulunmuştur. Çalışma III'te, 5. yılda 91 hastada ACR yanıtları değerlendirilmiş ve %74 ACR 20 yanıtı, %51 ACR 50 yanıtı ve %23 ACR 70 yanıtı tespit edilmiştir. Çalışma VI'da, 2. yılda 232 hastada ACR yanıtları değerlendirilmiş ve %85 ACR 20 yanıtı, %74 ACR 50 yanıtı ve %54 ACR 70 yanıtı tespit edilmiştir.

Örneğin sabah sertliği gibi ACR yanıt kriterlerine dahil olmayan diğer romatoid artrit hastalık aktivitesi ölçümlerinde abatasept ile plasebodan daha fazla iyileşme görülmüştür.

DAS28 yanıtı

Hastalık aktivitesi ayrıca Hastalık Aktivitesi Skoru 28 (DAS28) ile değerlendirilmiştir. Çalışma II, III, V ve VI'te plasebo ile karşılaştırıldığında tedavi grubunda belirgin DAS düzelmesi olduğu bulunmuştur (Tablo 2'ye bakınız).

Çalışma III'te 12. ayda abatasept ile tedavi edilen hastalardaki ortalama 2.9'luk DAS28 iyileşmesi plasebo ile tedavi edilen hastalarda gözlenen ortalama 1.5'lik iyileşmeden anlamlı şekilde daha fazla olmuştur (p<0.001). 12. ayda abatasept ile tedavi edilen hastaların %17'sinde, buna karşın plasebo ile tedavi edilen hastaların %2'sinde DAS28 olarak tanımlanan remisyonuna ulaşılmıştır (p<0.001).

Yalnızca yetişkinleri içeren çalışma VI'da 1. yılda metotreksat + plasebo grubu ile karşılaştırıldığında (%23) abatasept + metotreksat grubunda (%41) anlamlı olarak daha yüksek oranda hastada DAS28 (CRP)-tanımlı remisyon Skor < 2.6) elde edilmiştir. 365. günde abatasept grubunda gözlenen yanıt 2 yıllık süre boyunca korunmuştur.

Çalışma III'te, 6.ayda, abatasept ile tedavi edilen hastalarda gözlenen DAS28 iyileşmesi plasebo ile tedavi edilen hastalardakinden anlamlı şekilde daha fazla olmuştur (sırasıyla 2.0 ve 0.7 ünite azalma; $p<0.001$). 6 ayda abatasept ile tedavi edilen hastaların %10'u, buna karşın plasebo ile tedavi edilen hastaların %1'i DAS28 olarak tanımlanan remisyon elde etmiştir ($p=0.007$).

Radyografik yanıt

Çalışma II ve VI'da iki yıllık bir dönemde radyografik olarak eklemlerdeki yapısal zararlar değerlendirilmiştir. Sonuçlar Genant modifiye total Sharp skoru (TSS) ile komponentleri olan erozyon skoru ve eklem aralığında daralma (JSN) skoru kullanılarak ölçülmüştür.

Çalışma II'de, 12 aylık tedaviden sonra abatasept/metotreksat yapı zararının progresyonunun hızını plasebo/metotrekساتa kıyasla düşürmüştür. Abataseptte randomize edilen hastalarda 2. yılda yapısal hasar progresyonunun hızı 1. yılda olduğundan anlamlı oranda daha düşük bulunmuştur ($p<0,0001$).

Çalışma III'ün açık etiketli uzatmasında başlangıçta abatasept/metotrekساتa randomize edilen hastaların %75'i (n=324) TSS ile radyolojik olarak değerlendirilmiştir. Abatasept/metotrekسات ile 2 yıllık tedaviyi takiben, yapısal hasarın progresyon hızında daha da azalma gözlenmiştir. Başlangıçta abataseptte randomize edilip açık uzatmaya katılan hastaların yüzde ellisinde (%50) 2. yılda yapısal hasarda progresyon görülmemiştir; 2. yılda sıfır veya daha düşük olan TSS değişikliği de bunu gösterir. Abatasept/metotrekسات ile 1 yıl tedaviden sonra radyografik progresyon kaydetmeyen hastaların yüzde seksenaltısında (%86) 2. yılda da progresyon gözlenmemiştir. ORENCIA /metotrekسات ile 5 yıllık tedavinin ardından, hastaların %45'inde başlangıca göre TSS'de sıfır ya da daha az değişime dayanarak radyografik ilerleme olmadığı görülmüştür.

Çalışma VI'da 12. ayda abatasept+metotrekسات verilen hastaların %61 (148/242) ve metotrekسات+plasebo verilen hastaların %53'ünde (128/242) hiç ilerleme görülmemiştir (TSS ≤ 0).

Fiziksel Fonksiyon Yanıtı

Fizik fonksiyondaki iyileşme Çalışma II, III, V ve VI'da Sağlık Değerlendirme Anketi Dizabilite İndeksi (HAQ-DI) ile, Çalışma I'de modifiye bir HAQ-DI ile ölçülmüştür. Çalışma II, III ve VI'nın sonuçları Tablo 2'de gösterilmiştir. Bütün çalışmalarda (Çalışma I-IV) HAQ-DI'de abataseptin başlangıçta gösterdiği iyileşme plasebodan kayda değer şekilde daha fazla olmuş ve klinik olarak anlamlı iyileşme gösteren hasta oranı plasebo ile karşılaştırılınca abatasept grubunda dikkati çekecek kadar daha fazla olmuştur (başlangıçtan itibaren HAQ-DI'de ≥ 0.3 birim azalma).

Çalışma II'de 12. ayda klinik olarak anlamlı iyileşme gösteren hastaların %88'i 18. ayda, ve %85'i 24. ayda yanıtlarını devam ettirmişlerdir. Çalışma I, II, III ve VI'nın açık dönemlerinde fizik fonksiyondaki iyileşme sırasıyla 7., 5., 5. ve 2. yıllarda korunmuştur.

Çalışma V: plaseboya karşı abatasept ya da infliksimab

Metotrekساتa yetersiz yanıt veren hastalarda abataseptin ya da infliksimabın güvenilirliğini ve etkinliğini plaseboya karşı değerlendirmek için bir randomize, çift-kör çalışma yürütülmüştür (Çalışma V). Primer sonuç 6. ayda plasebo ile karşılaştırılınca abatasept veya infliksimab ile tedavi edilen hastalarda hastalık aktivitesindeki ortalama değişiklik ve sonrasında 12. ayda abataseptin ve infliksimabın çift-kör güvenilirlik ve etkinlik değerlendirmesidir. Abataseptte 156, infliksimaba 165 ve plaseboya 110 hasta randomize edilmiştir. Çalışmanın plasebo kontrollü porsiyonunda, altıncı ayda, plasebo ile karşılaştırılınca abatasept ve infliksimab ile DAS28'de daha fazla iyileşme ($p<0.001$) gözlenmiştir; abatasept ve infliksimab grupları arasında benzer sonuçlar alınmıştır. Bu iyileşme 6. aydan sonra abatasept alan hastalarda ayrıca artmış, hastalık aktivitesi 12. ayda infliksimab ile karşılaştırıldığı zaman abatasept ile daha da azalmıştır (0.62 ünitelik fark, %95 CI [0.29, 0.96]). 12. ayda hastalık aktivitesi

düşük olan abatasept hastalarının oranı infliksimab hastalarından daha yüksek olmuştur (%13'lük fark, %95 CI [2.1, 23.7]). Bu sonuçlar Çalışma II'ninkiler ile tutarlı olmuştur. Çalışma V'teki ACR yanıtları DAS28skoru ile tutarlı olmuştur. Çalışmanın açık etiketli dönemi, başlangıçta abatasept grubuna randomize edilen hastalar için abataseptin etkinliği koruma yeteneği ve infliksimab ile tedaviyi takiben abatasept grubuna değiştirilen hastalardaki etkinlik yanıtının değerlendirilmesini sağlamıştır. Ortalama DAS28 skorunda 365. günde başlangıca göre sağlanan düşüş (-3.06) abatasept ile tedaviye devam edilen hastalarda 729. güne kadar korunmuştur (-3.34). Başlangıçta infliksimab ile tedavi edilip, daha sonra abatasept grubuna geçirilen hastalarda ortalama DAS28 skorunda 729. günde (3.29) 365. Güne oranla (2.48) bir düzelme söz konusuydu.

6. ayda, tedaviye bağlı olduğu düşünülen ciddi enfeksiyonların sıklığı abatasept grubunda %1.3, infliksimab grubunda %2.4 ve plasebo grubunda %0.9 olmuştur. Tedavinin 365. gününde ciddi enfeksiyon sıklığı abatasept grubunda %1.3 ve infliksimab grubunda %6.1 olmuştur. Bu çalışmada abatasept ve plasebo gruplarında ciddi oportunistik enfeksiyonlar gözlenmemiştir. Infliksimab grubunda iki ciddi tüberküloz vakası (Bir fatal disemine peritoneal hastalık, bir non-fatal pulmoner hastalık vakası) ve birer ciddi pnömositis pnömonisi, herpes zoster ve herpes ensefalitis vakası rapor edilmiştir. 197. günde ikisi abatasept grubunda (Mesane kanseri), ikisi infliksimab grubunda (Fibrosarkom ve malign anorektal neoplazm) ve biri plasebo grubunda (Bazal hücreli karsinoma) olmak üzere dört non-fatal neoplazma rapor edilmiştir. 197. günden 365. güne kadar ne abatasept grubunda ne de infliksimab grubunda hiç bir yeni malignite bildirilmemiştir. 6. ayda abatasept grubunda (Vaskülit) ve plasebo grubunda (Lökositoklastik vaskülit) birer vakada otoimmün hastalıklar ortaya çıkmıştır; 12. aya kadar rapor edilen başka bir olay yoktur. Abatasept grubunun %1.7'sinde, infliksimab grubunun %32.2'sinde ve plasebo grubunun %4.9'unda antinükleer antikörler gelişmiştir. Abatasept grubunun %0.8'inde, infliksimab grubunun %38.6'sında ve plasebo grubunun %4.3'ünde anti-DS-DNA antikörleri gelişmiştir. İnfüzyona bağlı akut advers olay sıklığı abatasept grubunda %5.1, infliksimab grubunda %18.2 ve plasebo grubunda %10.0 olmuştur. 12. ayda abatasept ve infliksimab gruplarında benzer gözlemler yapılmıştır.

Poliartiküler idiyopatik artritte pediatrik popülasyon

En az bir DMARD'a veya bir biyolojik ajana yetersiz yanıt veren veya tolere edemeyen 6 ila 17 yaşları arasındaki orta şiddette veya şiddetli aktif JIA'lı çocuklar ve adolesanlar bu çalışmaya dahil edilmiştir. ORENCIA'nın etkinlik ve güvenilirliği üç periyottan oluşan bir çalışmada değerlendirilmiştir.

Çalışmaya dahil edilen hastaların yaşı ortalama 12.4 olup ortalama hastalık süresi 4.4 yıldır.

Hastalarda başlangıçta aktif eklem (Ortalama 16) ve hareket kaybı olan eklem (Ortalama 16) yüksek C-reaktif protein (CRP) düzeyleri (Ortalama, 3.2 mg/dl) ve ESH ile (Ortalama, 32 mm/s) aktif hastalık mevcuttu.

Periyot A'da hastaların tümüne 1, 15, 29, 57 ve 85. günlerde 10 mg/kg abatasept verilmiş ve hastalar 113. günde değerlendirilmiştir. Periyot A bitiminde ACR Pedi 30 yanıtı elde edilen hastalar 6 aylık sürede veya JIA hastalığı alevlenene kadar ORENCIA veya plasebo uygulanmak üzere Periyot B'de çift kör, tedavi kesme fazına randomize edilmiştir. Periyot A ve B de ACR pedi yanıtı alınan veya alınamayan tüm hastalar açık etiketli olarak Periyot C ye devam etmişlerdir. Periyot A , Periyot B ve Periyot C'de 5 yıllık maruz kalma sonrasında yanıt oranları Tablo 3'te özet halinde sunulmaktadır:

Tablo 3: ACR Yanıtı veya İnaktif Hastalık Bulunan Poliartiküler JIA Hastalarının Oranı (%)

	Periyot A Bitimi (113. Gün)	Periyot B Bitimi ^a (169. Gün)		Periyot C ^b (589. Gün)		
	Abatasept	Abatasept	Plasebo	Periyot B'de Abatasept grubu	Periyot B'de Plasebo grubu	Periyot A'da yanıt vermeyen hastalar
	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
İnaktif hastalık	Değerlendirilmemiştir	31	10	52	33	31

^a 169. Günde Periyot C’de tedavi gören hastalar için son gözlemin ileriye taşınması (LOCF)

^b Gözlendiği gibi

5.2 Farmakokinetik özellikler

Genel özellikler

Emilim:

Multipl intravenöz infüzyonlardan sonra (1., 15., 30. günler, sonra dört haftada bir) abataseptin romatoid artritli hastalardaki farmakokinetiği 2 mg/kg ilâ 10 mg/kg doz aralıklarında dozla orantılı C_{max} ve EAA artışları göstermiştir.

Dağılım:

Ortalama dağılım hacmi (V_{ss}) 0.07 l/kg olmuştur (aralık: 0.02 ilâ 0.13 l/kg). Sistemik klerens yaklaşık 0.22 ml/s/kg olmuştur. Ortalama kararlı durum çukur konsantrasyonlar yaklaşık 25 mikrogram/ml ve ortalama C_{maks} konsantrasyonları yaklaşık 290 mikrogram/ml olmuştur. Romatoid artritli hastalarda 10 mg/kg ile ayda bir uygulanan devamlı tekrar tedavisi herhangi bir sistemik abatasept birikimine neden olmamıştır.

Biyotransformasyon:

İnsanlarda abataseptin metabolizmasını ve metabolizma yollarını değerlendirmek ya da abataseptin diğer moleküllerle ilaç-ilaç etkileşim potansiyelini tespit etmek üzere klinik farmakoloji çalışmaları gerçekleştirilmemiştir. Terapötik proteinler kendi amino asit bileşenlerine ayrıştığından ve bu amino asitler daha sonra diğer proteinlere dönüştürüldüğünden, terapötik proteinler için genellikle metabolizma çalışmaları gerçekleştirilmemektedir.

Birçok terapötik protein gibi, abatasept, sterik ve hidrofilik nedenlerle karaciğer sitokrom P450 enzimleri tarafından metabolize edilmez. Bu nedenle, abataseptin karaciğer sitokrom P450 enzimleri tarafından metabolize edilen moleküllerle anlamlı etkileşimler göstermesi beklenmez.

Eliminasyon:

10 mg/kg’da ortalama terminal yarı-ömür 13.1 gün olmuştur (Aralık: 8 ilâ 25 gün). Popülasyon farmakokinetik analizleri abataseptin klerensinin vücut ağırlığı arttıkça yükselme eğilimi gösterdiğini ortaya koymuştur. Yaş ve cinsiyet (Vücut ağırlığına göre düzeltilince) klerensinin etkilememiştir. Metotreksat, NSAID’ler, kortikosteroidler ve TNF-antagonistlerinin abataseptin klerensinin etkilemediği anlaşılmıştır. Büyük molekül ağırlığı nedeniyle abataseptin böbreklerden eliminasyona uğraması beklenmez.

Doğrusallık/Doğrusal olmayan durum:

Bilgi bulunmamaktadır.

Hastalardaki karakteristik özellikler:

Böbrek/Karaciğer yetmezliği:

Böbrek/Karaciğer yetmezliğinin abataseptin farmakokinetiği üzerindeki etkilerini araştırmak için herhangi bir çalışma yapılmamıştır.

Geriyatrik popülasyon:

Abataseptin farmakokinetiği bu hasta popülasyonlarında çalışılmamıştır.

Pediyatrik popülasyon:

Abatasept 10 mg/kg dozunun verilmesini takiben 6 ila 17 yaşları arasında JIA hastalarında abatasept serum konsantrasyonunun popülasyon farmakokinetik analizi, vücut ağırlığına göre normalize edildiğinde hesaplanan abatasept klirensinin erişkin romatoid artrit hastalarına kıyasla JIA hastalarında

daha yüksek olduğunu göstermiştir (40 kg bir çocuk için 0.4 ml/s/kg). Dağılım hacmi ve eliminasyon yarı ömrü için tipik hesaplama bulguları 40 kg bir çocuk için sırasıyla 0.12 l/kg ve 11.4 gündü. JIA hastalarında vücut ağırlığına göre normalleştirilmiş daha yüksek klirens ve daha yüksek dağılım hacminin sonucunda, öngörülen ve gözlenen sistemik abatasept maruziyeti erişkinlerde gözlenenden daha düşük olup gözlenen ortalama (aralık) doruk ve en düşük konsantrasyonlar 40 kg'nin altındaki hastalarda sırasıyla 204 (66 ila 595) mikrogram/ml ve 10.6 (0.15 ila 44.2) mikrogram/mL ve 40 kg'nin üstündeki hastalarda 229 (58 ila 700) mikrogram/ml ve 13.1 (0.34 ila 44.6) mikrogram/ml idi.

5.3 Klinik öncesi güvenlilik verileri

Abatasept ile yapılan bir dizi *in vitro* çalışmada hiç bir mutajenisite ya da klastojenisite gözlenmemiştir. Bir fare karsinogenisite çalışmasında malign lenfoma ve meme tümörü (dişilerde) insidansında artış olmuştur. Abatasept ile tedavi edilen farelerde gözlenen lenfoma ve meme tümörü artışları uzun dönem immunomodülasyonda sırasıyla fare lösemi virüsü ve fare meme tümörü virüsü kontrolündeki düşüş ile bağlantılı olabilir. Cynomolgus maymunlarında yapılan bir yıllık bir toksisite çalışmasında abatasept hiç bir anlamlı toksisite ile ilişkilendirilmemiştir. Reversibl farmakokinetik etkiler serum immunoglobulin G'de minimal geçici düşüşler ve dalakta ve/veya lenf nodüllerinde germinal merkezlerde minimal ilâ şiddetli lenfoid boşalmalar olmuştur. Immun sistemleri baskı altındaki maymunlarda lezyonlara yol açtığı bilinen bir virüs (Lymphocryptovirus) bu hayvanlarda kanıtlanmıştır. Bu çalışmanın kapsadığı süre boyunca immun sistemi suprese edilen maymunlarda bu tür lezyonlara yol açtığı bilinen bir virüs olan lenfokriptovirüsün varlığına rağmen, hiç bir lenfoma belirtisi ya da preneoplastik morfolojik değişiklik gözlenmemiştir. Bu bulguların ORENCIA'nın klinik kullanımı ile ilgisi bilinmemektedir.

Sıçanlarda abataseptin erkek veya dişi fertilitesi üzerinde hiçbir istenmeyen etkisi olmamıştır. Fare, sıçan ve tavşanlarda 10 mg/kg insan dozunun 20 ilâ 30 katı dozlarda embriyo-fetal gelişim çalışmaları yürütülmüş ve yavrularda hiç bir istenmeyen etki gözlenmemiştir. Sıçanlara ve tavşanlara EAA bazlı 10 mg/kg insan dozunun 29 katına kadar dozlar uygulanmıştır. Abataseptin sıçanlarda ve tavşanlarda plasentayı geçtiği gösterilmiştir. Sıçanlarda abatasept ile yapılan bir pre ve postnatal gelişim çalışmasında 45 mg/kg, yani EAA bazlı 10 mg/kg insan dozunun 3 katı dozlarda abatasept verilen annelerin yavrularında hiç bir istenmeyen etki gözlenmemiştir. EAA bazlı 10 mg/kg insan dozunun 11 katı olan 200 mg/kg'lık dozda immun fonksiyonda sınırlı değişiklikler (Dişi yavrularda T-hücrelerine bağımlı ortalama antikör yanıtında 9 kat artış ve 10 erkekten 1 dişi yavru da tiroid enflamasyonu ve bu dozda değerlendirilen 10 dişi yavru) gözlenmiştir.

Pediyatrik popülasyonda kullanım için önemli klinik dışı çalışmalar

Abatasept verilen sıçanlarda yapılan çalışmalar ölüme neden olan düşük bir enfeksiyon insidansı dahil immün sistem anomalileri göstermiştir (Juvenil sıçanlar). Buna ek olarak tiroit ve pankreas enflamasyonu abatasept verilen juvenil ve erişkin sıçanlarda yaygın şekilde görülmüştür. Juvenil sıçanların lenfositik tiroit enflamasyonuna daha duyarlı olduğu düşünülmüştür. Erişkin fare ve maymunlarda yapılan çalışmalar benzer bulgular göstermemiştir. Juvenil sıçanlarda gözlenen fırsatçı enfeksiyonlara artan duyarlılığın bellek yanıtın gelişiminden önce abatasept maruziyetiyle ilişkili olması muhtemeldir. Bu bulguların 6 yaşın üstündeki insanlar için önemi bilinmemektedir.

6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER

6.1 Yardımcı maddelerin listesi

Maltoz

Sodyum dihidrojen fosfat monohidrat

Sodyum klorür

6.2 Geçimsizlikler

Geçimlilik çalışmaları yapılmadığından bu tıbbi ürün diğer tıbbi ürünler ile karıştırılmamalıdır. ORENCIA infüzyonu, diğer tıbbi ürünlerle birlikte aynı intravenöz hattan uygulanmamalıdır. ORENCIA silikonize şırıngalar ile KULLANILMAMALIDIR (bkz. bölüm 6.6).

6.3 Raf ömrü

Açılmamış flakon: 36 ay

Sulandırıldıktan sonra: 2°C - 8°C’de kimyasal ve fiziksel açıdan 24 saat süreyle stabildir. Mikrobiyolojik açıdan, sulandırılan çözelti derhal seyreltilmelidir.

Seyreltikten sonra: Seyreltilmiş infüzyon çözeltisi 2°C - 8°C’de kimyasal ve fiziksel açıdan 24 saat süreyle stabildir. Mikrobiyolojik açıdan, seyreltilen infüzyon çözeltisi derhal kullanılmalıdır.

6.4 Saklamaya yönelik özel tedbirler

2°C - 8°C arasında (Buzdolabında) saklayınız.

Işıktan korumak için orijinal ambalajında saklayınız.

Hazırlanan ürünün saklama şartları için bkz. bölüm 6.3.

6.5 Ambalajın niteliği ve içeriği

Tıpalı (Halobutil lastik) ve flip off mühürlü (Aluminyum) bir flakonda (Tip I cam) 250 mg toz ve yanında silikonsuz şırıngası (Polietilen). Şırınga komponentleri lateks içermez.

15 ml’lik 1 flakon içeren ambalajda sunulmaktadır.

6.6 Beşeri tıbbi üründen kalan maddelerin imhası ve diğer özel önlemler

İnfüzyon çözeltisinin kullanılmamış hiç bir porsiyonunu tekrar kullanmak üzere saklamayınız.

Kullanılmamış olan ürünler ya da atık materyaller ‘Tıbbi Atıkların Kontrol Yönetmeliği’ ve ‘Ambalaj ve Ambalaj Atıklarının Kontrolü Yönetmelik’lerine uygun olarak imha edilmelidir.

7. RUHSAT SAHİBİ

Bristol-Myers Squibb İlaçları Inc. İstanbul Şubesi

Maslak - İstanbul

Tel: (0212) 335 89 00

Faks: (0212) 286 2496

e-mail: ruhsat@bmsilac.com.tr

8. RUHSAT NUMARASI

129/14

9. İLK RUHSAT TARİHİ/RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk ruhsat tarihi: 18.09.2009

Ruhsat yenileme tarihi:

10. KÜB’ÜN YENİLENME TARİHİ
