

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.

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, 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 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:

ORENCIA Dozu^a

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

Tablo 1’de belirtilen dozda 30 dakikalık intravenöz infüzyon halinde uygulanır. Başlangıç uygulamasını takiben, ORENCIA ilk infüzyondan 2 ve 4 hafta sonra verilmeli, bunu takiben 4 haftada bir uygulanmalıdır.

Tedavinin 6. ayında abataseptite yanıt alınamazsa, tedaviye devam edip edilmeyeceği yeniden değerlendirilmelidir (bkz bölüm 5.1).

Uygulama şekli:

İlacın TNF- α blokörleri gibi Biyolojik İlaçlar için İlaç Güvenlik ve İzlem Formuna tabi olması ve yalnızca Eğitim Araştırma ve Üniversite hastanelerinde uygulanması uygun bulunmuştur.

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 antienflamatuar ilaçlar (NSAIDler) veya analjezikler ile kombine kullanımında doz ayarı gerekmez.

İyi uygulama kurallarına uygun olarak sulandırılıp seyreltilmelidir, özellikle aseptise 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. Çalkalamayınız. Uzun süre ya da hızla sallamaktan kaçınınız.
 - Toz tamamen çözüldüğü 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.
 - Flakondaki 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 µm 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:

Juvenil İdiyopatik Artrit. 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.

4.3 Kontrendikasyonlar

Abatasepte 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). 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 öntedavi görmeleri gerekmemiştir (bkz. bölüm 4.8). Anaflaktik reaksiyonlar nadiren rapor edilmiştir. Abatasepte ya da ekspiyanlardan herhangi birine alerjik reaksiyon hikayesi olan hastalarda dikkatli olunmalıdır. Eğer herhangi bir ciddi alerjik ya da anafilaktik reaksiyon ortaya çıkarsa, ORENCIA tedavisi derhal kesilmeli ve uygun tedavi başlatılmalıdır.

İmmün sistem üzerindeki etkileri: 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.

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.

ORENCIA dahil olmak üzere immünomodülatör tedavilere başlamadan önce, hastalar tüberkülin deri testi ile latent tüberküloz açısından taranmalıdır. ORENCIA, tüberküloz taraması pozitif olan hastalarda çalışılmamıştır ve latent tüberkülozu olan hastalarda güvenilirliği bilinmemektedir. 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.

Maligniteler: Plasebo kontrollü klinik çalışmalarda malignite sıklığı abatasept ve plasebo ile tedavi edilen hastalarda sırasıyla %1.4 ve %1.1 olmuştur (bkz. bölüm 4.8). Maligniteleri olduğu bilinen hastalar bu klinik çalışmalara alınmamışlardır. Farelerde yapılan karsinogenesis çalışmaları lenfomalarda ve meme tümörlerinde artış görülmüştür. Bu gözlemin klinik önemi bilinmemektedir (bkz. bölüm 5.3). ORENCIA'nın lenfoma dahil insanlarda malignite gelişimindeki potansiyel rolü bilinmemektedir.

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. Aşıların ORENCIA alan hastalar üzerindeki etkilerine dair veriler yetersizdir. ORENCIA dahil immun sistemi etkileyen tıbbi ürünler bazı aşıların etkilerini zayıflatabilir.

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

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 dinukleotid (GDH-NAD), glukoz oksidaz ya da glukoz heksokinaz test metodları gibi maltoz ile reaksiyona girmeyen metodları tercih etmeleri önerilmelidir.

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 gözönünde bulundurulmalıdır.

4.5 Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri

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

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- antagonistleri ile konküran tedavi önerilmez.

İmmun sistemi etkileyen diğer ajanlar ve aşılar ile kombinasyon

ORENCIA dahil immun 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 immun sistem üzerindeki etkilerini güçlendirebilir. ORENCIA'nın anakinra ya da rituksimab ile kombinasyonunun güvenilirliğini ve etkinliğini değerlendirmek için eldeki kanıtlar yetersizdir.

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. Aşıların ORENCIA alan hastalar üzerindeki etkilerine dair veriler yetersizdir. ORENCIA dahil immun sistemi etkileyen tıbbi ürünler bazı aşıların 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 immun 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.

4.7 İstenmeyen etkiler

Yetişkinlerde istenmeyen etkiler

Abatasept plasebo kontrollü klinik çalışmalarda aktif romatoid artriti olan hastalarda araştırılmıştır (1955 hasta ORENCIA, 989 hasta plasebo ile). Bu çalışmalar ya 6 ay (258 hasta

ORENCIA ile, 133 hasta plasebo ile) ya da 1 yıl (1697 hasta ORENCIA ile, 856 hasta plasebo ile) çift-kör plasebo kontrollü olarak yürütülmüştür. Bu çalışmalarda hastaların çoğu metotreksat alıyordu (ORENCIA alanların %81.9'u, plasebo alanların %83.3'ü). Diğer eşzamanlı ilaçlar şunlardı: NSAIDler (abatasept alanların %83.9'u, plasebo alanların %85.1'i); sistemik kortikosteroidler (abatasept alanların %74.7'si, plasebo alanların %75.8'i); çoğunlukla klorokin/hidroksiklorokin, leflunomid ve/veya sulfasalazin ile olmak üzere non-biyolojik DMARD tedavisi (abatasept alanların %26.9'u, plasebo alanların %32.1'i); başlıca etanersept olmak üzere TNF-antagonistleri (abatasept alanların %9.4'ü, plasebo alanların %12.3'ü) ve anakinradır (abatasept alanların %1.1'i, plasebo alanların %1.6'sı).

Abatasept ile yapılan plasebo kontrollü klinik çalışmalarda abatasept ile tedavi edilen hastaların %52.2'sinde ve plasebo ile tedavi edilen hastaların %46.1'inde advers ilaç reaksiyonları (ADR) rapor edilmiştir. Abatasept ile tedavi edilen hastalarda en sık ($\geq$ %5) rapor edilen yan etkiler baş ağrısı ve bulantı olmuştur. İstenmeyen etkiler nedeniyle tedaviyi kesen hasta oranı abatasept ile tedavi edilen grupta %3.4, plasebo grubunda %2.2 olmuştur.

Abatasept ile tedavi edilen hastalarda, plasebo ile tedavi edilen hastalara göre daha yüksek sıklıkla (fark $>$ %0.2) ortaya çıkan advers ilaç reaksiyonları aşağıda listelenmiştir. Liste 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). İstenmeyen etkiler, sıklık derecesine göre verilmiştir.

Plasebo Kontrollü Çalışmalarda İstenmeyen Etkiler

Enfeksiyonlar ve enfestasyonlar

Yaygın: Alt solunum yolu enfeksiyonu (bronşit dahil), üriner sistem enfeksiyonu, herpes simplex, üst solunum yolu enfeksiyonu (trakeit, nasofarenjit dahil), rinit

Yaygın olmayan: Diş enfeksiyonu, enfekte deri ülseri, onikomikoz

Benign ve malign neoplazmlar (kistler ve polipler dahil)

Yaygın olmayan: Bazal hücreli karsinoma

Kan ve lenf sistemi hastalıkları

Yaygın olmayan: Trombositopeni, lökopeni

Psikiyatrik hastalıklar

Yaygın olmayan: Depresyon, anksiyete

Sinir sistemi hastalıkları

Çok yaygın: Baş ağrısı

Yaygın: Sersemlik

Yaygın olmayan: Parestezi

Göz hastalıkları

Yaygın olmayan: Konjunktivit, görüş netliğinde azalma

Kulak ve iç kulak hastalıkları

Yaygın olmayan: Vertigo

Kardiyak bozukluklar

Yaygın olmayan: Taşikardi, bradikardi, çarpıntılar

Vasküler hastalıklar

Yaygın: Hipertansiyon, yüzde ve boyunda kızarma

Yaygın olmayan: Hipotansiyon, ateş basması

Solunum, göğüs bozuklukları ve mediastinal hastalıkları

Yaygın: Öksürük

Gastrointestinal hastalıklar

Yaygın: Karın ağrısı, diyare, bulantı, dispepsi

Yaygın olmayan: Gastrit, ağzıçiçi ülser, aftöz stomatit

Deri ve deri altı hastalıklar

Yaygın: Döküntü (dermatit dahil)

Yaygın olmayan: Çürük eğiliminde artış, alopesi, kuru cilt

Kas-iskelet bozukluklar, bağ doku ve kemik hastalıkları

Yaygın olmayan: Artralji, ekstremitelerde ağrı

Üreme sistemi ve meme hastalıkları

Yaygın olmayan: Amenore

Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıklar

Yaygın: Yorgunluk, asteni

Seyrek: Gripe benzer hastalık

Araştırmalar

Yaygın: Kan basıncında artış, anormal karaciğer fonksiyon testleri (transaminazlarda artış dahil)

Yaygın olmayan: Kan basıncında düşüş, ağırlıkta artış

Abatasept ile tedavi edilen hastalarda plaseboya kıyasla aşırı olmayan bir insidans ile (fark: >%0.2) bildirilen, ancak medikal açıdan önemli kabul edilen istenmeyen etkiler şunlardır:

Yaygın olmayan: pnömoni, hipersensitivite, sepsis, piyelonefrit, ürtiker, herpes zoster, sistit, migren, kuru göz.

Seyrek: bronkospazm, boğazda gerginlik, bakteremi, psoriasis.

Ek bilgi

Enfeksiyonlar

Plasebo kontrollü çalışmalarda abatasept alan hastaların %23.2'sinde ve plasebo alan hastaların %19.5'inde tedaviyle ilişki olasılığı en az olan enfeksiyonlar rapor edilmiştir.

Abatasept ile tedavi edilen hastaların %1.8'inde ve plasebo hastalarının %1.0'inde tedaviyle ilişki olasılığı en az olan ciddi enfeksiyonlar bildirilmiştir. Abatasept ile tedavi edilen en az bir hastada (hastaların %0.05'i) 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).

11.658 hasta yılında abatasept uygulanan 4149 hastada yapılan çift kör ve açık klinik çalışmalarda ciddi enfeksiyon insidansı her 100 hasta yılında 2.87 olup yıllık insidans stabil kalmıştır.

Maligniteler

Plasebo kontrollü klinik çalışmalarda 1687 hasta-yıl boyunca abatasept ile tedavi edilen 1955 hastanın 27'sinde ve 794 hasta-yıl boyunca plasebo ile tedavi edilen 989 hastanın 11'inde malignite bildirilmiştir.

Çift kör ve açık etiketli klinik çalışmalarda 11658 hasta-yılı boyunca (1000'in üzerinde hasta 5 yıl üzerinde tedavi edilmiştir.) abatasept ile tedavi edilen 4149 hastada, her 100 hasta-yılında 1,41 malignite rapor edilmiştir ve yıllık insidansı stabil kalmıştır. Her 100 hasta-yılında non-melanom deri kanseri görülme sıklığı 0,74 , solid organ kanseri görülme sıklığı 0,57 ve hematolojik malignite görülme sıklığı 0,13'tür. En sık rapor edilen solid organ kanseri akciğer kanseridir (her 100 hasta-yılında 0,15) ve en sık rapor edilen hematolojik malignite lenfomadır (her 100 hasta-yılında 0,07). Genel olarak çift kör deneyim ile karşılaştırıldığında, çift kör ve açık etiketli dönemde; malignitelerin major tiplerinin (non-melanom deri kanseri, solid tümörler ve hematolojik maligniteler) veya bireysel tümör tiplerinin görülme sıklık oranlarında artış olmamıştır.

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 II, III ve IV'te (bkz. bölüm 5.1) infüzyona bağlı akut olaylar (infüzyon 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 ≤ %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.

Çift kör ve açık etiketli uzun dönem deneyimlerde, anafilaksi sıklığı nadir oranda kalmıştır. Hipersensitivite reaksiyonları nadiren ortaya çıkmıştır. 4764 hasta-yıl boyunca abatasept ile tedavi edilen 2688 hastanın 1 tanesi anafilaksi geliştirmiştir. Potansiyel olarak tıbbi ürüne hipersensitivite ile ilişkilendirilen örneğin hipotansiyon, ürtiker ve dispne gibi diğer olayların her biri abatasept ile tedavi edilen hastaların %0.6'sından daha azında görülmüştür.

Abatasept alan hastaların %0.4'ü ve plasebo alan hastaların %0.2'si infüzyona bağlı akut bir reaksiyon nedeni ile tedaviyi kesmiştir.

Kronik obstrüktif akciğer hastalığı (KOAH) 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, otoantikor 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 antikorlar 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.

Farmakolojik sınıfa özgü güvenilirlik bilgisi

Abatasept ilk seçici ko-stimülasyon modülatörüdür. Bir klinik çalışmada infliksimab ile karşılaştırılan relatif güvenilirlik bilgisi bölüm 5.1'de sunulmuştur.

Poliartiküler juvenil idiyopatik artrit tanısı konulan pediatrik hastalarda istenmeyen etkiler

Çok yaygın: baş ağrısı, bulantı;

Yaygın: diyare, öksürük, üst solunum yolu enfeksiyonu, pireksi, nazofarenjit, karın üst bölgesinde ağrı.

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 en az %5 sıklıkla meydana gelen yan etkiler) pediatrik hastalarda bildirilen pireksi dışında erişkinlerde görülene benzer tipteydi.

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 antikorlar 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 %11.4 (17/149) idi. Periyot B'de plaseboya randomize edilen (dolayısıyla 6 aylık süreye kadar tedavinin kesildiği) hastalarda seropozitivite oranı %40.7 idi (22/54). Anti-abatasept antikorları 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 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 CD28 ekspresyonu yapan T lenfositlerinin tamamen aktive olması için gerekli olan bir anahtar kostimülatörü seçici olarak modüle eder. T lenfositlerinin tamamıyla aktive olmaları için antijenli hücrelerden iki sinyal almaları gerekir: bir T hücresi reseptörünün spesifik bir antijeni tanıması (sinyal 1) ve uyarmaya yardımcı olan ikinci bir sinyal. Başlıca kostimülatör yol, antijenli hücrelerin yüzeylerindeki CD80 ve CD86 moleküllerinin T lenfositlerinin üzerlerindeki CD28 reseptörüne bağlanmalarındır (sinyal 2). Abatasept bu kostimülatör yolu spesifik olarak CD80 ve CD86'ya bağlanarak selektif olarak inhibe eder. Çalışmalar yeni T lenfosit yanıtlarının hafızadaki T lenfosit yanıtlarına göre abataseptten daha çok etkilendiklerini göstermektedir.

In vitro ve hayvan modeli çalışmaları abataseptin T lenfositlerine bağımlı olan antikor yanıtlarını ve enflamasyonu modüle ettiğini kanıtlamaktadır. *In vitro*, proliferasyon ve sitokin üretiminin azalması ile ölçüldüğü gibi, abatasept insan T lenfosit aktivasyonunu zayıflatır.

Abatasept antijen spesifik TNF α 'yı, interferon- γ 'yı ve T lenfositlerinin interleukin-2 üretimini düşürür. Kollajen ile indüklenen bir sıçan artrit modelinde abatasept enflamasyonu baskılar, anti-kollajen antikor üretimini düşürür ve antijen spesifik interferon- γ üretimini azaltır.

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 lenfosit aktivasyonunun bir belirteci olan çözünabilir interlökin-2 reseptörünün; romatoid arttritte 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 proenflamatuvar sitokin ekspresyonunda azalma ile bağlantılı bulunmuştur.

Bu değişiklikler bu selektif kostimülasyon modülatörünün etki mekanizması ile uyumludur.

Yetişkin romatoid arttritte klinik etkinlik ve güvenilirlik

Abataseptin klinik etkinliği ve güvenilirliği randomize, çift-kör ve plasebo kontrollü klinik çalışmalar ile Amerika Romatoloji Koleji (ACR) kriterlerine göre aktif romatoid artrit teşhisi konan yetişkin hastalarda (Çalışma I-IV'te ≥ 18 yaş, Çalışma V'te $18 \leq 75$ yaş) değerlendirilmiştir. Çalışma I, II, III, V ve VI'daki hastaların randomizasyonda en az 12 hassas ve 10 şiş eklemleri olmalıydı. Çalışma IV'te herhangi bir spesifik hassas veya şiş eklem sayısı gerekmiyordu.

Çalışma I, II ve V'te metotreksata yetersiz yanıt veren ve stabil metotreksat dozlarına devam eden hastalarda abataseptin etkinliği ve güvenilirliği değerlendirilmiştir. Ayrıca, Çalışma V'te abataseptin güvenilirliği ve etkinliği infliksimab ile karşılaştırılmıştır. Çalışma III'te abataseptin etkinliği ve güvenilirliği TNF -antagoniste yetersiz yanıt veren hastalarda değerlendirilmiştir; bu çalışmada TNF-antagonist randomizasyondan önce kesilmiş, diğer DMARD'lara izin verilmiştir. Çalışma IV başlıca non-biyolojik ve/veya biyolojik DMARD'lar ile devam etmekte olan tedaviye rağmen ek girişim gerektiren aktif romatoid artritli hastalarda güvenilirliği değerlendirmiştir; kayıta kullanılan bütün DMARD'lara devam edilmiştir. .

Çalışma VI'da; abatasept + metotreksat veya metotreksat + plaseboya randomize edilen erken evre, eroziv romatoid artrit (hastalık süresi ≤ 2 yıl) ile Romatoid Faktör (RF) ve/veya anti-Sıklık Sitrulin Peptid 2 (Anti-CCP2)-pozitif metotreksat naif hastalarda abataseptin etkinlik ve güvenilirliği değerlendirilmiştir.

Çalışma I hastaları 12 ay boyunca 2 veya 10 mg/kg abatasept ya da plasebo alacak şekilde randomize edilmiştir. Çalışma II, III, IV ve VI hastaları 12 (Çalışma II, IV ve VI) ya da 6 (Çalışma III) ay boyunca yaklaşık 10 mg/kg abatasept veya plaseboyu sabit bir dozda alacak şekilde randomize edilmiştir. Abatasept dozu 60 kg'dan daha az tartılan hastalarda 500 mg, 60 ilâ 100 kg tartılan hastalarda 750 mg ve 100 kg'ı geçen hastalarda 1000 mg olmuştur. Çalışma V hastaları 6 ay boyunca aynı sabit abatasept dozunu ya da 3 mg/kg infliksimab veya plasebo alacak şekilde randomize edilmişlerdir. Çalışma V sadece abatasept ve infliksimab grupları ile 6 ay daha devam etmiştir.

Çalışma I, II, III, IV, V ve VI'da sırasıyla 339, 638, 389, 1441, 431 ve 509 yetişkin hasta değerlendirilmiştir.

Klinik yanıt

ACR yanıtı

Çalışma II’de (metotreksata yetersiz yanıt veren hastalar) ve Çalışma III’te (TNF -antagoniste yetersiz yanıt veren hastalar) ve Çalışma VI’da (metotreksat-naif hastalar) abatasept ile tedavi edilip ACR 20, 50 ve 70 yanıtlarına ulaşan hasta yüzdeleri Tablo 2’de gösterilmiştir. Çalışma I ve V’in sonuçları Çalışma II ve III’dekiler ile tutarlı olmuştur. Abatasept ile tedavi edilen hastalarda 6. aydan 12. aya kadar ACR yanıtının bütün komponentlerinde iyileşmeler görülmüştür.

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’de 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. Çalışma I, II, III ve VI’nın açık uzatmalarında gözlemlenen analiz ile değerlendirildiğinde abatasept tedavisi ile sağlanan ACR 20, 50 ve 70 yanıtlarının sırasıyla 7., 5., 5. ve 2. yıllarında korunduğu gözlenmiştir.

Tablo 2: Kontrollü Çalışmalarda Klinik Yanıtlar

	Hasta Yüzdesi					
	Metotreksat(MTX) -Naif		Metotreksata (MTX) Yetersiz Yanıt		TNF-antagonistine Yetersiz Yanıt	
	Çalışma VI		Çalışma II		Çalışma III	
Yanıt Oranı	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						
6. ay	%75 [†]	%62	%68 ^{***}	%40	%50 ^{***}	%20
12. ay	%76 [‡]	%62	%73 ^{***}	%40	NA ^d	NA ^d
ACR 50						
6. ay	%53 [‡]	%38	%40 ^{***}	%17	%20 ^{***}	%4
12. ay	%57 [‡]	%42	%48 ^{***}	%18	NA ^d	NA ^d
ACR 70						
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 ^c						
6. ay	% 28 [‡]	% 15	NA	NA	NA	NA
12.ay	% 41 [‡]	% 23	NA	NA	NA	NA

** p<0.001, abatasept karşı plasebo

*** p<0.001, abatasept karşı plasebo

† p<0.01, abatasept+ MTX’a karşı MTX+ plasebo

‡ p<0.001, abatasept+ MTX’a karşı MTX+ plasebo

^a Yaklaşık 10 mg/kg’lık sabit doz (bkz. bölüm 4.2).

^b Eşzamanlı DMARD’lar şunlardır: 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.
NA: Uygulanmamaktadır

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

DAS28 yanıtı

Hastalık aktivitesi ayrıca Hastalık Aktivitesi Skoru 28 (DAS28) ile değerlendirilmiştir. Çalışma II, III, V ve VI'da DAS28 hastalık aktivitesi plasebo veya karşılaştırıcı ile karşılaştırıldığında tedavi grubunda belirgin düzelme olduğunu gösterir. Çalışma II'de 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 remisyona ulaşılmıştır ($p < 0.001$).

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 ($p = 0.007$).

Çalışma V: plaseboya karşı abatasept ya da infliksimab

Metotreksata 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. Çalışma V'te başlangıçtan 6. ve 12. aylara kadar olan ortalama DAS28 değişiklikleri ile DAS28 olarak tanımlanan düşük hastalık aktivitesi ve remisyon elde eden hasta yüzdesi Tablo 3'te gösterilmiştir. 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 DAS28 skoru 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.

Tablo 3: Çalışma V'in Hastalık Aktivitesi Skor 28 (DAS28 ESR) Sonuçları

DAS28 Yanıtı	Abatasept +MTX n = 150	Infliksimab +MTX n = 156	Plasebo +MTX n = 102
Ortalama Azalma			
6. ay	2.5***	2.3***	1.5
12. ay	2.9	2.3	NA ^a
Düşük Hastalık Aktivitesi			
6. ay	%21	%26	%11
12. ay	%35	%22	NA ^a
Remisyon			
6. ay	%11	%13	%3
12. ay	%19	%12	NA ^a

Not: 6. ayda sadece ortalama DAS28 değişikliği primer sonlandırma kriterine hipotez testleri yapılmıştır.

***plasebo ile karşılaştırılınca p<0.001

^aPlasebo yalnızca altı ay uygulanmıştır.

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 neoplazm 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 antikorlar gelişmiştir. Abatasept grubunun %0.8'inde, infliksimab grubunun %38.6'sında ve plasebo grubunun %4.3'ünde anti-DS-DNA antikorları 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.

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, başlangıçtaki medyan TSS abatasept ile tedavi edilen hastalarda 31.7, plasebo ile tedavi edilen hastalarda 33.4 olmuştur. İlk yılda hastalar çift-kör olarak abatasept veya plasebo almışlardır. Tablo 4'te de gösterildiği gibi, 12 aylık tedaviden sonra abatasept/metotreksat yapı zararının progresyonunun hızını plasebo/metotreksata kıyasla düşürmüştür. Radyografik ilerleme 5 yıla kadar önceki yıllık vizite kıyasla toplam skordaki ortalama değişiklik ile analiz edilmiştir. Bir önceki yıldaki toplam skordaki ortalama değişiklik kullanılarak veriler gözlemlenen analiz ile değerlendirilmiştir. Orijinal olarak Abatasept+MTX ve plasebo+MTX randomize edilmiş hastalar için sırasıyla, 1. yıldan 2. yıla ortalama değişiklik 0.41 ve 0.74 (n= 290, 130) ve 2. yıldan 3. yıla 0.37 ve 0.68 (n= 293, 130), 3. yıldan 4. yıla 0.34 ve 0.43 (n=290, 128) ve 4. yıldan 5.yıla 0.26 ve 0.29 (n= 233,114)'tür.

Abatasept ile, hastalığın süresinden bağımsız olarak, yapısal hasarın progresyon hızı azalmıştır (2 yıldan az, 2 ilâ 5 yıl, 5 ilâ 10 yıl ve 10 yıldan daha fazla).

Tablo 4: Çalışma II’de 12 Ayda Ortalama Radyografik Değişiklikler

Parametre	Abatasept/MTX n = 391	Plasebo/MTX n = 195	P-değeri ^a
Total Sharp skoru	1.21	2.32	0.012
Erozyon skoru	0.63	1.14	0.029
JSN skoru	0.58	1.18	0.009

^aNon-parametrik analize dayanmaktadır.

Çalışma II’nin açık etiketli uzatmasında başlangıçta abatasept/metotreksata randomize edilen hastaların %75’i (n=324) TSS ile radyolojik olarak değerlendirilmiştir. Abatasept/metotreksat ile tedavi edilen hastalarda 1. yıldan 2. yıla olan ortalama TSS değişikliği başlangıçtan 1. yıla kadar olan ortalama TSS değişikliğinden %57 daha düşük olmuştur. Abatasepte randomize edilen hastalarda 2. yılda yapısal hasar progresyonunun hızı 1. yılda olduğundan anlamlı oranda daha düşük bulunmuştur (p<0.0001); hastalığı modifiye eden etki, zaman içerisinde önemli ölçüde gelişmektedir. Abatasept/metotreksat ile 2 yıllık tedaviyi takiben, yapısal hasarın progresyon hızında daha da azalma gözlenmiştir. Başlangıçta abatasepte 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/metotreksat ile 1 yıl tedaviden sonra radyografik progresyon kaydetmeyen hastaların yüzde seksenaltısında (%86) 2. yılda da progresyon gözlenmemiştir.

Çalışma VI’da 12. ayda TSS’deki ortalama değişiklik, metotreksat + plasebo verilenlere kıyasla abatasept + metotreksat verilen hastalarda anlamlı şekilde daha düşüktü. 12. ayda abatasept + metotreksat verilen hastaların %61 (148/242) ve metotreksat + plasebo verilen hastaların %53’ünde (128/242) hiç ilerleme görülmemiştir (TSS ≤ 0). Yapısal hasarda ilerleme, ilk başta metotreksat + plasebo verilen (12 ay) ve daha sonra sonraki 12. ay için abatasept + metotreksat grubuna geçirilen hastalara kıyasla devamlı olarak abatasept + metotreksat tedavisi gören (24 ay) hastalarda daha düşüktü. 12 aylık açık etiketli döneme katılan hastalardan devamlı abatasept + metotreksat tedavisi görenlerin %59’unda (125/213) ve ilk başta metotreksat verilen ve daha sonra abatasept ile kombinasyon tedavisine geçilen hastalardan %48’inde (92/192) hiç ilerleme gözlenmemiştir.

Fiziksel Fonksiyon Yanıtı

Fizik fonksiyondaki iyileşme Çalışma II, III, IV, 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 5’te 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.

Tablo 5: Kontrollü Çalışmalarda Fiziksel Fonksiyonda İyileşme

	Metotreksat Naif		Metotreksata Yetersiz Yanıt		TNF-antagonistina Yetersiz Yanıt	
	Çalışma VI		Çalışma II		Çalışma III	
HAQ ^c Dizabilite İndeksi	Abatasept ^a +MTX	Plasebo +MTX	Abatasept ^a +MTX	Plasebo +MTX	Abatasept ^a +DMARD ^b	Plasebo +DMARD ^b
Başlangıç (ortalama)	1.7 (n=254)	1.7 (n=251)	1.69 (n=422)	1.69 (n=212)	1.83 (n=249)	1.82 (n=130)
Başlangıçtan beri Ortalama İyileşme 6. ay	0.85 (n=250)	0.68 (n=249)	0.59*** (n=420)	0.40 (n=211)	0.45*** (n=249)	0.11 (n=130)
12. ay	0.96 (n=254)	0.76 (n=251)	0.66*** (n=422)	0.37 (n=212)	NA ^e	NA ^e
Klinik olarak anlamlı iyileşme gösteren hastaların oranı ^d						
6. ay	%72 [†]	%63	%61***	%45	%47***	%23
12. ay	%72 [†]	%62	%64***	%39	NA ^e	NA ^e

***p<0.001, abatasepte karşı plasebo

[†] p<0.005, abatasept+MTX'e karşı plasebo+MTX

^aYaklaşık 10 mg/kg'lık sabit doz (bkz. bölüm 4.2)

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

^c Sağlık Değerlendirme Anketi; 0 = en iyi, 3 = en kötü; 20 soru; 8 kategori: giyinme ve kuşanma, kalkma, yeme, yürüme, hijyen, el uzatma, yakalama/kavrama ve aktiviteler.

^dHAQ-DI'de başlangıçtan ≥ 0.3 birim azalma.

^e6 ay sonra hastalara açık bir çalışmaya katılma fırsatı verilmiştir.

Sağlığa bağlı sonuçlar ve yaşam kalitesi

Sağlığa bağlı yaşam kalitesi değerlendirmesi Çalışma I, II ve III'te 6. ayda, Çalışma I ve II'de 12. ayda SF-36 anketi ile yapılmıştır. Bu çalışmalarda gerek SF-36'nın 8 alanının tümünde (4 fiziksel alan: fiziksel fonksiyon, fiziksel durum, vücut ağrısı, genel sağlık ve 4 aklî alan: yaşama gücü, sosyal fonksiyon, emosyonel rol, mental sağlık) gerekse Fiziksel Komponent Özeti (PCS) ve Mental Komponent Özeti (MCS)'nde abatasept grubunda plasebo grubu ile karşılaştırılınca klinik ve istatistiksel olarak anlamlı iyileşmeler gözlenmiştir.

Çalışma II ve III'te validasyonu yapılmış olan Görsel Yorgunluk Analog Skalası ile yorgunluk ölçülmüş ve uyku problemleri Medikal Sonuçlar Çalışması Uyku Modülü'nün Uyku Problemleri İndeksi (SPI) ile değerlendirilmiştir. Sırası ile Çalışma II ve Çalışma III'te 12. ve 6. aylarda abatasept ile tedavi edilen hastaların yorgunluk ve uyku problemlerinde plasebo ile tedavi edilen hastalar ile karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı azalmalar gözlenmiştir. Abatasept ile açık tedavide sağlığa bağlı sonuçlarda ve yaşam kalitesinde sağlanan iyileşmeler 4 yıla kadar korunmuştur. Çalışma VI'da PCS ve MCS açısından düzelme metotreksat + plasebo grubuna kıyasla abatasept + metotreksat grubunda 12. ayda gözlenmiş ve 2 yıllık süre boyunca korunmuştur.

Çalışma VII: Daha önce TNF antagonist ajan ile tedavi gören hastalarda arınma dönemi ile veya arınma dönemi olmaksızın abataseptin güvenilirliği

Önceki (en az 2 aylık arınma süresi; n=449) veya halen uygulanan (arınma periyodu yok; n=597) TNF-antagonist tedavisine yeterli yanıt vermeyen ek olarak biyolojik olmayan DMARD'lar kullanan aktif RA'lı hastalarda abatasept ile açık etiketli bir çalışma yapılmıştır

(Çalışma VII). Primer sonuç olarak belirlenen advers olay, ciddi advers olay ve tedavinin 6 aylık süresinde advers olay nedeniyle tedavinin kesilme insidansı ve bunun yanı sıra ciddi enfeksiyon sıklığı çalışmaya girişte TNF antagonist tedavisi gören veya daha önce görmüş olan hastalar arasında benzerdi.

Poliartiküler idiyopatik artritte pediatrik popülasyon

Biyolojik maddeleri içerebilen en az bir DMARD'a 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 bölümden oluşan bir çalışmada değerlendirilmiştir. Periyot A, ACR Pedi 30 yanıtı elde edilmesi üzerine tasarlanan 4 aylık açık fazdı. Periyot A bitiminde en az ACR Pedi 30 yanıtı elde edilen hastalar çift kör, tedavi kesme fazına (Periyot B) randomize edilmiş ve 6 aylık sürede veya çalışmada tanımlandığı gibi JIA hastalığı alevlenene kadar hastalara ORENCIA veya plasebo verilmiştir. Güvenilirlik gerekçesiyle çalışmadan ayrılmadıkları sürece çalışmayı tamamlayan veya Periyot B'de alevlenme yaşanan veya Periyot A'da yanıt vermeyen hastaların tümüne uzun süreli güvenilirlik ve etkinliğin değerlendirildiği açık uzatma periyodu olan Periyot C'ye giriş teklif edilmiştir.

Periyot A'da hastaların tümüne 1, 15, 29, 57 ve 85. günlerde 10 mg/kg abatasept verilmiş ve hastalar 113. günde değerlendirilmiştir. Periyot A'da hastaların %74'üne metotreksat (çalışmaya girişteki ortalama doz 13.2 mg/m²/hafta) ve dolayısıyla %26'sına ORENCIA monoterapisi uygulanmıştır. Çalışmaya giren 190 hastadan 57'ine (%30) daha önce anti-TNF tedavi uygulanmıştır.

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.

Alevlenme aşağıdaki şekilde tanımlanmıştır:

- 6 poliartiküler JIA temel grup değişkenlerinden en az 3'ünde $\geq$ %30 kötüleşme
- 6 poliartiküler JIA temel grup değişkenlerinden en fazla birinde $\geq$ %30 düzelme
- Alevlenmenin tanım için Hekim veya Genel Aile Değerlendirmesi kullanılması durumunda $\geq$ 2 cm (10 cm'ye kadar mümkün) kötüleşme mevcut olmalıdır.
- Alevlenmenin tanımı için aktif eklemler veya eklem hareket aralığı kısıtlılığı olan eklemlerin sayısı kullanıldığında $\geq$ 2 eklemden kötüleşme mevcut olmalıdır

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. JIA alt tipleri hastalık başlangıcında aşağıdaki şekildedeydi: Oligoartiküler (%16), Poliartiküler (%64; toplam hasta sayısının %20'si romatoid artrit faktör pozitif) ve Sistemik (%20).

Dahil edilen 190 hastadan 170'i Periyot A'yı tamamlamış, %65'inde (123/190) ACR Pedi 30 yanıtı elde edilmiş ve 122'si Periyot B'ye randomize edilmiştir. Yanıtlar, incelenen tüm JIA alt tipleri için ve metotreksat kullanan veya kullanmayan hastalarda benzerdi. Daha önce TNF antagonist tedavisi gören 133 (%70) hastadan 101'inde (%76) en az bir ACR Pedi 30 yanıtı ve daha önce TNF-antagonist tedavisi gören 57 hastadan 22'sinde (%39) en az bir ACR Pedi 30 yanıtı elde edilmiştir.

Periyot B'de hastalıkta alevlenme görülene kadar geçen süre abatasepte randomize edilen hastalara kıyasla plasebo grubuna randomize edilen hastalar için anlamlı olarak daha kısaydı (primer sonlanma noktası, p=0.0002; log-rank testi). Periyot B'de abatasept grubuna kıyasla

(12/60, %20) plasebo verilen grupta anlamlı şekilde daha fazla hastada (33/62; %53) alevlenme meydana gelmiştir (ki-kare $p < 0.001$). Abatasept tedavisine devam eden hastalar için hastalıkta alevlenme riski plasebo verilen hastaların üçte biri düzeyindeydi (risk oranı=0.31; %95 CI 0.16, 0.59).

Periyot B'ye randomize edilen hastaların çoğu (58/60 Periyot B abatasept verilen hastalar; 59/62 Periyot B plasebo verilen hastalar) Periyot A'da yanıt vermeyen 47 hastadan 36'sı Periyot C'ye girmiştir (n=153 toplam hasta sayısı).

Periyot A bitiminde, Periyot B bitiminde ve Periyot C'de 21 aylık maruz kalma sonrasında yanıt oranları Tablo 6'da özet halinde sunulmaktadır:

Tablo 6: ACR Yanıtı veya İnaktif Hastalık Bulunan Poliartiküler JIA Hastalarının Oranı (%)

	Periyot A Bitimi (113. Gün)	Periyot B Bitimi ^a (169. Gün)		Periyot C (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 = 51	n = 47	n = 22
ACR30	65	85	68	90	87	73
ACR50	50	79	53	88	83	64
ACR70	28	55	31	75	75	46
ACR90	13	41	15	57	40	18
İnaktif hastalık	Değerlendirilmemiştir	31	10	43	23	5

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

589. günde Periyot C'deki katılımcılar Periyot B'de abatasept verilen 58 hastadan 51, Periyot B'de plasebo verilen 59 hastadan 47 ve Periyot A'ya yanıt vermeyen 36 hastadan 22'sini içermiştir. Veri tabanı kilitlendiğinde Periyot C'de kalan tüm hastalara en az 21 ay (589 gün) tedavi uygulanmıştır. Periyot C'de ortalama abatasept tedavi süresi 898 gündü (aralık 56–1.322 gün; yaklaşık 32 ay). Deneklerin %35'inde Periyot C'de abatasept tedavisi en az 1.020 gün (~ 36 ay) uygulanmıştır. Hastaların tümünde Periyot A'da daha önce en az 4 ay açık abatasept tedavisi uygulanmıştır.

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 doza proporsiyonel 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 µg/ml ve ortalama C_{max} konsantrasyonları yaklaşık 290 µg/ml olmuştur. Romatoid artritli

hastalarda 10 mg/kg ile ayda bir uygulanan devamlı tekrar tedavisi herhangi bir sistemik abatasept birikimine neden olmamıştır.

Biyotransformasyon:

İnsanlarda, abatasept metabolizması veya eliminasyonunun değerlendirildiği bir çalışma gerçekleştirilmemiştir. Sterik ve hidrofilik değerlendirmelere göre, abataseptin karaciğer sitokrom P450 enzimleri tarafından metabolize olmadığı düşünülmektedir.

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.

Geriatrik 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) µg/ml ve 10.6 (0.15 ila 44.2) µg/mL ve 40 kg'nin üstündeki hastalarda 229 (58 ila 700) µg/ml ve 13.1 (0.34 ila 44.6) µg/ml idi.

5.3 Klinik öncesi güvenlik 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 antikor yanıtında 9 kat artış ve 10 erkekten 1 dişi yavruda 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 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.

Seyreltildikten 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 (alüminyum) 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
