

KISA ÜRÜN BİLGİSİ

▼ Bu ilaç ek izlemeye tabidir. Bu üçgen yeni güvenlik bilgisinin hızlı olarak belirlenmesini sağlayacaktır. Sağlık mesleği mensuplarının şüpheli advers reaksiyonları TÜFAM'a bildirmeleri beklenmektedir. Bakınız Bölüm 4.8 Advers reaksiyonlar nasıl raporlanır?

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

ORENCIA 250 mg konsantre perfüzyonluk çözelti için toz içeren flakon
Steril

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 abataseptte yanıt alınmazsa, tedaviye devam edilip edilmeyeceği yeniden değerlendirilmelidir (Bkz bölüm 5.1).

Juvenil İdiyopatik Artrit (JIA)

75 kg'nin altında olan 6 ilâ 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 etkililik ve güvenliliği 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) tanısı ve tedavisinde uzmanlaşmış uzman hekimler tarafından başlatılması ve takip edilmesi uygun bulunmuştur.

İnfüzyonlar uzman bir hekim kontrolünde uygulanmalıdır. (Bkz. bölüm 6.6)

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler

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

Geriyatrik popülasyon:

Dozu ayarlaması gerekmez. (Bkz. bölüm 4.4)

Pediyatrik popülasyon:

Altı yaşın altındaki çocuklarda kullanımı önerilmez. Gerekli bilgi için bakınız 4.2 Pozoloji ve uygulama şekli / Uygulama sıklığı ve süresi

4.3 Kontrendikasyonlar

Abatasepte veya diğer bileşenlerine Bkz. bölüm 6.1 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).

Özel gruplar:

65 yaş üstü hastalarda ölümle sonuçlanabilecek ciddi enfeksiyon riski 65 yaş altındakilere göre daha yüksektir.

Plasebo ile karşılaştırıldığında, abatasept ile tedavi edilen 65 yaşın üzerindeki hastalarda ciddi enfeksiyon ve malignite sıklığı 65 yaşın altında olanlardakinden daha yüksek bulunmuştur. Yaşlıpopülasyondaki 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). Anaflaksi ya da anaflaktik 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 IV veya SC tedavisi derhal kesilmeli ve uygun tedavi başlatılmalıdır; ayrıca ORENCIA kullanımı kalıcı olarak kesilmelidir.

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 (Bkz. bölüm 4.5).

Enfeksiyonlar: ORENCIA ile sepsis ve pnömani dahil ciddi enfeksiyonlar rapor edilmiştir (Bkz. bölüm 4.8). Bu enfeksiyonlardan bazıları ölümcüldür. Ciddi enfeksiyonların çoğu, altta yatan hastalığa ek olarak onları enfeksiyona daha duyarlı hale getirebilen eşzamanlı immunosuppresif tedavi gören hastalarda ortaya çıkmıştır. 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 pivot çalışmalarda tüberküloz vakalarında artış gözlemlenmemiştir; ancak, tüm ORENCIA hastaları tüberküloz açısından taranmalıdır. Latent tüberkülozlu bireylerde ORENCIA'nın güvenliliği bilinmemektedir. ORENCIA alan hastaların bazılarında tüberküloz bildirilmiştir. (Bkz. bölüm 4.8) Plasebo kontrollü klinik çalışmalardaki hastalarda olduğu gibi; 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. 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. Ayrıca mevcut kılavuzların da dikkate alınması gerekir

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.

Maligniteler: Plasebo kontrollü klinik çalışmalardaki malignite sıklığı abatasept ve plasebo ile tedavi edilen hastalarda sırasıyla %1,2 ve %0,9 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. ORENCIA kullanan hastalarda deri kanseri dahil malignite bildirimleri yapılmıştır. Bütün hastalara, özellikle de deri kanseri risk faktörü olan hastalara periyodik cilt kontrolleri tavsiye edilir.

Aşılar: ORENCIA ile tedavi edilmekte olan hastalarda canlı aşılar haricindeki aşılar uygulanabilir. 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 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.

Geriyatrik popülasyon:

75 yaş ve üstü olmak üzere 67 hastanın, 65 yaş ve üstü toplam 404 hastaya, plasebo kontrollü klinik çalışmalarda abatasept uygulanmıştır. Bu hastalarda ve daha genç hastalarda benzer etki gözlemlenmiştir. Abataseptle tedavi edilen 65 yaş üstü hastalarda ciddi enfeksiyon ve malignite frekansı 65 yaş altı hastalarda plasebo tedavisine kıyasla daha yüksek bulunmuştur. Yaşlılarda enfeksiyon ve malignite insidansı genel olarak daha yüksek olduğundan yaşlıları tedavi ederken dikkatli olunmalıdır (Bkz. bölüm 4.8).

Otoimmün süreçler: 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 otoantikor 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 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 gözünde bulundurulmalıdır.

İzlenilebilirlik:

Biyoteknolojik ürünlerin takip edilebilirliğinin sağlanması için uygulanan ürünün ticari ismi ve seri numarası mutlaka hasta dosyasına kaydedilmelidir.

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).

Sülfasalazin, hidroklorokin ya da leflunomid ile kombinasyon halinde abatasept kullanımında, herhangi bir majör güvenlik 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.

İmmün sistemi etkileyen diğer ajanlar ve aşılar ile kombinasyon

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 güvenliliği ve etkililiğini değerlendirmek için eldeki kanıtlar yetersizdir.

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 aşıların etkilerini zayıflatabilir. (Bkz.bölüm 4.4 ve 4.6).

Abataseptin sağlıklı gönüllülerde aşılama karşı antikor yanıtı ve aynı zamanda romatoid artritli hastalarda grip ve pnömokok aşılarına verilen antikor yanıtı üzerindeki etkilerini değerlendirmeye yönelik araştırma çalışmalarının sonuçları, abataseptin immün yanıtın etkililiğini küntleştirebileceğini ancak klinik olarak anlamlı veya pozitif immün yanıt geliştirme kabiliyetini önemli şekilde engellemediğini göstermiştir.

Abatasept, 23-valanlı pnömokok aşısı uygulanan romatoid artritli hastalarda açık etiketli bir çalışmada değerlendirilmiştir. Pnömokok aşılama sonrası, abatasept uygulanan 112 hastanın 62'si, pnömokok polisakkarid aşısına karşı antikor titrelerinde en az 2 katlık artışla yeterli immün yanıt vermiştir.

Abatasept, mevsimsel grip trivalan virüs aşısı uygulanan romatoid artritli hastalarda açık etiketli bir çalışmada değerlendirilmiştir. Grip aşısının uygulanmasını takiben, abatasept tedavisi gören ve başlangıçta koruyucu antikor düzeyleri bulunmayan 119 hastanın 73'ü, trivalan grip aşısına karşı antikor titrelerinde en az 4 katlık artışla yeterli immün yanıt vermiştir.

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. Hayvanlar üzerinde yapılan çalışmalar, gebelik / embriyonal / fetal gelişim / doğum ya da doğum sonrası gelişim üzerindeki etkiler bakımından yetersizdir. İnsanlara yönelik potansiyel risk bilinmemektedir.

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 katından daha yüksek dozlarda immun fonksiyonda sınırlı değişiklikler gözlenmiştir (Bkz kısım 5.3). ORENCIA kesin olarak gerekli olmadıkça gebelik döneminde kullanılmamalıdır.

Abatasept hamile kadınlarda plesentadan bebeğin kan dolaşımına geçebilir. Dolayısıyla, bu bebeklerde enfeksiyon riski artabilir. İn utero abatasepte maruz kalmış olan bebeklerde canlı aşuların uygulanmasının güvenliliği bilinmemektedir. İn utero olarak abatasepte maruz kalmış olan bebeklere annenin gebelikte aldığı son abatasept dozundan 14 hafta süreyle canlı aşı yapılması tavsiye edilmemektedir.

Laktasyon dönemi:

Abataseptin insan sütüyle atılıp atılmadığı bilinmemektedir. Hayvanlar (Sıçanlar) üzerinde yapılan çalışmalar abataseptin sütle atıldığını göstermektedir. Yenidoğanlara/bebeklere, oluşturabileceği risk göz ardı edilemez.

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

Etki mekanizması dikkate alındığında abataseptin araç ve makine kullanma yeteneğini etkilememesi ya da ihmal edilebilir düzeyde etkilemesi beklenmektedir. Ancak, sersemlik ve görüş netliğinde azalma, ORENCIA ile tedavi edilen hastalar tarafından sırasıyla yaygın ve yaygın olmayan yan etkiler olarak rapor edilmiştir, dolayısıyla eğer hasta bunun gibi semptomlar gösterirse araç ve makine kullanımından kaçınılmalıdır.

4.8 İstenmeyen etkiler

Yetişkinlerde istenmeyen etkiler

Abatasept plasebo kontrollü klinik çalışmada aktif romatoid artriti olan hastalarda araştırılmıştır (2653 hasta ORENCIA ve 1485 hasta plasebo ile)

Abatasept ile yapılan plasebo kontrollü klinik çalışmalarda abatasept ile tedavi edilen hastaların %49,4'ünde ve plasebo ile tedavi edilen hastaların %45,8'inde 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 (sinuzit dahil) İstenmeyen etkiler nedeniyle tedaviyi kesen hasta oranı abatasept ile tedavi edilen grupta %3,0, 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 nazofarenjit ve sinuzit dahil)

Yaygın: Alt solunum yolu enfeksiyonu (Bronşit dahil), üriner sistem enfeksiyonu, herpes enfeksiyonları (herpes simpleks, oral herpes ve herpes zoster dahil), pnömoni, influenza,

Yaygın olmayan: Diş enfeksiyonu, onikomkoz, sepsis, muskuloskeletal enfeksiyonlar, deri apsisi, piyelonefrit, rinit, kulak enfeksiyonu

Seyrek: Tüberküloz, bakteremi, gastrointestinal enfeksiyon, pelvik enflamatuvar hastalık

İyi huylu ve kötü huylu ve tanımlanmamış neoplazmlar (kistler ve polipler dahil)

Yaygın olmayan: Bazal hücreli karsinom, deride papilloma

Seyrek: Lenfoma, malign akciğer neoplazması, skuamöz hücreli karsinoma

Kan ve lenf sistemi hastalıkları

Yaygın olmayan: Trombositopeni, lökopeni

Bağışıklık sistemi hastalıkları

Yaygın olmayan: Aşırı duyarlılık

Psikiyatrik hastalıklar

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

Sinir sistemi hastalıkları

Yaygın: Baş ağrısı, sersemlik,

Yaygın olmayan: Migren, parestezi

Göz hastalıkları

Yaygın olmayan: Konjunktivit, Görüş netliğinde azalma, göz kuruluğu

Kulak ve iç kulak hastalıkları

Yaygın olmayan: Vertigo

Kardiyak hastalıklar

Yaygın olmayan: Taşikardi, bradikardi, çarpıntılar

Vasküler hastalıklar

Yaygın: Hipertansiyon, kan basıncında artış

Yaygın olmayan: Hipotansiyon, ateş basması, yüzde ve boyunda kızarma, vaskulit, kan basıncında azalış

Solunum, göğüs hastalıkları ve mediastinal hastalıkları

Yaygın: Öksürük

Yaygın olmayan: Şiddetli kronik obstrüktif pulmoner hastalık, hırıltı, dispne, 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 doku hastalıkları

Yaygın: Döküntü (Dermatit dahil),

Yaygın olmayan: Çürük eğiliminde artış, kuru cilt, alopesi, prurit, hiperhidroz, eritem, psöriazis, akne, ürtiker

Kas-iskelet hastalıkları, bağ doku ve kemik hastalıkları

Yaygın olmayan: Artralji, ekstremitelerde ağrı

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**

Plasebo kontrollü çalışmalarda abatasept alan hastaların %22,7'sinde ve plasebo alan hastaların %20,5'inde tedaviyle ilişki olasılığı en az olan enfeksiyonlar rapor edilmiştir.

Abatasept ile tedavi edilen hastaların %1,5'inde ve plasebo hastalarının %1,1'inde tedaviyle ilişki olasılığı en az olan ciddi enfeksiyonlar bildirilmiştir. (Bkz. bölüm 4.4) Ciddi enfeksiyonların tipi abatasept ve plasebo tedavisi gruplarında benzerlik sergilemiştir.

Çift kör çalışmalarda ciddi enfeksiyonlara ilişkin insidans oranları abatasept uygulanan hastalarda 100 hasta yılında (%95 CI) 3,0 (2,3 – 3,8), plasebo uygulanan hastalarda ise 100 hasta yılında 2,3 (1,5 – 3,3) olarak belirlenmiştir.

7.044 hastanın 20,510 hasta yılı boyunca abataseptle tedavi gördüğü klinik çalışmalarda kümülatif periyotta ciddi enfeksiyonlara ilişkin insidans oranı 100 hasta yılında 2,4 olarak hesaplanmıştır ve yıllık insidans oranı stabil kalmıştır.

Maligniteler

Plasebo kontrollü klinik çalışmalarda abatasept uygulanan hastaların %1,2'sinde (31/2.653), plasebo uygulanan hastaların ise %0,9'unda (14/1.485) maligniteler bildirilmiştir. Malignitelere ilişkin insidans oranları abatasept uygulanan hastalarda 100 hasta yılında 1,3 (0,9 – 1,9), plasebo uygulanan hastalarda ise 100 hasta yılında 1,1 (0,6 – 1,9) olarak belirlenmiştir.

Kümülatif periyotta 7.044 hasta 21,011 hasta yılı boyunca abataseptle tedavi görmüştür (bunların 1000'den fazlasına 5 yıldan uzun süre abatasept tedavisi uygulanmıştır), maligniteye ilişkin insidans oranı 100 hasta yılında 1,2 (1,1 – 1,4) olarak hesaplanmıştır ve yıllık insidans oranı stabil kalmıştır.

Plasebo kontrollü çalışmalarda en sık bildirilen deri kanseri dahil malignite olmuştur; abatasept uygulanan hastalarda 100 hasta yılında 0,6 (0,3 – 1,0), plasebo uygulanan hastalarda 100 hasta yılında 0,4 (0,1 – 0,9), kümülatif periyotta ise 100 hasta yılında 0,5 (0,4 – 0,6) sıklığında gözlemlenmiştir.

Plasebo kontrollü çalışmalarda en sık bildirilen organ kanseri; akciğer kanseri olmuştur; abatasept uygulanan hastalarda 100 hasta yılında 0,17 (0,05 – 0,43), plasebo uygulanan hastalarda 0, kümülatif periyotta ise 100 hasta yılında 0,12 (0,08 – 0,17) sıklığında gözlemlenmiştir. En yaygın hematolojik malignite lenfoma olmuştur; abatasept uygulanan hastalarda 100 hasta yılında 0,04 (0 – 0,24), plasebo uygulanan hastalarda 0, kümülatif periyotta ise 100 hasta yılında 0,06 (0,03 – 0,1) sıklığında gözlemlenmiştir.

İnfüzyona bağlı reaksiyonlar

Yedi birleştirilmiş intravenöz çalışmada (Çalışma II, III, IV ve V için bkz. bölüm 5.1) infüzyonla ilişkili akut olaylar (infüzyonun başlangıcını takip eden 1 saat içinde ortaya çıkan advers reaksiyonlar) abatasept uygulanan hastalarda plasebo uygulanan hastalardakine kıyasla daha yaygın şekilde ortaya çıkmıştır (abatasept için %5,2, plasebo için %3,7). Abatasept ile en sık bildirilen olay (%1 2) sersemlik hissiydi.

Abatasept ile tedavi edilen hastaların > %0.1'inde ve ≤ %1'inde rapor edilen infüzyona bağlı akut olaylar örneğin hipotansiyon, kan basıncında azalma, taşikardi, bronkospazm ve dispne gibi kardiyopulmoner semptomlardır; diğer semptomlar ise kas ağrısı, bulantı, ciltte kızarıklık, yüzde ve boyunda kızarıklık, ürtiker, hipersensitivite, prurit, boğazda sıkışma, göğüste rahatsızlık, titreme, infüzyon yerinde ekstrevasiyon, infüzyon yerinde ağrı, infüzyon yerinde şişlik, infüzyonla ilişkili reaksiyon, ve döküntüdür. Bu reaksiyonların çoğu hafif ilâ orta şiddette seyretmiştir.

Çift kör ve kümülatif periyotta anafilaksinin ortaya çıkış sıklığı seyrek olarak 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.

İnfüzyona bağlı akut reaksiyon nedeniyle tedavinin sonlandırılması oranı abatasept alan grupta %0,3 iken plasebo grubunda % 0,1 olmuştur.

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, otoantikör oluşumunda artışa yol açmamıştır.

Çift kör periyod sırasında abatasept uygulanan hastalarda otoimmün bozukluklara ilişkin insidans oranı 100 hasta yılında 8,8 (7,6 – 10,1), plasebo uygulanan hastalarda ise 100 hasta yılında 9,6 (7,9 – 11,5) olarak belirlenmiştir. Kümülatif period sırasında abatasept uygulanan hastalarda insidans oranı 100 hasta yılında 3,8 olarak belirlenmiştir. Kümülatif periyod sırasında araştırılmakta olan endikasyon dışında en sık bildirilen otoimmün bağlantılı bozukluklar psöriasis, romatoid nodül ve Sjogren sendromu olmuştur.

İmmünojenisite

8 yıla kadar abatasept ile tedavi edilen 3985 romatoid artrit hastasında ELISA tayinleri ile abatasept molekülüne yönelik antikörler değerlendirilmiştir. 3877 hastanın 187'si (%4,8) tedavi esnasında anti-abatasept antikör geliştirmişlerdir. Abatasept kesildikten en az 42 gün sonra anti-abatasept antikör değerlendirmesi yapılan 1888 hastanın 103'ü (% 5,5) seropozitif bulunmuştur.

CTLA-4'e bağlanma aktivitesi konfirme edilen örneklerde nötralize edici antikör varlığı değerlendirilmesi yapılmıştır. Değerlendirilebilen 48 hastanın yirmi ikisinde belirgin nötralize edici aktivite gösterilmiştir. Nötralize edici antikör gelişiminin potansiyel klinik anlamı bilinmemektedir.

Genel olarak, antikör gelişimi ile klinik yanıt veya advers olay arasında bariz bir korelasyon yoktur. Ancak, antikör geliştiren hasta sayısı kesin bir değerlendirme yapmak için çok az olmuştur. İmmünojenisite analizleri ürüne özgü olduğundan, antikör oranlarının diğer ürünlerle karşılaştırılması uygun değildir.

Farmakolojik sınıf ile ilgili güvenilirlik bilgileri

Abatasept ilk seçici ko-stimülasyon modülatörüdür. Klinik bir çalışmadaki infliksimab'a göre göreceli güvenliliği hakkında bilgi Bölüm 5.1'de özetlenmiştir.

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). Çalışmanın 4 aylık açık etiketli döneminde, 409 pediatrik hastanın ortalama güvenilirlik profili aşağıdaki yan etkiler dışında erişkinlerde görülene benzer tip ve sıklıktadır.

Yaygın: pireksi

Yaygın olmayan: hematüri ve kulak iltihabı (iç kulak-dış kulak),

Seçili istenmeyen etkiler;

Enfeksiyonlar

Enfeksiyonların tipi ayaktan tedavi gören pediatrik popülasyonda yaygın şekilde görülenle uyumluydu. 409 pJIA hastasında intravenöz ve subkütan ORENCIA ile 4 aylık tedavi dönemi sırasında en sık advers reaksiyonlar nazofarenjit (hastaların %3,7'si) ve üst solunum yolu enfeksiyonu (hastaların %2,9'u) olmuştur. ORENCIA ile ilk 4 aylık tedavi sırasında iki ciddi enfeksiyon (varicella ve sepsis) 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 %4 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. Antikoların varlığı, yan etkiler veya infüzyon reaksiyonlarıyla veya etkililik 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.

Uzun süreli uzatma süresi

pJIA çalışmalarının uzatma döneminde (pJIA SC çalışmasında 20 ay ve pJIA IV çalışmasında 5 yıl), 6 ila 17 yaş arasındaki pJIA hastalarındaki güvenilirlik profili yetişkin hastalarda görülenlerle karşılaştırılabilirdi. pJIA IV çalışmasının uzatma döneminde bir hastaya multipl skleroz tanısı konuldu. pJIA SC çalışmasının 20 aylık uzatma döneminde 2 ila 5 yaş grubunda bir enfeksiyon ciddi advers olayı (uzuv apsisi) bildirilmiştir.

pJIA'lı hastalarda 2 ila 5 yaş grubunda uzun süreli güvenilirlik verileri sınırlıydı, ancak mevcut kanıtlar bu genç pediatrik popülasyonunda yeni bir güvenilirlik endişesi ortaya koymamıştır. pJIA SC çalışmasının 24 aylık kümülatif döneminde (4 aylık kısa dönem artı 20 aylık uzatma dönemi), 2 ila 5 yaş grubunda (%87,0), 6-17 yaş grubunda (%68,2) rapor edilenlere göre daha

yüksek enfeksiyon sıklığı bildirilmiştir. Bu durum çoğunluklu olarak 2 ila 5 yaş grubundaki ciddi olmayan üst solunum yolu enfeksiyonlarından kaynaklanmıştır.

Şüpheli advers reaksiyonların raporlanması

Ruhsatlandırma sonrası şüpheli ilaç advers reaksiyonlarının raporlanması büyük önem taşımaktadır. Raporlama yapılması, ilacın yarar / risk dengesinin sürekli olarak izlenmesine olanak sağlar. Sağlık mesleği mensuplarının herhangi bir şüpheli advers reaksiyonu Türkiye Farmakovijilans Merkezi (TÜFAM)'ne bildirmeleri gerekmektedir. (www.titck.gov.tr; e- posta: tufam@titck.gov.tr; tel: 0 800 314 00 08; faks: 0 312 218 35 99)

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 : Bağışıklık sistemini baskılayıcı ajanlar, selektif immunosupresif ajanlar
ATC kodu : L04AA24

Abatasept insan immunoglobulini G1'in modifiye edilmiş olan bir Fc porsiyonuna bağlı bulunan insan sitotoksik T-lenfosit 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 seçici olarak CD28 eksprese eden T lenfositlerin tam aktivasyonu için gereken kilit kostimulatör sinyalini modüle eder. T lenfositlerin tam aktivasyonu için antijen sunucu hücreler tarafından iki sinyal gerekmektedir: bir T hücre reseptörü tarafından spesifik bir antijenin tanınması (sinyal 1) ve kostimulatör sinyal olan ikinci bir sinyal. Önemli bir kostimulatör yolak, antijen sunan hücrelerin yüzeyindeki CD80 ve CD86 moleküllerinin T lenfositleri üzerindeki CD28 reseptörüne bağlanmasını (sinyal 2) gerektirir. Abatasept, özellikle CD80 ve CD86'ya bağlanarak bu kostimulatör yolağı seçici şekilde inhibe eder. Yapılan çalışmalar naif T lenfosit yanıtlarının, bellek T lenfosit yanıtlarına kıyasla abataseptten daha fazla etkilendiği ortaya koymuştur.

İn vitro ve hayvan modellerinde yapılan çalışmalar abataseptin T lenfositlere bağımlı antikor yanıtlarını ve enflamasyonu modüle ettiğini göstermiştir. İn vitro, abatasept azalan proliferasyon ve sitokin üretimi ile ölçüldüğü gibi insan T lenfosit aktivasyonunu zayıflatır. Abatasept, T lenfositler tarafından antijene özgü TNF α , interferon- γ ve interlökin-2 üretimini azaltır.

Farmakodinamik etkileri

T lenfosit aktivasyonunun bir belirteci olan çözünebilir interlökin-2 reseptörünün; romatoid artritte aktive sinoviyal makrofajların ve fibroblasta benzer sinoviositlerin bir ürünü olan serum interlökin-6'nın; plazma hücrelerinin ürettiği bir otoantikör 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 düşüşler gözlenmiştir.

Yetişkin romatoid artrit klinik etkililik ve güvenlilik

İntravenöz abataseptin etkililiği ve güvenliliği Amerika Romatoloji Akademisi (ACR) kriterlerine göre aktif romatoid artrit teşhisi konan yetişkin hastalar üzerinde yapılan randomize, çift-kör, plasebo kontrollü klinik çalışmalarda değerlendirilmiştir. Çalışma I, II, III, V ve VI'daki hastaların randomizasyon sırasında en az 12 hassas ve 10 şiş eklem sahip olması gerekmiştir. 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 plaseboya kıyasla abataseptin etkililiği ve güvenliliği değerlendirilmiştir. Ayrıca, Çalışma V'te plaseboya kıyasla abatasept veya infliksimabın güvenliliği ve etkililiği araştırılmıştır. Çalışma III'te abataseptin etkililiği ve güvenliliği bir TNF-inhibitörüne yetersiz yanıt veren ve randomizasyon öncesi TNF-inhibitör tedavisi sonlandırılmış olan hastalarda değerlendirilmiştir; diğer DMARD (Hastalık Modifiye Edici Anti-Romatizmal İlaçlar) tedavilerine izin verilmiştir. Çalışma IV'te temel olarak biyolojik olmayan ve/veya biyolojik DMARD'larla mevcut tedaviye rağmen ilave müdahale gerektiren aktif romatoid artritli hastalarda güvenlilik değerlendirilmiştir; kayıt sırasında kullanılan tüm DMARD tedavilerine devam edilmiştir. Çalışma VI'da, abatasept + metotreksat veya metotreksat + plasebo almak üzere randomize edilmiş olan erken dönem, eroziv romatoid artritli (hastalık süresi ≤ 2 yıl) methotreksat-naif, Romatoid Faktör (RF) ve/veya anti-Siklik Sitrülin Peptid 2 (Anti-CCP2)-pozitif hastalarda abataseptin etkililik ve güvenliliği değerlendirilmiştir. Çalışma SC-II, orta ila şiddetli aktif RA ve önceki MTX tedavisine yetersiz yanıt veren hastalarda hem intravenöz yükleme dozu olmadan hem de arka plan MTX ile subkutan olarak verilen abatasept ve adalimumab'ın rölatif etkililiğini ve güvenliliğini araştırmıştır. SC-III çalışmasında, abatasept subkutanöz metotreksat (MTX) ile birlikte veya abatasept monoterapisi olarak MTX monoterapisi ile karşılaştırmalı olarak, MTX-naif yüksek derecede aktif erken romatoid aritri olan (ortalama DAS28-CRP, 5.4; ortalama semptom süresi 6.7 aydan az) ve hızlı ilerleyen hastalık için kötü prognostik faktörleri (örn., anti-CCP2 testi ile ölçülen anti-sitrüline protein antikörleri [ACPA +]) ve/veya RF+, başlangıçta eklem erozyonları) olan yetişkin hastalarda 12 aylık tedaviden sonra remisyonun indüklenmesi ve tam ilaç kesilmesi sonrası ilaçsız remisyonun sürdürülmesi açısından değerlendirilmiştir.

Çalışma I hastaları 12 ay süreyle abatasept 2 veya 10 mg/kg veya plasebo almak üzere randomize edilmiştir. Çalışma II, III, IV ve VI hastaları, 12 (Çalışma II, IV ve VI) veya 6 ay (Çalışma III) süreyle yaklaşık 10 mg/kg abatasept veya plaseboya karşılık gelen sabit bir doz almak üzere randomize edilmiştir. Abatasept dozu <60 kg hastalar için 500 mg, 60 ila 100 kg hastalar için 750 mg ve >100 kg hastalar için 1000 mg idi.. Çalışma V hastaları 6 ay boyunca aynı sabit abatasept dozunu veya 3 mg/kg infliksimab veya plasebo almak üzere randomize edildi. Çalışma V, sadece abatasept ve infliksimab gruplarıyla 6 ay daha devam etmiştir.

Çalışma I, II, III, IV, V, VI, SC-II ve SC-III 339, 638, 389, 1441, 431, 509, 646 ve 351 erişkin hasta değerlendirilmiştir.

Klinik yanıt

ACR yanıtı

Çalışma II'de (metotreksata yetersiz yanıtı olan hastalar), çalışma III (TNF inhibitörüne yetersiz yanıtı olan hastalar) ve çalışma VI'de (metotreksat naif hastalar) abatasept ile tedavi edilen hastalarda ACR 20, 50 ve 70 yanıtı olan hastaların yüzdesi Tablo 2'de gösterilmiştir.

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					
	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						
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 I, II, III, ve VI'nın açık etiketli uazatma döneminde, sırasıyla 7 yıl, 5 yıl ,5 ve 2 yıllık abatasept tedavi süreleri boyunca sürekli ACR 20, 50, ve 70 yanıtları gözlemlenmiştir.

Çalışma I'de, 7. yılda 43 hastada ACR yanıtları değerlendirilmiş ve %72 ACR 20 yanıtı, %58 ACR 50 yanıtı ve %44 ACR 70 yanıtı bulunmuştur. 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).

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 VI’nın alt çalışmasında, çalışma VI’da abatasept ile tedavinin 2. yılında ve en az 1 yıllık abatasept tedavisinden sonra remisyona ulaşmış (DAS 28 ESR <2.6) olan hastalar alt çalışmaya girmeye hak kazanmışlardır. Alt çalışmada 108 olgu 1:1 olacak şekilde çift kör olarak en fazla 10 mg/kg (ABA 10) veya 5 mg/kg (ABA 5) dozlarında abatasept almak üzere randomize edilmiştir. 1 yıllık tedaviden sonra remisyonun sürdürülmesi hastalığın nüksetmesi ile değerlendirilmiştir. İki grup arasında hastalığın nüksü gözlemlenen hastaların hatalığa kadar geçen süreleri ve oranları benzerdir.

Çalışma V: plaseboya karşı abatasept ya da infliksimab

Metotreksata yetersiz yanıt veren hastalarda abataseptin ya da infliksimabın güvenliliğini ve etkililiğini 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 güvenlilik ve etkililik değerlendirmesidir. Çalışmanın plasebo kontrollü porsiyonunda, 6. 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. Çalışma V’teki ACR yanıtları DAS28skoru ile tutarlı olmuştur. Abatasept ile 12. ayda daha fazla düzelme sağlanmıştır. 6. ayda abatasept, infliksimab ve plasebo gruplarında görülen advers olaylardan enfeksiyonların oranı sırasıyla % 48,1 (75), %52,1 (86) ve % 51,8 (57) olmuş ve ciddi advers enfeksiyonların oranı ise sırasıyla %1,3 (2), %4,2 (7) ve %2,7 (3) olmuştur. 12. ayda ise abatasept ve infliksimab görülen advers olaylardan enfeksiyonların oranı sırasıyla % 59,6 (93) ve %68,5 (113) olmuş, ciddi advers enfeksiyonların oranı ise sırasıyla %1,9 (3) ve % 8,5 (14) 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 etkililik 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 skorundaki azalma 729. günde 3,29 ve 365. günde 2,48 olmuştur..

Çalışma SC-II: abatasept – adalimumab karşılaştırması

Metotreksata yetersiz yanıt veren hastalarda haftada bir defa, herhangi bir abatasept yükleme dozu olmaksızın verilen subkütan abatasept ile iki haftada bir subkütan olarak verilen adalimumabın, her ikisi de MTX ile birlikte uygulanmak kaydıyla, güvenliliğini ve etkililiğini karşılaştırmalı olarak değerlendirmek için randomize, tek kör bir eşdeğerlik çalışması gerçekleştirilmiştir (Çalışma SC-II). Primer sonlanma noktası, 12 aylık tedavi sonrasında ACR20 yanıtında, abatasept SC grubu için %64,8 (206/318) ve adalimumab SC grubu için %63,4 (208/328) oranında eşdeğerlik (önceden tanımlanmış %12’lik sınır dahilinde) göstermiş

olup tedavi farkı %1.8 olmuştur [%95 güven aralığı (CI):-5,6,9,2], 24 aylık dönemde benzer yanıtlar alınmıştır. 24. aydaki ilgili ACR20 değerleri abatasept SC grubu için %59,7 (190/318) ve adalimumab SC grubu için %60,1 (197/328) olmuştur. ACR 50 ve ACR 70 için 12. ay ve 24. aya ait ilgili değerler tutarlı olup, abatasept ve adalimumab için benzer olmuştur. DAS28-CRP'deki başlangıca göre ayarlanmış ortalama değişiklikler (standard hata: SE), 24. ayda, SC abatasept grubunda ve adalimumab grubunda sırasıyla -2,35 (SE0,08) [%95 CI: -2,51, -2,19] ve -2,33 (SE0,08) [%95 CI: -2,50, -2,17] olmuştur ve zaman içerisinde benzer değişiklikler gözlenmiştir. 24. ayda, abatasept grubundaki hastaların %50,6'sı (127/251) [%95 CI:44,4, 56,8] ve adalimumab grubundaki hastaların %53,3'ü (130/244) [%95 CI:47,0, 59,5] DAS 28 < 2,6 elde etmiştir. 24. ayda ve zaman içerisinde HAQ-DI ile ölçülen başlangıca göre iyileşme de abatasept SC ve adalimumab SC arasında benzerlik göstermiştir.

Güvenlilik ve yapısal hasar değerlendirmeleri birinci ve ikinci yılda yapılmıştır. Yan etkiler bakımından genel güvenlilik profili, 24 aylık dönemde iki grup arasında benzer olmuştur. 24 ay sonra, abatasept ve adalimumab ile tedavi edilen hastaların %41,5 (132/318) ve %50 (164/328)'sinde yan etkiler bildirilmiştir. İlgili grubun %3,5 (11/318) ve %6,1 (20/328)'inde ciddi yan etkiler bildirilmiştir. 24. ayda, abatasept ile tedavi edilen hastaların %20,8 (66/318)'i ve ve adalimumab ile tedavi edilen hastaların %25,3 (83/328)'ünde tedavi kesilmiştir.

SC-II'de, 24 aylık dönemde haftada bir kez abatasept SC ile tedavi edilen hastaların %3,8 (12/318)'inde ciddi enfeksiyon bildirilmiştir, hiçbirinde ilacın kesilmesine neden olmamıştır. Bu oran iki hafta da bir kez adalimumab SC ile tedavi edilen hastalarda %5,8 (19/328) olmuş ve ilacın 9 hastada kesilmesine yol açmıştır. Lokal enjeksiyon yeri reaksiyonlarının sıklığı; abatasept SC ve adalimumab SC için, sırasıyla, 12. ayda %3,8 (12/318) ve %9,1 (30/328) (p=0,006) ve 24. ayda %4,1 (13/318) ve %10,4 (34/328) olmuştur. 2 yıllık çalışma süresi boyunca, abatasept SC ve adalimumab SC ile tedavi edilen hastaların, sırasıyla %3,8 (12/318) ve %1,5 (5/328)'inde, şiddeti hafif ila orta arasında değişen otoimmün bozukluklar (ör: psöriazis, Raynaud fenomeni, eritema nodosum) bildirilmiştir.

Çalışma SC-III: Metotreksat naif RA hastalarında remisyonun indüksiyonu

Randomize ve çift kör bir çalışma, abatasept SC'yi metotreksat ile kombine olarak (abatasept + MTX) veya abatasept SC monoterapisi veya MTX monoterapisini (MTX grubu), MTX-naif yüksek derecede aktif erken romatoid artritli olan ve hızlı ilerleyen hastalık için kötü prognostik faktörleri olan yetişkin hastalarda 12 aylık tedaviden sonra remisyonun indüklenmesi ve tam ilaç kesilmesi sonrası ilaçsız remisyonun sürdürülmesi açısından değerlendirilmiştir. Tam ilaç kesilmesi, hastaların çoğunda üç tedavi kolunda da (sadece metotreksat, abatasept veya metotreksat ile abatasept) remisyon kaybına (hastalık aktivitesinin geri dönüşü) neden olmuştur (Tablo 3).

Tablo 3: Çalışma SC-III'de ilaç tedavisi ve ilaç kesme fazlarının sonunda remisyon oranları			
Hasta sayıları	Abatasept SC + MTX N=119	MTX N=116	Abatasept SC N=116
12 aylık tedaviden sonra remisyonu induksiyonu olan randomize hastaların oranı			
DAS28-Remisyon ^a	%60,9	%45,2	%42,5
Odds Oranı (%95 GA) vs. MTX	2,01 (1,18, 3,43)	N/A	0.92 (0,55, 1,57)
P değeri	0,010	N/A	N/A
SDAI Klinik Remisyon ^b			
Fark Tahmini (%95 GA) vs. MTX	%42,0 17,02 (4,30, 29,73)	%25,0 N/A	%29,34,31 (- 7,98,16,61)
Boolean Klinik Remisyon			%26,7
Fark Tahmini (%95 GA) vs. MTX	%37,0 14,56 (2,19, 26,94)	%22,4 N/A	4,31 (-7,62, 16,24)
12. ayda ve 18. ayda remisyonunda olan randomize hastaların oranı (6 aylık tam ilaç kesilmesi)			
DAS28-Remisyon ^a	%14,8	%7,8	%12,4
Odds Oranı (%95 GA) vs. MTX	2,51 (1,02, 6,18)	N/A	2,04 (0,81, 5,14)
P değeri	0,045	N/A	N/A
^a DAS28-tanımlı remisyon (DAS28-CRP <2.6)			
^b SDAI kriteri (SDAI ≤ 3.3)			

SC-III'te üç tedavi grubunun (abatasept + MTX, abatasept monoterapisi, MTX grubu) güvenlilik profilleri genel olarak benzerdi. 12 aylık tedavi süresi boyunca her üç grupta sırası ile advers olaylar %44.5 (53/119), %41.4 (48/116) ve %44.0 (51/116) olarak ve ciddi advers olaylar sırasıyla %2.5 (3/119), %2.6 (3/116) ve %0.9 (1/116) olarak bildirilmiştir. Ciddi enfeksiyonlar hastaların %0.8 (1/119), %3.4 (4/116) ve %0 (0/116)'sında bildirilmiştir.

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 başlangıç ortanca TSS, abatasept ile tedavi edilen hastalarda 31.7, placebo ile tedavi edilen hastalarda ise 33.4 bulunmuştur. Çalışma II'de, 12 aylık tedaviden sonra abatasept/metotreksat yapı zararının progresyonunun hızını plasebo/metotreksata kıyasla düşürmüştür (Bkz. Tablo 4). Abatasepte randomize edilen hastalarda 2. yılda yapısal hasar progresyonunun hızı 1. yılda olduğundan anlamlı oranda daha düşük bulunmuştur (p<0,0001). Bir yıllık çift-kör tedavinin ardından uzun-süreli uzatma evresine giren hastaların hepsi abatasept tedavisi olarak progresyonları 5 yıl boyunca radyografik olarak araştırılmıştır. Veriler bir önceki yıllık ziyarette elde edilen toplam skordaki ortalama değişim kullanılarak analiz edilmiştir. İlk olarak abatasept + MTX ve plasebo + MTX'e randomize edilen hastalarda ortalama değişim 1.yıldan 2.yıla sırasıyla 0.41 ve 0.74 (n=290, 130), 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) bulunmuştur.

Tablo 4: Çalışma II’de 12 aydaki ortalama radyografik değişiklikler

<i>Parametre</i>	<i>Abatasept/MTX n = 391</i>	<i>Plasebo/MTX n = 195</i>	<i>P-değeri^a</i>
Toplam Sharp skoru	1,21	2,32	0,012
Erozyon skoru	0,63	1,14	0,029
Şiş eklem (JSNskoru)	0,58	1,18	0,009

^a Parametrik-olmayan analize dayalı.

Çalışma VI’da 12.ayda TSS’deki ortalama değişim, abatasept + metotreksat tedavisi alan hastalarda metoteraksat + plasebo alan hastalardakinden anlamlı oranda daha düşüktür.

Çalışma VI’da 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 progresyon sürekli abatasept + metotreksat tedavisi (24 ay süreyle) alan hastalarda başlangıçta metotreksat + plasebo (12 ay süreyle) almış olan ve sonraki 12 ayda abatasept + metotreksata geçiş yapan hastalardakinden daha düşüktür. Açık-etiketli 12 aylık döneme giren hastalar arasında sürekli abatasept + metotreksat alan hastaların %59’u (125/213) ve başlangıçta metotreksat almış ve sonra abatasept ile kombinasyon tedavisine geçmiş olan hastaların %48’sinde (92/192) progresyon gözlenmemiştir.

SC-III çalışmasında, yapısal eklem hasarı MRG ile değerlendirildi. Abatasept + MTX grubunun MTX grubuna kıyasla ortalama tedavi farkıyla yansıtıldığı gibi abatasept + MTX grubunda MTX grubuna göre yapısal hasarda daha az ilerleme olmuştur (Tablo 5).

Tablo 5: Çalışma SC-III’de yapısal ve inflamatuvar MRG değerlendirmeleri

12 Aylık Abatasept SC + MTX ve MTX Arasındaki Ortalama Tedavi Farkı (%95 GA) *

MRG Erozyon Skoru	-1.22 (-2.20, -0.25)
MRG Osteit/Kemik Ödem Skoru	-1.43 (-2.68, -0.18)
MRG Sinovit Skoru	-1.60 (-2.42, -0.78)

* Abatasept SC + MTX için n=119; MTX için n=116

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 6’de gösterilmiştir.

Tablo 6: Kontrollü çalışmalarda fiziksel fonksiyondaki iyileşme

	Metotreksat Naif		Metotreksata yetersiz yanıt		TNF inhibitörüne yetersiz yanıt	
	Çalışma VI		Çalışma II		Çalışma III	
HAQ ^c Dizabilite İndeksi	Abatasept ^a + MTX	Plasebo + MTX	Abatasept ^a + MTX	Plasebo + MTX	Abatasept ^a + DMARDlar ^b	Plasebo + DMARDlar ^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)
Başlangıca göre ortalama iyileşme						
6ncı 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)
12nci 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 elde edilen hastaların oranı						
6ncı ay	%72 [†]	%63	%61***	%45	%47	%23
12nci ay	%72 [†]	%62	%64***	%39	NA ^e	NA ^e

***p <0.001, abatasept vs plasebo.

[†]p <0.05, abatasept artı MTX vs MTX artı plasebo

^a en fazla 10 mg/kg sabit doz (bkz. bölüm 4.2).

^b Eşzamanlı DMARD'lar şunlardan birini veya daha fazlasını içerir: metotreksat, klorokin/ hidroksiklorokin, sülfasalazin, leflunomid, azatiyoprin, altın ve anakinra.

^c Sağlık Değerlendirme Anketi; 0 = en iyi, 3 = en kötü; 20 soru; 8 kategori: giyinme ve bakım, ayağa kalkma, yeme, yürüme, hijyen, erişim, kavrama ve aktiviteler.

^d HAQ-DI'da başlangıca göre $\geq 0,3$ birim azalma.

^e 6 ay sonra hastalara açık etiketli bir çalışmaya girme fırsatı verilmiştir.

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.

SC-III Çalışmasında fiziksel fonksiyonda klinik açıdan anlamlı iyileşmenin bir ölçüsü olarak HAQ yanıtı (HAQ-D1 skorunda başlangıca göre $> 0,3$ azalma) görülen gönüllülerin oranının, 12'nci ayda abatasept+ MTX grubunda MTX grubuna kıyasla daha yüksek olduğu görülmüştür (sırasıyla %65,5'e karşılık %44,0; MTX grubuna kıyasla tedavi farkı %21,6 [%95 CI: 8,3 – 34,9]).

Sağlığa bağlı sonuçlar ve yaşam kalitesi

Sağlığa bağlı sonuçlar ve yaşam kalitesi, kısa sağlık araştırma formu (SF-36) ile çalışma I, II ve III için 6. ayda ve çalışma I ve II için ise 12. ayda değerlendirilmiştir. Bu çalışmalarda abatasept grubu plasebo grubu ile karşılaştırıldığında SF-36'nın tüm 8 bileşende (4 fiziksel bileşen: fiziksel fonksiyon, fiziksel rol, bedensel ağrı, genel sağlık; 4 mental bileşen: zindelik, sosyal fonksiyon, duygusal rol, mental sağlık) ayrıca fiziksel bileşen özeti (PCS) ve mental bileşen özetinde (MCS) klinik olarak ve istatistiksel olarak anlamlı iyileşmeler gözlemlenmiştir. Çalışma IV'de abatasept + metotreksat grubu ile plasebo + metotreksat grubu karşılaştırıldığında 12. ayda abatasept + metotreksat grubunda PCS ve MCS'de 37 iyileşme gözlemlenmiş ve bu durum 2 yıl boyunca korunmuştur.

Çalışma VII: Daha önceki TNF-inhibitör tedavisinden arınma süresi olan veya olmayan hastalarda abataseptin güvenliliği Biyolojik olmayan DMARD'ların arka planında açık etiketli abatasept çalışması, daha önceki (en az 2 ay boyunca arınma süresi mevcut; n = 449) veya mevcut (arınma süresi yok; n = 597) TNF-inhibitör tedavisine yetersiz yanıt veren aktif RA'lı hastalarda gerçekleştirildi (çalışma VII). Birincil sonlanım, AO'ların ve SAO'ların görülme sıklığı ve 6 aylık tedavi sırasında AO'lara bağlı tedavi kesilmesi oranları, ciddi enfeksiyonların sıklığı gibi, başlangıç esnasında daha önce ve şimdi TNF inhibitörü kullananları arasında benzerdir.

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 etkililik ve güvenliliği üç periyottan oluşan bir çalışmada değerlendirilmiştir. A periyodu, ACR Pedi 30 yanıtı oluşturmak için tasarlanmış 4 aylık açık etiketli bir giriş periyodu idi. A periyodunun sonunda en az ACR Pedi 30 yanıtı alan hastalar çift kör, ilaç kesme fazına (B periyodu) randomize edildi ve 6 ay boyunca ya da çalışmada tanımlandığı gibi pJIA hastalığı alevlenmesi görülene kadar abatasept veya plasebo aldı. Güvenlilik nedeniyle kesilmediği sürece, B periyodunu tamamlayan veya alevlenme görülen veya A periyodunda yanıt vermeyen tüm hastalara, uzun vadeli güvenlilik ve etkililiğin değerlendirildiği açık etiketli uzatma olan C periyoduna dahil olmaları teklif edilmiştir.

A periyodunda tüm hastalar 1, 15, 29, 57 ve 85. günlerde 10 mg/kg abatasept aldı ve 113. günde değerlendirildi. A periyodu boyunca %74'ü metotreksat alıyordu (çalışma girişindeki ortalama doz, 13.2 mg/m²/hafta), bu durumda da A periyodunda hastaların %26'sı abatasept monoterapisi kullanmıştır. Çalışmaya giren 190 hastanın 57'si (%30) daha önce TNF-inhibitör tedavisi almıştır.

A döneminin sonundaki ACR Pedi 30 yanıtı görülen hastalar, 6 ay boyunca veya JIA alevlenmesi görülene kadar abatasept veya plasebo almak üzere çift kör, tedavi kesme aşaması olan B periyoduna randomize edilmişlerdir.

Alevlenme şu şekilde tanımlanmıştır:

- 6 pJIA çekirdek set değişkeninin en az 3'ünde \geq %30 kötüleşme
- 6 pJIA çekirdek set değişkeninden 1'inden fazlasında \geq %30 gelişme olmaması
- Alevlenmeyi tanımlamak için Hekim veya Ebeveyn Global Değerlendirmesi kullanıldıysa \geq 2 cm'lik (10 cm'ye kadar olası) kötüleşme olması gereklidir
- Eğer alevlenmeyi tanımlamak için aktif eklem veya sınırlı hareket aralığına sahip eklem sayısı kullanılmışsa, \geq 2 eklemde 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. Hastalık başlangıcındaki pJIA alt tipleri: oligoartiküler (%16), poliartiküler (%64; toplamın %20'si romatoid faktör pozitif) ve sistemiktir (%20).

Kayıtlı 190 hastanın 170'i A periyodunu tamamladı, %65'i (123/190) ACR Pedi 30 yanıtına ulaştı ve 122'si B periyoduna randomize edildi. Çalışılan pJIA'nın tüm alt tiplerinde ve metotreksat kullanımı olan veya olmayan hastalar için yanıtlar benzerdi. Önceden TNF-inhibitör tedavisi almamış olan 133 hastanın (%70) 101 (%76)'sında en az bir ACR Pedi 30 yanıtı elde edildi; daha önce TNF-inhibitör tedavisi almış 57 hastanın ise 22'sinde (%39) en az bir ACR Pedi 30 yanıtı elde edilmiştir.

B periyodu sırasında plaseboya randomize edilen hastalar için hastalık alevlenmesinin zamanı, abatasept'e randomize edilenlerden anlamlı derecede daha kısaydı (birincil sonlanım noktası, $p=0.0002$; log-rank testi). B periyodu esnasında abatasept kullanan hastalar (12/60; %20) ile kıyaslandığında plasebo kullanan hastalarda anlamlı olarak daha fazla alevlenme (33/62; %53; ki-kare $p<0.001$) görülmüştür. Abatasept tedavisine devam eden hastalar için hastalık alevlenmesi riski, plasebo ile tedavi edilen hastaların riskinin üçte birinden daha azdır (tehlike oranı tahmini = 0.31; %95 GA 0.16, 0.59).

Randomize edilmiş B periyodu hastalarının büyük kısmı (B periyodu abatasept alanların 58/60'ı; B periyodu plasebo alanların 59/62'si) ve A periyodunda yanıt vermeyen 47 hastanın 36'sı C periyoduna girmiştir (toplam $n=153$ hasta).

Periyot A , Periyot B ve Periyot C'de 5 yıllık maruz kalma sonrasında yanıt oranları Tablo 7'te özet halinde sunulmaktadır:

Tablo 7: ACR Yanıtı veya İnaktif Hastalık Bulunan Poliartiküler JIA Hastalarının Oranı (%)

	Periyot A Bitimi (113. Gün)	Periyot B Bitimi ^a (169. Gün)		Periyot C ^b (1765. 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

C periyodunda 1765nci günde yer alan olgular, B periyodundaki 58 abatasept kullanıcısının 33'nü, B periyodundaki 59 plasebo kullanıcısının 30'unu ve A periyodundaki 36 yanıt vermeyen hastanın 13'nü kapsamaktaydı. C periyodunda abatasept tedavisinin medyan süresi 1815 gündü (aralık 57 – 2415 gün; yaklaşık 61 ay). Periyot C boyunca 102 hasta (%67) en az 1080 gün (~ 36 ay) abatasept tedavisi almışlardır. Tüm hastalar, önceden periyot A'da en az 4 ay boyunca açık etiketli abatasept tedavisi almışlardır.

pJIA hastalarında abatasept, orta ila şiddetli aktif pJIA olan, biyolojik ajanları içerebilecek en az bir DMARD'a yetersiz yanıt veya intoleransı olan 2 ila 17 yaş arasındaki çocuklarda ve ergenlerde, subkutan formülasyon ile de incelenmiştir. Devam eden SC çalışmasında abataseptin güvenliliği ve etkililiği, IV çalışmasında abatasept ile görülen sonuçlar ile tutarlıdır (Çalışmanın tam açıklaması ve sonuçları için enjeksiyon için ORENCIA çözeltisi önceden doldurulmuş şırınga KÜB 5.1 bölümüne bakınız).

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_{maks} ve EAA artışları göstermiştir.

Dağılım:

Ortalama dağılım hacmi (V_{ss}) 0,071/kg olmuştur (aralık: 0,02 ilâ 0,131/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.

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 0,121/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-hücresine bağımlı ortalama antikor yanıtında 9 kat artış ve 10 erkekte 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

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 antiienflamatuar ilaçlar (NSAIDler) veya analjezikler ile kombine kullanımında doz ayarısı 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. Çalkalamayınız. 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.

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
Sarıyer - İstanbul
Tel: (0212) 335 89 00
Faks: (0212) 286 2496
e-mail: ruhsat@bms.com

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