

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® SC 125 mg/mL enjeksiyonluk çözelti içeren kullanıma hazır dolu enjektör
Steril

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Etkin madde:

Abatasept 125 mg

Her kullanıma hazır enjektör ml başına 125 mg abatasept içerir.

Abatasept rekombinant DNA teknolojisi ile Çin hamsteri over hücrelerinde üretilen bir füzyon proteinidir.

Yardımcı maddeler:

Sodyum fosfat monobazık, monohidrat 0,288 mg

Susuz disodyum fosfat 0,844 mg

Diğer yardımcı maddelerin tam listesi için bölüm 6.1'e bakınız.

3. FARMASÖTİK FORM

Enjeksiyonluk çözelti (Enjeksiyon).

Berrak, renksiz ila açık sarı renkte bir çözelti olup pH değeri 6,8 ila 7,4'tür.

4. KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1 Terapötik endikasyonlar

Romatoid artrit

ORENCIA®, erişkinlerde metotreksat ile kombinasyon halinde, metotreksat (MTX) da dahil olmak üzere modifiye edici antiromatizmal ilaçlar (DMARD) veya tümör nekroz faktörü (TNF)-alfa antagonisti ilaç ile kontrol altına alınamayan orta ile şiddetli aktif romatoid artrit tedavisinde endikedir.

Abataseptin metotreksat ile kombinasyon tedavisinde eklem hasarının ilerlemesinde azalma ve fiziksel fonksiyonlarda düzelme bildirilmiştir.

4.2 Pozoloji ve uygulama şekli

Tedavi, romatoid artrit tanısı ve tedavisinde deneyimli bir hekim tarafından başlatılmalı ve izlenmelidir.

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

Pozoloji/uygulama sıklığı ve süresi:

Yetişkinler

ORENCIA® bir intravenöz infüzyon yükleme dozuyla birlikte veya yükleme dozu olmaksızın başlatılabilir. ORENCIA®, hastanın kilosundan bağımsız olarak haftada bir defa 125 mg dozda subkütan enjeksiyon yoluyla uygulanmalıdır (Bkz. bölüm 5.1). Eğer tedaviyi başlatmak için tek bir IV infüzyon verilirse (subkütan uygulama öncesinde IV yükleme dozu), ilk subkütan 125 mg abatasept dozu IV infüzyondan sonra aynı gün içerisinde uygulanmalı ve bunu haftada bir 125 mg'lık abatasept subkütan enjeksiyonları takip etmelidir (Bkz. ORENCIA® 250 mg konsantre perfüzyonluk çözelti için toz içeren flakon Kısa Ürün Bilgileri; Bölüm 4.2 Pozoloji ve Uygulama Şekli)

ORENCIA® intravenöz tedaviden subkütan uygulamaya geçiş yapmakta olan hastalar, bir sonraki intravenöz doz yerine ilk subkütan doz almalıdır.

Diğer DMARD'lar, kortikosteroidler, salisilatlar, non-steroidal antienflamatuvar ilaçlar (NSAİİ'ler) veya analjezikler ile kombine kullanımında doz ayarı gerekmez.

Unutulan doz

Eğer bir hasta ORENCIA® enjeksiyonunu planlanan tarihten itibaren üç gün içinde yaptırmazsa, kendisine atladığı dozu derhal alması ve orijinal haftalık planını bozmaması söylenmelidir. Eğer üç günden daha fazla bir süredir doz alınmadıysa, hastaya sonraki dozunu ne zaman alması gerektiği tıbbi değerlendirmeye göre (Hastanın durumu, hastalığın aktivite durumu vb) söylenmelidir.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:

Böbrek/karaciğer yetmezliği:

ORENCIA® bu hasta popülasyonlarında çalışılmamıştır. Herhangi bir doz önerisi yoktur.

Geriatrik popülasyon:

Doz ayarlaması gerekmez (Bkz. bölüm 4.4).

Pediyatrik popülasyon:

18 yaşın altındaki çocuklarda ORENCIA®'nın subkütan uygulamasının etkililik ve güvenliliği kanıtlanmamıştır. Bilgi mevcut değildir.

Çocuklarda ORENCIA®'nın intravenöz uygulamasının etkililik ve güvenliliği incelenmiştir. Mevcut veriler ve çocuklarda kullanım endikasyonu, "ORENCIA® 250 mg konsantre perfüzyonluk çözelti için toz içeren flakon" ürününe ait Kısa Ürün Bilgileri'nde belirtilmiştir.

Uygulama şekli:

Subkütan kullanım içindir.

Ürün, TNF- α blokörleri gibi Biyolojik İlaçlar için İlaç Güvenlik ve İzlem Formu'na tabidir.

Kullanıma hazır enjektörün içeriğinin tümü (1 ml) sadece subkütan enjeksiyon olarak uygulanmalıdır. Enjeksiyon bölgesi her defada değiştirilmelidir ve enjeksiyonlar hiçbir zaman cildin hassas, çürümüş, kızarık ya da sert olduğu bölgelerine uygulanmamalıdır. ORENCIA® sağlık uzmanı gözetimi altında kullanılmak üzere tasarlanmıştır. Subkütan enjeksiyon tekniği ile ilgili uygun bir eğitim sonrasında, doktor/sağlık uzmanının uygun bulması koşuluyla, hasta ORENCIA®'yı kendi kendine enjekte edebilir. ORENCIA®'nın subkütan enjeksiyonunun

hazırlanması ve uygulanması için kapsamlı talimatlar Kullanma Talimatı'nda yer almaktadır. Hazırlama talimatları için ayrıca bkz. bölüm 6.6.

4.3 Kontrendikasyonlar

Etkin madde veya bölüm 6.1'de listelenen yardımcı maddelerden herhangi birine karşı aşırı duyarlılığı olanlarla; sepsis veya fırsatçı enfeksiyonlar gibi şiddetli ve kontrol edilemeyen enfeksiyonu olanlarda (Bkz. bölüm 4.4) kontrendikedir.

4.4 Özel kullanım uyarıları ve önlemleri

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). Abataseptin TNF-antagonistleri ile kombinasyon halinde kullanımı önerilmez.

TNF-antagonistleri tedavisinden ORENCIA® tedavisine geçen hastalar enfeksiyon bulguları açısından gözlenmelidir

Alerjik reaksiyonlar:

Klinik çalışmalarda abatasept uygulaması ile nadiren alerjik reaksiyon bildirilmiş, hastaların alerjik reaksiyonları önlemek için herhangi bir ön tedavi görmeleri gerekmemiştir (Bkz. bölüm 4.8). Anafilaksi veya anafilaktoid reaksiyonlar, ilk infüzyonu takiben meydana gelebilir ve yaşamı tehdit edici olabilir. Pazarlama sonrası deneyimde, ORENCIA®'nın ilk infüzyonunu takiben ölümcül bir anafilaksi vakası bildirilmiştir. Eğer herhangi bir ciddi alerjik ya da anafilaktik reaksiyon ortaya çıkarsa, ORENCIA® tedavisi derhal kesilmeli ve uygun tedavi başlatılmalıdır. ORENCIA® SC veya IV kullanımı kalıcı olarak sona erdirilmelidir.

İmmün sistem üzerindeki etkileri:

ORENCIA® dahil immün sistemi etkileyen tıbbi ürünler, enfeksiyonlara ve malignitelere karşı konakçı savunmalarını ve aşılarla verilen yanıtları etkileyebilir.

ORENCIA®'nın biyolojik immunosupresif ya da immunomodülatör ajanlar ile eşzamanlı uygulanması abataseptin immün sistem üzerindeki etkilerini güçlendirebilir (Bkz. bölüm 4.5).

Enfeksiyonlar:

Abatasept ile ilgili (Sepsis ve pnömoni de dahil olmak üzere) ciddi enfeksiyonlar rapor edilmiştir (Bkz. bölüm 4.8). Bu enfeksiyonların 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 taranmıştır. Latent tüberkülozlu bireylerde

ORENCIA®'nın güvenliliği bilinmemektedir. ORENCIA® alan hastaların bazılarında tüberküloz bildirilmiştir (Bkz. bölüm 4.8) Yine de ORENCIA® dahil olmak üzere immünomodülatör tedavilere başlamadan önce, hastalar tüberkülin deri testi ile latent tüberküloz açısından taramalıdır. ORENCIA®, tüberküloz taraması pozitif olan hastalarda çalışılmamıştır ve latent tüberkülozu olan hastalarda güvenliliği 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 başlamadan önce, yayınlanan kılavuzlara uygun olarak viral hepatit taraması yapılmalıdır.

ORENCIA® gibi immunosupresif tedaviler, progresif multifokal lökoensefalopati (PML) ile ilişkilendirilebilir. ORENCIA® tedavisi sırasında PML'yi düşündüren nörolojik semptomların ortaya çıkması halinde ORENCIA® tedavisi kesilmeli ve uygun diagnostik tedbirler başlatılmalıdır.

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 karsinojenisite çalışmalarında lenfomalarda ve meme tümörlerinde artış görülmüştür. Bu gözlemin klinik olarak anlamlılığı bilinmemektedir (Bkz. bölüm 5.3). Abataseptin lenfoma dahil insanlarda malignite gelişimindeki potansiyel rolü bilinmemektedir. ORENCIA® alan hastaların bazılarında non-melanoma deri kanserleri bildirilmiştir (Bkz. bölüm 4.8). Tüm hastalar için, özellikle deri kanseri riski olanlarda, periyodik deri muayenesi önerilmektedir.

Aşılar:

ORENCIA® ile tedavi edilmekte olan hastalara canlı aşılar haricindeki aşılar uygulanabilir. Canlı aşılar ORENCIA® ile eşzamanlı olarak ya da tedavi tamamlandıktan sonraki 3 ay içinde uygulanmamalıdır. ORENCIA® dahil immun sistemi etkileyen tıbbi ürünler bazı aşıların etkilerini zayıflatır (Bkz. bölüm 4.5).

Geriyatrik popülasyon:

67'si 75 yaş ve üstü olmak üzere 65 yaş ve üstü toplam 404 hastaya, plasebo kontrollü klinik çalışmalarda intravenöz abatasept uygulanmıştır. Kontrollü klinik çalışmalarda 46'si 75 yaş ve üstü olmak üzere 65 yaş ve üstü toplam 270 hastaya, plasebo kontrollü çalışmalarda subkütan abatasept uygulanmıştır.

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

İntravenöz abataseptle tedavi edilen 65 yaş üstü hastalarda, plaseboya göre ciddi enfeksiyon ve malignite frekansı 65 yaş altı hastalara göre daha yüksek bulunmuştur. Benzer şekilde, subkütan abataseptle tedavi edilen 65 yaş üstü hastalarda ciddi enfeksiyon ve malignite frekansı 65 yaş altı hastalara göre 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® ile tedavinin yetişkinlerde otoimmün süreçleri hızlandırdığına (Örneğin multipl sklerozun kötüleştiğine) dair teorik bir kanı vardır. Plasebo kontrollü klinik çalışmalarda abatasept tedavisi, plasebo tedavisi ile karşılaştırıldığında, antinükleer ve anti-dsDNA antikorlar gibi antikorların oluşumunun artmasına neden olmamıştır (Bkz. bölüm 4.8 ve 5.3).

Kontrollü sodyum diyetinde olan hastalar:

Bu tıbbi ürün, her dozunda 1mmol (23 mg)'dan daha az sodyum içermektedir; yani esasında "sodyum içermez". (Her kullanıma hazır enjektörde 0,014 mmol (0,322 mg) sodyum içermektedir.)

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

TNF-antagonistleri ile kombinasyon:

Abataseptin TNF-antagonistleri ile kombinasyonu konusundaki deneyimler sınırlıdır (Bkz. bölüm 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.

Diğer tıbbi ürünler ile kombinasyonlar:

Popülasyon farmakokinetik analizlerinde; metotreksat, NSAİİ'ler, ve kortikosteroidlerin abatasept klerensini etkilemediği tespit edilmiştir (Bkz. bölüm 5.2). Abataseptin sülfasalazin, hidroksiklorokin ve leflunomid ile kombinasyonunda önemli güvenlik sorunları tespit edilmemiştir.

İmmün sistemi etkileyen diğer ajanlar ve aşılar ile kombinasyon:

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 güvenliğini ve etkililiğini değerlendirmek için elde edilen kanıtlar yetersizdir (Bkz. bölüm 4.4).

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 immun sistemi etkileyen tıbbi ürünler bazı aşıların etkilerini zayıflatabilir (Bkz.bölüm 4.4).

Abataseptin sağlıklı gönüllülerde aşılamaaya 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 küntleştirilebileceğini 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 aşılmasını takiben, 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.

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 yöntemlerini uygulamalıdır.

Gebelik dönemi

Abataseptin gebe kadınlarda kullanımına ilişkin yeterli veri mevcut değildir. Hayvanlar üzerinde yapılan çalışmalar, gebelik / embriyonal / fetal gelişim / dogum ya da dogum sonrası gelişim üzerindeki etkiler bakımından yetersizdir. İnsanlara yönelik potansiyel risk bilinmemektedir. Preklinik embriyo-fetal gelişim çalışmalarında insanlarda EAA (Eğri altı alan) bazında 10 mg/kg dozun 29 katına kadar dozlarda hiçbir istenmeyen etki gözlenmemiştir. Sıçanlarda pre ve postnatal gelişme çalışmalarında insanlarda EAA bazında 10 mg/kg dozun 11 katından daha yüksek dozlarda immün fonksiyonda sınırlı değişiklikler gözlenmiştir (Bkz. bölüm 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 aşıların 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

Sıçanlar üzerinde yapılan çalışmalarda, abatasept sıçan sütünde tespit edilmiştir. Abataseptin insan sütüyle atılıp atılmadığı bilinmemektedir. ORENCIA® tedavileri süresince ve abatasept tedavisinin son dozunu takiben 14 hafta boyunca emzirilmemelidir.

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 çalışmalarda aktif romatoid artriti olan hastalarda araştırılmıştır (2,653 hasta abatasept ile, 1,485 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 yolunum yolu enfeksiyonları olmuştur (sinuzit dahil). İstenmeyen etkiler nedeniyle tedaviyi kesen hasta oranı abatasept ile tedavi edilen grupta % 3 plasebo grubunda %2 olmuştur.

İstenmeyen etkiler aşağıdaki kategoriler kullanılarak sistem organ sınıfı ve sıklığına göre sunulmuştur: Çok yaygın ($\geq$ 1/10); yaygın ($\geq$ 1/100 ila $<$ 1/10); yaygın olmayan ($\geq$ 1/1.000 ila $<$ 1/100); seyrek ($\geq$ 1/10.000 ila $<$ 1/1.000); çok seyrek ($<$ 1/10.000). Her bir sıklık grubunda istenmeyen etkiler azalan ciddiyet düzeyine göre sunulmaktadır.

Enfeksiyon ve enfestasyonlar

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

Yaygın: Alt solunum yolu enfeksiyonu (Bronşit dahil), idrar yolu enfeksiyonu, herpes enfeksiyonları (herpes simpleks, oral herpes ve herpes zoster dahil), pnömoni, grip

Yaygın olmayan: Diş enfeksiyonu, onikomikoz, sepsis, muskuloskeletal enfeksiyonlar, ciltte abse, pyelonefrit, rinit, kulak enfeksiyonu

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

İyi huylu ve kötü huylu neoplazmalar (Kist ve polipler de dahil olmak üzere)

Yaygın olmayan: Bazal hücreli deride papilloma

Seyrek: Lenfoma, malign akciğer neoplazmı, 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 (insomnia dahil)

Sinir sistemi hastalıkları

Yaygın: Baş ağrısı, baş dönmesi,

Yaygın olmayan: Migren, parestezi

Göz hastalıkları

Yaygın olmayan: Konjunktivit, göz kuruluğu, görüş netliğinde azalma

Kulak ve iç kulak hastalıkları

Yaygın olmayan: Vertigo

Kardiyak hastalıklar

Yaygın olmayan: Çarpıntı, taşikardi, bradikardi

Vasküler hastalıklar

Yaygın: Hipertansiyon, kan basıncı artışı

Yaygın olmayan: Hipotansiyon, ateş basması, yüz kızarması, vaskülit, kan basıncı düşüşü

Solunum, göğüs hastalıkları ve mediastinal hastalıkları

Yaygın: Öksürük

Yaygın olmayan: Şiddetli kronik obstrüktif pulmoner hastalık, bronkospazm, hırıltı, dispne, boğazda sıkışma

Gastrointestinal hastalıklar

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

Yaygın olmayan: Gastrit

Hepato-biliyer hastalıklar

Yaygın: Karaciğer fonksiyon testlerinde anormallikler (Transaminaz yükselmesi dahil)

Deri ve deri altı doku hastalıkları

Yaygın: Döküntü (Dermatit dahil)

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

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 rahatsızlıklar

Yaygın: Yorgunluk, asteni, enjeksiyon bölgesinde lokal enjeksiyon bölgesi reaksiyonu, sistemik enjeksiyon reaksiyonu

Yaygın olmayan: Gripe benzer hastalık (örneğin: kaşıntı, boğazda sıkışma, dispne), vücut ağırlığında artış

Seçilmiş bazı istenmeyen olaylara ait ek bilgiler

Enfeksiyonlar

Plasebo kontrollü klinik çalışmalarda abatasept uygulanan hastaların %22,7'sinde, plasebo uygulanan hastaların ise %20,5'inde olasılıkla en azından tedaviyle ilişkili enfeksiyonlar bildirilmiştir.

Abatasept ile yapılan plasebo kontrollü klinik çalışmalarda abatasept ile tedavi edilen hastaların %1,5'inde ve plasebo hastalarının %1,1'inde tedaviyle en azından olasılıkla ilişkili 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 (2,3 – 3,8), plasebo uygulanan hastalarda ise 100 hasta yılında 2,3 (1,5 – 3,3) olarak gözlemlenmiştir.

7044 hastanın 20510 hasta yılı boyunca abataseptle tedavi gördüğü klinik çalışmalarda kümülatif periyodunda 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 (31/2653), plasebo uygulanan hastaların ise %0,9'unda (14/1485) 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 periyodda 7044 hasta 21011 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 malignite melanom dışı cilt kanseri olmuştur; abatasept uygulanan hastalarda 100 hasta yılında 0,6 (0,3 – 1), plasebo uygulanan hastalarda 100 hasta yılında 0,4 (0,1 – 0,9), kümülatif periyodda ise 100 hasta yılında 0,5 (0,4 – 0,6) olarak 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 periyodda ise 100 hasta yılında 0,12 (0,08 – 0,17) olarak gözlemlenmiştir. En yaygın hematolojik malignite lenfoma olmuştur; abatasept uygulanan hastalarda 100 hasta yılında 0,04 (0 – 0,24), plasebo uygulanan hastalarda 0, kümülatif periyodda ise 100 hasta yılında 0,06 (0,03 – 0,1) olarak gözlemlenmiştir.

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

Çalışma IV'te abatasept ile tedavi edilen 37 KOAH hastasında , plasebo ile tedavi edilen 17 KOAH hastasından daha sık advers ilaç reaksiyonu gelişmiştir (Sırasıyla %51,4 ve %47,1);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 (Antinükleer ve anti-dsDNA antikörleri) 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. Abatasept uygulanan hastalarda insidans oranı 100 hasta yılında kümülatif periyodda 3,8 olarak belirlenmiştir. Kümülatif periyod sırasında araştırılmakta olan endikasyon dışında en sık bildirilen otoimmün bağlantılı bozukluklar psöriasis, romatoid nodül ve Sjogren sendromu olmuştur.

İntravenöz abatasept ile tedavi edilen yetişkinlerde immunojenisite:

8 yıla kadar abatasept ile tedavi edilen 3985 romatoid artrit hastasında ELISA taylorleri ile abatasept molekülüne yönelik antikorlar değerdendirilmiştir. 3877 hastanın 187'si (%4,8) tedavi esnasında anti-abatasept antikorı geliştirmişlerdir. Abatasept kesildikten en az 42 gün sonra *anti-abatasept* antikor değerdendirmesi yapılan 1888 hastanın 103'ü (%5,5) seropozitif bulunmuştur.

Antijen 4'e (CTLA-4) bağlanma aktivitesi değerdendirmesi yapılan 48 hastanın 22'sinde 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 değerdendirme yapmak için çok az olmuştur. İmmunojenisite analizleri ürüne özel olduğundan, antikor oranlarının diğerder ürünlerdeki antikor oranıyla karşılaştırılması uygun değildir.

Subkütan abatasept ile tedavi edilen yetişkinlerde immunojenisite:

SC-I çalışması ELISA tayloriyle belirlenen subkütan ya da intravenöz abatasepte yönelik immünojenisiteyi karşılaştırmıştır. Çift-kör 6 aylık sürede abatasepte karşı genel immünojenisite sıklığı subkütan ve intravenöz gruplar için sırasıyla %1,1 (8/725) ve %2,3 (16/710) olarak bulunmuştur. Oran önceki deneyimlerle tutarlıdır ve immünojenisitenin farmokinetik, güvenilirlik ya da etkililik üzerinde bir etkisi bulunmamıştır.

Uzun dönem subkütan uygulama sonrasında abatasepte karşı immünojenisite yeni bir ECL tayloriyle belirlenmiştir. Farklı taylorler arasındaki insidans oranlarının karşılaştırılması uygun değildir, çünkü ECL taylori önceki ELISA taylorinden daha hassas ve ilaca toleranslı olarak geliştirilmiştir. Kısa ve uzun dönemde birleşik olarak en az bir pozitif örnekle ECL taylori ile elde edilen abatasepte karşı kümülatif immünojenisite sıklığı, ortalama 48,8 aylık maruziyetle abatasept tedavisi sırasında %15,7 (215/1369) iken tedavi sonlandırıldığında %17,3 (194/1121) idi (son dozdan >21 gün ila 168 gün sonra). Maruziyete göre ayarlanan insidans oranı (100 kişi-yılı olarak ifade edilen) tedavi süresince stabil kalmıştır.

Önceki deneyimle tutarlı olarak, titreler ve antikor yanıtının sürekliliği genellikle düşük bulunmuştur ve devam eden tedaviyle yükselmemiştir (hastaların %6,8'i ardışık 2 ziyarette seropozitif bulunmuştur) ve antikor gelişimi ile klinik yanıt, advers olaylar ya da FK arasında belirgin bir korelasyon saptanmamıştır.

İlacın kesilmesinden sonra ve tedaviye yeniden başlanmasında immünojenisite ve abataseptin güvenliliği:

Subkütan programda, subkütan abatasept tedavisinde ilacın kesilmesinin ve yeniden başlanmasının immünojenisite üzerindeki etkilerinin araştırmak için bir çalışma yapılmıştır (üç aylık). Abatasept subkütan tedavisinin kesilmesiyle ortaya çıkan immünojenisite artışı abataseptin intravenöz uygulamasının kesilmesiyle görülen immünojenisite artışıyla tutarlıdır.

Subkütan tedavi 3 ay süreyle kesilen hastalarda, subkütan tedavide kalan hastalara kıyasla intravenöz yükleme dozuyla birlikte ya da olmadan tedavinin yeniden başlatılmasına bakılmaksızın, tedaviye tekrar başlanmasıyla herhangi bir enjeksiyon reaksiyonu görülmemiştir ve herhangi bir diğer güvenlik sorunu yaşanmamıştır. İntravenöz yükleme dozu olmadan yeniden tedaviye başlanan tedavi kolunda gözlemlenen güvenlik profili, diğer çalışmalarda gözlemlenen profile tutarlıdır.

Subkütan abataseptle tedavi edilen yetişkin hastalarda enjeksiyon reaksiyonları:

SC-I çalışmasında, enjeksiyon bölgesi reaksiyonlarının toplam sıklığı subkütan abatasept grubu ve subkütan plasebo grubu (İntravenöz abatasept) için sırasıyla %2,6 (19/736) ve %2,5 (18/721) olarak bulunmuştur. Tüm enjeksiyon bölgesi reaksiyonları hafif ila orta şiddette (Hematoma, prurit veya eritem) olarak tanımlanmıştır ve genellikle ilacın kesilmesini gerektirmemiştir. Kümülatif çalışma periyodu sırasında 7 SC çalışmada abataseptle tedavi uygulanan tüm gönüllüler dahil edildiğinde enjeksiyon yeri reaksiyonlarının toplam sıklığı %4,6 (116/2538) olduğu insidans oranının ise 100 hasta yılında 1,32 olduğu belirlenmiştir. Pazarlama sonrası ORENCIA® SC kullanımı sonrası raporlarında, sistemik enjeksiyon reaksiyonları (kaşıntı, boğazda sıkışma, dispne) raporlanmıştır.

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 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 immünosupresif 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 proteinidir. 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 sinyali 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 abatasepten 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 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.

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 ekleme sahip olması gerekmiştir. Çalışma IV'te herhangi bir spesifik hassas veya şiş eklem sayısı gerekmiyordu. SC-I çalışması randomize, çift kör, çift plasebolu, hastaların vücut ağırlığına göre gruplara ayrıldığı (< 60 kg, 60 ila 100 kg, > 100 kg) arka plan tedavisi olarak metotreksat (MTX) alan ve MTX (MTX-IR)'a yetersiz yanıt veren romatoid aritli (RA) hastalarda, subkütan ve intravenöz yolla uygulanan abataseptin etkililiği ve güvenliliğini karşılaştıran bir eşit etkinlik çalışmasıydı.

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 Seyrini Değiştiren 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 aritli 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 aritli (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. SC-I çalışmasının amacı, MTX'a yetersiz yanıt veren hafif ila orta şiddetli aktif RA hastalarında intravenöz uygulamaya kıyasla subkütan abataseptin eşit etkinlik ve benzer güvenlilik profillerine sahip olduğunu göstermektir. SC-II çalışması, orta şiddetli ya da şiddetli derecede aktif RA'lı ve önceki MTX tedavisine yetersiz yanıt veren hastalarda, IV yükleme dozu olmaksızın ve arka plan tedavisi olarak MTX ile birlikte subkütan olarak uygulanan abatasept ve adalimumab'ın bağıl etkililiği ve güvenliliğini araştırmıştır.

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. SC-I çalışmasında, abatasept tek bir yükleme intravenöz abatasept dozunun ardından subkütan olarak ve bundan sonra haftada bir olarak verilmiştir. Hastalar randomizasyon gününden itibaren mevcut MTX dozlarını almaya devam etmişlerdir. 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, VI, SC-I ve SC-II’te sırasıyla 339, 638, 389, 1441, 431, 509 1371 ve 646 yetişkin hasta değerlendirilmiştir.

Klinik yanıt

ACR yanıtı

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

Çalışma SC-I’de, subkütan olarak uygulanan abatasept, intravenöz abatasept infüzyonlarına kıyasla ACR 20 yanıtları açısından 6 aya kadar olan tedavilerde en azından eşdeğer sonuç vermiştir. Subkütan abataseptle tedavi edilen hastalar da 6. ayda, intravenöz abatasept alan hastalarla benzer ACR 50 ve 70 yanıtları sergilemiştir.

SC- I’de 169. gündeki subkütan ve intravenöz abatasept ACR 20 yanıt oranları <65 yaşındaki hastalarda sırasıyla % 78,3 (472/603 SC) ve % 76 (456/600 IV) olmuş, buna karşın ≥65 yaşındaki hastalarda bu oranlar % 61,1 (55/90 SC) ve % 74,4 (58/78 IV) olmuştur (Aşağıda Tablo 1’e bakınız).

Tablo 1: Kontrollü Çalışmalarda Klinik Yanıtlar

Hasta Yüzdesi								
	İntravenöz Uygulama						Subkütan uygulama	
	MTX-Naif		Metotreksata (MTX) Yetersiz Yanıt		TNF-antagonistine Yetersiz Yanıt		Metotreksata (MTX) Yetersiz Yanıt	
	Çalışma VI		Çalışma II		Çalışma III		Çalışma SC-I	
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	Abatasept ^f SC +MTX n=693	Abatasept ^f IV +MTX n=678
ACR 20								
15. Gün	%24	%18	%23*	%14	%18**	%5	%25	%25
3.ay	%64 ^{††}	%53	%62***	%37	%46***	%18	%68	%69
6.ay	%75 [†]	%62	%68***	%40	%50***	%20	%76 [§]	%76
12.ay	%76 [‡]	%62	%73***	%40	NA ^d	NA ^d	NA	NA
ACR 50								
3.ay	%40 [‡]	%23	%32***	%8	%18**	%6	%33	%39
6.ay	%53 [‡]	%38	%40***	%17	%20***	%4	%52	%50
12.ay	%57 [‡]	%42	%48***	%18	NA ^d	NA ^d	NA	NA

ACR 70								
3.ay	%19 [†]	%10	%13 ^{***}	%3	%6 ^{††}	%1	%13	%16
6.ay	%32 [†]	%20	%20 ^{***}	%7	%10 ^{**}	%2	%26	%25
12.ay	%43 [‡]	%27	%29 ^{***}	%6	NA ^d	NA ^d	NA	NA
Majör Klinik Yanıt^c	%27 [‡]	%12	%14 ^{***}	%2	NA ^d	NA ^d	NA	NA
DAS28-CRP Remisyonu^e								
6.ay	%28 [‡]	%15	NA	NA	NA	NA	%24 ^{§§}	%25
12.ay	%41 [‡]	%23	NA	NA	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

[§] %95 CI: -4,2, 4,8 (önceden belirlenmiş %-7,5'luk eşdeğerlik marjinine bağlı olarak)

^{§§}ITT bilgisi tabloda sunulmaktadır

^a 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

^f Protokol başına veriler tabloda sunulmaktadır. ITT için; SC ve IV abatasept için sırasıyla n=736, 721

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

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

DAS28 yanıtı

Hastalık aktivitesi ayrıca Hastalık Aktivitesi Skoru 28 (DAS28) ile değerlendirilmiştir. Çalışma II, III ve VI'te plasebo ile karşılaştırıldığında tedavi grubunda belirgin DAS düzelmesi olduğu bulunmuştur (Tablo 1'e 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 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). 6. ayda hastalık aktivitesindeki ortalama değişiklik şeklindeki primer sonuç ölçümleri, DAS 28 bulgularının 6. ayda plasebo ile tedavi edilen hastalara kıyasla abatasept (p<0.001) ve infliksimab ile tedavi edilen hastalarda daha üstün olduğunu göstermiştir. Çalışma V'teki ACR yanıtları DAS28 skoru ile tutarlı ve abatasept ve infliksimab için benzer olmuştur. 6. ayda, AE enfeksiyon insidansı, sırasıyla abatasept, infliksimab ve plasebo grupları için %48,1 (75), %52,1 (86) ve %51,8 (57) ve ciddi AE enfeksiyon insidansları, %1,3 (2), %4,2 (7) ve %2,7 (3) olarak

bulunmuştur. 12. ayda, AE enfeksiyon insidansı, sırasıyla abatasept ve infliksimab grupları için %59,6 (93), %68,5 (113) ve ciddi AE enfeksiyon insidansları %1,9 (3), %8,5 (14) bulunmuştur. Çalışmanın açık etiketli döneminde başlangıca kıyasla 365. gün ortalama DAS 28 skorundaki düşüş (-3,06), abataseptte devam eden hastalarda 729. güne (-3,34) kadar korunmuştur. Başta infliksimab alan ve daha sonra abataseptte geçen hastalarda, ortalama DAS28 skorundaki başlangıç değerine göre düşüş 729. günde 3,29 ve 365. günde 2,48 idi.

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 (araştırmacı)-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 (SE 0,08) [%95 CI: - 2,51, - 2,19] ve - 2,33 (SE 0,08) [%95 CI: - 2,5, - 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, 59,5] DAS 28 < 2,6 elde etmiştir. 24. ayda ve zaman içerisinde HAQ-DI ile ölçülen başlangıca göre iyileşmede abatasept SC ve adalimumab SC arasında benzerlik göstermiştir.

Güvenlilik ve yapısal hasar değerlendirmeleri birinci ve ikinci yılda yapılmıştır. Yan etkiler bakımından genel güvenlik 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 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: psoriasis, Raynaud fenomeni, eritem nodosum) bildirilmiştir.

Radyografik yanıt

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

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

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).

SC-II Çalışmasında, yapısal eklem hasarı radyografik olarak değerlendirilmiş ve van der Heijde-Değiştirilmiş Toplam Sharp Skorunda (mTSS) ve bileşenlerinde başlangıça kıyasla değişiklik olarak ifade edilmiştir. Her iki tedavi grubunda da 24 aya kadar benzer inhibisyon gözlenmiştir; abatasept ($n=257$) ve adalimumab ($n=260$) grupları için sırasıyla (mTSS (ortalama $\pm$ standart sapma [SS]) = $0,89 \pm 4,13$ ’e karşı $1,13 \pm 8,66$), erozyon skoru ($0,41 \pm 2,57$ ’ye karşı $0,41 \pm 5,04$) ve JSN skoru ($0,48 \pm 2,18$ ’e karşı $0,72 \pm 3,81$)).

Fiziksel Fonksiyon Yanıtı

Çalışma SC-I’de 6. ayda ve sonrasında HAQ-DI ile ölçülen başlangıç değerine göre iyileşme, subkütan ve intravenöz uygulamada benzer oranlarda bulundu.

Sağlığa bağlı sonuçlar ve yaşam kalitesi

Sağlığa bağlı yaşam kalitesi değerlendirmesi Çalışma II ve III’te 6. ayda ve Çalışma II’de 12. ayda SF-36 anketi ile yapılmıştır. Bu çalışmalarda gerek SF-36’nın 8 alanının tümünde 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 VI’da PCS ve MCS açısından düzelme metotreksat + plasebo grubuna kıyasla abatasept + metotreksat grubunda 12. ayda gözlenmiş ve 2 yıllık süre boyunca korunmuştur.

5.2 Farmakokinetik özellikler

Genel Özellikler

Emilim:

Abataseptin intravenöz uygulama sonrasına kıyasla subkütan uygulaması sonrasındaki biyoyararlanımına yönelik (%90 güven aralığında) geometrik ortalama tahmini %78,6’dır (%64,7, %95,6). 85 günlük tedavi sonrasındaki kararlı durumda ortalama (Aralık) C_{min} ve C_{maks} sırasıyla, 32,5 mcg/ml (6,6’dan 113,8 mcg/ml’ye) ve 48,1 mcg/ml (9,8’den 132,4 mcg/ml’ye) olarak bulunmuştur.

Dağılım:

Dağılım hacmi için ortalama değerler (0,11 l/kg) subkütan ve intravenöz uygulama arasında benzer olmuştur.

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:

Sistemik klerensi (0,28 ml/h/kg) ve terminal yarı-ömür (14,3 gün) parametrelerine yönelik ortalama değerler subkütan ve intravenöz uygulamalar arasında benzerlik göstermiştir.

İntravenöz verilerle tutarlı olarak, subkütan abataseptin RA hastalarında popülasyon farmakokinetik analizleri, vücut ağırlığının artmasıyla birlikte abataseptin klerensinin arttığını ortaya çıkarmıştır. Yaş ve cinsiyet (Vücut ağırlığına göre ayarlandığında) görünen klerensi etkilememiştir. Eşzamanlı MTX, NSAİİ'ler, kortikosteroidler ve TNF-antagonistlerinin kullanımı abataseptin görünen klerensini etkilememiştir.

Doğrusallık/Doğrusal olmayan durum:

Subkütan uygulamayı takiben abatasept, doğrusal farmakokinetik sergilemiştir.

Abatasept monoterapisinin intravenöz yükleme olmadan subkütan uygulamasının immünojenisite üzerindeki etkisini belirlemek için tek bir çalışma yapılmıştır. İntravenöz yükleme dozu uygulanmadığında, 2 haftalık dozlam sonrası 12,6 mcg/ml'lık bir ortalama en düşük konsantrasyona ulaşılmıştır. Bu çalışmadaki zamanla meydana gelen etkililik yanıtı intravenöz yükleme dozu içeren çalışmalarla tutarlı görünmüştür. Ancak, intravenöz yüklemenin olmamasının etkililik başlangıcı üzerindeki etkisi resmi olarak çalışılmamıştır.

Hastalardaki karakteristik özellikler:

Subkütan abataseptin çocuklarda ve adolesanlarda farmakokinetiği çalışılmamıştır. Böbrek ya da karaciğer yetmezliğinin abatasept farmakokinetiği üzerindeki etkilerini incelemek üzere resmi çalışmalar gerçekleştirilmemiştir.

5.3 Klinik öncesi güvenlik verileri

Abatasept ile yapılan bir dizi *in vitro* çalışmada hiçbir 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 hiçbir 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. İmmün sistemleri baskı altındaki maymunlarda lezyonlara yol açtığı bilinen bir virüs (Lymphocryptovirus) bu hayvanlarda kanıtlanmıştır. Bu çalışmanın kapsadığı süre boyunca immün sistemi suprese edilen maymunlarda bu tür lezyonlara yol açtığı bilinen bir virüs olan lenfokriptovirüsün varlığına rağmen, hiçbir 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 ila 30 katı dozlarda embriyo-fetal gelişim çalışmaları yürütülmüş ve yavrularda hiçbir 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 hiçbir istenmeyen etki gözlenmemiştir. EAA

bazlı 10 mg/kg insan dozunun 11 katı olan 200 mg/kg'lık dozda immün fonksiyonda sınırlı değişiklikler (Dişi yavrularda T-hücrelerine bağımlı ortalama antikor yanıtında 9 kat artış ve 10 erkekten 1 dişi yavru da tiroid enflamasyonu ve bu dozda değerlendirilen 10 dişi yavru) gözlenmiştir.

Pediyatrik popülasyonda kullanım için önemli klinik dışı çalışmalar

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

6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER

6.1 Yardımcı maddelerin listesi

Sakkaroz
Poloksamer 188
Sodyum fosfat monobazik, monohidrat
Susuz disodyum fosfat
Enjeksiyonluk su

6.2 Geçimsizlikler

Geçimlilik çalışmaları yapılmadığından, bu tıbbi ürün diğer tıbbi ürünlerle karıştırılmamalıdır.

6.3 Raf ömrü

Raf ömrü 24 aydır.

6.4 Saklamaya yönelik özel tedbirler

Buzdolabında saklayınız (2°C - 8°C). Dondurmayınız.
Işıktan korumak için orijinal ambalajında saklayınız.

6.5 Ambalajın niteliği ve içeriği

Pasif iğne koruyucusu ve flanş uzatıcısı ile 1 ml kullanıma hazır dolu enjektör

Tip 1 cam enjektörün kaplı tıpası ve sert iğne koruyucusu ile kaplı sabit paslanmaz çelik iğnesi bulunmaktadır.

4 adet kullanıma hazır dolu enjektör içeren ambalajda sunulmaktadır.

6.6 Beşeri tıbbi üründen arta kalan maddelerin imhası ve diğer özel önlemler

Bu tıbbi ürün tek kullanımlıktır.

Kullanıma hazır dolu enjektör buzdolabından çıkarıldıktan sonra oda sıcaklığına ulaşması için 30 dakika bekletilmelidir. Enjektör çalkalanmamalıdır.

Kullanıma hazır enjektör içerisindeki ORENCIA®'nın hazırlanması ve uygulanması için kapsamlı talimatlar Kullanma Talimatında verilmiştir.

Kullanılmayan ürün veya 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

136/9

9. İLK RUHSAT TARİHİ/RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk ruhsat tarihi: 24.05.2013
Ruhsat yenileme tarihi: 17.10.2018

10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ