

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

ORENCIA 250 mg infuusiokuiva-aine konsentraattiliuosta varten

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi injektiopullo sisältää 250 mg abataseptia.
Liuottamisen jälkeen 1 ml sisältää 25 mg abataseptia.

Abatasepti on yhdistelmä-DNA-tekniikalla kiinanhamsterin munasarjojen soluissa tuotettu fuusioproteiini.

Apuaine: natrium: 0,375 mmol/injektiopullo.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Infuusiokuiva-aine konsentraattiliuosta varten.

Kuiva-aine on valkoinen tai kellertävä kokonainen tai rikkoutunut kakku.

4. KLIINiset TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Nivelreuma

ORENCIA on tarkoitettu metotreksaattiin yhdistettynä aikuispotilaiden kohtalaiseen tai vaikeaan aktiiviseen nivelreuman hoitoon, kun vaste aikaisempiin hoitoihin yhdellä tai useammalla tautiprosessia hidastavalla reumalääkkeellä (DMARD), joihin on kuulunut metotreksaatti (MTX) tai tuumorinekroositekijä-alfan (TNF-alfa) estäjä, on ollut riittämätön.

Nivelvaurioiden etenemisen on osoitettu hidastuvan ja fyysisen toimintakyvyn paranevan abataseptin ja metotreksaatin yhdistelmähoidon aikana.

Juveniili idiopaattinen polyartriitti

ORENCIA on tarkoitettu metotreksaattiin yhdistettynä kohtalaiseen tai vaikeaan aktiiviseen juveniilin idiopaattiseen polyartriitin (JIA) hoitoon 6-vuotiaille ja sitä vanhemmille lapsille, kun muut tautiprosessia hidastavat reumalääkkeet (DMARD) mukaan lukien vähintään yksi TNF:n estäjä eivät ole tehonneet riittävän hyvin. ORENCIAa ei ole tutkittu alle 6-vuotiailla lapsilla.

4.2 Annostus ja antotapa

Nivelreuman diagnosointiin ja hoitoon perehtyneen erikoislääkärin on aloitettava hoito ja valvottava sen toteuttamista.

Ellei hoitovastetta havaita 6 kuukauden kuluessa abataseptihoitoon aloittamisesta, hoidon jatkamista on syytä arvioida uudelleen (ks. kohta 5.1).

Aikuiset

Annetaan 30 minuutin infuusiona laskimoon taulukossa 1 esitettyjä annostusohjeita noudattaen. Ensimmäisen annoksen jälkeen seuraavat ORENCIA-annokset annetaan 2 ja 4 viikon kuluttua ensimmäisestä infuusiosta ja sitten 4 viikon välein.

Potilaan paino	Annos	Injektiopullojen määrä^b
< 60 kg	500 mg	2
≥ 60 kg, ≤ 100 kg	750 mg	3
> 100 kg	1000 mg	4

^aNoin 10 mg/kg.

^bYksi injektiopullo sisältää 250 mg abataseptia.

Annoksen muuttaminen ei ole tarpeen, kun valmistetta käytetään yhdessä muiden tautiprosessia hidastavien reumalääkkeiden (DMARD), kortikosteroidien, salisylaattien, tulehduskipulääkkeiden tai analgeettien kanssa.

Läkkäät potilaat

Annoksen muuttaminen ei ole tarpeen.

Lapsipotilaat

Juveniili idiopaattinen artriitti. ORENCIA:n suositeltu annos juveniilin idiopaattisen artriitin hoidossa 6–17-vuotiaille, alle 75 kg painaville potilaille, on 10 mg/kg, joka lasketaan potilaan painon perusteella jokaisella antokerralla. Vähintään 75 kg tai sitä enemmän painaville lapsipotilaille annetaan ORENCIAa aikuisten annostuksella ylittämättä maksimiannosta 1 000 mg. ORENCIA annetaan 30 minuutin infuusiona laskimoon. Ensimmäisen annoksen jälkeen seuraavat ORENCIA-annokset annetaan 2 ja 4 viikon kuluttua ensimmäisestä infuusiosta ja sitten 4 viikon välein. ORENCIA:n turvallisuutta ja tehoa ei ole tutkittu alle 6-vuotiaille lapsilla ja sen vuoksi ORENCIAa ei suositella alle 6-vuotiaille lapsille.

Munuaisten ja maksan vajaatoiminta

ORENCIA-hoitoa ei ole tutkittu näissä potilasryhmissä. Annossuosituksia ei voida antaa.

Antotapa

Jokaisen 250 mg:n ORENCIA-injektiopullon sisältö on liotettava 10 ml:aan injektionesteisiin käytettävää vettä injektiopullon mukana toimitettavaa silikonitonta injektioruiskua käyttäen. Valmis liuos laimennetaan tämän jälkeen 100 ml:aan 0,9-prosentista (9 mg/ml) natriumkloridi-injektionestettä ennen kuin se annetaan infuusiona laskimoon (ks. kohta 6.6).

4.3 Vasta-aiheet

Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai apuaineille.

Vaikeat ja hallitsemattomat infektiot, kuten sepsis ja opportunistiset infektiot (ks. kohta 4.4).

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Yhdistelmähoito tuumorinekroositekijän (TNF) estäjien kanssa

Kokemukset abataseptin käytöstä yhdessä TNF:n estäjien kanssa ovat vähäisiä (ks. kohta 5.1). Kliinisissä lumevertailututkimuksissa infektioiden kokonaismäärä ja vakavien infektioiden määrä oli TNF:n estäjien ja abataseptin yhdistelmähoitoa saaneilla potilailla suurempi kuin TNF:n estäjiä ja lumevalmistetta saaneilla potilailla (ks. kohta 4.5). Abataseptin yhteiskäyttöä TNF:n estäjien kanssa ei suositella.

Siirryttäessä TNF:n estäjistä ORENCIA-hoitoon potilaita on tarkkailtava infektiioon viittaavien oireiden havaitsemiseksi (ks. kohta 5.1, tutkimus VII).

Allergiset reaktiot

Allergisia reaktioita on raportoitu melko harvoin, kun abataseptia on käytetty kliinisissä tutkimuksissa, joissa potilaille ei annettu esilääkitystä allergisten reaktioiden ehkäisemiseksi (ks. kohta 4.8). Anafylaktisia reaktioita on raportoitu harvinaisina tapauksina. Erityistä varovaisuutta on noudatettava,

jos potilaalla on aikaisemmin esiintynyt abataseptin tai valmisteeseen jonkin apuaineen aiheuttamia allergisia reaktioita. Jos potilaalle ilmaantuu vakava allerginen tai anafylaktinen reaktio, ORENCIA-hoito on heti keskeytettävä ja aloitettava asianmukaiset hoitotoimenpiteet.

Vaikutukset immuunijärjestelmään

Immuunijärjestelmään vaikuttavat lääkevalmisteet, myös ORENCIA, voivat heikentää potilaan immuunipuolustusta infektioita ja pahanlaatuisia sairauksia vastaan ja vaikuttaa rokotusvasteeseen.

ORENCIA-valmisteeseen vaikutus immuunijärjestelmään saattaa voimistua, jos sitä käytetään yhdessä biologisten immunosuppressiivisten tai immunomodulatoristen aineiden kanssa. ORENCIA-valmisteeseen turvallisuutta ja tehoa yhteiskäytössä anakinran tai rituksimabin kanssa ei voida arvioida riittämättömien tietojen vuoksi.

Infektiot

Vakavia infektioita, mukaan lukien sepsis ja pneumonia, on esiintynyt abataseptin käytön yhteydessä (ks. kohta 4.8). Osa näistä infektioista on johtanut kuolemaan. Monet vakavista infektioista ovat esiintyneet potilailla, jotka saivat samanaikaisesti immuunivastetta heikentävää hoitoa, mikä perussairauden lisäksi saattoi lisätä potilaiden altistumista infektioille. Jos potilaalla on aktiivinen infektio, ORENCIA-hoitoa ei pidä aloittaa ennen kuin infektio on saatu hallintaan. Varovaisuutta on noudatettava harkittaessa ORENCIA-hoidon aloittamista, jos potilaalla on aiemmin esiintynyt uusiutuvia infektioita tai hänellä on infektioalttiutta lisäävä perussairaus. Potilaan tilaa on seurattava tarkoin, jos ORENCIA-hoidon aikana ilmaantuu jokin uusi infektio. Jos potilaalle kehittyy vakava infektio, ORENCIA-hoito on lopetettava.

Lumekontrolloiduissa tutkimuksissa ei havaittu tuberkuloosin lisääntymistä. Piilevän tuberkuloosin mahdollisuus on kuitenkin suljettava pois ennen ORENCIA-hoidon aloittamista. Käytävissä olevat hoitosuositukset on myös otettava huomioon.

Hepatiitti B:n uudelleenaktivoituminen on yhdistetty reumalääkkeiden käyttöön. Siksi paikallisten suositusten mukaiset seulontatutkimukset virushepatiitin toteamiseksi on tehtävä ennen ORENCIA-hoidon aloittamista.

Immunosuppressiiviseen hoitoon, kuten ORENCIAan, saattaa liittyä progressiivinen multifokaalinen leukoenkefalopatia (PML). Jos PML:aan viittaavia neurologisia oireita esiintyy ORENCIA-hoidon aikana, on ORENCIA-hoito keskeytettävä ja tarvittavat diagnostiset määritykset on aloitettava.

Maligniteetit

Kliinisissä lumevertailututkimuksissa maligneja sairauksia todettiin 1,4 prosentilla abataseptia ja 1,1 prosentilla lumevalmistetta saaneista potilaista (ks. kohta 4.8). Näihin klinisiin tutkimuksiin ei otettu potilaita, joilla oli aikaisemmin todettu jokin maligni sairaus. Hiirillä tehdyissä karsinogeenisuustutkimuksissa todettiin lymfomien ja nisäkasvainten lisääntymistä. Tämän havainnon kliinistä merkitystä ei tunneta (ks. kohta 5.3). ORENCIA-hoidon mahdollista vaikutusta ihmisten malignien sairauksien, myös lymfomien, kehittymiseen ei tiedetä.

Rokotukset

Eläviä taudinaiheuttajia sisältäviä rokotteita ei tulisi antaa ORENCIA-hoidon aikana eikä 3 kuukauden aikana sen päättymisen jälkeen. Käytävissä ei ole tutkimustietoa sekundaarisista infektioartunnoista eläviä taudinaiheuttajia sisältäviä rokotteita saaneista ihmisistä ORENCIA-hoitoa saaviin potilaisiin. Rokotteiden vaikutuksista ORENCIA-hoitoa saaviin potilaisiin ei ole riittävästi tutkimustietoa. Immuunijärjestelmään vaikuttavat lääkevalmisteet, myös ORENCIA, voivat heikentää joidenkin rokotusten tehoa.

Suosittelaa, että juveniilia idiopaattista artriittia sairastaville potilaille annetaan kaikki ajantasaiset rokotukset voimassaolevien rokotussuositusten mukaisesti ennen ORENCIA-hoidon aloittamista.

Iäkkäät potilaat

Abataseptia on annettu kliinisissä lumevertailututkimuksissa yhteensä 323:lle 65 vuotta täyttäneelle potilaalle, joista 53 oli yli 75-vuotiaita. Hoidon teho oli näillä potilailla samanlainen kuin

nuoremmillakin potilailla. Vakavien infektioiden ja pahanlaatuisten sairauksien esiintyvyys lumeryhmään verrattuna oli yli 65-vuotiailla abataseptia saaneilla potilailla suurempi kuin alle 65-vuotiailla. Koska infektioiden ja pahanlaatuisten sairauksien ilmaantuvuus on yleisesti suurempi iäkkäässä väestössä, varovaisuutta on noudatettava iäkkäitä potilaita hoidettaessa (ks. kohta 4.8).

Autoimmuuniprosessit

Teoriassa on mahdollista, että ORENCIA-hoito voisi lisätä autoimmuuniprosessien riskiä, esimerkiksi multippleiskleroosin pahenemisvaiheita aikuisilla ja lapsilla. Kliinisissä lumevertailututkimuksissa abataseptihoito ei lisännyt autovasta-aineiden, kuten tumavasta-aineiden ja natiivi-DNA-vasta-aineiden, muodostusta lumehoitoon verrattuna (ks. kohdat 4.8 ja 5.3).

Verengluukoosin mitta

Maltoosia sisältävät lääkevalmisteet voivat vaikuttaa verengluukoosimittarin ilmoittamiin lukemiin, jos mittarissa käytetään glukoosidehydrogenaasipyrrolokinoliinikoniini (GDH-PQQ) perustuvia koeliuskoja. GDH-PQQ-pohjaiset glukoosin mittausten menetelmät voivat reagoida ORENCIA-valmisteen sisältämän maltoosin kanssa, mikä voi johtaa väärin korkeisiin verengluukoosilukemiin infuusiopäivänä. Verengluukoosin seuranta tarvitsevia potilaita on kehotettava käyttämään ORENCIA-hoidon aikana menetelmiä, jotka eivät reagoi maltoosin kanssa, kuten glukoosidehydrogenaasinikotiiniadeniiniidinukleotidiin (GDH-NAD), glukoosioksidaasiin tai glukoosiheksokinaasiin perustuvia mittausten menetelmiä.

Vähäsuolaista ruokavaliota noudattavat potilaat

Valmiste sisältää 1,5 mmol (34,5 mg) natriumia 4 injektiopullon enimmäisannosta kohti (0,375 mmol eli 8,625 mg natriumia/injektiopullo). Tämä on otettava huomioon hoidettaessa potilaita, jotka noudattavat vähänatriumista ruokavaliota.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Yhteiskäyttö TNF:n estäjien kanssa

Kokemukset abataseptin ja TNF:n estäjien yhteiskäytöstä ovat vähäisiä (ks. kohta 5.1). Kliinisissä lumevertailututkimuksissa TNF:n estäjät eivät vaikuttaneet abataseptin puhdistumaan. Abataseptin ja TNF:n estäjien yhdistelmähoitoa saaneilla potilailla esiintyi enemmän infektioita ja vakavia infektioita kuin pelkkiä TNF:n estäjiä saaneilla potilailla. Siksi ORENCIA-valmisteen ja TNF:n estäjien samanaikaista käyttöä ei suositella.

Yhteiskäyttö muiden lääkevalmisteiden kanssa

Populaatiopohjaisissa farmakokineettisissä analyyseissä metotreksaatin, tulehduskipulääkkeiden ja kortikosteroidien ei havaittu vaikuttavan abataseptin puhdistumaan (ks. kohta 5.2). Merkittäviä turvallisuusongelmia ei tullut esiin, kun abataseptia annettiin yhdessä sulfasalatsiin, hydroksiklorokiinin tai leflunomidin kanssa.

Lisätietoja yhteiskäytöstä muiden immuunijärjestelmään vaikuttavien lääkevalmisteiden ja rokotteiden kanssa, ks. kohta 4.4.

4.6 Fertilitetti, raskaus ja imetys

Abataseptin käytöstä raskaana olevilla naisilla ei ole riittävästi tietoa. Prekliinisissä tutkimuksissa ei havaittu alkion-/sikiönkehitykseen kohdistuvia haitallisia vaikutuksia käytettäessä annoksia, jotka olivat AUC-arvon perusteella enintään 29-kertaisia verrattuna potilaiden hoidossa käytettävään 10 mg/kg annokseen. Pre- ja postnataalista kehitystä seuranneissa tutkimuksissa rotilla havaittiin vähäisiä immuunitoimintojen muutoksia käytettäessä annoksia, jotka olivat AUC-arvon perusteella 11-kertaisia potilaiden hoidossa käytettävään 10 mg/kg annokseen verrattuna (ks. kohta 5.3). ORENCIA-valmistetta ei pitäisi käyttää raskauden aikana, mikäli käyttö ei ole selvästi välttämätöntä. Hedelmällisessä iässä olevien naisten on käytettävä tehokasta ehkäisyä ORENCIA-hoidon aikana ja vielä 14 viikon ajan abataseptihoidon viimeisen annoksen jälkeen.

Käyttö imetyksen aikana

Abataseptin on todettu erittyvän rotan maitoon. Ei tiedetä, erittyykö abatasepti äidinmaitoon. Naisten ei pidä imettää ORENCIA-hoidon aikana eikä 14 viikon aikana abataseptihoidon viimeisen annoksen jälkeen.

Hedelmällisyys

Tutkimuksia ORENCIA-hoidon vaikutuksista ihmisen hedelmällisyyteen ei ole tehty.

Rotilla tehdyissä tutkimuksissa abatasepti ei vaikuttanut haitallisesti urosten eikä naaraiden fertiilitettiin (ks. kohta 5.3).

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

Tutkimuksia valmisteen vaikutuksesta ajokykyyn tai koneiden käyttökykyyn ei ole tehty.

4.8 Haittavaikutukset

Haittavaikutukset aikuisilla

Abataseptia on tutkittu kliinisissä lumevertailututkimuksissa aktiivista nivelreumaa sairastavien potilaiden hoidossa (1 955 potilasta sai abataseptia ja 989 lumevalmistetta). Tutkimusten kaksoissokkoutettu lumevertailujakso kesti joko 6 kuukautta (258 potilasta sai abataseptia ja 133 lumevalmistetta) tai 1 vuoden (1 697 sai abataseptia ja 856 lumevalmistetta). Suurin osa näiden tutkimusten potilaista sai metotreksaattia (81,9 % abataseptia ja 83,3 % lumevalmistetta saaneista potilaista). Muita samanaikaisesti käytettyjä lääkkeitä olivat: tulehduskipulääkkeet (83,9 % abataseptia ja 85,1 % lumevalmistetta saaneista), systeemiset kortikosteroidit (74,7 % abataseptia ja 75,8 % lumevalmistetta saaneista), ei-biologiset reumalääkkeet (DMARD), useimmiten klorokiini/hydroksiklorokiini, leflunomidi ja/tai sulfasalatsiini (26,9 % abataseptia ja 32,1 % lumevalmistetta saaneista), TNF:n estäjät, pääasiassa etanersepti (9,4 % abataseptia ja 12,3 % lumevalmistetta saaneista) ja anakinra (1,1 % abataseptia ja 1,6 % lumevalmistetta saaneista).

Kliinisissä lumevertailututkimuksissa haittavaikutuksia todettiin 52,2 prosentilla abataseptia ja 46,1 prosentilla lumevalmistetta saaneista potilaista. Abataseptia saaneiden potilaiden yleisimmin raportoidut haittavaikutukset ($\geq 5\%$) olivat päänsärky ja pahoinvointi. Hoidon keskeytti haittavaikutusten vuoksi 3,4 % abataseptia ja 2,2 % lumevalmistetta saaneista potilaista.

Taulukossa 2 luetellaan aikuisille tehdyissä kontrolloiduissa kliinisissä tutkimuksissa saatuun kokemukseen perustuvat haittavaikutukset, joita esiintyi yleisemmin abataseptia kuin lumevalmistetta saaneilla potilailla (ero $> 0,2\%$). Oireet luetellaan elinryhmittäin, ja ne on jaettu oireiden yleisyyden mukaan seuraaviin luokkiin: hyvin yleinen ($\geq 1/10$), yleinen ($\geq 1/100$, $< 1/10$), melko harvinainen ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$), harvinainen ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$), hyvin harvinainen ($< 1/10\ 000$)
Haittavaikutukset on esitetty kussakin yleisyysluokassa haittavaikutuksen vakavuuden mukaan alenevassa järjestyksessä.

Taulukko 2:

Haitalliset vaikutukset lumevertailututkimuksissa

Tutkimukset	Yleiset	Verenpaineen nousu, maksan toimintakokeiden muutokset (myös aminotransferaasiarvojen nousu)
	Melko harvinaiset:	Verenpaineen lasku, painonnousu
Sydän	Melko harvinaiset:	Takykardia, bradykardia, palpitaatiot
Veri ja imukudos	Melko harvinaiset:	Trombosytopenia, leukopenia

Hermosto	Hyvin yleiset Yleiset Melko harvinaiset	Päänsärky Huimaus (dizziness) Parestesiat
Silmät	Melko harvinaiset	Sidekalvontulehdus, heikentynyt näöntarkkuus
Kuulo ja tasapainoelin	Melko harvinaiset	Huimaus (vertigo)
Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina	Yleiset	Yskä
Ruoansulatuselimistö	Yleiset Melko harvinaiset	Vatsakipu, ripuli, pahoinvointi, ruoansulatushäiriöt Gastriitti, suun haavaumat, aftainen suutulehdus
Iho ja ihonalainen kudος	Yleiset Melko harvinaiset	Ihottuma (myös ihotulehdukset) Lisääntynyt mustelmien muodostuminen, hiustenlähtö, ihon kuivuminen
Luusto, lihakset ja sidekudos	Melko harvinaiset	Nivelkipu, raajakipu
Infektiot	Yleiset Melko harvinaiset	Alahengitysteiden infektio (myös bronkiitti), virtsatieinfektio, herpes simplex, ylähengitysteiden infektio (myös trakeiitti, nasofaryngiitti), nuha Hammasinfektio, tulehtunut ihon haavauma, kynsisilsa
Hyvän- ja pahanlaatuiset kasvaimet (mukaan lukien kystat ja polyypit)	Melko harvinaiset	Tyvisolusyöpä
Verisuonisto	Yleiset Melko harvinaiset	Hypertensio, kasvojen ja kaulan punoitus Hypotensio, kuumat aallot
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat	Yleiset Melko harvinaiset	Väsymys, voimattomuus Influenssan kaltainen sairaus
Sukupuolielimet ja rinnat	Melko harvinaiset	Amenorrea
Psykkiset häiriöt	Melko harvinaiset	Masennus, ahdistuneisuus

Seuraavat abataseptia saaneilla potilailla esiintyneet haittavaikutukset eivät olleet yleisempiä kuin lumeryhmässä (ero ei ollut > 0,2 %), mutta niitä pidettiin lääketieteellisesti merkityksellisinä:

Yleiset: herpes zoster;

Melko harvinaiset: keuhkokuume, yliherkkyys, pyelonefriitti, bronkospasmi, nokkosihottuma, psoriaasi, virtsarakontulehdus, migreeni, puristava tunne kurkussa, silmien kuivuminen.

Harvinaiset: sepsis, bakteremia.

Lisätietoja

Infektiot

Infektioita, joiden yhteys hoitoon oli vähintään mahdollinen, raportoitiin 23,2 prosentilla abataseptia ja 19,5 prosentilla lumevalmistetta saaneista potilaista kliinisissä tutkimuksissa.

Vakavia infektioita, joiden yhteys hoitoon oli vähintään mahdollinen, raportoitiin 1,8 prosentilla abataseptia ja 1,0 prosentilla lumevalmistetta saaneista potilaista. Vakavia infektioita, joita raportoitiin vähintään yhdellä (0,05 %) abataseptia saaneista potilaista, olivat: keuhkokuume, keuhkoputkentulehdus, selluliitti, akuutti pyelonefriitti, virtsatieinfektio, divertikuliitti, suoliston abskessi, paikallinen infektio, ihon abskessi, lihasten ja luuston infektiot, sepsis, empyeema, hepatiitti E ja tuberkuloosi (ks. kohta 4.4).

Kaksoissokkoutetuissa ja avoimissa kliinisissä tutkimuksissa 4 149 potilasta sai abataseptia 11 658 potilasvuoden aikana, ja vakavien infektioiden ilmaantuvuus oli 2,87 tapausta 100 potilasvuotta kohden ja vuosikohtainen ilmaantuvuus pysyi vakaana.

Maligniteetit

Kliinisissä lumevertailututkimuksissa pahanlaatuisia sairauksia todettiin 27:llä abataseptia saaneista 1 955 potilaasta 1 687 potilasvuoden aikana ja 11:llä lumevalmistetta saaneista 989 potilaasta 794 potilasvuoden aikana.

Kaksoissokkoutetuissa ja avoimissa kliinisissä tutkimuksissa 4 149 potilasta saivat abataseptia 11 658 potilasvuoden aikana (potilaista yli 1 000 sai hoitoa abataseptilla yli 5 vuoden ajan). Pahanlaatuisten sairauksien esiintyvyys oli 1,43 tapausta 100 potilasvuotta kohti, ja vuosikohtainen ilmaantuvuus pysyi vakaana. Esiintyvyydet 100 potilasvuotta kohti olivat: ei-melanoottinen ihosyöpä 0,72, kiinteät kasvaimet 0,59 ja pahanlaatuiset hematologiset sairaudet 0,13. Kiinteiden kasvainten syövästä eniten raportoitiin keuhkosyöpää (0,17 tapausta 100 potilasvuotta kohti) ja tavallisin raportoitu pahanlaatuinen hematologinen sairaus oli lymfooma (0,06 tapausta 100 potilasvuotta kohti). Esiintyvyydet eivät kasvaneet malignien sairauksien osalta kaiken kaikkiaan, päätyypeiltään (ei-melanoottinen syöpä, kiinteät kasvaimet ja pahanlaatuiset hematologiset sairaudet) tai yksittäisten kasvaintyyppien osalta tutkimusten kaksoissokkoutetun ja avoimen vaiheen aikana, kun niitä verrattiin kaksoissokkoutettujen tutkimusten kokemuksiin. Raportoitujen malignien sairauksien tyyppi ja esiintyvyys olivat tutkimusten avoimessa vaiheessa samanlaiset kuin kaksoissokkovaikheessa.

Todettujen malignien sairauksien esiintyvyys vastasi odotettavissa olevaa määrää iän ja sukupuolijakauman suhteen vertailukelpoisessa nivelreumaa sairastavassa väestössä (ks. kohta 4.4).

Infuusioreaktiot

Tutkimuksissa II, III ja IV akuutit infuusioreaktiot (haitalliset reaktiot, jotka ilmaantuivat tunnin kuluessa infuusion alkamisesta) (ks. kohta 5.1) olivat abataseptia saaneilla potilailla yleisempiä (9,8 %) kuin lumevalmistetta saaneilla (6,7 %). Yleisimmin raportoidut tapahtumat (1–2 %) abataseptia saaneilla potilailla olivat huimaus, päänsärky ja hypertensio.

Akuutteja infuusioreaktioita, joita raportoitiin > 0,1 ja ≤ 1 prosentilla abataseptia saaneista potilaista, olivat sydän- ja keuhko-oireet, kuten hypotensio, verenpaineen nousu, verenpaineen lasku ja hengenahdistus. Muita oireita olivat pahoinvointi, kasvojen ja kaulan punoitus, nokkosihottuma, yskä, yliherkkyys, kutina, ihottuma ja hengityksen vinkuminen. Useimmat näistä reaktioista olivat lieviä tai kohtalaisia.

Anafylaksia pysyi harvinaisena kaksoissokkoutetun ja pitkäaikaisen avoimen tutkimuksen välisenä aikana. Yliherkkyystä raportoitiin harvoin. Muut lääkeaineyliherkyyteen liittyvät vaikutukset,

kuten hypotensio, nokkosihottuma ja hengenahdistus, joita esiintyi 24 tunnin kuluessa ORENCIA-infuusion antamisen jälkeen, olivat melko harvinaisia.

Akuutti infuusioreaktio johti hoidon keskeyttämiseen 0,4 prosentilla abataseptia ja 0,2 prosentilla lumevalmistetta saaneista potilaista.

Haittavaikutukset keuhkohtaumatautia (COPD) sairastavilla potilailla

Tutkimuksessa IV oli mukana 37 keuhkohtaumatautia sairastavaa potilasta, jotka saivat abataseptia, ja 17 potilasta, jotka saivat lumevalmistetta. Abataseptia saaneilla keuhkohtaumatautia sairastavilla potilailla esiintyi haittavaikutuksia useammin (51,4 %) kuin lumevalmistetta saaneilla (47,1 %). Hengityselimistön oireita esiintyi abataseptia saaneilla potilailla useammin (10,8 %) kuin lumevalmistetta saaneilla (5,9 %), ja niitä olivat keuhkohtaumataudin paheneminen ja hengenahdistus. Suuremmalle osalle abataseptia (5,4 %) kuin lumevalmistetta saaneista potilaista (0 %) kehittyi vakavia haittavaikutuksia, joita olivat keuhkohtaumataudin paheneminen (1 potilaalla 37:stä [2,7 %]) ja keuhkoputkentulehdus (1 potilaalla 37:stä [2,7 %]).

Autoimmuunitapahtumat

Abataseptihoito ei lisännyt autovasta-aineiden kuten tumavasta-aineiden ja natiivi-DNA-vasta-aineiden muodostumista lumevalmisteseen verrattuna.

Autoimmuunisairauksien ilmaantuvuus pysyi vakaana avoimen vaiheen aikana (1,63 tapausta 100 potilasvuotta kohden) verrattuna kaksoissokkoutettuun vaiheeseen (2,07 tapausta 100 potilasvuotta kohden). Avoimen vaiheen aikana yleisimmin raportoituja autoimmuunisairauksia olivat psoriaasi, vaskuliitti ja Sjögrenin oireyhtymä.

Immunogeenisuus

Abataseptimolekyyliä kohtaan reagoivia vasta-aineita määritettiin ELISA-menetelmällä 3 985 nivelreumapotilaalta, jotka olivat saaneet abataseptihoitoa enintään 8 vuoden ajan. Näistä 3 877 potilaasta 187:lle (4,8 %) kehittyi abataseptin vasta-aineita hoidon aikana. 1 888 potilaalta määritettiin abataseptin vasta-aineet abataseptihoidon lopettamisen jälkeen (> 42 päivää viimeisen annoksen jälkeen), ja näistä potilasta 103 (5,5 %) oli seropositiivisia.

Näytteistä, joissa oli todettu sitoutumisaktiivisuutta CTLA-4:ään, analysoitiin neutraloivat vasta-aineet. Merkittävää neutraloivaa aktiivisuutta todettiin analysoitavissa olevista 48 potilaasta 22:lla. Neutraloivien vasta-aineiden muodostumisen mahdollista kliinistä merkitystä ei tunneta.

Yleisesti ei havaittu selvää korrelaatiota vasta-aineiden kehittymisen ja kliinisen vasteen tai haittatapahtumien välillä. Potilaita, joille kehittyi vasta-aineita on kuitenkin liian vähän, jotta voitaisiin tehdä luotettavia arvioita. Koska immunogeenisuustutkimukset ovat valmistekohtaisia, vasta-aineiden esiintymistä ei voida verrata muiden valmisteiden vastaaviin lukuihin.

Lääkeaineluokkaan liittyvät turvallisuustiedot

Abatasepti on ensimmäinen selektiivinen kostimulaation modulaattori. Kohdassa 5.1 on tiivistelmä suhteellisesta turvallisuudesta kliinisessä tutkimuksessa, jossa valmistetta verrattiin infliksimabiin.

Haittavaikutukset juveniilia idiopaattista polyartriittia sairastavilla lapsipotilailla

Hyvin yleinen: päänsärky, pahoinvointi.

Yleinen: ripuli, yskä, ylähengitystieinfektio, kuume, nenänielun tulehdus, ylävatsakipu.

ORENCIAa on tutkittu 190 juveniilia idiopaattista artriittia (JIA) sairastavalla 6–17 -vuotiaalla lapsipotilaalla (ks. kohta 5.1). Haittavaikutukset (kun haittatapahtumien esiintymisen prevalenssi oli vähintään 5 %, 4 kuukauden aloitusvaiheen avoimessa tutkimuksessa) olivat samankaltaisia kuin aikuisilla (taulukko 2), lukuun ottamatta kuumetta, joka raportoitiin vain lapsipotilailla.

Infektiot

Infektiot olivat yhdenmukaisia sen kanssa, mitä avohoidossa olevalla lapsiväestöllä yleensä havaitaan. Infektioilla ei ollut jälkiseurauksia. Yksi vakava infektio (vesirokko) raportoitiin ORENCIA-hoidon ensimmäisten 4 kuukauden aikana.

Infuusioon liittyvät reaktiot

Tässä tutkimuksessa ORENCIA-hoitoa saaneista 190 potilaasta, jotka sairastavat juveniilia idiopaattista artriittia (JIA), yhdellä (0,5 %) potilaalla hoito keskeytettiin ei peräkkäisten infuusioreaktioiden (bronkospasmi ja urtikaria) vuoksi. Jaksojen A, B ja C aikana akuuttien infuusioon liittyvien reaktioiden esiintymistiheydet olivat 4 %, 2 % ja 3 % tässä järjestyksessä, ja ne olivat yhdenmukaisia aikuisilla raportoitujen reaktioiden kanssa.

Immunogeenisuus

Vasta-aineet koko abataseptimolekyyliä kohtaan tai abataseptin CTLA-4 osuutta kohtaan määritettiin ELISA-menetelmällä juveniilia idiopaattista artriittia (JIA) sairastavilta potilailta, jotka olivat saaneet toistuvasti ORENCIA-hoitoannoksia. Kun potilaat saivat abataseptihoitoa, seropositiivisuuden osuus oli 0,5 % (1/189) jakson A aikana; 13,0 % (7/54) jakson B aikana; ja 11,4 % (17/149) jakson C aikana. Seropositiivisuuden osuus jakson B aikana niillä potilailla, jotka saivat lumelääkettä (minkä vuoksi hoito lopetettiin enintään 6 kuukauden ajaksi), oli 40,7 % (22/54). Anti-abatasepti vasta-aineet olivat yleisesti ottaen lyhytaikaisia ja niiden pitoisuudet olivat pieniä. Samanaikaisesti annettavan metotreksaatin (MTX) puuttuminen ei vaikuttanut liittyvän jakson B lumelääkettä saaneiden tutkittavien korkeampaan seropositiivisuusosuuteen. Vasta-aineiden esiintyminen ei ollut yhteydessä haittavaikutuksiin, infuusioreaktioihin, tehon muutoksiin tai seerumin abataseptipitoisuuden muutoksiin. Niillä 54 potilaalla, joiden ORENCIA-hoito keskeytettiin kaksoissokkoutetun enintään 6 kuukauden jakson aikana, ei yhdelläkään havaittu infuusioreaktiota ORENCIA-hoidon uudelleen aloittamisen jälkeen.

Avoin jatkotutkimus

Avoimen jatkotutkimuksen aikana annetuissa jatkohoidoissa haittavaikutukset olivat samankaltaisia kuin aikuisilla potilailla havaitut. Yhdellä potilaalla diagnosoitiin MS-tauti jakson C aikana (avoin jatkotutkimus).

4.9 Yliannostus

Selviä toksisia vaikutuksia ei ole havaittu, kun annos on ollut enintään 50 mg/kg. Yliannostustapauksissa potilaan tilaa on tarkkailtava haittavaikutuksiin viittaavien oireiden tai muutosten havaitsemiseksi, ja sopiva oireenmukainen hoito on aloitettava.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: selektiiviset immunosuppressiiviset lääkeaineet, ATC-koodi: L04AA24

Abatasepti on fuusioproteiini, joka koostuu ihmisen sytotoksiseen T-lymfosyyttiin liittyvän antigeneeni 4:n (CTLA-4:n) ekstrasellulaarisesta osasta, joka on sidottu ihmisen immunoglobuliini G1:n (IgG1:n) modifioituu Fc-osaan. Abatasepti on tuotettu yhdistelmä-DNA-tekniikalla kiinanhamsterin munasarjojen soluissa.

Vaikutusmekanismi

Abatasepti muuntaa selektiivisesti kostimulatorista avainsignaalia, jota tarvitaan CD28:aa ilmentävien T-lymfosyyttien täydelliseen aktivaatioon. T-lymfosyyttien täydellinen aktivaatio vaatii antigeniä esittelevien solujen välittämää kahta signaalia: spesifisen antigenin tunnistusta T-solun reseptorissa (1. signaali) ja toista, kostimulatorista, signaalia. Merkittävä kostimulatorinen reitti on antigeniä esittelevien solujen pinnan CD80- ja CD86-molekyylien sitoutuminen T-lymfosyyttien CD28-reseptoriin (2. signaali). Abatasepti estää selektiivisesti tätä kostimulatorista reittiä sitoutumalla

spesifisesti CD80- ja CD86-molekyyleihin. Tutkimukset osoittavat, että abatasepti vaikuttaa enemmän naiivien T-lymfosyyttien vasteisiin kuin muisti-T-soluvasteisiin.

In vitro -tutkimukset ja eläinkoemallit osoittavat, että abatasepti moduloi T-lymfosyyteistä riippuvaisia vasta-ainevasteita ja tulehdusreaktiota. Abatasepti heikentää *in vitro* ihmisen T-lymfosyyttien aktivaatiota mitattuna vähentyneenä proliferaationa ja sytokiinien tuotantona. Abatasepti vähentää antigeenispesifisen TNF α :n, interferoni- γ :n, ja interleukiini-2:n tuotantoa T-lymfosyyteissä.

Farmakodynaamiset vaikutukset

Abataseptin havaittiin pienentävän annoksesta riippuvasti T-lymfosyyttien aktivaation merkinä toimivien liukoisten interleukiini-2-reseptorien, nivelreumalle tyypillisten aktivoituneiden synoviaalisten makrofagien ja fibroblastin kaltaisten synoviosyyttien tuottaman seerumin interleukiini-6:n, plasmasolujen tuottaman autovasta-aineen, reumatekijän, ja tulehduksen akuutin vaiheen reaktantin, C-reaktiivisen proteiinin, pitoisuuksia seerumissa. Lisäksi rustotuhoa ja kudosten uudelleenmuotoutumista aiheuttavan matriksimetalloproteiinaasi-3:n pitoisuus seerumissa pieneni. Seerumin TNF α -pitoisuuden havaittiin myös pienentyneen.

Kliininen teho ja turvallisuus aikuisten nivelreumassa

Abataseptin tehoa ja turvallisuutta arvioitiin satunnaistetuissa kaksoissokkoutetuissa lumevertailututkimuksissa aikuisten nivelreumapotilaiden hoidossa. Potilaille oli American College of Rheumatology (ACR) kriteerien mukaan diagnosoitu aktiivinen nivelreuma. Tutkimuksissa I, II, III, V ja VI satunnaistettavilla potilailla oli oltava vähintään 12 aristavaa ja 10 turvonnutta niveltä. Tutkimuksessa IV ei asetettu vaatimuksia aristavien tai turvonneiden nivelten määrälle.

Tutkimuksissa I, II ja V abataseptin tehoa ja turvallisuutta verrattiin lumevalmisteeseen hoidettaessa potilaita, joilla metotreksaatin teho oli ollut riittämätön ja jotka jatkoivat metotreksaattihoitoa aikaisemmalla annostuksellaan. Lisäksi tutkimuksessa V arvioitiin abataseptin tai infliksimabin turvallisuutta ja tehoa lumevalmisteeseen verrattuna. Tutkimuksessa III arvioitiin abataseptin tehoa ja turvallisuutta hoidettaessa potilaita, joilla TNF:n estäjän teho oli ollut riittämätön ja TNF:n estäjän käyttö oli lopetettu ennen satunnaistamista. Muiden reumalääkkeiden (DMARD) käyttö oli sallittua. Tutkimuksessa IV arvioitiin ensisijaisesti hoidon turvallisuutta aktiivista nivelreumaa sairastavilla potilailla, jotka tarvitsivat lisähoitoa nykyisen ei-biologisen ja/tai biologisen reumalääkityksensä (DMARD) lisäksi. Potilaat jatkoivat tutkimukseen otettaessa käytössä olleiden reumalääkkeidensä käyttöä. Tutkimuksessa VI arvioitiin abataseptin tehoa ja turvallisuutta metotreksaattia saamattomilla, reumatekijäpositiivisilla ja/tai syklisen sitrullinisoituneen peptidin vasta-ainepositivisilla potilailla, joilla on erosiivinen nivelreuma (taudin kesto \leq 2 vuotta) ja jotka satunnaistettiin saamaan abataseptia ja metotreksaattia tai metotreksaattia ja lumelääkettä.

Tutkimuksessa I potilaat saivat satunnaistetusti abataseptia 2 tai 10 mg/kg tai lumevalmistetta 12 kuukauden ajan. Tutkimuksissa II, III, IV ja VI potilaat saivat satunnaistetusti abataseptia kiinteänä annoksena, joka vastasi noin 10 mg/kg, tai lumevalmistetta 12 kuukauden (tutkimukset II, IV ja VI) tai 6 kuukauden ajan (tutkimus III). Abataseptiannos oli 500 mg alle 60 kg painaville, 750 mg 60-100 kg painaville ja 1 000 mg yli 100 kg painaville potilaille. Tutkimuksessa V potilaat saivat satunnaistetusti tätä samaa kiinteää abataseptiannosta tai infliksimabia 3 mg/kg tai lumevalmistetta 6 kuukauden ajan. Tämän jälkeen tutkimusta V jatkettiin vielä 6 kuukautta vain abatasepti- ja infliksimabiryhmillä.

Arvioitujen aikuisten potilaiden lukumäärä oli 339 tutkimuksessa I, 638 tutkimuksessa II, 389 tutkimuksessa III, 1441 tutkimuksessa IV ja 431 tutkimuksessa V ja 509 tutkimuksessa VI.

Kliininen vaste

ACR-vaste

Taulukossa 3 on esitetty niiden abataseptihoitoa saaneiden potilaiden osuudet, jotka saavuttivat ACR20, -50 tai -70-vasteen tutkimuksessa II (potilaat, joilla metotreksaatti ei ollut tehonnut riittävän hyvin) ja tutkimuksessa III (potilaat, joilla TNF:n estäjä ei ollut tehonnut riittävän hyvin) ja tutkimuksessa VI (metotreksaattia saamattomat potilaat).

Tutkimuksissa II ja III abataseptiryhmän potilailla havaittiin ACR20-vasteen paraneminen, joka oli tilastollisesti merkitsevä lumevalmisteeseen verrattuna jo ensimmäisen annoksen jälkeen (15. päivänä), ja tämä ero säilyi merkitsevästi tutkimusten koko keston ajan. Tutkimuksessa VI havaittiin tilastollisesti merkitsevä ACR20-vasteen paraneminen 29. päivän kohdalla abataseptia ja metotreksaattia saaneilla potilailla verrattuna metotreksaattia ja lumelääkettä saaneisiin potilaisiin, ja tämä säilyi koko tutkimuksen ajan. Tutkimuksessa II niistä potilaista, jotka eivät saavuttaneet ACR20-vastetta 6 kuukauden kuluessa, 43 % saavutti ACR20-vasteen 12 kuukauden kuluessa.

Taulukko 3: Kliiniset vasteet lumevertailututkimuksissa

	% potilaista					
	Metotreksaattia (MTX) saamaton		Ei riittävää vastetta metotreksaattilla (MTX)		Ei riittävää vastetta TNF:n estäjillä	
	Tutkimus VI		Tutkimus II		Tutkimus III	
Vaste	Abatasepti ^a + MTX n = 256	Lume + MTX n = 253	Abatasepti ^a + MTX n = 424	Lume + MTX n = 214	Abatasepti ^a + reumalääkkeet ^b n = 256	Lume + reumalääkkeet ^b n = 133
ACR20						
15. päivä	24 %	18 %	23 % [*]	14 %	18 % ^{**}	5 %
6 kk kuluttua	75 % [†]	62 %	68 % ^{***}	40 %	50 % ^{***}	20 %
12 kk kuluttua	76 % [‡]	62 %	73 % ^{***}	40 %	NA ^d	NA ^d
ACR50						
6 kk kuluttua	53 % [‡]	38 %	40 % ^{***}	17 %	20 % ^{***}	4 %
12 kk kuluttua	57 % [‡]	42 %	48 % ^{***}	18 %	NA ^d	NA ^d
ACR70						
6 kk kuluttua	32 % [†]	20 %	20 % ^{***}	7 %	10 % ^{**}	2 %
12 kk kuluttua	43 % [‡]	27 %	29 % ^{***}	6 %	NA ^d	NA ^d
Merkittävä kliininen vaste^c	27 % [‡]	12 %	14 % ^{***}	2 %	NA ^d	NA ^d
DAS28-CRP-remissio^e						
6 kk kuluttua	28 % [‡]	15 %	NA	NA	NA	NA
12 kk kuluttua	41 % [‡]	23 %	NA	NA	NA	NA

* p < 0,05, abatasepti lumevalmisteeseen verrattuna.

** p < 0,01, abatasepti lumevalmisteeseen verrattuna.

*** p < 0,001, abatasepti lumevalmisteeseen verrattuna.

† p < 0,01, abatasepti plus MTX lumevalmisteeseen plus MTX:ään verrattuna.

‡ p < 0,001, abatasepti plus MTX lumevalmisteeseen plus MTX:ään verrattuna.

^a Kiinteä annos, joka vastaa noin annosta 10 mg/kg (ks. kohta 4.2).

^b Samanaikaisesti käytettyihin reumalääkkeisiin kuului yksi tai useampia seuraavista: metotreksaatti, klorokiini/hydroksiklorokiini, sulfasalatsiini, leflunomidi, atsatiopriini, kulta ja anakinra.

^c Merkittävän kliinisen vasteen kriteeri oli ACR70-vaste yhtäjaksoisesti 6 kuukauden jakson ajan.

^d 6 kuukauden kuluttua potilaille tarjottiin mahdollisuutta siirtyä avoimeen tutkimukseen.

^e DAS28-CRP-remission määritelmänä on DAS28-CRP-arvo < 2,6.

Tutkimusten I, II ja III ja VI avoimessa jatkotutkimuksessa havaittiin kestävä ja jatkuva ACR20-, ACR50- ja ACR70-vaste 7 vuotta (tutkimuksessa I), 5 vuotta (tutkimuksessa II), 5 vuotta (tutkimuksessa III) ja 2 vuotta (tutkimuksessa VI) jatkuneen abataseptihoidon ajan. Tutkimuksessa I arvioitiin ACR-vaste 7 vuoden kuluttua 43 potilaalla, joista 72 prosentilla todettiin ACR20-vaste, 58 prosentilla ACR50-vaste ja 44 prosentilla ACR70-vaste. Tutkimuksessa II arvioitiin ACR-vaste 5 vuoden kuluttua 270 potilaalla, joista 84 prosentilla todettiin ACR20-vaste, 61 prosentilla ACR50-vaste ja 40 prosentilla ACR70-vaste. Tutkimuksessa III arvioitiin ACR-vaste 5 vuoden kuluttua 91 potilaalla, joista 74 prosentilla todettiin ACR20-vaste, 51 prosentilla ACR50-vaste ja 23 prosentilla ACR70-vaste. Tutkimuksessa VI arvioitiin ACR-vaste 2 vuoden kuluttua 232 potilaalla,

joista 85 prosentilla todettiin ACR20-vaste, 74 prosentilla ACR50-vaste ja 54 prosentilla ACR70-vaste.

Muut nivelreuman aktiivisuutta mittaavat muuttujat, jotka eivät sisälly ACR-vastekriteereihin, kuten aamujäykkyys, korjaantuivat enemmän abataseptiryhmässä kuin lumeryhmässä.

DAS28-vaste

Sairauden aktiivisuutta arvioitiin myös DAS28-asteikolla (DAS28 ESR). DAS-indeksi parani merkitsevästi lume- tai vertailuryhmään verrattuna tutkimuksissa II, III, V ja VI.

Tutkimuksessa VI, jossa oli mukana vain aikuisikäisiä tutkimushenkilöitä, merkitsevästi suurempi osuus potilaista abatasepti ja metotreksaattiryhmässä (41 %) saavutti DAS28 (CRP) remission (score < 2,6) kuin metotreksaatti ja lumelääkeryhmässä (21 %) ensimmäisenä vuotena. Ensimmäisen vuoden kohdalla saavutettu vaste säilyi abataseptiryhmässä toisena vuotena.

Tutkimuksen VI alatutkimukseen pääsivät mukaan ne potilaat, joilla oli saavutettu remissio (DAS28 ESR < 2,6) toisen hoitovuoden kohdalla ja jotka olivat saaneet vähintään vuoden abataseptihoitoa tutkimuksessa VI. Tässä alatutkimuksessa 108 tutkimushenkilöstä puolet (1:1) satunnaistettiin kaksoissokkoutetusti saamaan noin 10 mg/kg:n abataseptiannosta (ABA 10) ja puolet 5 mg:n abataseptiannosta (ABA 5). Yhden vuoden hoidon jälkeen remission säilymistä arvioitiin suhteessa relapseihin. Relapsin ilmenemiseen kulunut aika ja relapsoituneiden potilaiden osuus olivat kummassakin annosryhmässä samaa luokkaa.

Tutkimus V: abatasepti tai infliksimabi lumehoitoon verrattuna

Satunnaistetussa kaksoissokkoutetussa tutkimuksessa arvioitiin abataseptin tai infliksimabin turvallisuutta ja tehoa lumevalmisteeseen verrattuna potilailla, joilla metotreksaatti ei ollut tehonnut riittävän hyvin (tutkimus V). Päätulosmuuttuja oli sairauden aktiivisuuden muutoksen keskiarvo abataseptia saaneessa ryhmässä lumeryhmään verrattuna 6 kuukauden kuluttua ja kaksoissokkoutettu arvio abataseptin ja infliksimabin turvallisuudesta ja tehosta 12 kuukauden kuluttua. Tutkimuksen lumevertailuosassa DAS28-indeksi parani abataseptiryhmässä ja infliksimabiryhmässä enemmän kuin lumeryhmässä ($p < 0,001$) kuuden kuukauden kuluessa. Abatasepti- ja infliksimabiryhmän tulokset olivat samanlaiset. ACR-vasteet vastasivat DAS28-indeksiä tutkimuksessa V. Kahdentoista kuukauden kuluttua abataseptiryhmän tulokset olivat parantuneet edelleen. Kuuden kuukauden kuluttua infektioista johtuneiden haittatapahtumien ilmaantuvuus oli abataseptiryhmässä 48,1 % (75), infliksimabiryhmässä 52,1 % (86) ja lumeryhmässä 51,8 % (57) ja infektioista johtuneiden vakavien haittatapahtumien ilmaantuvuus vastaavasti 1,3 % (2), 4,2 % (7) ja 2,7 % (3). Kahdentoista kuukauden kuluttua infektioista johtuneiden haittatapahtumien ilmaantuvuus oli abataseptiryhmässä 59,6 % (93) ja infliksimabiryhmässä 68,5 % (113) ja infektioista johtuneiden vakavien haittatapahtumien ilmaantuvuus vastaavasti 1,9 % (3) ja 8,5 % (14). Tutkimuksen avoimen vaiheen avulla voitiin arvioida abataseptin tehokkuuden pysyvyyttä potilailla, jotka satunnaistettiin alun perin saamaan abataseptia, ja niiden potilaiden tehokkuusvaste, jotka siirrettiin saamaan abataseptia infliksimabihoidon jälkeen. DAS28-arvon keskiarvon pienentyminen perustasosta päivän 365 jälkeen (-3,06) pysyi yllä päivään 729 asti (-3,34) potilailla, jotka saivat yhä abataseptia. Potilailla, jotka saivat aluksi infliksimabia ja jotka sitten siirrettiin saamaan abataseptia, DAS28-arvon keskiarvon pienentyminen oli 3,29 päivän 729 jälkeen ja 2,48 päivän 365 jälkeen.

Radiologinen vaste

Tutkimuksessa II ja VI rakenteelliset nivelvauriot arvioitiin radiologisesti yli kahden vuoden ajalta. Tulokset mitattiin käyttäen Genantin muunnelmaa Sharp-luokittelusta (Genant-modified Total Sharp Score, TSS) ja sen komponentteja, eroosioastetta ja nivelraon madaltumaa (JSN).

Tutkimuksessa II TSS-lähtöarvon mediaani oli abataseptia saaneilla potilailla 31,7 ja lumeryhmän potilailla 33,4. Abatasepti/metotreksaatti hidasti rakenteellisten vaurioiden etenemistä lume-/metotreksaattihoidon verrattuna 12 kuukauden kuluessa taulukossa 4 kuvatulla tavalla. Rakenteellisten vaurioiden eteneminen oli abataseptiryhmään satunnaistetuilla potilailla merkitsevästi hitaampaa 2 vuoden kuluttua kuin 1 vuoden kuluttua ($p < 0,0001$). Potilaat, jotka osallistuivat pitkäaikaiseen jatkotutkimukseen 1 vuoden kaksoissokkoutetun hoidon jälkeen, saivat kaikki

abataseptihoitoa, ja heillä seurattiin röntgenologista progressiota vuoden 5 loppuun asti. Tiedot analysoitiin havaintoanalyysillä käyttämällä kokonaisarvon keskimääräistä muutosta edellisen vuoden käyntiin verrattuna. Keskimääräinen muutos potilailla, jotka oli alun perin satunnaistettu saamaan abataseptia ja metotreksaattia, oli 0,41 vuodesta 1 vuoteen 2 (n = 290), 0,37 vuodesta 2 vuoteen 3 (n = 293), 0,34 vuodesta 3 vuoteen 4 (n = 290) ja muutos oli 0,26 (n = 233) vuodesta 4 vuoteen 5. Keskimääräinen muutos potilailla, jotka oli alun perin satunnaistettu saamaan metotreksaattia ja lumelääkettä, oli 0,74 vuodesta 1 vuoteen 2 (n = 130), 0,68 vuodesta 2 vuoteen 3 (n = 130), 0,43 vuodesta 3 vuoteen 4 (n = 128) ja muutos oli 0,29 (n = 114) vuodesta 4 vuoteen 5.

Taulukko 4: Radiologisten muutosten keskiarvo 12 kuukauden aikana tutkimuksessa II

Parametri	Abatasepti/MTX n = 391	Lume/MTX n = 195	P-arvo^a
TSS	1,21	2,32	0,012
Eroosioaste	0,63	1,14	0,029
Nivelraon madaltuma, JSN	0,58	1,18	0,009

^aPerustuu non-parametriseen analyysiin.

Tutkimuksessa VI TSS:n keskimääräinen muutos 12 kuukauden jälkeen oli merkittävästi pienempi potilailla, joita oli hoidettu abataseptilla ja metotreksaattilla kuin potilailla, joita oli hoidettu metotreksaattilla ja lumelääkkeellä. 12 kuukauden jälkeen 61 prosentilla (148/242) abataseptilla ja metotreksaattilla hoidetuista potilaista ja 53 prosentilla (128/242) metotreksaattilla ja lumelääkkeellä hoidetuista potilaista ei ollut progressiota (TSS ≤ 0). Rakenteellisten vaurioiden progressio oli pienempi potilailla, jotka saivat jatkuvasti abataseptia ja metotreksaattia (24 kuukauden ajan) verrattuna potilaisiin, jotka saivat aluksi metotreksaattia ja lumelääkettä (12 kuukauden ajan) ja jotka siirrettiin sitten saamaan abataseptia ja metotreksaattia seuraavan 12 kuukauden ajaksi. Niiden potilaiden joukossa, jotka osallistuivat avoimeen 12 kuukauden vaiheeseen, progressiota ei ollut 59 prosentilla (125/213) potilaista, jotka saivat jatkuvasti abataseptia ja metotreksaattia, ja 48 prosentilla (92/192) potilaista, jotka saivat alun perin metotreksaattia ja jotka siirrettiin sitten saamaan abataseptia ja metotreksaattia.

Fyysiseen toimintakykyyn perustuva vaste

Fyysisen toimintakyvyn paranemista mitattiin HAQ-DI-indeksillä (Health Assessment Questionnaire Disability Index) tutkimuksissa II, III, IV, V ja VI ja modifioidulla HAQ-DI-indeksillä tutkimuksessa I. Taulukossa 5 esitetään tutkimusten II,III ja VI tulokset.

Taulukko 5: Fyysisen toimintakyvyn paraneminen lumevertailututkimuksissa

	Metotreksaattia (MTX) saamaton		Ei riittävää vastetta metotreksaatilla (MTX)		Ei riittävää vastetta TNF:n estäjillä	
	Tutkimus VI		Tutkimus II		Tutkimus III	
HAQ ^c Disability Index	Abatasepti ^a + MTX	Lume + MTX	Abatasepti ^a + MTX	Lume + MTX	Abatasepti ^a + DMARD ^b	Lume + DMARD ^b
Lähtöarvo (keskiarvo)	1,7 (n = 254)	1,7 (n = 251)	1,69 (n = 422)	1,69 (n = 212)	1,83 (n = 249)	1,82 (n = 130)
Paraneminen lähtötilanteeseen verrattuna (keskiarvo)						
6 kk kuluttua	0,85 (n = 250)	0,68 (n = 249)	0,59*** (n = 420)	0,40 (n = 211)	0,45*** (n = 249)	0,11 (n = 130)
12 kk kuluttua	0,96 (n = 254)	0,76 (n = 251)	0,66*** (n = 422)	0,37 (n = 212)	NA ^e	NA ^e
Niiden potilaiden osuus, joilla todettiin kliinisesti merkittävää paranemista ^d						
6 kk kuluttua	72 % [†]	63 %	61 %***	45 %	47 %***	23 %
12 kk kuluttua	72 % [†]	62 %	64 %***	39 %	NA ^e	NA ^e

*** p < 0,001, abatasepti lumevalmisteeseen verrattuna.

[†] p < 0,05, abatasepti plus MTX lumevalmisteeseen plus MTX:ään verrattuna.

^a Kiinteä annos, joka vastaa noin annosta 10 mg/kg (ks. kohta 4.2).

^b Samanaikaisesti käytettyihin reumalääkkeisiin kuului yksi tai useampia seuraavista: metotreksaatti, klorokiini/hydroksiklorokiini, sulfasalatsiini, leflunomidi, atsatiopriini, kulta ja anakinra.

^c Health Assessment Questionnaire; 0 = paras, 3 = huonoin; 20 kysymystä; 8 ryhmää: pukeutuminen ja siisteys, seisomaan nousu, syöminen, kävely, hygienia, liikelaajuus, puristusvoima ja päivittäiset toiminnot.

^d HAQ-DI-indeksi pienentynyt ≥ 0,3 yksikköä lähtötasosta.

^e 6 kuukauden kuluttua potilaille tarjottiin mahdollisuutta siirtyä avoimeen tutkimukseen.

Tutkimuksessa II potilaista, joilla todettiin kliinisesti merkittävää paranemista 12 kuukauden kuluttua, 88 prosentilla vaste oli säilynyt 18 kuukauden kuluttua ja 85 prosentilla 24 kuukauden kuluttua. Tutkimusten I, II ja III ja VI avoimissa jatkotutkimuksissa fyysisen toimintakyvyn paraneminen on säilynyt 7 vuoden ajan tutkimuksessa I, 5 vuoden ajan tutkimuksessa II, 5 vuoden ajan tutkimuksessa III ja 2 kuukauden ajan tutkimuksessa VI.

Terveydentilaan perustuvat tulokset ja elämänlaatu

Terveydentilaan perustuvaa elämänlaatua arvioitiin SF-36-terveyskyselyllä 6 kuukauden kuluttua tutkimuksissa I, II ja III ja 12 kuukauden kuluttua tutkimuksissa I ja II. Näissä tutkimuksissa abataseptiryhmässä havaittiin kliinisesti ja tilastollisesti merkitsevää paranemista lumeryhmään verrattuna SF-36-kyselyn kaikissa 8 muuttujassa (4 fyysistä muuttujaa: fyysinen toimintakyky, fyysinen rooli, kipu, yleinen terveydentila, ja 4 psyykkistä muuttujaa: vireys, sosiaalinen toimintakyky, tunneperäinen rooli ja psyykinen terveydentila) sekä fyysisen osion (PCS) että psyykkisen osion (MCS) yhteenvedossa. Tutkimuksessa VI havaittiin sekä PCS:n että MCS:n parantumista kuukauden 12 jälkeen abatasepti-metotreksaattiryhmässä verrattuna metotreksaattilumelääkeryhmään ja tämä säilyi 2 vuoden ajan.

Tutkimus VII: Abataseptin turvallisuus potilailla joilla riittämätön vaste joko aiemmalle tai nykyiselle TNF:n estäjähoidolle

Avoim tutkimus, jossa annettiin abataseptia ja ei-biologisia tautiprosessia hidastavia reumalääkkeitä, tehtiin potilailla, joilla oli aktiivinen nivelreuma ja riittämätön vaste aiemmalle (lääkkeetön vaihe vähintään 2 kuukautta, n = 449) tai nykyiselle (ei lääkkeitöntä vaihetta, n = 597) TNF:n estäjähoidolle (tutkimus VII). Ensisijainen tulos, haittavaikutusten, vakavien haittavaikutusten ja haittavaikutuksista johtuvien keskeytysten esiintyvyys 6 kuukauden hoidon aikana, oli samanlainen eikä nykyisten että aikaisemmin TNF:n estäjiä käyttäneiden välillä, kuten oli myös vakavien infektioiden yleisyys.

Juveniilia idiopaattista polyartriittia sairastavat lapsipotilaat

Tutkimukseen osallistui kohtalaista tai vaikeaa aktiivista juveniilia idiopaattista artriittia (JIA) sairastavia 6–17 -vuotiaita lapsia ja nuoria, jotka joko eivät saaneet riittävää tehoa DMARD:eistä tai eivät sietäneet vähintään yhtä tautiprosessia hidastavista reumalääkkeistä (DMARD), mukaan lukien biologiset valmisteet. ORENCIA:n turvallisuutta ja tehoa arvioitiin kolmeosaisessa tutkimuksessa. Jakso A oli 4 kuukauden avoin aloitustutkimus, joka suunniteltiin indusoimaan ACR Pedi 30 -vaste. Potilaat, jotka saavuttivat jakson A lopussa vähintään ACR Pedi 30 -vasteen, satunnaistettiin kaksoissokkoutettuun vieroitusjaksoon (jakso B) ja heille annettiin joko ORENCIA-hoitoa tai lumelääkettä 6 kuukauden ajan tai kunnes JIA-sairauden pahenemivaihe ilmeni tutkimuksessa kuvatun mukaisesti. Jollei hoitoa lopetettu turvallisuussyistä, kaikille loppuun asti jatkaneille potilaille ja niille, joilla oli sairauden pahenemisvaihe jakson B aikana tai joille ei saatu aikaan vastetta jakson A aikana, tarjottiin pääsyä jaksoon C, avoimeen jatkotutkimukseen, jossa arvioitiin pitkäaikaista turvallisuutta ja tehoa.

Jakson A aikana kaikki potilaat saivat 10 mg/kg abataseptia päivinä 1, 15, 29, 57 ja 85 ja heidät arvioitiin päivänä 113. Jakson A aikana 74 % potilaista sai metotreksaattia (annoksen keskiarvo tutkimuksen alkaessa 13,2 mg/m²/viikko) kun taas 26 % jakson A potilaista sai ORENCIAa monoterapiana. Tutkimukseen osallistuneista 190 potilaasta 57 (30 %) potilasta oli aikaisemmin saanut TNF:n estäjähoitoa.

Jakson A lopussa ACR Pedi 30 -vasteen saavuttaneet satunnaistettiin jaksoon B, kaksoissokkoutettuun, vieroitusjaksoon ja heille annettiin joko ORENCIA-hoitoa tai lumelääkettä 6 kuukauden ajan tai kunnes heillä oli JIA:n pahenemisvaihe.

Pahenemisvaihe määriteltiin seuraavasti:

- ≥ 30 % huonontuminen vähintään kolmessa JIA:n kuudesta keskeisestä polyartikulaarisesta kriteeristä
- ≥ 30 % parantumisen enintään yhdessä JIA:n kuudesta keskeisestä polyartikulaarisesta kriteeristä
- ≥ 2 cm:n (mahdollisesti jopa 10 cm:n) huonontuminen kun pahenemisvaiheen määrittämiseen käytettiin lääkärin tai vanhemman tekemää kokonaisarviota (PGA)
- huonontumista ≥ 2 nivelessä, jos aktiivisten nivelten määrää tai rajoitetusti liikkuvien nivelten määrää käytettiin pahenemisvaiheen määrittämiseen

Tutkimukseen osallistuneiden potilaiden iän keskiarvo oli 12,4 vuotta ja taudin keskimääräinen kesto-aika oli 4,4 vuotta. Potilailla oli aktiivinen sairaus, lähtötason keskiarvo oli 16 aktiivista niveltä ja 16 rajoitetusti liikkuvaa niveltä, kohonnut C-reaktiivisen proteiinin (CRP) taso (keskiarvo 3,2 mg/dl) ja lasko (ESR) (keskiarvo 32 mm/h). JIA:n alatyypit sairauden alkaessa olivat: oligoartikulaarinen (16 %), polyartikulaarinen (64 %; joista 20 %:lla oli positiivinen nivelreumatekijä), ja systeeminen (20 %).

Tutkimukseen osallistuneista 190 potilaasta 170 suoritti loppuun jakson A, 65 % (123/190) saavutti ACR Pedi 30 -vasteen ja 122 satunnaistettiin jaksoon B. Vasteet olivat samankaltaisia kaikille tutkituille JIA:n alatyypeille ja potilaille jotka joko saivat tai eivät saaneet metotreksaattia. Niistä 133:sta (70 %) potilaasta, jotka eivät aikaisemmin olleet saaneet TNF:n estäjähoitoa, 101 (76 %) saavutti vähintään ACR Pedi 30 -vasteen; ja niistä 57 potilaasta, jotka olivat aikaisemmin saaneet TNF:n estäjähoitoa, 22 (39 %) saavutti vähintään ACR Pedi 30 -vasteen.

Jakson B aikana taudin pahenemisvaihe tuli esiin merkittävästi lyhyemmässä ajassa lumelääkeryhmään satunnaistetuilla potilailla kuin niillä potilailla, jotka satunnaistetusti saivat abataseptia (ensisijainen päätetapahtuma, $p = 0,0002$, log-rank-testi). Merkittävästi useampi lumelääkettä jaksossa B aikana saaneista potilaista sai pahenemisvaiheen oireita (33/62; 53 %), kuin ne potilaat, jotka saivat abataseptia jaksossa B aikana (12/60; 20 %; chi-square $p < 0,001$). Riski sairauden pahenemisvaiheesta oli abataseptihoitoa edelleen jatkaneilla potilailla pienempi kuin yksi kolmasosa lumelääkettä saaneiden ryhmään verrattuna (riskisuhteen arvio = 0,31; 95 %:n luottamusväli 0,16–0,59).

Useimmat jaksossa B satunnaistetut potilaat osallistuivat jaksossa C (58/60 jaksossa B aikana abataseptihoitoa saaneista; 59/62 jaksossa B aikana lumelääkettä saaneista) ja samoin 36 potilasta niistä 47 potilaasta, jotka eivät saaneet vastetta jaksossa A aikana (potilaiden kokonaismäärä $n = 153$).

Taulukossa 6 on esitetty vasteet jaksossa A lopussa, jaksossa B lopussa ja jaksossa C 21 kuukauden altistumisen jälkeen:

Taulukko 6: ACR-vasteen saaneiden ja inaktiivisen sairauden osuudet (%) juveniilia idiopaattista polyartriittia sairastaneilla potilailla

	Jakson A lopussa (päivä 113)	Jakson B ^a lopussa (päivä 169)		Jakso C (päivä 589)		
	Abatasepti	Abatasepti	Lumelääke	Abataseptiryhmä jaksossa B	Lumelääkeryhmä jaksossa B	Ei-vastetta jaksossa A
	$n = 190$	$n = 58$	$n = 59$	$n = 51$	$n = 47$	$n = 22$
ACR30	65	85	68	90	87	73
ACR50	50	79	53	88	83	64
ACR70	28	55	31	75	75	46
ACR90	13	41	15	57	40	18
Inaktiivinen sairaus	Ei arvioitu	31	10	43	23	5

^a Päivä 169 viimeinen havainnointi (LOCF), jota jatkettiin jaksossa C hoidetuille potilaille

Jakson C päivä 589 sisälsi 51 jaksossa B abataseptia saaneista 58:sta potilaasta, 47 jaksossa B lumelääkettä saaneista 59:stä potilaasta, ja 22 jaksossa A ei-vastetta saaneista 36:sta potilaasta. Tietokannan sulkemisen aikana kaikki jäljellä olevat jaksossa C potilaat olivat saaneet vähintään 21 kuukauden ajan (589 päivää) hoitoa. Abataseptihoidon keston mediaani jaksossa C aikana oli 898 päivää (vaihteluväli 56–1 322 päivää; lähes 32 kuukautta). Viisikymmentäkolme (35 %) tutkittavaa oli saanut vähintään 1 020 päivää (~36 kuukautta) abataseptihoitoa jaksossa C. Kaikki potilaat olivat saaneet abataseptihoitoa vähintään 4 kuukautta aloitusvaiheen avoimessa jaksossa A.

Euroopan lääkevirasto on myöntänyt vapautuksen velvoitteesta toimittaa tutkimustulokset Orencia-valmisteen käytöstä pediatrien potilasryhmien, vastasyntyneistä alle 18-vuotiaisiin, nivelreuman hoidossa.

5.2 Farmakokinetiikka

Nivelreumapotilailla, jotka saivat abataseptia toistuvina annoksina infuusiona laskimoon (1., 15. ja 30. päivänä ja sen jälkeen 4 viikon välein), abataseptin C_{max} - ja AUC-arvot suurenevät suorassa suhteessa annokseen annosalueella 2–10 mg/kg. Annostasolla 10 mg/kg loppuvaiheen puoliintumisajan keskiarvo oli 13,1 vuorokautta ja vaihteluväli 8–25 vuorokautta. Jakautumistilavuuden (V_{ss}) keskiarvo oli 0,07 l/kg ja vaihteluväli 0,02–0,13 l/kg. Systeeminen puhdistuma oli noin 0,22 ml/h/kg. Tasapainotilan (steady state) aikana minimipitoisuuksien keskiarvo oli noin 25 µg/ml ja C_{max} -arvojen keskiarvo noin 290 µg/ml. Abataseptin systeemistä kumuloitumista ei esiintynyt nivelreumapotilailla, jotka saivat jatkuvaa hoitoa toistuvina annoksina 10 mg/kg kuukauden välein.

Populaatiofarmakokineettisissä analyyseissä ei havaittu viitteitä abataseptin puhdistuman suurenemisesta painavammilla potilailla. Ikä ja sukupuoli (painon suhteen korjattuna) eivät vaikuttaneet puhdistumaan. Metotreksaatin, tulehduskipulääkkeiden, kortikosteroidien ja TNF:n estäjien ei havaittu vaikuttavan abataseptin puhdistumaan. Munuaisten ja maksan vajaatoiminnan vaikutuksia abataseptin farmakokinetiikkaan ei ole tutkittu.

Lapsipotilaat

Kun populaation farmakokineettisessä analyysissä tutkittiin abataseptin pitoisuutta seerumissa JIA:a sairastavilla 6–17 -vuotiailla potilailla abataseptiannoksen 10 mg/kg jälkeen, havaittiin, että abataseptin arvioitu puhdistuma, kun se suhteutettiin lähtötason kehon painoon, oli suurempi JIA-potilailla (0,4 ml/h/kg 40 kg painavalla lapsella) kuin aikuisilla nivelreumaa sairastavilla potilailla. Tyypilliset arviot jakautumistilavuudelle ja eliminaation puoliintumisajalle olivat 0,12 l/kg ja 11,4 vuorokautta 40 kiloa painavalle lapselle. JIA-potilaiden suuremman kehon painoon suhteutetun puhdistuman ja jakautumistilavuuden vuoksi ennustettu ja havaittu systeeminen altistuminen abataseptille olivat alhaisempia kuin aikuisilla havaitut, siten, että havaittu keskimääräinen (vaihteluväli) pitoisuuden huippulukema oli 204 (66–595) µg/ml ja havaittu keskimääräinen (vaihteluväli) alhaisin pitoisuus oli 10,6 (0,15–44,2) µg/ml alle 40 kg painavilla potilailla ja vastaavasti 229 (58–700) µg/ml ja 13,1 (0,34–44,6) µg/ml vähintään tai yli 40 kg painavilla potilailla.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

In vitro -tutkimusten sarjassa ei havaittu abataseptin mutageenisuuteen eikä klastogeenisuuteen viittaavia merkkejä. Hiirillä tehdyissä karsinogeenisuustutkimuksissa todettiin pahanlaatuisten lymfoomien ja nisäkasvainten (naarailta) lisääntymistä. Abataseptia saaneiden hiiren lymfoomien ja nisäkasvainten lisääntyminen on saattanut liittyä vastustuskyvyn heikkenemiseen hiiren leukemiavirusta ja hiiren nisäkasvainvirusta vastaan pitkään jatkuneen immunomodulaation aikana. Abataseptilla ei ollut merkittäviä toksisia vaikutuksia cynomolgus-apinoilla tehdyssä vuoden kestäneessä toksisuustutkimuksessa. Korjautuvia farmakologisia vaikutuksia olivat vähäinen ja ohimenevä seerumin IgG-pitoisuuden lasku ja lievä, kohtalainen tai vaikea lymfoidisten solujen häviäminen pernan ja/tai imusolmukkeiden itukeskuksista. Lymfoomiin viittaavia tai preneoplastisia morfologisia muutoksia ei havaittu, vaikka apinoilla esiintyi virus (lymfokryptovirus), jonka tiedetään aiheuttavan tällaisia muutoksia tämän tutkimuksen kestoja vastaavan ajan kuluessa, jos apinan immuunivaste on heikentynyt. Näiden löydösten merkitystä ORENCIA-valmisteen kliinisen käytön kannalta ei tiedetä.

Abatasepti ei vaikuttanut haitallisesti uros- eikä naarasrottien fertiilitettiin. Alkion- ja sikiönkehitystä tutkittiin hiirillä, rotilla ja kaniineilla, joille annetut abataseptiannokset olivat 20–30-kertaisia ihmisten 10 mg/kg annokseen verrattuina. Jälkeläisiin kohdistuneita haitallisia vaikutuksia ei havaittu. Rotilla ja kaniineilla abataseptialtistus oli AUC-arvon perusteella enintään 29-kertainen verrattuna ihmisen 10 mg/kg annoksen aiheuttamaan altistukseen. Abatasepti läpäisee rottien ja kaniinien istukan. Rottien pre- ja postnataalista kehitystä koskevissa tutkimuksissa ei havaittu poikasiin kohdistuneita haitallisia vaikutuksia, kun emoille annettiin abataseptia enintään 45 mg/kg, jonka aiheuttama altistus on 3-kertainen ihmisen 10 mg/kg annokseen verrattuna AUC-arvon perusteella. Annostasolla 200 mg/kg, jonka aiheuttama altistus on AUC-arvon perusteella 11-kertainen ihmisen 10 mg/kg annokseen verrattuna, havaittiin vähäisiä immuunivasteen muutoksia (9-kertainen nousu T-soluperäisen vasta-aineen keskiarvossa naaraspoikasilla ja kilpirauhastulehdus yhdellä naaraspoikasella tutkituista kymmenestä uros- ja kymmenestä naaraspoikasesta tällä annostasolla).

Muut kuin kliiniset tutkimukset, joilla on merkitystä käytettäessä valmistetta lapsille

Rotilla tehdyt abataseptin altistustutkimukset ovat osoittaneet immuunijärjestelmän poikkeavuuksia mukaan lukien kuolemaan johtaneet infektiot, joiden ilmaantuvuus oli pieni (nuoret rotat). Lisäksi kilpirauhasen ja haiman inflammaatioita havaittiin yleisesti sekä nuorilla että aikuisilla abataseptille altistetuilla rotilla. Nuoret rotat vaikuttivat olevan herkempiä kilpirauhasen lymfosyyttisille inflammaatioille. Aikuisilla hiirillä ja apinoilla tehdyissä tutkimuksissa ei havaittu samankaltaisia löydöksiä. On todennäköistä, että nuorien rottien lisääntynyt alttius opportunistisille infektiolle liittyy abataseptialtistumiseen ennen muistivasteen kehittymistä. Näiden tulosten merkitys yli 6-vuotiaille ihmisille on tuntematon.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Maltoosi
Natriumdivetyfosfaattimonohydraatti
Natriumkloridi

6.2 Yhteensopimattomuudet

Koska yhteensopimattomuustutkimuksia ei ole tehty, lääkevalmistetta ei saa sekoittaa muiden lääkevalmisteiden kanssa. ORENCIA-valmistetta ei saa infusoida yhtä aikaa muiden lääkevalmisteiden kanssa saman laskimoletkun kautta. ORENCIA-valmisteen kanssa EI saa käyttää silikonoituja injektioruiskuja (ks. kohta 6.6).

6.3 Kesto aika

Avaamaton injektio pullo: 3 vuotta

Liuottamisen jälkeen: kemiallisen ja fysikaalisen käytönaikaisen säilyvyyden on osoitettu olevan 24 tuntia 2–8 °C:ssa. Mikrobiologiselta kannalta on suositeltavaa, että valmis liuos laimennetaan heti liuottamisen jälkeen.

Laimentamisen jälkeen: kun valmis liuos laimennetaan heti liuottamisen jälkeen, laimennetun infuusioliuoksen kemiallisen ja fysikaalisen käytönaikaisen säilyvyyden on osoitettu olevan 24 tuntia 2–8 °C:ssa. Mikrobiologiselta kannalta on suositeltavaa, että valmiste käytetään heti.

6.4 Säilytys

Säilytä jääkaapissa (2–8 °C).
Säilytä alkuperäispakkauksessa. Herkkä valolle.
Käyttövalmiin tuotteen säilytys, ks. kohta 6.3.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoko

250 mg injektio kuiva-ainetta injektio pullossa (tyypin I lasia), jossa on tulppa (halobutylikumia) ja repäisykorkki (alumiinia), sekä silikoniton injektioruisku (polyetyleenä).

Pakkausissa on 1, 2 tai 3 injektio pulloa (jokainen 15 ml) ja vastaavasti 1, 2 tai 3 silikonitonta ruiskua.

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet

Liuottaminen ja laimentaminen on tehtävä hyviä toimintatapoja koskevien ohjeiden mukaisesti, erityisesti aseptiikan osalta.

Liuottaminen

1. Määritä annos ja tarvittava ORENCIA-injektio pullojen määrä (ks. kohta 4.2).

2. Liuota aseptisissa olosuhteissa jokaisen injektio pullon sisältö 10 ml:aan injektionesteisiin käytettävää vettä. Käytä **jokaisen injektio pullon mukana toimitettavaa kertakäyttöistä silikonitonta injektioruiskua** (ks. kohta 6.2) ja 18–21 G:n neulaa.

- Poista injektio pullon repäisykorkki ja pyyhi tulppa alkoholilla kostutetulla vanulla.

- Työnnä injektioruiskuun kiinnitetty neula kumitulpan keskikohdan läpi injektiopulloon ja suuntaa injektioneesteisiin käytettävä vesi injektiopullon lasiseinämään.
- Älä käytä injektiopulloa, ellei pullossa ole tyhjiötä.
- Vedä injektioruisku ja neula pois, kun olet injisoinut injektiopulloon 10 ml injektioneesteisiin käytettävää vettä.
- Jotta ORENCIA-liuoksiin muodostuisi mahdollisimman vähän vaahtoa, injektiopulloa on pyöriteltävä varovasti akselinsa ympäri, kunnes sisältö on kokonaan liuennut. **Älä ravista.** Vältä pitkäaikaista tai voimakasta heiluttelua.
- Kun kuiva-aine on liuennut täydellisesti, injektiopullo on ilmattava neulalla, jotta mahdollinen pulloon muodostunut vaahto häviää.
- Valmiin liuoksen tulee olla kirkasta ja väritöntä tai vaaleankeltaista. Älä käytä liuosta, jos siinä on sameita hiukkasia, värimuutoksia tai muita vieraita hiukkasia.

Laimentaminen

3. Valmiste on jatkolaimennettava heti liuottamisen jälkeen 100 millilitraan 0,9-prosenttista (9 mg/ml) natriumkloridi-injektioneestettä.

- Poista 100 ml:n infuusiopussista tai -pullosta injektiopullojen valmiiksi liuotettua sisältöä vastaava määrä 0,9-prosenttista (9 mg/ml) natriumkloridi-injektioneestettä.

- Lisää hitaasti valmis ORENCIA-liuos jokaisesta injektiopullosta infuusiopussiin tai -pulloon käyttäen samaa **jokaisen injektiopullon mukana toimitettavaa silikonitonta kertakäyttöistä injektioruiskua.**

- Sekoita varovasti. Lopullinen abataseptin pitoisuus pussissa tai pullossa riippuu lisätyn lääkeaineen määrästä, mutta pitoisuus on enintään 10 mg/ml.

- Injektiopulloihin jäänyt käyttämätön valmiste on hävitettävä heti paikallisten vaatimusten mukaisesti.

4. Kun liuottaminen ja laimentaminen on tehty aseptisissä olosuhteissa, ORENCIA-infuusioliuos voidaan käyttää heti tai 24 tunnin kuluessa, jos sitä säilytetään jääkaapissa 2–8 °C:ssa. ORENCIA-liuos on tarkastettava silmämääräisesti ennen antamista mahdollisten hiukkasten ja värimuutosten havaitsemiseksi. Hävitä liuos, jos havaitset hiukkasia tai värimuutoksia. Valmiiksi laimennettu ORENCIA-liuos on annettava kokonaan 30 minuutin kuluessa käyttäen infuusiolaitteistoa ja steriiliä, pyrogeenitonta, niukasti proteiinia sitovaa suodatinta (huokoskoko 0,2–1,2 µm).

- Älä säilytä käyttämättä jäänyttä infuusioliuosta myöhempää käyttöä varten.

Käyttämätön valmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG
 Uxbridge Business Park
 Sanderson Road
 Uxbridge UB8 1DH
 Iso-Britannia

8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/07/389/001-003

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

21.5.2007

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

06/2011

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on saatavilla Euroopan lääkeviraston kotisivuilta
<http://www.ema.europa.eu/>