

LIITE I
VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

ORENCIA 250 mg kuiva-aine välikonsentraatiksi infuusionestettä varten, liuos

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, jonka vaikutus tunnetaan

natrium: 0,375 mmol (8,625 mg) / injektiopullo.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Kuiva-aine välikonsentraatiksi infuusionestettä varten, liuos.

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

4. KLIINiset TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Nivelreuma

ORENCIA on tarkoitettu metotreksaattiin yhdistettynä:

- aikuispotilaiden kohtalaisen tai vaikean aktiivisen 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.
- erittäin aktiivisen ja progressiivisen nivelreuman hoitoon aikuispotilailla, joita ei ole aiemmin hoidettu metotreksaatilla.

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

Psoriaasiartriitti

ORENCIA on tarkoitettu yksin tai metotreksaattiin (MTX) yhdistettynä aikuispotilaiden aktiivisen psoriaasiartriitin (PsA) hoitoon, kun vaste muihin aiempiin tautiprosessia hidastaviin reumalääkkeisiin (DMARD), mukaan lukien metotreksaatti, on ollut riittämätön ja kun potilas ei tarvitse systeemistä lisähoitoa ihon psoriaasiin.

Juveniili idiopaattinen polyartriitti

ORENCIA on tarkoitettu metotreksaattiin yhdistettynä kohtalaisen tai vaikean aktiivisen juveniilin idiopaattisen polyartriitin (pJIA) hoitoon 6-vuotiaille ja sitä vanhemmille lapsille, kun aiempi tautiprosessia hidastava reumalääkehoito (DMARD) ei ole tehonnut riittävän hyvin.

ORENCIA-valmistetta voidaan antaa monoterapiana, jos potilas ei siedä metotreksaattia tai metotreksaattihoito ei ole asianmukaista.

4.2 Annostus ja antotapa

Nivelreuman tai pJIA:n diagnosointiin ja hoitoon perehtyneen erikoislääkärin on aloitettava hoito ja valvottava sen toteuttamista.

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

Annostus

Nivelreuma

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.

Taulukko 1: ORENCIA-annos^a

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

^a Noin 10 mg/kg.

^b Yksi 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.

Psoriaasiartriitti

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.

Pediatriset potilaat

Juveniili idiopaattinen polyartriitti

ORENCIA:n suositeltu annos juveniilin idiopaattisen polyartriitin 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.

Laskimoon annettavan ORENCIA:n turvallisuutta ja tehoa ei ole tutkittu alle 6-vuotiaille lapsilla ja sen vuoksi laskimoon annettavaa ORENCIAa ei suositella alle 6-vuotiaille lapsille.

ORENCIA-injektioneste, liuos esitötettyssä ruiskussa -valmiste ihonalaista annostelua varten on saatavilla 2-vuotiaille ja sitä vanhemmille lapsille pJIA:n hoitoon (ks. ORENCIA-injektioneste, liuos esitötettyssä ruiskussa -valmisteen valmisteyhteenveto).

Erityisryhmät

Iäkkäät potilaat

Annoksen muuttaminen ei ole tarpeen (ks. kohta 4.4).

Munuaisten ja maksan vajaatoiminta

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

Antotapa

Laskimoon.

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). Ks. kohdasta 6.6 ohjeet valmisteen käyttökuntoon saattamisesta ja laimentamisesta ennen sen antamista potilaalle.

4.3 Vasta-aiheet

Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.

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

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Yhdistelmähoito TNF:n 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). Anafylaksiaa tai senkaltaisia reaktioita voi ilmetä ensimmäisen infuusion jälkeen, ja ne voivat olla henkeä uhkaavia. Ilmoitusten mukaan ORENCIA-valmisteen markkinoille tulon jälkeen yksi potilas on kuollut anafylaksiaan ensimmäisen infuusion jälkeen. Jos potilaalle ilmaantuu vakava allerginen tai anafylaktinen reaktio, laskimoon tai ihon alle annettu ORENCIA-hoito on heti keskeytettävä, aloitettava asianmukaiset hoitotoimenpiteet eikä ORENCIA-valmistetta saa enää koskaan käyttää.

Vaikutukset immuunijärjestelmään

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

ORENCIA-valmisteen käyttö yhdessä biologisten immunosuppressiivisten tai immunomodulatoristen aineiden kanssa voi voimistaa abataseptin vaikutuksia immuunijärjestelmään (ks. kohta 4.5).

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 infekcioita tai hänellä on infektiolta lisävä 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; kaikki ORENCIA-potilaat seulottiin kuitenkin tuberkuloosin varalta. Ei tiedetä, onko ORENCIA-valmisteen käyttö turvallista piilevää tuberkuloosia sairastaville. Tuberkuloosia on raportoitu ORENCIA-hoitoa saaneilla potilailla (ks. kohta 4.8). Piilevän tuberkuloosin mahdollisuus on suljettava pois ennen ORENCIA-hoidon aloittamista. Käytettävissä olevat hoitosuosituksot 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.

Etenevä multifokaalinen leukoenkefalopatia (PML)

PML:ää on raportoitu potilailla, jotka saavat abataseptia, etenkin yhteiskäytössä muiden immuunivastetta heikentävien lääkkeiden kanssa. PML voi johtaa kuolemaan, ja se on otettava huomioon erotusdiagnoosissa potilailla, joiden immuunivaste on heikentynyt ja joilla ilmenee uusia tai pahenevia neurologisia, psyykkisiä ja kognitiivisia oireita. Jos PML:aan viittaavia oireita esiintyy ORENCIA-hoidon aikana, on ORENCIA-hoito keskeytettävä ja tarvittavat diagnostiset määritykset on aloitettava.

Maligniteetit

Kliinisissä lumevertailututkimuksissa maligneja sairauksia todettiin 1,2 prosentilla abataseptia ja 0,9 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 lymfoomien ja nisäkasvainten lisääntymistä. Tämän havainnon klinistä merkitystä ei tunneta (ks. kohta 5.3). Abataseptin mahdollista vaikutusta ihmisten malignien sairauksien, myös lymfoomien, kehittymiseen ei tiedetä. ORENCIA-valmistetta saaneilla potilailla on raportoitu muita ihosyöpiä kuin melanoomaa (ks. kohta 4.8). Kaikille potilaille ja erityisesti niille, joilla on ihosyövän riskitekijöitä, suositellaan ajoittaista ihotutkimusta.

Rokotukset

ORENCIA-hoitoa saaville potilaille voidaan antaa samanaikaisesti rokotteita, lukuun ottamatta eläviä taudinaiheuttajia sisältäviä rokotteita. Eläviä taudinaiheuttajia sisältäviä rokotteita ei tulisi antaa abataseptihoidon aikana eikä 3 kuukauden aikana sen päättymisen jälkeen. Immuunijärjestelmään vaikuttavat lääkevalmisteet, myös abatasepti, voivat heikentää joidenkin rokotusten tehoa.

Suosittelaa, että juveniilia idiopaattista artriittia sairastaville potilaille annetaan kaikki ajantasaiset rokotukset voimassaolevien rokotussuositusten mukaisesti ennen ORENCIA-hoidon aloittamista (ks. kohta 4.5).

Iäkkäät potilaat

Abataseptia on annettu kliinisissä lumevertailututkimuksissa yhteensä 404:lle 65 vuotta täyttäneelle potilaalle, joista 67 oli yli 75-vuotiaita. Hoidon teho oli näillä potilailla samanlainen kuin nuoremmillakin potilailla. Vakavien infektioiden ja pahanlaatuisten sairauksien esiintyvyyss 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 abataseptihoito voisi lisätä autoimmuuniprosessien riskiä, esimerkiksi multippeliskleroosin 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).

Verenglukoosin mitta

Maltoosia sisältävät lääkevalmisteet voivat vaikuttaa verenglukoosimittarin ilmoittamiin lukemiin, jos mittarissa käytetään glukoosidehydrogenaasipyrrolokinoliinikiniini (GDH-PQQ) perustuvia koeliuskoja. GDH-PQQ-pohjaiset glukoosin mittausten menetelmät voivat reagoida ORENCIA-valmisteen sisältämän maltoosin kanssa, mikä voi johtaa väärin korkeisiin verenglukoosilukemiin infuusiopäivänä. Verenglukoosin seurantaa tarvitsevia potilaita on kehoitettava käyttämään ORENCIA-hoidon aikana menetelmiä, jotka eivät reagoi maltoosin kanssa, kuten glukoosidehydrogenaasinikotiinadeniiniidinukleotidiin (GDH-NAD), glukoosioksidaasiin tai glukoosiheksokinaasiin perustuvia mittausten menetelmiä.

Vähäsuolaista ruokavaliota noudattavat potilaat

Tämä lääkevalmiste sisältää 34,5 mg natriumia per 4 injektiopullon enimmäisannos (8,625 mg natriumia/injektiopullo), joka vastaa 1,7 %:a WHO:n suosittelemasta natriumin 2 g:n päivittäisestä enimmäisannosta aikuisille.

Jäljitettävyy

Biologisten lääkevalmisteiden jäljitettävyyden parantamiseksi on annetun valmisteen nimi ja eränumero dokumentoitava selkeästi.

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 abataseptin ja TNF:n estäjien samanaikaista käyttöä ei suositella.

Yhteiskäyttö muiden lääkevalmisteiden kanssa

Populaatiopohjaisissa farmakokineettisissä analyysissä 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.

Yhteiskäyttö muiden immuunijärjestelmään vaikuttavien lääkevalmisteiden ja rokotteiden kanssa

Abataseptin käyttö yhdessä biologisten immunosuppressiivisten tai immunomodulatoristen aineiden kanssa voi voimistaa abataseptin vaikutuksia immuunijärjestelmään. Abataseptin turvallisuutta ja tehoa yhteiskäytössä anakinran tai rituksimabin kanssa ei voida arvioida riittämättömien tietojen vuoksi (ks. kohta 4.4).

Rokotukset

Eläviä taudinaiheuttajia sisältäviä rokotteita ei tulisi antaa abataseptihoidon aikana eikä 3 kuukauden aikana sen päättymisen jälkeen. Käytettävissä ei ole tutkimustietoa sekundaarisista infektioartunnoista eläviä taudinaiheuttajia sisältäviä rokotteita saaneista ihmisistä abataseptihoitoa saaviin potilaisiin. Immuunijärjestelmään vaikuttavat lääkevalmisteet, myös abatasepti, voivat heikentää joidenkin rokotusten tehoa (ks. kohdat 4.4 ja 4.6).

Kokeellisissa tutkimuksissa on arvioitu abataseptin vaikutusta rokotuksen tuottamaan vasta-ainevasteeseen terveillä henkilöillä ja influenssa- ja pneumokokkirokotteiden tuottamaan vasta-ainevasteeseen nivelreumapotilailla. Tulokset viittasivat siihen, että abatasepti saattaa vaimentaa immuunivasteen tehokkuutta. Abatasepti ei kuitenkaan estänyt merkitsevästi kykyä kehittää kliinisesti merkitsevä tai positiivinen immuunivaste.

Abataseptia arvioitiin avoimessa tutkimuksessa, jossa nivelreumapotilaille annettiin 23-valenttinen pneumokokkirokote. Pneumokokkirokotuksen jälkeen 62 abataseptilla hoidetuista 112:sta potilaasta sai pneumokokki-polysakkaridirokotteeseen riittävän immuunivasteen, jossa vasta-ainepitoisuus vähintään kaksinkertaistui.

Abataseptia arvioitiin myös avoimessa tutkimuksessa, jossa nivelreumapotilaille annettiin kolmivalenttinen influenssaviruksen kausirokote. Influenssarokotuksen jälkeen 73 abataseptilla hoidetuista 119:stä potilaasta, joiden vasta-ainepitoisuus ei ollut suojaava lähtötilanteessa, sai kolmivalenttiseen influenssavirus-kausirokotteeseen riittävän immuunivasteen, jossa vasta-ainepitoisuus vähintään nelinkertaistui lähtöpitoisuuteen verrattuna.

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Raskaus ja naiset, jotka voivat tulla raskaaksi

Abataseptin käytöstä raskaana olevilla naisilla ei ole riittävää 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 seuranneessa tutkimuksessa rotilla havaittiin vähäisiä immuunitoimintojen muutoksia käytettäessä annoksia, jotka olivat AUC-arvon perusteella 11-kertaa suurempia potilaiden hoidossa käytettävään 10 mg/kg annokseen verrattuna (ks. kohta 5.3).

ORENCIA-valmistetta ei pidä käyttää raskauden aikana, ellei raskaana olevan potilaan kliininen tila edellytä hoitoa abataseptilla. Naisten, jotka voivat tulla raskaaksi, on käytettävä tehokasta ehkäisyä hoidon aikana ja vielä 14 viikon ajan viimeisen abataseptiannoksen jälkeen.

Abatasepti voi läpäistä istukan ja kulkeutua abataseptihoitoa raskauden aikana saaneiden naisten vastasyntyneiden seerumiin. Tämän seurauksena näillä imeväisikäisillä voi olla suurentunut infektioriski. Eläviä taudinaiheuttajia sisältävien rokotteiden turvallisuus on tuntematon imeväisikäisillä, jotka ovat altistuneet abataseptille kohdussa. Näille imeväisikäisille ei suositella eläviä taudinaiheuttajia sisältävien rokotteiden antamista 14 viikkoon äidin viimeisestä raskauden aikaisesta abataseptialtistuksesta.

Imetys

Abataseptin on todettu erittyvän rotan maitoon.

Ei tiedetä, erittyykö abatasepti ihmisen rintamaitoon.

Vastasyntyneeseen/imeväiseen kohdistuvia riskejä ei voida poissulkea.

Rintaruokinta on lopetettava ORENCIA-hoidon ajaksi ja 14 viikon ajaksi abataseptihoidon viimeisen annoksen jälkeen.

Hedelmällisyys

Tutkimuksia abataseptihoidon vaikutuksista ihmisen hedelmällisyyteen ei ole tehty.

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

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

Abataseptillä ei vaikutusmekanisminsa vuoksi ole odotettavasti vaikutusta ajokykyyn tai koneiden käyttökykyyn tai vaikutus on vähäinen. ORENCIA-valmisteella hoidetuilla potilailla on kuitenkin ilmoitettu yleisenä haittavaikutuksena heitehuimausta ja melko harvinaisena haittavaikutuksena näöntarkkuuden heikentymistä. Jos potilaalla ilmenee tällaisia oireita, on ajamista ja koneiden käyttöä vältettävä.

4.8 Haittavaikutukset

Turvallisuusprofiilin tiivistelmä nivelreumaa sairastavilla

Abataseptia on tutkittu kliinisissä lumevertailututkimuksissa aktiivista nivelreumaa sairastavien potilaiden hoidossa (2 653 potilaalle annosteltiin abataseptia ja 1 485 lumevalmistetta).

Kliinisissä lumevertailututkimuksissa haittavaikutuksia todettiin 49,4 prosentilla abataseptia ja 45,8 prosentilla lumevalmistetta saaneista potilaista. Abataseptia saaneiden potilaiden yleisimmin raportoidut haittavaikutukset ($\geq 5\%$) olivat päänsärky, pahoinvointi ja ylähengitystieinfektiot (mukaan lukien sinuiitti). Hoidon keskeytti haittavaikutusten vuoksi 3,0 % abataseptia ja 2,0 % lumevalmistetta saaneista potilaista.

Turvallisuusprofiilin tiivistelmä psoriaasiartriittia sairastavilla

Abataseptia on tutkittu kahdessa kliinisessä lumekontrolloidussa tutkimuksessa aktiivista psoriaasiartriittia sairastavien potilaiden hoidossa (341 potilasta sai abataseptia ja 253 lumevalmistetta) (ks. kohta 5.1). Laajemman tutkimuksen, PsA-II:n, 24 viikkoa kestäneen lumekontrolloidun jakson aikana haittavaikutuksia saaneiden potilaiden osuus oli samankaltainen abataseptia ja lumevalmistetta saaneissa hoitoryhmissä (abataseptiryhmässä 15,5 % ja lumevalmisteryhmässä 11,4 %). Yksikään haittavaikutus ei ilmennyt $\geq 2\%$:lla kummassakaan ryhmässä 24 viikkoa kestäneen lumekontrolloidun jakson aikana. Kokonaisturvallisuusprofiili oli tutkimusten PsA-I ja PsA-II välillä samankaltainen ja yhdenmukainen nivelreumaa sairastavien turvallisuusprofiilin kanssa (taulukko 2).

Haittavaikutustaulukko

Taulukossa 2 luetellaan kliinisissä tutkimuksissa ja valmisteiden markkinoille tulon jälkeen havaitut haittavaikutukset 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: Haittavaikutukset

Infektiot	Hyvin yleiset	Ylähengitystieinfektio (myös henkitorven tulehdus, nenänielun tulehdus ja sinuiitti)
	Yleiset	Alahengitystieinfektio (myös keuhkoputkentulehdus), virtsatieinfektio, herpes-infektiot (myös herpes simplex, suun herpes ja herpes zoster), keuhkokuume, influenssa
	Melko harvinaiset	Hammasinfektio, kynsisilsa, sepsis, tuki- ja liikuntaelimistön infektiot, ihopaise, pyelonefriitti, nuha, korvatulehdus
	Harvinaiset	Tuberkuloosi, bakteremia, maha-suolikanavan infektio, sisäsynnytintulehdus
Hyvän- ja pahanlaatuiset kasvaimet (mukaan lukien kystat ja polyypit)	Melko harvinaiset	Tyvisolusyöpä, ihon papillooma
	Harvinaiset	Lymfooma, pahanlaatuinen keuhkokasvain, levyepiteelikarsinooma
Veri ja imukudos	Melko harvinaiset	Trombosytopenia, leukopenia
Immuunijärjestelmä	Melko harvinaiset	Yliherkkyys
Psyykkiset häiriöt	Melko harvinaiset	Masennus, ahdistuneisuus, unihäiriö (myös unettomuus)
Hermosto	Yleiset	Päänsärky, heitehuimaus
	Melko harvinaiset	Migreeni, parestesiat
Silmät	Melko harvinaiset	Sidekalvontulehdus, silmien kuivuminen, heikentynyt näöntarkkuus
Kuulo ja tasapainoelin	Melko harvinaiset	Kiertohuimaus
Sydän	Melko harvinaiset	Palpitaatiot, takykardia, bradykardia

Verisuonisto	Yleiset	Hypertensio, verenpaineen nousu
	Melko harvinaiset	Hypotensio, kuumat aallot, kasvojen ja kaulan punoitus, verisuonitulehdus, verenpaineen lasku
Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina	Yleiset	Yskä
	Melko harvinaiset	Keuhkohtaumataudin paheneminen, bronkospasmi, hengityksen vinkuna, hengenahdistus, puristava tunne kurkussa
Ruoansulatuselimistö	Yleiset	Vatsakipu, ripuli, pahoinvointi, ruoansulatushäiriöt, suun haavaumat, aftainen suutulehdus, oksentelu
	Melko harvinaiset	Gastriitti
Maksa ja sappi	Yleiset	Maksan toimintakokeiden muutokset (myös aminotransferaasiarvojen nousu)
Iho ja ihonalainen kudos	Yleiset	Ihottuma (myös ihotulehdukset)
	Melko harvinaiset	Lisääntynyt mustelmien muodostuminen, ihon kuivuminen, hiustenlähtö, kutina, nokkosihottuma, psoriaasi, akne, punoitus, liikahikoilu
Luusto, lihakset ja sidekudos	Melko harvinaiset	Nivelkipu, raajakipu
Sukupuolielimet ja rinnat	Melko harvinaiset	Amenorrea, menorragia
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat	Yleiset	Väsymys, voimattomuus
	Melko harvinaiset	Influenssan kaltainen sairaus, painonnousu

Valikoitujen haittavaikutusten kuvaus

Infektiot

Infektioita, joiden yhteys hoitoon oli vähintään mahdollinen, raportoitiin 22,7 prosentilla abataseptia ja 20,5 prosentilla lumevalmistetta saaneista potilaista kliinisissä tutkimuksissa abataseptista.

Vakavia infektioita, joiden yhteys hoitoon oli vähintään mahdollinen, raportoitiin 1,5 prosentilla abataseptia ja 1,1 prosentilla lumevalmistetta saaneista potilaista. Vakavien infektioiden tyyppi oli samankaltainen abataseptia ja lumevalmistetta saaneissa hoitoryhmissä (ks. kohta 4.4).

Kaksoissokkoutetuissa tutkimuksissa vakavien infektioiden ilmaantuvuus (95 %:n luottamusväli) oli abataseptilla hoidetuilla potilailla 3,0 (2,3, 3,8) tapausta 100 potilasvuotta kohden ja lumevalmisteella hoidetuilla potilailla 2,3 (1,5, 3,3) tapausta 100 potilasvuotta kohden.

Kliinisten tutkimusten kumulatiivisessa vaiheessa 7 044 potilaalle annosteltiin abataseptia 20 510 potilasvuoden aikana, ja vakavien infektioiden ilmaantuvuus oli 2,4 tapausta 100 potilasvuotta kohden ja vuosikohtainen ilmaantuvuus pysyi vakaana.

Maligniteetit

Kliinisissä lumevertailututkimuksissa pahanlaatuisia sairauksia todettiin 1,2 prosentilla (31/2 653) abataseptia saaneista potilaista ja 0,9 prosentilla (14/1 485) lumevalmistetta saaneista potilaista. Pahanlaatuisten sairauksien ilmaantuvuus oli abataseptilla hoidetuilla potilailla 1,3 (0,9, 1,9) tapausta 100 potilasvuotta kohden ja lumevalmisteella hoidetuilla potilailla 1,1 (0,6, 1,9) tapausta 100 potilasvuotta kohden.

Kumulatiivisessa vaiheessa 7 044 potilaalle annosteltiin abataseptia 21 011 potilasvuoden aikana (potilaista yli 1 000 sai hoitoa abataseptilla yli 5 vuoden ajan). Pahanlaatuisten sairauksien esiintyvyys oli 1,2 (1,1, 1,4) tapausta 100 potilasvuotta kohti, ja vuosikohtainen ilmaantuvuus pysyi vakaana.

Yleisimmin raportoitu pahanlaatuinen sairaus oli lumekontrolloitujen kliinisten tutkimusten kumulatiivisessa vaiheessa ei-melanoottinen ihosyöpä; abataseptilla hoidetuilla potilailla 0,6 (0,3, 1,0) 100 potilasvuotta kohden ja lumevalmisteella hoidetuilla potilailla 0,4 (0,1, 0,9) 100 potilasvuotta kohden ja kumulatiivisessa vaiheessa 0,5 (0,4, 0,6) 100 potilasvuotta kohden.

Lumekontrolloitujen kliinisten tutkimusten abataseptilla hoidetuilla potilailla raportoitiin kiinteiden kasvainten syövästä eniten keuhkosityöpää 0,17 (0,05, 0,43) tapausta 100 potilasvuotta kohti, lumevalmisteella hoidetuilla potilailla 0 ja kumulatiivisessa vaiheessa 0,12 (0,08, 0,17) tapausta 100 potilasvuotta kohti. Tavallisin raportoitu pahanlaatuinen hematologinen sairaus oli lymfooma, jota oli abataseptilla hoidetuilla potilailla 0,04 (0, 0,24) tapausta 100 potilasvuotta kohti, lumevalmisteella hoidetuilla potilailla 0 ja kumulatiivisessa vaiheessa 0,06 (0,03, 0,1) tapausta 100 potilasvuotta kohti.

Infuusioreaktiot

Seitsemästä tutkimuksesta (tutkimukset II, III, IV ja V, ks. kohta 5.1), joissa valmistetta käytettiin laskimonsisäisesti, koottujen tietojen perusteella akuutit infuusioreaktiot (haitalliset reaktiot, jotka ilmaantuivat tunnin kuluessa infuusion alkamisesta) olivat abataseptia saaneilla potilailla yleisempiä (5,2 %) kuin lumevalmistetta saaneilla (3,7 %). Yleisimmin raportoitu tapahtuma (1–2 %) abataseptia saaneilla potilailla oli huimaus.

Akuutteja infuusioreaktioita, joita raportoitiin > 0,1 ja ≤ 1 prosentilla abataseptia saaneista potilaista, olivat sydän- ja keuhko-oireet, kuten hypotensio, verenpaineen lasku, takykardia, bronkospasmi ja hengenahdistus. Muita oireita olivat lihaskipu, pahoinvointi, ihon punoitus, kasvojen ja kaulan punoitus, nokkosihottuma, yliherkkyys, kutina, puristava tunne kurkussa tai rintakehässä, kylmänväreet, infuusiokohdan ekstravasaatio, kipu tai turvotus, infuusioon liittyvä reaktio ja ihottuma. Useimmat näistä reaktioista olivat lieviä tai kohtalaisia.

Anafylaksia pysyi harvinaisena kaksoissokkoutetun ja kumulatiivisen vaiheen aikana. Yliherkkyystä raportoitiin harvoin. Muut lääkeaineyliherkkyteen liittyvät vaikutukset, kuten hypotensio, nokkosihottuma ja hengenahdistus, joita esiintyi 24 tunnin kuluessa ORENCIA-infuusion antamisen jälkeen, olivat melko harvinaisia.

Akuutti infuusioreaktio johti hoidon keskeyttämiseen 0,3 prosentilla abataseptia ja 0,1 prosentilla lumevalmistetta saaneista potilaista.

Haittavaikutukset keuhkohtaumatautia (COPD) sairastavilla potilailla

Tutkimuksessa IV oli mukana 37 keuhkohtaumatautia sairastavaa potilasta, jotka saivat abataseptia laskimoon, 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 oli abataseptillä hoidetuilla potilailla kaksoissokkoutetun vaiheen aikana 8,8 (7,6, 10,1) 100 altistusvuotta kohden ja lumevalmistella hoidetuilla potilailla 9,6 (7,9, 11,5) 100 altistusvuotta kohden. Ilmaantuvuus oli abataseptillä hoidetuilla potilailla kumulatiivisessa vaiheessa 3,8 100 henkilövuotta kohden. Kumulatiivisen vaiheen aikana yleisimmin raportoituja autoimmuunisairauksia olivat tutkittavan indikaation ohella psoriaasi, reumakyhmy 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 seroposiitivisia.

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.

Pediatriset potilaat

Abataseptia on tutkittu kahdessa kliinisessä tutkimuksessa pJIA:a sairastavien potilaiden hoidossa (pJIA SC -tutkimus ja pJIA IV -tutkimus). pJIA SC -tutkimuksessa oli 46 potilasta 2–5-vuotiaiden kohortissa ja 173 potilasta 6–17-vuotiaiden kohortissa. pJIA IV -tutkimuksessa oli 190 potilasta 6–17-vuotiaiden kohortissa. Ensimmäisen 4 kuukauden avoimen vaiheen aikana näiden 409:n pJIA-potilaan kokonaisturvallisuusprofiili oli samankaltainen nivelreumapotilailla havaitun kokonaisturvallisuusprofiilin kanssa, lukuun ottamatta seuraavia poikkeuksia pJIA-potilailla:

- Yleiset haittavaikutukset: kuume
- Melko harvinaiset haittavaikutukset: verivirtsaisuus, korvatulehdus (välikorva- ja ulkokorvatulehdus).

Valikoitujen haittavaikutusten kuvaus

Infektiot

Infektiot olivat yleisimmin raportoidut haittatapahtumat pJIA:a sairastavilla potilailla. Infektiot olivat yhdenmukaisia sen kanssa, mitä avohoidossa olevalla lapsiväestöllä yleensä havaitaan. Ensimmäisen 4 kuukauden hoitovaiheen aikana, jolloin 409 pJIA-potilasta sai abataseptia laskimoon ja ihon alle, yleisimmät haittavaikutukset olivat nenänielun tulehdus (3,7 %:lla potilaista) ja ylähengitystieinfektio

(2,9 %:lla potilaista). Kaksi vakavaa infektiota (vesirokko ja sepsis) raportoitiin abataseptihoidon ensimmäisten 4 kuukauden aikana.

Infuusioon liittyvät reaktiot

ORENCIA-hoitoa laskimoon saaneista 190 potilaasta, jotka sairastavat juveniilia idiopaattista polyartriittia (pJIA), 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 4 % 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 polyartriittia (pJIA) sairastavilta potilailta, jotka olivat saaneet toistuvasti ORENCIA-hoitoannoksia laskimoon. Kun potilaat saivat abataseptihoitoa, seropositiivisuuden osuus oli 0,5 % (1/189) jakson A aikana; 13,0 % (7/54) jakson B aikana; ja 12,8 % (19/148) 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.

Pitkäaikainen jatkotutkimus

pJIA-tutkimusten jatkotutkimusvaiheiden aikana (20 kuukautta pJIA SC -tutkimuksessa ja 5 vuotta pJIA IV -tutkimuksessa) 6–17-vuotiaiden pJIA-potilaiden turvallisuusprofiili oli samankaltainen kuin aikuisilla potilailla havaittu turvallisuusprofiili. Yhdellä potilaalla diagnosoitiin MS-tauti pJIA IV -tutkimuksen jatkotutkimusvaiheen aikana. pJIA SC -tutkimuksen 20 kuukauden jatkotutkimusvaiheen aikana ilmoitettiin yksi vakava infektiöhaittavaikutus (paise raajassa) 2–5-vuotiaiden kohortissa.

Pitkän aikavälin turvallisuutta koskevia tietoja 2–5-vuotiaiden pJIA-potilaiden kohortissa oli vain vähän, mutta olemassa olevien tietojen perusteella ei havaittu mitään uusia turvallisuuteen liittyviä haittoja tässä nuoremmassa pediatriassa potilasryhmässä. 2–5-vuotiaiden kohortissa (87,0 %) ilmoitettiin enemmän infektiota kuin 6–17-vuotiaiden kohortissa (68,2 %) pJIA SC -tutkimuksen 24 kuukauden kumulatiivisen vaiheen aikana (4 kuukauden lyhytaikainen vaihe ja 20 kuukauden jatkotutkimusvaihe). Tämä johtui lähinnä ei-vakavista ylähengitystieinfektioista 2–5-vuotiaiden kohortissa.

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteiden epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteiden hyöty–haitta-tasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden tutkimuskeskusta pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista [liitteessä V](#) luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta.

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: Immunosuppressantit, selektiiviset immunosuppressiiviset lääkeaineet, ATC-koodi: L04AA24

Abatasepti on fuusioproteiini, joka koostuu ihmisen sytotoksiseen T-lymfosyyttiin liittyvän antigeeni 4:n (CTLA-4:n) ekstrasellulaarisesta osasta, joka on sidottu ihmisen immunoglobuliini G1:n (IgG1:n) modifioituun 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 antigeeniä esittelevien solujen välittämää kahta signaalia: spesifisen antigeenin tunnistusta T-solun reseptorissa (1. signaali) ja toista, kostimulatorista, signaalia. Merkittävä kostimulatorinen reitti on antigeeniä 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-molekyyliin. 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 matriksimetalloproteinaasi-3:n pitoisuus seerumissa pieneni. Seerumin TNF α -pitoisuuden havaittiin myös pienentyneen.

Kliininen teho ja turvallisuus aikuisten nivelreumassa

Laskimoon annetun abataseptin tehoa ja turvallisuutta arvioitiin satunnaistetuissa kaksoissokkoutetuissa lumevertailututkimuksissa aikuisten nivelreumapotilaiden hoidossa. Potilailla 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-aineposiitivisilla potilailla, joilla on erosiivinen nivelreuma (taudin kesto ≤ 2 vuotta) ja jotka satunnaistettiin saamaan abataseptia ja metotreksaattia tai metotreksaattia ja lumelääkettä. Tutkimuksessa SC-II selvitettiin ihon alle (ilman kyllästysannosta laskimoon) annetun abatasepti- ja adalimumabihoiton suhteellista tehoa ja turvallisuutta keskivaikeaa tai vaikeaa aktiivista nivelreumaa sairastaneilla potilailla, jotka saivat peruslääkityksenä metotreksaattia ja joiden vaste aiempaan metotreksaattihoitoon oli riittämätön. Tutkimuksessa SC-III arvioitiin ihon alle annettavaa abataseptia yhdistelmähoitona metotreksaatin kanssa sekä abataseptimonoterapiana, ja sitä verrattiin hoitoa seuraavien 12 kuukauden ajan metotreksaattimonoterapiaan remission induktiossa ja lääkkeen lopettamisen jälkeen mahdollisessa lääkkeettömässä remissiossa aikuispotilailla, joilla oli erittäin aktiivinen, varhainen nivelreuma (DAS28-CRP-arvon keskiarvo 5,4; oireiden keston keskiarvo alle 6,7 kuukautta) ja huono ennuste nopeasti etenevälle sairaudelle (esim. sitrullinoituja proteiineja vastaan kehittyneitä vasta-aineita [ACPA+] anti-CCP2-menetelmällä mitattuna ja/tai RF+, lähtötason nivelerosio).

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, 1 441 tutkimuksessa IV, 431 tutkimuksessa V, 509 tutkimuksessa VI, 646 tutkimuksessa SC-II ja 351 tutkimuksessa SC-III.

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 lumevalmisteseen verrattuna jo ensimmäisen annoksen jälkeen (15. päivänä), ja tämä ero säilyi merkitseväna 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 +reuma-lääkkeet ^b n = 256	Lume+ reuma-lääkkeet ^b n = 133
ACR20						
15. päivä	24 %	18 %	23 %*	14 %	18 %**	5 %
3 kk kuluttua	64 % ^{††}	53 %	62 %***	37 %	46 %***	18 %
6 kk kuluttua	75 % [†]	62 %	68 %***	40 %	50 %***	20 %
12 kk kuluttua	76 % [‡]	62 %	73 %***	40 %	NA ^d	NA ^d
ACR50						
3 kk kuluttua	40 % [‡]	23 %	32 %***	8 %	18 %**	6 %
6 kk kuluttua	53 % [‡]	38 %	40 %***	17 %	20 %***	4 %
12 kk kuluttua	57 % [‡]	42 %	48 %***	18 %	NA ^d	NA ^d
ACR70						
3 kk kuluttua	19 % [†]	10 %	13 %***	3 %	6 % ^{††}	1 %
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.

^{††} 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 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 kaksoissokkotutkimuksessa arvioitiin abataseptin tai infliksimabin turvallisuutta ja tehoa lumevalmisteeseen verrattuna potilailla, joilla metotreksaatti ei ollut tehonnut riittävän hyvin (tutkimus V). Päätulosta muuttuja 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 infektiosta johtuneiden haittatapahtumien ilmaantuvuus oli abataseptiryhmässä 48,1 % (75), infliksimabiryhmässä 52,1 % (86) ja lumeryhmässä 51,8 % (57) ja infektiosta johtuneiden vakavien haittatapahtumien ilmaantuvuus vastaavasti 1,3 % (2), 4,2 % (7) ja 2,7 % (3). Kahdentoista kuukauden kuluttua infektiosta johtuneiden haittatapahtumien ilmaantuvuus oli abataseptiryhmässä 59,6 % (93) ja infliksimabiryhmässä 68,5 % (113) ja infektiosta 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.

Tutkimus SC-II: abatasepti verrattuna adalimumabiin

Satunnaistetussa sokkoutetussa (tutkija) vertailukelpoisuustutkimuksessa (non-inferioriteetti) verrattiin kerran viikossa ihon alle (s.c.) annetun abataseptin (ilman abataseptin kyllästysannosta laskimoon (i.v.) ja joka toinen viikko ihon alle annetun adalimumabin turvallisuutta ja tehoa potilailla, jotka saivat peruslääkityksenä metotreksaattia ja joiden vaste metotreksaattiin oli riittämätön (tutkimus SC-II). Vertailukelpoisuus (ennalta määritelty marginaali 12 %) osoitettiin päävastemuuttujan eli ACR20-vasteen suhteen 12 hoitokuukauden jälkeen 64,8 %:lla (206/318) abataseptia ihon alle saaneessa ryhmässä ja 63,4 %:lla (208/328) adalimumabia ihon alle saaneessa ryhmässä. Hoitovasteen ero oli 1,8 % (95 %:n luottamusväli -5,6 – 9,2), ja vaste säilyi vastaavanlaisena koko 24 kuukauden ajanjakson ajan. 24 hoitokuukauden kohdalla ACR20-vaste todettiin 59,7 %:lla (190/318) abataseptia ihon alle saaneessa ryhmässä ja 60,1 %:lla (197/328) adalimumabia ihon alle saaneessa ryhmässä. 12 ja 24 kuukauden kohdalla ACR50- ja ACR70-vasteet olivat abatasepti- ja adalimumabihoidoissa yhdenmukaiset ja samankaltaiset. DAS28-arvon (CRP) korjattu keskimääräinen muutos (keskivirhe, SE) lähtötilanteesta oli 24 kuukauden kohdalla -2,35 (SE 0,08; 95 %:n luottamusväli -2,51 – -2,19) abataseptia ihon alle saaneessa ryhmässä ja -2,33 (SE 0,08; 95 %:n luottamusväli -2,50 – -2,17) adalimumabia ihon alle saaneessa ryhmässä ajan myötä ilmenneiden muutosten ollessa samankaltaisia. DAS28-arvon < 2,6 saavutti 24 kuukauden kohdalla 50,6 % (127/251) (95 %:n luottamusväli 44,4–56,8) abataseptiryhmästä ja 53,3 % (130/244) (95 %:n luottamusväli 47,0–59,5) adalimumabiryhmästä. Myös HAQ-DI-indeksillä mitattuna paraneminen lähtötilanteesta oli 24 kuukauden kohdalla ja ajan myötä samaa luokkaa ihon alle annetun abataseptin ja adalimumabin välillä.

Turvallisuutta ja rakenteellisia vaurioita arvioitiin yhden ja kahden vuoden kuluttua tutkimuksen aloittamisesta. Kokonaisturvallisuusprofiili oli haittavaikutusten suhteen näiden kahden ryhmän välillä samankaltainen 24 kuukauden ajanjaksolla. 24 kuukauden jälkeen haittavaikutuksia ilmoitettiin 41,5 %:lla (132/318) abataseptia ja 50 %:lla (164/328) adalimumabia saaneista. Vakavia haittavaikutuksia ilmoitettiin 3,5 %:lla (11/318) abataseptia ja 6,1 %:lla (20/328) adalimumabia saaneista. 24 kuukauden kohdalla 20,8 % (66/318) abataseptia ja 25,3 % (83/328) adalimumabia saaneista oli lopettanut hoidon.

Tutkimuksessa SC-II vakavia infektoita ilmoitettiin 3,8 %:lla (12/318) abataseptia ihon alle viikoittain saaneista (yhdenkään hoitoa ei tarvinnut lopettaa) ja 5,8 %:lla (19/328) adalimumabia ihon alle joka toinen viikko saaneista (9:n hoito lopetettiin 24 kuukauden ajanjakson aikana).

Paikallisia pistokohdan reaktioita ilmeni 12 kuukauden kohdalla 3,8 %:lla (12/318) abataseptia ihon alle saaneista ja 9,1 %:lla (30/328) adalimumabia ihon alle saaneista ($p = 0,006$) ja 24 kuukauden kohdalla 4,1 %:lla (13/318) abataseptia ihon alle saaneista ja 10,4 %:lla (34/328) adalimumabia ihon alle saaneista. Tämän kahden vuoden tutkimusjakson aikana 3,8 % (12/318) abataseptia ihon alle saaneista ja 1,5 % (5/328) adalimumabia ihon alle saaneista ilmoitti saaneensa lieviä tai keskivaikeita autoimmuunihäiriöitä (esim. psoriaasi, Raynaud'n oireyhtymä, *erythema nodosum*).

Tutkimus SC-III: Remission induktio nivelreumapotilailla, jotka eivät aiemmin ole saaneet metotreksaattia

Satunnaistetussa kaksoissokkotutkimuksessa arvioitiin ihon alle annettavaa abataseptia yhdistelmähoitona metotreksaatin kanssa (abatasepti + MTX), ihon alle annettavaa abataseptimonoterapiaa ja metotreksaattimonoterapiaa (MTX-ryhmä) hoitoa seuraavien 12 kuukauden ajan remission induktiossa ja lääkkeen lopettamisen jälkeen lääkkeettömässä remissiassa aikuispotilailla, joita ei ollut aiemmin hoidettu metotreksaatilla ja joilla oli erittäin aktiivinen, varhainen nivelreuma ja huono ennuste. Lääkehoidon lopettaminen pysäytti remission (sairauden aktiivisuus palautui) suurimmalla osalla kaikkien kolmen hoitohaaran potilaista (abatasepti–metotreksaatti sekä abatasepti tai metotreksaatti yksittäin annettuna) (taulukko 4).

Taulukko 4: Tutkimuksen SC-III remissioarvot lääkehoidon lopussa ja vieroitusjaksoilla

Potilaiden lukumäärä	Abatasepti s.c.+ MTX n = 119	MTX n = 116	Abatasepti s.c. n = 116
Osuus satunnaistetuista potilaista, joilla remission induktio 12 kuukautta hoidon jälkeen			
DAS28-remissio ^a	60,9 %	45,2 %	42,5 %
Riskisuhde (95 % :n luottamusväli vs. MTX)	2,01 (1,18, 3,43)	N/A	0,92 (0,55, 1,57)
P-arvo	0,010	N/A	N/A
SDAI kliininen remissio ^b	42,0 %	25,0 %	29,3 %
Arvioitu ero (95 % :n luottamusväli) vs. MTX	17,02 (4,30, 29,73)	N/A	4,31 (-7,98, 16,61)
Boolean kriteerien mukainen kliininen remissio	37,0 %	22,4 %	26,7 %
Arvioitu ero (95 %:n luottamusväli) vs. MTX	14,56 (2,19, 26,94)	N/A	4,31 (-7,62, 16,24)
Osuus satunnaistetuista potilaista, joilla remissio 12 kuukauden ja 18 kuukauden kohdalla (6 kuukautta lääkehoidon lopettamisesta)			
DAS28-remissio ^a	14,8 %	7,8 %	12,4 %
Riskisuhde (95 % :n luottamusväli) vs. MTX	2,51 (1,02, 6,18)	N/A	2,04 (0,81, 5,14)
P-arvo	0,045	N/A	N/A

^a DAS28-asteikolla määritelty remissio (DAS28-CRP < 2,6)

^b SDAI-kriteerit (SDAI ≤ 3,3)

Tutkimuksessa SC-III kolmen tutkimusryhmän (abatasepti + MTX, abataseptimonoterapia, MTX-ryhmä) turvallisuusprofiilit olivat samankaltaiset. 12 kuukauden hoitojaksolla yhdistelmähoitoryhmässä haittavaikutuksia raportoitiin 44,5 prosentilla potilaista (53/119), abataseptimonoterapiaryhmässä 41,4 prosentilla (48/116) ja metotreksaattimonoterapiaryhmässä 44,0 prosentilla (51/116) potilaista. Vakavia haittavaikutuksia raportoitiin yhdistelmähoitoryhmässä 2,5 prosentilla (3/119) potilaista, abataseptimonoterapiaryhmässä 2,6 prosentilla (3/116) ja metotreksaattimonoterapiaryhmässä 0,9 prosentilla (1/116) potilaista. Vakavia infektiota raportoitiin yhdistelmähoitoryhmässä 0,8 prosentilla (1/119) potilaista, abataseptimonoterapiaryhmässä 3,4 prosentilla (4/116) ja metotreksaattimonoterapiaryhmässä 0 prosentilla (0/116) potilaista.

Radiologinen vaste

Tutkimuksessa II ja VI rakenteelliset nivelvauriot arvioitiin radiologisesti yli kahden vuoden ajalta. Tulokset mitattiin käyttäen Genantin muunnelmää Sharp-luokittelusta (Genant-modified Total Sharp Score, TSS) ja sen komponentteja, eroosioastetta ja nivelaon 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-/metotreksaattihoitoon verrattuna 12 kuukauden kuluessa taulukossa 5 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 abataseptin tai lumelääkkeen lisäksi metotreksaattia, 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 5: 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

^a Perustuu non-parametriseen analyysiin.

Tutkimuksessa VI TSS:n keskimääräinen muutos 12 kuukauden jälkeen oli merkittävästi pienempi potilailla, joita oli hoidettu abataseptilla ja metotreksaatilla kuin potilailla, joita oli hoidettu metotreksaatilla ja lumelääkkeellä. 12 kuukauden jälkeen 61 prosentilla (148/242) abataseptilla ja metotreksaatilla hoidetuista potilaista ja 53 prosentilla (128/242) metotreksaatilla 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.

Tutkimuksessa SC-III rakenteellisia nivelvaurioita arvioitiin MR-kuvista. Abatasepti–metotreksaattiryhmässä rakenteelliset vauriot eivät olleet edenneet yhtä pitkälle kuin metotreksaattimonoterapiaryhmässä, kuten yhdistelmähoidon ja MTX-hoidon keskiarvojen erot osoittavat (taulukko 6).

Taulukko 6: Tutkimuksen SC-III rakenteellinen ja tulehduksellinen arvio MR-kuvista

Hoitoerojen keskiarvot abatasepti s.c. + MTX vs. MTX 12 kuukauden kohdalla (95 %:n luottamusväli)*

Eroosioarvo MR-kuvissa	-1,22 (-2,20, -0,25)
Osteiitti/luuödeema MR-kuvissa	-1,43 (-2,68, -0,18)
Synoviittiarvo MR-kuvissa	-1,60 (-2,42, -0,78)

* Abatasepti s.c. + MTX -ryhmässä n = 119; MTX-ryhmässä n = 116

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 7 esitetään tutkimusten II,III ja VI tulokset.

Taulukko 7: Fyysisen toimintakyvyn paraneminen lumevertailututkimuksissa

	Metotreksaattia (MTX) saamaton		Ei riittävää vastetta metotreksaatilla (MTX)		Ei riittävää vastetta TNF:n estäjillä	
	Tutkimus VI		Tutkimus II		Tutkimus III	
	Abata-septi ^a + MTX	Lume + MTX	Abatasepti ^a + MTX	Lume + MTX	Abatasepti ^a + DMARD ^b	Lume + DMARD ^b
HAQ ^c Disability Index						
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.

Tutkimuksessa SC-III yhdistelmähoitoryhmän potilailla HAQ-vaste kliinisesti merkittävän fyysisen kunnon kohenemisen mittarina (HAQ-DI-indeksi pienentyminen lähtötasosta > 0,3) oli 12 kuukauden kohdalla suurempi kuin MTX-ryhmän potilailla (65,5 % vs. 44 %; hoitoero vs. MTX-ryhmä 21,6 % [95 %:n luottamusväli: 8,3, 34,9]).

Terveystilaan perustuvat tulokset ja elämänlaatu

Terveystilaan 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 fyysisistä muuttujaa: fyysinen toimintakyky, fyysinen rooli, kipu, yleinen terveydentila, ja 4 psyykkistä muuttujaa: vireys, sosiaalinen toimintakyky, tunneperäinen rooli ja psyykkinen 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

Avoin 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.

Kliininen teho ja turvallisuus aikuisten psoriaasiartriitissa

Abataseptin tehoa ja turvallisuutta arvioitiin kahdessa satunnaistetussa kaksoissokkoutetussa lumekontrolloidussa tutkimuksessa (tutkimukset PsA-I ja PsA-II) 18-vuotiailla ja sitä vanhemmilla aikuispotilailla. Potilailla oli aktiivinen psoriaasiartriitti (≥ 3 turvonnutta niveltä ja ≥ 3 aritavaa niveltä), vaikka heitä oli aiemmin hoidettu muulla tautiprosessia hidastavalla reumalääkkeellä (DMARD), sekä iholla yksi halkaisijaltaan vähintään 2 cm:n kokoinen psoriaasiläiskä, joka oli edellytys tutkimukseen osallistumiselle.

PsA-I-tutkimuksessa 170 potilasta sai lumelääkettä tai abataseptia laskimoon päivinä 1, 15, 29, ja sen jälkeen 28 päivän välein kaksoissokkoutetusti 24 viikon ajan, minkä jälkeen he saivat avoimessa vaiheessa abataseptia 10 mg/kg laskimoon 28 päivän välein. Potilaat oli satunnaistettu saamaan lumelääkettä tai abataseptia 3 mg/kg, 10 mg/kg tai kaksi 30 mg/kg -annosta ja sen jälkeen 10 mg/kg, 24 viikon ajan keskeytyksettä. Tämän jälkeen kaikki saivat avoimessa vaiheessa abataseptia 10 mg/kg laskimoon kuukausittain. Tutkimuksen aikana potilailla oli lupa saada samanaikaisesti muuttumattomia annoksia metotreksaattia, pieniannoksisia kortikosteroideja (vastaten ≤ 10 mg:aa prednisonia) ja/tai tulehduskipulääkkeitä.

PsA-II-tutkimuksessa puolet (1:1) 424 potilaasta satunnaistettiin kaksoissokkoutetusti saamaan viikoittain ihon alle lumelääkettä tai abataseptia 125 mg ilman latausannosta 24 viikon ajan, minkä jälkeen he saivat avoimessa vaiheessa abataseptia 125 mg ihon alle viikoittain. Tutkimuksen aikana potilailla oli lupa saada samanaikaisesti muuttumattomia annoksia metotreksaattia, sulfasalatsiinia, leflunomidia, hydroksiklorokiinia, pieniannoksisia kortikosteroideja (vastaten ≤ 10 mg:aa prednisonia) ja/tai tulehduskipulääkkeitä. Potilaat, joiden turvonneiden ja aritavien nivelten määrässä ei viikkoon 16 mennessä ollut tapahtunut paremmista vähintään 20 %:lla lähtötilanteeseen verrattuna, siirtyivät avoimeen vaiheeseen saamaan abataseptia 125 mg ihon alle viikoittain.

Sekä PsA-I- että PsA-II-tutkimuksen ensisijainen päätetapahtuma oli niiden potilaiden osuus, jotka saavuttivat ACR 20 -vasteen viikon 24 kohdalla (päivä 169).

Kliininen vaste

Merkit ja oireet

Taulukossa 8 alla on esitetty niiden potilaiden prosenttiosuudet, jotka saavuttivat ACR 20-, 50- tai 70 -vasteet suositellulla abataseptiannoksella tutkimuksissa PsA-I (10 mg/kg laskimoon) ja PsA-II (125 mg ihon alle).

Taulukko 8: ACR-vasteen saaneiden osuudet viikolla 24 tutkimuksissa PsA-I ja PsA-II

	PsA-I ^a			PsA-II ^{b,c}		
	Abatasepti 10 mg/kg i.v. N = 40	Lume- lääke N = 42	Arvioitu ero (95 %:n luottamusväli)	Abatasepti 125 mg s.c. N = 213	Lume- lääke N = 211	Arvioitu ero (95 %:n luottamusväli)
ACR 20	47,5 %*	19,0 %	28,7 (9,4, 48,0)	39,4 %*	22,3 %	17,2 (8,7, 25,6)
ACR 50	25,0 %	2,4 %	22,7 (8,6, 36,9)	19,2 %	12,3 %	6,9 (0,1, 13,7)
ACR 70	12,5 %	0 %	12,5 (2,3, 22,7)	10,3 %	6,6 %	3,7 (-1,5, 8,9)

* p < 0,05 lumevalmisteeseen verrattuna, p-arvoja ei arvioitu ACR 50:n ja ACR 70:n osalta.

^a 37 %:a potilaista oli aiemmin hoidettu TNF:n estäjällä.

^b 61 %:a potilaista oli aiemmin hoidettu TNF:n estäjällä.

^c Potilaat, joiden turvonneiden ja aristavien nivelten määrässä ei viikkoon 16 mennessä ollut tapahtunut parenmista vähintään 20 %:lla lähtötilanteeseen verrattuna, siirtyivät avoimeen vaiheeseen, ja heidän ei katsottu saavan hoidosta vastetta.

Merkitsevästi suurempi osuus koko tutkimuspopulaation potilaista saavutti ACR 20 -vasteen viikon 24 kohdalla PsA-I-tutkimuksen abataseptiryhmässä laskimoon annetulla annoksella 10 mg/kg ja PsA-II-tutkimuksen abataseptiryhmässä ihon alle annetulla annoksella 125 mg lumelääkkeeseen verrattuna. Molemmista tutkimuksissa havaittiin parempia ACR 20 -vasteita abataseptiryhmissä verrattuna lumelääkeryhmiin riippumatta potilaiden mahdollisesta aiemmin saadusta TNF-estäjähoitosta. Pienemmässä tutkimuksessa, PsA-I:ssä, ACR 20 -vasteet potilailla, joita ei ollut aiemmin hoidettu TNF-estäjällä, olivat abataseptia 10 mg/kg laskimoon saaneilla 55,6 % ja lumelääkettä saaneilla 20,0 %. Potilailla, joita oli aiemmin hoidettu TNF-estäjällä, vasteet olivat abataseptia 10 mg/kg laskimoon saaneilla 30,8 % ja lumelääkettä saaneilla 16,7 %. PsA-II-tutkimuksessa ACR 20 -vasteet potilailla, joita ei ollut aiemmin hoidettu TNF-estäjällä, olivat abataseptia 125 mg ihon alle saaneilla 44,0 % ja lumelääkettä saaneilla 22,2 % (21,9 [8,3, 35,6], arvioitu ero [95 %:n luottamusväli]). Potilailla, joita oli aiemmin hoidettu TNF-estäjällä, vasteet olivat abataseptia 125 mg ihon alle saaneilla 36,4 % ja lumelääkettä saaneilla 22,3 % (14,0 [3,3, 24,8], arvioitu ero [95 %:n luottamusväli]).

PsA-II-tutkimuksessa havaittiin parempia ACR 20 -vasteita abataseptia 125 mg ihon alle saaneilla kuin lumelääkettä saaneilla riippumatta siitä, saivatko potilaat samanaikaisesti muuta ei-biologista tautiprosessia hidastavaa reumalääkettä (DMARD). ACR 20 -vasteet potilailla, jotka eivät saaneet muuta ei-biologista tautiprosessia hidastavaa reumalääkettä (DMARD), olivat abataseptia 125 mg ihon alle saaneilla 27,3 % ja lumelääkettä saaneilla 12,1 % (15,15 [1,83, 28,47], arvioitu ero [95 %:n luottamusväli]). Potilailla, jotka saivat muuta ei-biologista tautiprosessia hidastavaa reumalääkettä (DMARD), vasteet olivat abataseptia 125 mg ihon alle saaneilla 44,9 % ja lumelääkettä saaneilla 26,9 % (18,00 [7,20, 28,81], arvioitu ero [95 %:n luottamusväli]). Kliiniset vasteet pysyivät ennallaan tai paranivat enintään yhteen vuoteen mennessä PsA-I- ja PsA-II-tutkimuksessa.

Radiologinen vaste

PsA-II-tutkimuksessa niiden potilaiden osuus, joiden tauti ei ollut edennyt radiologisesti arvioituna (≤ 0 muutos lähtötilanteeseen verrattuna) röntgentutkimuksissa PsA-modifioidulla SHS-asteikolla, oli viikon 24 kohdalla suurempi abataseptia 125 mg ihon alle saaneilla (42,7 %) kuin lumelääkettä saaneilla (32,7 %) (10,0 [1,0, 19,1] arvioitu ero [95 %:n luottamusväli]).

Fyysiseen toimintakykyyn perustuva vaste

PsA-I-tutkimuksessa niiden potilaiden osuus, joiden HAQ-DI-pistemäärä oli laskenut $\geq 0,30$ lähtötilanteesta, oli abataseptia laskimoon saaneilla 45,0 % ja lumelääkettä saaneilla 19,0 % (26,1 [6,8, 45,5], arvioitu ero [95 %:n luottamusväli]) viikon 24 kohdalla. PsA-II-tutkimuksessa niiden potilaiden osuus, joiden HAQ-DI-pistemäärä oli laskenut ainakin $\geq 0,35$ lähtötilanteesta, oli abataseptia saaneilla 31,0 % ja lumelääkettä saaneilla 23,7 % (7,2 [-1,1, 15,6], arvioitu ero [95 %:n luottamusväli]). HAQ-DI-tulos pysyi ennallaan tai parani sekä PsA-I- että PsA-II-tutkimuksissa enintään yhteen vuoteen asti, kun abataseptihoitoa jatkettiin.

PASI-pisteissä ei havaittu merkittäviä muutoksia abataseptilla hoidetuilla potilailla 24 viikon kaksoissokkoutetun jakson aikana. Kahteen PsA-tutkimukseen otetuilla potilailla oli lievä tai keskivaikea psoriaasi, ja heidän PASI-pisteensä olivat keskimäärin 8,6 PsA-I-tutkimuksessa ja 4,5 PsA-II-tutkimuksessa. PsA-I-tutkimuksessa niiden potilaiden osuus, jotka saavuttivat PASI 50 -vasteen, oli abataseptia saaneilla 28,6 % ja lumelääkettä saaneilla 14,3 % (14,3 [-15,3, 43,9], arvioitu ero [95 %:n luottamusväli]). Niiden potilaiden osuus, jotka saavuttivat PASI 75 -vasteen, oli abataseptia saaneilla 14,3 % ja lumelääkettä saaneilla 4,8 % (9,5 [-13,0, 32,0], arvioitu ero [95 %:n luottamusväli]). PsA-II-tutkimuksessa niiden potilaiden osuus, jotka saavuttivat PASI 50 -vasteen, oli abataseptia saaneilla 26,7 % ja lumelääkettä saaneilla 19,6 % (7,3 [-2,2, 16,7], arvioitu ero [95 %:n luottamusväli]). Niiden potilaiden osuus, jotka saavuttivat PASI 75 -vasteen, oli abataseptia saaneilla 16,4 % ja lumelääkettä saaneilla 10,1 % (6,4 [-1,3, 14,1], arvioitu ero [95 %:n luottamusväli]).

Juveniilia idiopaattista polyartriittia sairastavat lapsipotilaat

Tutkimukseen osallistui kohtalaista tai vaikeaa aktiivista juveniilia idiopaattista polyartriittia (pJIA) sairastavia 6–17-vuotiaita lapsia ja nuoria, jotka joko eivät saaneet riittävää tehoa tautiprosessia hidastavista reumalääkkeistä (DMARD) tai eivät sietäneet vähintään yhtä DMARD:ia, mukaan lukien biologiset valmisteet. Laskimoon annetun abataseptin turvallisuutta ja tehoa arvioitiin kolmiosaisessa 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 abataseptia tai lumelääkettä 6 kuukauden ajan tai kunnes pJIA-sairauden pahenemisvaihe ilmeni tutkimuksessa kuvatus 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 pitkän aikavälin 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 abataseptia 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 abataseptia tai lumelääkettä 6 kuukauden ajan tai kunnes heillä oli JIA:n pahenemisvaihe.

Pahenemisvaihe määriteltiin seuraavasti:

- ≥ 30 % huonontuminen vähintään kolmessa pJIA:n kuudesta keskeisestä kriteeristä
- ≥ 30 % parantuminen enintään yhdessä pJIA:n kuudesta keskeisestä kriteeristä
- ≥ 2 cm:n (mahdollisesti jopa 10 cm:n) huonontuminen, kun pahenemisvaiheen määrittämiseen käytettiin lääkärin tai lapsen 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). pJIA: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 pJIA: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 jaksoon B satunnaistetut potilaat osallistuivat jaksoon 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 9 on esitetty vasteet jaksossa A lopussa, jaksossa B lopussa ja jaksossa C 5 vuoden altistumisen jälkeen:

Taulukko 9: 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 ^b (päivä 1 765)		
	Abatasepti	Abatasepti	Lume lääke	Abataseptiryhmä jaksossa B	Lumelääkeryhmä jaksossa B	Ei-vastetta jaksossa A
	$n = 190$	$n = 58$	$n = 59$	$n = 33$	$n = 30$	$n = 13$
ACR30	65	85	68	97	87	69
ACR50	50	79	53	94	80	69
ACR70	28	55	31	79	63	54
ACR90	13	41	15	67	40	39
Inaktiivinen sairaus	Ei arvioitu	31	10	52	33	31

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

^b Havaintojen mukaan

Jaksoon C osallistuneista potilaista päivä 1 765 sisälsi 33 jaksossa B abataseptia saaneista 58:sta potilaasta, 30 jaksossa B lumelääkettä saaneista 59:stä potilaasta, ja 13 jaksossa A ei-vastetta saaneista 36:sta potilaasta. Abataseptihoidon keston mediaani jaksossa C aikana oli 1 815 päivää (vaihteluväli 57–2 415 päivää; lähes 61 kuukautta). Satakaksi (67 %) tutkittavaa oli saanut vähintään 1 080 päivää (~36 kuukautta) abataseptihoitoa jaksossa C. Kaikki potilaat olivat saaneet abataseptihoitoa vähintään 4 kuukautta aloitusvaiheen avoimessa jaksossa A.

Abataseptia on tutkittu aktiivista juveniilia idiopaattista polyartriittia (pJIA) sairastavilla potilailla myös ihonalaisesti annosteltuna lääkemuotona kohtalaista tai vaikeaa pJIA:a sairastavilla 2–17-vuotiailla lapsilla ja nuorilla, jotka eivät joko saaneet riittävää tehoa vähintään yhdestä tautiprosessia hidastavasta reumalääkkeestä (DMARD) tai eivät sietäneet vähintään yhtä DMARD:ia, mukaan lukien biologiset valmisteet. Abataseptin teho ja turvallisuus käynnissä olevassa SC-tutkimuksessa olivat samankaltaiset abataseptin IV-tutkimuksessa havaittujen tulosten kanssa (ks. kuvaus tutkimuksesta ja tiedot tuloksista ORENCIA-injektioneste, liuos esitetyssä ruiskussa -valmisteen valmisteyhteenvedon kohdasta 5.1).

5.2 Farmakokinetiikka

Aikuisten nivelreuma

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 suurentivat 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 mikrog/ml ja $C_{\max}$ -arvojen keskiarvo noin 290 mikrog/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.

Aikuisten psoriaasiartriitti

PsA-I-tutkimuksessa potilaat satunnaistettiin saamaan laskimoon joko lumelääkettä tai abataseptia 3 mg/kg (3/3 mg/kg), 10 mg/kg (10/10 mg/kg) tai kaksi 30 mg/kg -annosta ja sen jälkeen 10 mg/kg (30/10 mg/kg), päivinä 1, 15, 29, ja sen jälkeen 28 päivän välein. Tässä tutkimuksessa abataseptin vakaan tilan pitoisuudet olivat annosriippuvaisia. $C_{\min}$ -arvojen geometrinen keskiarvo (CV %) oli päivän 169 kohdalla 7,8 mikrog/ml (56,3 %) hoitoannoksella 3/3 mg/kg, 24,3 mikrog/ml (40,8 %) annoksella 10/10 mg/kg ja 26,6 mikrog/ml (39,0 %) annoksella 30/10 mg/kg.

PsA-II-tutkimuksessa, kun abataseptia oli annosteltu 125 mg ihon alle viikoittain, abataseptin vakaa tila saavutettiin päivänä 57 ja $C_{\min}$ -arvojen geometrinen keskiarvo (CV %) vaihteli päivän 57 arvosta 22,3 (54,2 %) mikrog/ml päivän 169 arvoon 25,6 (47,7 %) mikrog/ml.

Abataseptin populaatiofarmakokineettisissä analyyseissä psoriaasiartriittipotilailla havaittiin viitteitä abataseptin puhdistuman (l/h) suurenemisesta painavammilla potilailla. Tämä tulos on yhdenmukainen nivelreumapotilailla aiemmin havaittujen tulosten kanssa.

Pediatriset potilaat

Kun populaation farmakokineettisessä analyysissä tutkittiin abataseptin pitoisuutta seerumissa pJIA:a sairastavilla 6–17-vuotiailla potilailla laskimoon annetun abataseptiannoksen 10 mg/kg jälkeen, havaittiin, että abataseptin arvioitu puhdistuma, kun se suhteutettiin lähtötason kehon painoon, oli suurempi pJIA-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. pJIA-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) mikrog/ml ja havaittu keskimääräinen (vaihteluväli) alhaisin pitoisuus oli 10,6 (0,15–44,2) mikrog/ml alle 40 kg painavilla potilailla ja vastaavasti 229 (58–700) mikrog/ml ja 13,1 (0,34–44,6) mikrog/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 (naarailla) lisääntymistä. Abataseptia saaneiden hiirien 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 abataseptin kliinisen käytön kannalta ei tiedetä.

Abatasepti ei vaikuttanut haitallisesti uros- eikä naarasrottien fertiliteettiin. 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 emoilta 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 infektioille liittyy abataseptialtistumiseen ennen muistivasteen kehittymistä. Näiden tulosten merkitys 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 Kestoaika

Avaamaton injektiopullo

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.

Käyttökuntoon saatetun ja laimennetun lääkevalmisteen säilytys, ks. kohta 6.3.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoot

Injektiopullo (15 ml, tyyppi I lasia), jossa on tulppa (halobutyylilikumia) ja repäisykorkki (alumiinia).

Pakkausissa on 1 injektiopullo ja 1 silikoniton injektioruisku (polyetyleeninä). Monipakkausissa on 2 tai 3 injektiopulloa ja 2 tai 3 silikonitonta injektioruiskua (2 tai 3 yksittäispakkausta).

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-injektiopullojen määrä (ks. kohta 4.2).
2. Liuota aseptisissa olosuhteissa jokaisen injektiopullon sisältö 10 ml:aan injektionesteisiin käytettävää vettä. Käytä **jokaisen injektiopullon mukana toimitettavaa kertakäyttöistä silikonitonta injektioruiskua** (ks. kohta 6.2) ja 18–21 G:n neulaa.
 - Poista injektiopullon repäisykorkki ja pyyhi tulppa alkoholilla kostutetulla vanulla.
 - Työnnä injektioruiskuun kiinnitetty neula kumitulpan keskikohdan läpi injektiopulloon ja suuntaa injektionesteisiin käytettävä vesi injektiopullon lasiseinämään.
 - Älä käytä injektiopulloa, ellei pullossa ole tyhjiötä.
 - Vedä injektioruisku ja neula pois, kun olet injisoinut injektiopulloon 10 ml injektionesteisiin 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. Konsentraatti 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 vaikuttavan aineen 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.
 - Älä säilytä käyttämättä jäänyttä infuusioliuosta myöhempää käyttöä varten.

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG
Plaza 254
Blanchardstown Corporate Park 2
Dublin 15, D15 T867
Irlanti

8. MYYNTILUVAN NUMEROT

EU/1/07/389/001-003

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 21. toukokuuta 2007
Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: 21. toukokuuta 2012

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on Euroopan lääkeviraston verkkosivuilla <http://www.ema.europa.eu/>, ja Fimean (<http://www.fimea.fi/>) verkkosivulla.

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

ORENCIA 50 mg injektioneste, liuos esitäytetyssä ruiskussa
ORENCIA 87,5 mg injektioneste, liuos esitäytetyssä ruiskussa
ORENCIA 125 mg injektioneste, liuos esitäytetyssä ruiskussa

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

ORENCIA 50 mg injektioneste, liuos esitäytetyssä ruiskussa

Yksi esitäytetty ruisku sisältää abataseptia 50 mg/0,4 ml.

ORENCIA 87,5 mg injektioneste, liuos esitäytetyssä ruiskussa

Yksi esitäytetty ruisku sisältää abataseptia 87,5 mg/0,7 ml.

ORENCIA 125 mg injektioneste, liuos esitäytetyssä ruiskussa

Yksi esitäytetty ruisku sisältää 125 mg/ml abataseptia.

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

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Injektioneste, liuos (injektioneste).

Kirkas, väritön tai kellertävä liuos, jonka pH on 6,8–7,4.

4. KLIINiset TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Nivelreuma

ORENCIA on tarkoitettu metotreksaattiin yhdistettynä:

- aikuispotilaiden kohtalaisen tai vaikean aktiivisen 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.
- erittäin aktiivisen ja progressiivisen nivelreuman hoitoon aikuispotilailla, joita ei ole aiemmin hoidettu metotreksaatilla.

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

Psoriaasiartriitti

ORENCIA on tarkoitettu yksin tai metotreksaattiin (MTX) yhdistettynä aikuispotilaiden aktiivisen psoriaasiartriitin (PsA) hoitoon, kun vaste muihin aiempiin tautiprosessia hidastaviin reumalääkkeisiin (DMARD), mukaan lukien metotreksaatti, on ollut riittämätön ja kun potilas ei tarvitse systeemistä lisähoitoa ihon psoriaasiin.

Juveniili idiopaattinen polyartriitti

ORENCIA on tarkoitettu metotreksaattiin yhdistettynä kohtalaisen tai vaikean aktiivisen juveniilin idiopaattisen polyartriitin (pJIA) hoitoon 2-vuotiaille ja sitä vanhemmille lapsille, kun aiempi tautiprosessia hidastava reumalääkehoito (DMARD) ei ole tehonnut riittävän hyvin.

ORENCIA-valmistetta voidaan antaa monoterapiana, jos potilas ei siedä metotreksaattia tai metotreksaattihoito ei ole asianmukaista.

4.2 Annostus ja antotapa

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

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

Annostus

Nivelreuma

Aikuiset

ORENCIA-hoito injektiona ihon alle (s.c.) voidaan aloittaa kyllästysannoksella laskimoon tai ilman sitä. Viikoittain ihon alle injektiona annettava ORENCIA-annos on 125 mg abataseptia potilaan ruumiinpainosta riippumatta (ks. kohta 5.1). Jos hoito aloitetaan kertainfuusiolla laskimoon (kyllästysannos laskimoon, ennen antoa ihon alle), ensimmäinen 125 mg:n abataseptiannos ihon alle on annettava saman vuorokauden kuluessa kuin laskimoinfuusio. Tämän jälkeen annetaan 125 mg abataseptia injektiona ihon alle kerran viikossa (laskimoon annettavan kyllästysannoksen annostus, ks. ORENCIA 250 mg kuiva-aine välikonsentraatiksi infuusionestettä varten, liuoksen valmisteyhteenvedon kohta 4.2).

Potilaiden, jotka siirtyvät laskimoon annosteltavasta abataseptista ihon alle annosteltavaan abataseptiin, on annosteltava ensimmäinen ihon alle annosteltava annos seuraavan laskimoon annosteltavaksi suunnitellun annoksen sijasta.

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

Psoriaasiartriitti

Aikuiset

ORENCIA pitää annostella viikoittain 125 mg -annoksella ihon alle (s.c.) annettavana ruiskeena. Laskimoon (i.v.) annettavaa latausannosta ei tarvita.

Potilaiden, jotka siirtyvät laskimoon annosteltavasta ORENCIA-valmisteesta ihon alle annosteltavaan ORENCIA-valmisteeseen, on annosteltava ensimmäinen ihon alle annosteltava annos seuraavan laskimoon annosteltavaksi suunnitellun annoksen sijasta.

Pediatriset potilaat

Juveniili idiopaattinen polyartriitti

ORENCIA-injektioneste, liuos esitäytetyssä ruiskussa -valmisteen suositeltu viikoittainen annos juveniilin idiopaattisen polyartriitin hoidossa 2–17-vuotiaille aloitetaan ilman laskimoon annettavaa

kyllästysannosta. Lääkkeenannossa noudatetaan taulukossa alla kuvattujen painorajojen mukaista annostelua:

Taulukko 1: Viikoittainen ORENCIA-annos

Potilaan paino	Annos
10 kg – alle 25 kg	50 mg
25 kg – alle 50 kg	87,5 mg
50 kg tai enemmän	125 mg

Potilaiden, jotka siirtyvät laskimoon annosteltavasta abataseptista ihon alle annosteltavaan abataseptiin, on annosteltava ensimmäinen ihon alle annosteltava annos seuraavan laskimoon annosteltavaksi suunnitellun annoksen sijasta.

ORENCIA-kuiva-aine välikonsentraatiksi infuusionestettä varten, liuos -valmiste laskimoon antoa varten on saatavilla 6-vuotiaille ja sitä vanhemmille lapsille pJIA:n hoitoon (ks. ORENCIA-kuiva-aine välikonsentraatiksi infuusionestettä varten, liuos -valmisteen valmisteyhteenveto).

Annoksen jääminen väliin

Jos abataseptiannos jää potilaalta väliin ja hän huomaa asian kolmen päivän sisällä aikataulun mukaisesta päivästä, potilasta on ohjeistettava pistämään väliin jäänyt annos heti ja jatkamaan hoitoa alkuperäisen viikoittaisen aikataulun mukaan. Jos annoksen väliin jäämisestä on yli kolme päivää, ohjeet seuraavan annoksen ottamisesta on annettava lääketieteellisen arvioinnin perusteella (potilaan tila, sairauden aktiivisuus, jne.).

Erityisryhmät

Iäkkäät potilaat

Annoksen muuttaminen ei ole tarpeen (ks. kohta 4.4).

Munuaisten ja maksan vajaatoiminta

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

Pediatriset potilaat

ORENCIA-valmisteen turvallisuutta ja tehoa alle 2 vuoden ikäisten lasten hoidossa ei ole varmistettu. Tietoja ei ole saatavilla.

ORENCIA-valmistetta ei ole asianmukaista käyttää alle kahden vuoden ikäisten lasten hoidossa.

Antotapa

Ihon alle.

ORENCIA on tarkoitettu käytettäväksi terveydenhoidon ammattihenkilön ohjauksessa. Potilas tai hoitava henkilö voi pistää ORENCIA-annoksen saatuaan perusteellista opetusta pistämisestä ihon alle ja jos lääkäri/terveydenhoidon ammattihenkilö arvioi itsehoidon asianmukaiseksi.

Esitötetyn ruiskun koko sisältö pistetään ihon alle. Pistokohtaa on vaihdeltava, eikä annosta saa koskaan pistää alueelle, jolla iho on arista, mustelmilla, punoittava tai kovettunut.

Pakkausselosteessa ja ”Tärkeissä käyttöohjeissa” on yksityiskohtaiset ohjeet esitötetyssä kynässä olevan ORENCIA-annoksen valmisteluun ja antoon.

4.3 Vasta-aiheet

Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.

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

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Yhdistelmähoito TNF:n 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). Anafylaksiaa tai senkaltaisia reaktioita voi ilmetä ensimmäisen infuusion jälkeen, ja ne voivat olla henkeä uhkaavia. Ilmoitusten mukaan ORENCIA-valmisteen markkinoille tulon jälkeen yksi potilas on kuollut anafylaksiaan ensimmäisen infuusion jälkeen. Jos potilaalle ilmaantuu vakava allerginen tai anafylaktinen reaktio, laskimoon tai ihon alle annettu ORENCIA-hoito on heti keskeytettävä, aloitettava asianmukaiset hoitotoimenpiteet eikä ORENCIA-valmistetta saa enää koskaan käyttää (ks. kohta 4.8).

Vaikutukset immuunijärjestelmään

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

ORENCIA-valmisteen käyttö yhdessä biologisten immunosuppressiivisten tai immunomodulatoristen aineiden kanssa voi voimistaa abataseptin vaikutuksia immuunijärjestelmään (ks. kohta 4.5).

Infektiot

Vakavia infektiota, mukaan lukien sepsis ja pneumonia, on esiintynyt abataseptin käytön yhteydessä (ks. kohta 4.8). Osa näistä infektiosta on johtanut kuolemaan. Monet vakavista infektiosta ovat esiintyneet potilailla, jotka saivat samanaikaisesti immuunivastetta heikentävää hoitoa, mikä perussairauden lisäksi saattoi lisätä potilaiden altistumista infektiolle. 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 infektiota tai hänellä on infektiolta 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; kaikki ORENCIA-potilaat seulottiin kuitenkin tuberkuloosin varalta. Ei tiedetä, onko ORENCIA-valmisteen käyttö turvallista piilevää tuberkuloosia sairastaville. Tuberkuloosia on kuitenkin raportoitu ORENCIA-hoitoa saaneilla potilailla (ks. kohta 4.8). Piilevän tuberkuloosin mahdollisuus on suljettava pois ennen ORENCIA-hoidon aloittamista. Käytettävissä olevat hoitosuosituksot 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.

Etenevä multifokaalinen leukoenkefalopatia (PML)

PML:ää on raportoitu potilailla, jotka saavat abataseptia, etenkin yhteiskäytössä muiden immuunivastetta heikentävien lääkkeiden kanssa. PML voi johtaa kuolemaan, ja se on otettava huomioon erotusdiagnoosissa potilailla, joiden immuunivaste on heikentynyt ja joilla ilmenee uusia tai pahenevia neurologisia, psyykkisiä ja kognitiivisia oireita. Jos PML:aan viittaavia oireita esiintyy ORENCIA-hoidon aikana, on ORENCIA-hoito keskeytettävä ja tarvittavat diagnostiset määritykset on aloitettava.

Maligniteetit

Kliinisissä lumevertailututkimuksissa maligneja sairauksia todettiin 1,2 prosentilla abataseptia ja 0,9 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 lymfoomien ja nisäkasvainten lisääntymistä. Tämän havainnon kliinistä merkitystä ei tunneta (ks. kohta 5.3). Abataseptin mahdollista vaikutusta ihmisten malignien sairauksien, myös lymfoomien, kehittymiseen ei tiedetä. ORENCIA-valmistetta saaneilla potilailla on raportoitu muita ihosyöpiä kuin melanoomaa (ks. kohta 4.8). Kaikille potilaille ja erityisesti niille, joilla on ihosyövän riskitekijöitä, suositellaan ajoittaista ihotutkimusta.

Rokotukset

ORENCIA-hoitoa saaville potilaille voidaan antaa samanaikaisesti rokotteita, lukuun ottamatta eläviä taudinaiheuttajia sisältäviä rokotteita. Eläviä taudinaiheuttajia sisältäviä rokotteita ei tulisi antaa abataseptihoidon aikana eikä 3 kuukauden aikana sen päättymisen jälkeen. Immuunijärjestelmään vaikuttavat lääkevalmisteet, myös abatasepti, voivat heikentää joidenkin rokotusten tehoa (ks. kohta 4.5).

Iäkkäät potilaat

Abataseptia on annettu laskimoon kliinisissä lumevertailututkimuksissa yhteensä 404:lle 65 vuotta täyttäneelle potilaalle, joista 67 oli yli 75-vuotiaita. Abataseptia on annettu ihon alle kontrolloiduissa kliinisissä tutkimuksissa yhteensä 270:lle 65 vuotta täyttäneelle potilaalle, joista 46 oli yli 75-vuotiaita. Vakavien infektioiden ja pahanlaatuisten sairauksien esiintyvyys lumeryhmään verrattuna oli yli 65-vuotiailla abataseptia laskimoon saaneilla potilailla suurempi kuin alle 65-vuotiailla. Vastaavasti vakavien infektioiden ja pahanlaatuisten sairauksien esiintyvyys abataseptia ihon alle saaneilla oli yli 65-vuotiailla 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 abataseptihoito voisi lisätä autoimmuuniprosessien riskiä, esimerkiksi multippliskleroosin pahenemisvaiheita aikuisilla. 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).

Vähäsuolaista ruokavaliota noudattavat potilaat

Tämä lääkevalmiste sisältää alle 1 mmol natriumia (23 mg) per esitäytetty ruisku eli sen voidaan sanoa olevan ”natriumiton”.

Jäljitettävyys

Biologisten lääkevalmisteiden jäljitettävyys on parantamiseksi on annettun valmisteiden nimi ja eränumero dokumentoitava selkeästi.

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 abataseptin 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 sulfasalatsiinin, hydroksiklorokiinin tai leflunomidin kanssa.

Yhteiskäyttö muiden immuunijärjestelmään vaikuttavien lääkevalmisteiden ja rokotteiden kanssa

Abataseptin käyttö yhdessä biologisten immunosuppressiivisten tai immunomodulatoristen aineiden kanssa voi voimistaa abataseptin vaikutuksia immuunijärjestelmään. Abataseptin turvallisuutta ja tehoa yhteiskäytössä anakinran tai rituksimabin kanssa ei voida arvioida riittämättömien tietojen vuoksi (ks. kohta 4.4).

Rokotukset

Eläviä taudinaiheuttajia sisältäviä rokotteita ei tulisi antaa abataseptihoidon aikana eikä 3 kuukauden aikana sen päättymisen jälkeen. Käytettävissä ei ole tutkimustietoa sekundaarisista infektioartunnoista eläviä taudinaiheuttajia sisältäviä rokotteita saaneista ihmisistä abataseptihoitoa saaviin potilaisiin. Immuunijärjestelmään vaikuttavat lääkevalmisteet, myös abatasepti, voivat heikentää joidenkin rokotusten tehoa (ks. kohdat 4.4 ja 4.6).

Kokeellisissa tutkimuksissa on arvioitu abataseptin vaikutusta rokotuksen tuottamaan vasta-ainevasteeseen terveillä henkilöillä ja influenssa- ja pneumokokkirokotteiden tuottamaan vasta-ainevasteeseen nivelreumapotilailla. Tulokset viittasivat siihen, että abatasepti saattaa vaimentaa immuunivasteen tehokkuutta. Abatasepti ei kuitenkaan estänyt merkittävästi kykyä kehittää kliinisesti merkitsevä tai positiivinen immuunivaste.

Abataseptia arvioitiin avoimessa tutkimuksessa, jossa nivelreumapotilaille annettiin 23-valenttinen pneumokokkirokote. Pneumokokkirokotuksen jälkeen 62 abataseptilla hoidetuista 112:sta potilaasta sai pneumokokki-polysakkaridirokotteeseen riittävän immuunivasteen, jossa vasta-ainepitoisuus vähintään kaksinkertaistui.

Abataseptia arvioitiin myös avoimessa tutkimuksessa, jossa nivelreumapotilaille annettiin kolmivalenttinen influenssaviruksen kausirokote. Influenssarokotuksen jälkeen 73 abataseptilla hoidetuista 119:stä potilaasta, joiden vasta-ainepitoisuus ei ollut suojaava lähtötilanteessa, sai kolmivalenttiseen influenssavirus-kausirokotteeseen riittävän immuunivasteen, jossa vasta-ainepitoisuus vähintään nelinkertaistui lähtöpitoisuuteen verrattuna.

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Raskaus ja naiset, jotka voivat tulla raskaaksi

Abataseptin käytöstä raskaana olevilla naisilla ei ole riittävää 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 seuranneessa tutkimuksessa rotilla havaittiin

vähäisiä immuunitoimintojen muutoksia käytettäessä annoksia, jotka olivat AUC-arvon perusteella 11-kertaa suurempia potilaiden hoidossa käytettävään 10 mg/kg annokseen verrattuna (ks. kohta 5.3).

ORENCIA-valmistetta ei pidä käyttää raskauden aikana, ellei raskaana olevan potilaan kliininen tila edellytä hoitoa abataseptillä. Naisten, jotka voivat tulla raskaaksi, on käytettävä tehokasta ehkäisyä hoidon aikana ja vielä 14 viikon ajan viimeisen abataseptiannoksen jälkeen.

Abatasepti voi läpäistä istukan ja kulkeutua abataseptihoitoa raskauden aikana saaneiden naisten vastasyntyneiden seerumiin. Tämän seurauksena näillä imeväisikäisillä voi olla suurentunut infektioriski. Eläviä taudinaiheuttajia sisältävien rokotteiden turvallisuus on tuntematon imeväisikäisillä, jotka ovat altistuneet abataseptille kohdussa. Näille imeväisikäisille ei suositella eläviä taudinaiheuttajia sisältävien rokotteiden antamista 14 viikkoon äidin viimeisestä raskauden aikaisesta abataseptialtistuksesta.

Imetys

Abataseptin on todettu erittyvän rotan maitoon.

Ei tiedetä, erittykö abatasepti ihmisen rintamaitoon.

Vastasyntyneeseen/imeväiseen kohdistuvia riskejä ei voida poissulkea.

Rintaruokinta on lopetettava ORENCIA-hoidon ajaksi ja 14 viikon ajaksi abataseptihoidon viimeisen annoksen jälkeen.

Hedelmällisyys

Tutkimuksia abataseptihoidon vaikutuksista ihmisen hedelmällisyyteen ei ole tehty. Rotilla tehdyissä tutkimuksissa abatasepti ei vaikuttanut haitallisesti urosten eikä naaraiden fertiliteettiin (ks. kohta 5.3).

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

Abataseptillä ei vaikutusmekanisminsa vuoksi ole odotettavasti vaikutusta ajokykyyn tai koneiden käyttökykyyn tai vaikutus on vähäinen. ORENCIA-valmisteella hoidetuilla potilailla on kuitenkin ilmoitettu yleisenä haittavaikutuksena heitehuimausta ja melko harvinaisena haittavaikutuksena näöntarkkuuden heikentymistä. Jos potilaalla ilmenee tällaisia oireita, on ajamista ja koneiden käyttöä vältettävä.

4.8 Haittavaikutukset

Turvallisuusprofiilin tiivistelmä nivelreumaa sairastavilla

Abataseptia on tutkittu kliinisissä lumevertailututkimuksissa aktiivista nivelreumaa sairastavien potilaiden hoidossa (2 653 potilaalle annosteltiin abataseptia ja 1 485 lumevalmistetta).

Kliinisissä lumevertailututkimuksissa haittavaikutuksia todettiin 49,4 prosentilla abataseptia ja 45,8 prosentilla lumevalmistetta saaneista potilaista. Abataseptia saaneiden potilaiden yleisimmin raportoidut haittavaikutukset ($\geq 5\%$) olivat päänsärky, pahoinvointi ja ylähengitystieinfektiot (mukaan lukien sinuiitti). Hoidon keskeytti haittavaikutusten vuoksi 3,0 % abataseptia ja 2,0 % lumevalmistetta saaneista potilaista.

Haittavaikutustaulukko

Taulukossa 2 luetellaan kliinisissä tutkimuksissa ja valmisteen markkinoille tulon jälkeen havaitut haittavaikutukset 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: Haittavaikutukset

Infektiot	Hyvin yleiset	Ylähengitystieinfektio (myös henkitorven tulehdus, nenänielun tulehdus ja sinuiitti)
	Yleiset	Alahengitystieinfektio (myös keuhkoputkentulehdus), virtsatieinfektio, herpes-infektiot (myös herpes simplex, suun herpes ja herpes zoster), keuhkokuume, influenssa
	Melko harvinaiset	Hammasinfektio, kynsisilsa, sepsis, tuki- ja liikuntaelimestön infektiot, ihopaise, pyelonefriitti, nuha, korvatulehdus
	Harvinaiset	Tuberkuloosi, bakteremia, maha-suolikanavan infektio, sisäsynnytintulehdus
Hyvän- ja pahanlaatuiset kasvaimet (mukaan lukien kystat ja polyypit)	Melko harvinaiset	Tyvisolusyöpä, ihon papilloomia
	Harvinaiset	Lymfooma, pahanlaatuinen keuhkokasvain, levyepiteelikarsinooma
Veri ja imukudos	Melko harvinaiset	Trombosytopenia, leukopenia
Immuunijärjestelmä	Melko harvinaiset	Yliherkkyys
Psykykkiset häiriöt	Melko harvinaiset	Masennus, ahdistuneisuus, unihäiriö (myös unettomuus)
Hermosto	Yleiset	Päänsärky, heitehuimaus
	Melko harvinaiset	Migreeni, parestesiat
Silmät	Melko harvinaiset	Sidekalvontulehdus, silmien kuivuminen, heikentynyt näöntarkkuus
Kuulo ja tasapainoelin	Melko harvinaiset	Kiertohuimaus
Sydän	Melko harvinaiset	Palpitaatiot, takykardia, bradykardia

Verisuonisto	Yleiset	Hypertensio, verenpaineen nousu
	Melko harvinaiset	Hypotensio, kuumat aallot, kasvojen ja kaulan punoitus, verisuonitulehdus, verenpaineen lasku
Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina	Yleiset	Yskä
	Melko harvinaiset	Keuhkohtaumataudin paheneminen, bronkospasmi, hengityksen vinkuna, hengenahdistus, puristava tunne kurkussa
Ruoansulatuselimistö	Yleiset	Vatsakipu, ripuli, pahoinvointi, ruoansulatushäiriöt, suun haavaumat, aftainen suutulehdus, oksentelu
	Melko harvinaiset	Gastriitti
Maksa ja sappi	Yleiset	Maksan toimintakokeiden muutokset (myös aminotransferaasiarvojen nousu)
Iho ja ihonalainen kudos	Yleiset	Ihottuma (myös ihotulehdukset)
	Melko harvinaiset	Lisääntynyt mustelmien muodostuminen, ihon kuivuminen, hiustenlähtö, kutina, nokkosihottuma, psoriaasi, akne, punoitus, liikahikoilu
Luusto, lihakset ja sidekudos	Melko harvinaiset	Nivelkipu, raajakipu
Sukupuolielimet ja rinnat	Melko harvinaiset	Amenorrea, menorragia
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat	Yleiset	Väsymys, voimattomuus, paikalliset pistokohdan reaktiot, systeemiset pistosreaktiot*
	Melko harvinaiset	Influenssan kaltainen sairaus, painonnousu

*(esim. kutina, nielun ahtaus, hengenahdistus)

Valikoitujen haittavaikutusten kuvaus

Infektiot

Infektioita, joiden yhteys hoitoon oli vähintään mahdollinen, raportoitiin 22,7 prosentilla abataseptia ja 20,5 prosentilla lumevalmistetta saaneista potilaista kliinisissä tutkimuksissa.

Vakavia infektioita, joiden yhteys hoitoon oli vähintään mahdollinen, raportoitiin 1,5 prosentilla abataseptia ja 1,1 prosentilla lumevalmistetta saaneista potilaista. Vakavien infektioiden tyyppi oli samankaltainen abataseptia ja lumevalmistetta saaneissa hoitoryhmissä (ks. kohta 4.4).

Kaksoissokkoutetuissa tutkimuksissa vakavien infektioiden ilmaantuvuus (95 %:n luottamusväli) oli abataseptilla hoidetuilla potilailla 3,0 (2,3, 3,8) tapausta 100 potilasvuotta kohden ja lumevalmisteealla hoidetuilla potilailla 2,3 (1,5, 3,3) tapausta 100 potilasvuotta kohden.

Kliinisten tutkimusten kumulatiivisessa vaiheessa 7 044 potilaalle annosteltiin abataseptia 20 510 potilasvuoden aikana, ja vakavien infektioiden ilmaantuvuus oli 2,4 tapausta 100 potilasvuotta kohden ja vuosikohtainen ilmaantuvuus pysyi vakaana.

Maligniteetit

Kliinisissä lumevertailututkimuksissa pahanlaatuisia sairauksia todettiin 1,2 prosentilla (31/2 653) abataseptia saaneista potilaista ja 0,9 prosentilla (14/1 485) lumevalmistetta saaneista potilaista. Pahanlaatuisten sairauksien ilmaantuvuus oli abataseptilla hoidetuilla potilailla 1,3 (0,9, 1,9) tapausta 100 potilasvuotta kohden ja lumevalmisteealla hoidetuilla potilailla 1,1 (0,6, 1,9) tapausta 100 potilasvuotta kohden.

Kumulatiivisessa vaiheessa 7 044 potilaalle annosteltiin abataseptia 21 011 potilasvuoden aikana (potilaista yli 1 000 sai hoitoa abataseptilla yli 5 vuoden ajan). Pahanlaatuisten sairauksien esiintyvyys oli 1,2 (1,1, 1,4) tapausta 100 potilasvuotta kohti, ja vuosikohtainen ilmaantuvuus pysyi vakaana.

Yleisimmin raportoitu pahanlaatuinen sairaus oli lumekontrolloitujen kliinisten tutkimusten kumulatiivisessa vaiheessa ei-melanootin ihosyöpä; abataseptilla hoidetuilla potilailla 0,6 (0,3, 1,0) 100 potilasvuotta kohden ja lumevalmisteealla hoidetuilla potilailla 0,4 (0,1, 0,9) 100 potilasvuotta kohden ja kumulatiivisessa vaiheessa 0,5 (0,4, 0,6) 100 potilasvuotta kohden.

Lumekontrolloiduissa kliinisissä tutkimuksissa abataseptilla hoidetuilla potilailla raportoitiin kiinteiden kasvainten syövästä eniten keuhkosityöpää 0,17 (0,05, 0,43) tapausta 100 potilasvuotta kohti, lumevalmisteealla hoidetuilla potilailla 0 ja kumulatiivisessa vaiheessa 0,12 (0,08, 0,17) tapausta 100 potilasvuotta kohti. Tavallisin raportoitu pahanlaatuinen hematologinen sairaus oli lymfooma, jota oli abataseptilla hoidetuilla potilailla 0,04 (0, 0,24) tapausta 100 potilasvuotta kohti, lumevalmisteealla hoidetuilla potilailla 0 ja kumulatiivisessa vaiheessa 0,06 (0,03, 0,1) tapausta 100 potilasvuotta kohti.

Haittavaikutukset keuhkohtaumatauti (COPD) sairastavilla potilailla

Tutkimuksessa IV oli mukana 37 keuhkohtaumatauti sairastavaa potilasta, jotka saivat abataseptia laskimoon, ja 17 potilasta, jotka saivat lumevalmistetta. Abataseptia saaneilla keuhkohtaumatauti 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 autoavasta-aineiden kuten tumavasta-aineiden ja natiivi-DNA-vasta-aineiden muodostumista lumevalmisteeseen verrattuna.

Autoimmuunisairauksien ilmaantuvuus oli abataseptilla hoidetuilla potilailla kaksoissokkoutetun vaiheen aikana 8,8 (7,6, 10,1) 100 altistusvuotta kohden ja lumevalmisteealla hoidetuilla potilailla 9,6 (7,9, 11,5) 100 altistusvuotta kohden. Ilmaantuvuus oli abataseptilla hoidetuilla potilailla kumulatiivisessa vaiheessa 3,8 100 henkilövuotta kohden. Kumulatiivisen vaiheen aikana yleisimmin raportoituja autoimmuunisairauksia olivat tutkittavan indikaation ohella psoriaasi, reumakyhmy ja Sjögrenin oireyhtymä.

Immunogeenisuus aikuisilla, jotka saavat abataseptia laskimoon

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.

Immunogeenisuus aikuisilla, jotka saavat abataseptia ihon alle

SC-I-tutkimuksessa verrattiin ihon alle tai laskimoon annetun abataseptin aikaan saamaa vasta-aineiden muodostusta ELISA-menetelmällä. Ensimmäisen kuuden kuukauden kaksoissokkovaiheen (lyhytaikainen vaihe) aikana ihon alle annettava abatasepti sai aikaan vasta-ainetuotantoa yhteensä 1,1 %:lla (8/725) potilaista ja laskimoon annettava abatasepti puolestaan 2,3 %:lla (16/710) potilaista. Nämä luvut ovat yhdenmukaisia aiemman kokemuksen kanssa. Immunogeenisuus ei vaikuttanut farmakokinetiikkaan, turvallisuuteen eikä tehoon.

Pitkäaikaisesti ihon alle annetun abataseptihoidon aikaansaamaa vasta-aineiden muodostusta arvioitiin uudella elektrokemiluminesenssimenetelmällä (ECL). Eri menetelmillä saatuja ilmaantuvuuslukuja ei voi vertailla keskenään, koska ECL-menetelmä on herkempi ja lääkeainetta paremmin kestävä kuin aiempi ELISA-menetelmä. ECL-menetelmän perusteella, kun yhdistetyissä lyhyt- ja pitkäaikaisissa vaiheissa oli ainakin yksi positiivinen näyte, abataseptin aikaansaamaa vasta-aineiden kumulatiivista muodostusta ilmeni yhteensä 15,7 %:lla (215/1369) potilaista altistumisajan ollessa keskimäärin 48,8 kuukautta, ja hoidon lopettamisen jälkeen vasta-aineiden muodostusta oli 17,3 %:lla (194/1121) (> 21 päivää, enintään 168 päivää viimeisen annoksen jälkeen). Altistumisen perusteella mukautettu esiintyvyys (ilmaistu 100 henkilövuotta kohden) pysyi vakaana hoidon keston aikana.

Yhdenmukaisesti aiemman kokemuksen kanssa pitoisuudet ja vasta-ainevasteiden pysyvyys olivat yleensä pieniä eivätkä suurentuneet hoidon jatkuessa (6,8 % tutkittavista oli seropositiivisia kahdella perättäisellä käynnillä). Vasta-ainemuodostus ei myöskään korreloinut ilmeisellä tavalla kliinisen vasteen, haittatapahtumien tai farmakokinetiikan kanssa.

Tutkimuksessa SC-III immunogeenisuusarvot olivat 12 kuukautta kestävästä kaksoissokkoutetun jakson aikana samankaltaiset yhdistelmähoitoryhmässä (2,9 % [3/103]) ja abataseptimonoterapiaryhmässä (5,0 % [5/101]). Tutkimuksen SC-I tapaan immunogeenisuudella ei ollut vaikutusta turvallisuuteen tai tehokkuuteen.

Abataseptin aikaan saama immunogeenisuus ja turvallisuus hoidon keskeyttämisen ja uudelleenaloittamisen yhteydessä

Abataseptin ihonalaista antoa koskeneen tutkimusohjelman yhdessä tutkimuksessa selvitettiin ihon alle annettavan abataseptihoidon keskeyttämisen (3 kk) ja uudelleenaloittamisen vaikutusta immunogeenisuuteen. Ihon alle annettavan abataseptihoidon keskeyttämisen aiheuttama immunogeenisuuden lisääntyminen oli yhdenmukainen niiden havaintojen kanssa, joita on tehty laskimoon annettavan abataseptihoidon keskeyttämisen yhteydessä. Hoidon aloittaminen uudestaan ei aiheuttanut pistokohdan reaktioita eikä muita hoidon turvallisuuteen liittyviä haittoja niille, joilla abataseptihoito ihon alle keskeytettiin enintään kolmeksi kuukaudeksi, verrattuna niihin, joilla abataseptihoitoa ihon alle jatkettiin keskeytyksettä. Tähän ei vaikuttanut myöskään se aloitettiinko hoito uudestaan kyllästysannoksella laskimoon vai ei. Myös turvallisuus ryhmässä, jossa hoito aloitettiin uudestaan ilman kyllästysannosta laskimoon, oli yhdenmukaista muissa tutkimuksissa tehtyjen havaintojen kanssa.

Tutkimuksessa SC-III 6 kuukauden ajan hoidon keskeyttämisen jälkeen testatuilla tutkittavilla havaittiin immunogeenisuusarvojen nousua yhdistelmähoitoryhmässä (37,7 % [29/77]) ja abataseptimonoterapiaryhmässä (44,1 % [27/59]) vasta-ainevasteiden pitoisuuksien ollessa yleisesti matalat. Tutkimuksessa ei havaittu näiden vasta-ainevasteiden kliinistä vaikutusta, eikä abataseptihoidon uudelleen aloittamisen yhteydessä tullut esille turvallisuuteen liittyviä haittoja.

Aikuispotilaiden pistosreaktiot ihon alle annettavassa abataseptihoidossa

SC-I-tutkimuksessa selvitettiin abataseptin turvallisuutta muun muassa vertaamalla pistokohdan reaktioita ihon alle ja laskimoon annettavassa abataseptihoidossa. Pistokohdan reaktioita esiintyi yhteensä 2,6 %:lla (19/736) abataseptia ihon alle saaneista ja 2,5 %:lla (18/721) lumelääkettä ihon alle saaneista (todellisuudessa abatasepti annettiin laskimoon). Kaikki pistokohdan reaktiot olivat kuvausten perusteella lieviä tai keskivaikeita (hematooma, kutina tai punoitus), eikä hoitoa yleensä tarvinnut niiden vuoksi lopettaa. Kumulatiivisen vaiheen aikana, jossa kaikki abataseptillä hoidetut tutkittavat seitsemästä SC-tutkimuksesta olivat mukana, pistokohdan reaktioita esiintyi yhteensä 4,6 prosentilla (116/2 538), ja ilmaantuvuus oli 1,32 100 henkilövuotta kohden.

ORENCIA-valmisteen markkinoille tulon jälkeen on ihon alle annon jälkeen ilmoitettu systeemisiä pistosreaktioita (esim. kutina, nielun ahtausta, hengenahdistus).

Lääkeaineluokkaan liittyvät turvallisuustiedot

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

Turvallisuusprofiilin tiivistelmä psoriaasiartriittia sairastavilla

Abataseptia on tutkittu kahdessa kliinisessä lumekontrolloidussa tutkimuksessa aktiivista psoriaasiartriittia sairastavien potilaiden hoidossa (341 potilasta sai abataseptia ja 253 lumevalmistetta) (ks. kohta 5.1). Laajemman tutkimuksen, PsA-II:n, 24 viikkoa kestäneen lumekontrolloidun jakson aikana haittavaikutuksia saaneiden potilaiden osuus oli samankaltainen abataseptia ja lumevalmistetta saaneissa hoitoryhmissä (abataseptiryhmässä 15,5 % ja lumevalmisteryhmässä 11,4 %). Yksikään haittavaikutus ei ilmennyt ≥ 2 %:lla kummassakaan ryhmässä 24 viikkoa kestäneen lumekontrolloidun jakson aikana. Kokonaisturvallisuusprofiili oli tutkimusten PsA-I ja PsA-II välillä samankaltainen ja yhdenmukainen nivelreumaa sairastavien turvallisuusprofiilin kanssa (taulukko 2).

Pediatriset potilaat

Abataseptia on tutkittu kahdessa kliinisessä tutkimuksessa pJIA:a sairastavien potilaiden hoidossa (käynnissä oleva pJIA SC -tutkimus ja pJIA IV -tutkimus). pJIA SC -tutkimuksessa oli 46 potilasta 2–5-vuotiaiden kohortissa ja 173 potilasta 6–17-vuotiaiden kohortissa. pJIA IV -tutkimuksessa oli 190 potilasta 6–17-vuotiaiden kohortissa. Ensimmäisen 4 kuukauden avoimen vaiheen aikana näiden 409:n pJIA-potilaan kokonaisturvallisuusprofiili oli samankaltainen nivelreumapotilailla havaitun kokonaisturvallisuusprofiilin kanssa, lukuun ottamatta seuraavia poikkeuksia pJIA-potilailla:

- Yleiset haittavaikutukset: kuume
- Melko harvinaiset haittavaikutukset: verivirtsaisuus, korvatulehdus (välikorva- ja ulkokorvatulehdus).

Valikoitujen haittavaikutusten kuvaus

Infektiot

Infektiot olivat yleisimmin raportoidut haittatapahtumat pJIA:a sairastavilla potilailla. Infektiot olivat yhdenmukaisia sen kanssa, mitä avohoidossa olevalla lapsiväestöllä yleensä havaitaan. Ensimmäisen 4 kuukauden hoitovaiheen aikana, jolloin 409 pJIA-potilasta sai abataseptia laskimoon ja ihon alle, yleisimmät haittavaikutukset olivat nenänielun tulehdus (3,7 %:lla potilaista) ja ylähengitystieinfektio (2,9 %:lla potilaista). Kaksi vakavaa infektiota (vesirokko ja sepsis) raportoitiin abataseptihoidon ensimmäisten 4 kuukauden aikana.

Pistokohdan reaktiot

Ensimmäisen 4 kuukauden hoitovaiheen aikana, jolloin 219 pJIA-potilasta sai abataseptia ihon alle, paikallisia pistokohdan reaktioita ilmeni 4,6 %:lla (10/219) potilaista; pistokohdan kipu ja pistokohdan punoitus olivat yleisimmin ilmoitetut paikalliset pistokohdan reaktiot. Systeemisiä yliherkkyyssreaktioita ei ilmoitettu.

Immunogeenisuus pJIA-potilailla, jotka saavat abataseptia ihon alle

Vasta-aineet koko abataseptimolekyyliä kohtaan tai abataseptin CTLA-4 osuutta kohtaan määritettiin ECL-menetelmällä juveniilia idiopaattista polyartriittia (pJIA) sairastavilta potilailta, jotka olivat saaneet toistuvasti abataseptia ihon alle. Kaiken kaikkiaan 6,9 % (15/218) tutkittavista (kohortit yhdistettyinä) sai lähtötilanteeseen verrattuna positiivisen immunogeenisuusvasteen kumulatiivisen vaiheen aikana, johon kuului 4 kuukauden lyhytaikainen hoitovaihe, 20 kuukauden jatkohoitovaihe sekä abataseptihoitoa seurannut 6 kuukauden seurantavaihe. Seropositiivisuuden kokonaisosuus kumulatiivisen vaiheen aikana, johon kuului abataseptihoitoa seurannut seurantavaihe, oli 6–17-vuotiaiden kohortissa 4,7 % (8/172): 2,3 % (4/172) hoidon aikana ja 13,6 % (6/44) abataseptihoidon lopettamisen jälkeen (≥ 28 päivää viimeisen annoksen jälkeen). Seropositiivisuuden kokonaisosuus kumulatiivisen vaiheen aikana, johon kuului abataseptihoitoa seurannut seurantavaihe, oli 2–5-vuotiaiden kohortissa 15,2 % (7/46): 10,9 % (5/46) hoidon aikana ja 37,5 % (3/8) abataseptihoidon lopettamisen jälkeen (≥ 28 päivää viimeisen annoksen jälkeen).

Kaiken kaikkiaan vasta-aineet abataseptia kohtaan olivat yleisesti ottaen lyhytaikaisia ja niiden pitoisuudet olivat pieniä. Samanaikaisesti annettavan metotreksaatin puuttuminen ei vaikuttanut liittyvän korkeampaan seropositiivisuusosuuteen. 2–5-vuotiaiden kohortissa todetun suuremman esiintyvyyden merkitystä ei tunneta huomioiden erot ryhmien koossa. Vasta-aineiden esiintyminen ei ollut yhteydessä haittavaikutuksiin, tehon muutoksiin tai seerumin abataseptipitoisuuden muutoksiin kummassakaan kohortissa.

Pitkäaikainen jatkotutkimus

pJIA-tutkimusten jatkotutkimusvaiheiden aikana (20 kuukautta käynnissä olevassa pJIA SC -tutkimuksessa ja 5 vuotta pJIA IV -tutkimuksessa) 6–17-vuotiaiden pJIA-potilaiden turvallisuusprofiili oli samankaltainen kuin aikuisilla potilailla havaittu turvallisuusprofiili. Yhdellä potilaalla diagnosoitiin MS-tauti pJIA IV -tutkimuksen jatkotutkimusvaiheen aikana. pJIA SC -tutkimuksen 20 kuukauden jatkotutkimusvaiheen aikana ilmoitettiin yksi vakava infektiohaittavaikutus (paise raajassa) 2–5-vuotiaiden kohortissa.

Pitkän aikavälin turvallisuutta koskevia tietoja 2–5-vuotiaiden pJIA-potilaiden kohortissa oli vain vähän, mutta olemassa olevien tietojen perusteella ei havaittu mitään uusia turvallisuuteen liittyviä haittoja tässä nuoremmassa pediatriassa potilasryhmässä. 2–5-vuotiaiden kohortissa (87,0 %) ilmoitettiin enemmän infektioita kuin 6–17-vuotiaiden kohortissa (68,2 %) pJIA SC -tutkimuksen 24 kuukauden kumulatiivisen vaiheen aikana (4 kuukauden lyhytaikainen vaihe ja 20 kuukauden jatkotutkimusvaihe). Tämä johtui lähinnä ei-vakavista ylähengitystieinfektioista 2–5-vuotiaiden kohortissa.

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteiden epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteiden hyöty–haitta-tasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden tutkimuskeskuksesta pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista [liitteessä V](#) luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta.

4.9 Yliannostus

Selviä toksisia vaikutuksia ei ole havaittu, kun annos laskimoon 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: Immunosuppressantit, selektiiviset immunosuppressiiviset lääkeaineet, ATC-koodi: L04AA24

Abatasepti on fuusioproteiini, joka koostuu ihmisen sytotoksiseen T-lymfosyyttiin liittyvän antigeeni 4:n (CTLA-4:n) ekstrasellulaarisesta osasta, joka on sidottu ihmisen immunoglobuliini G1:n (IgG1:n) modifioituun 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 antigeeniä esittelevien solujen välittämää kahta signaalia: spesifisen antigeenin tunnistusta T-solun reseptorissa (1. signaali) ja toista, kostimulatorista, signaalia. Merkittävä kostimulatorinen reitti on antigeeniä 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-molekyyliin. 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

Laskimoon annetun abataseptin tehoa ja turvallisuutta arvioitiin satunnaistetuissa kaksoissokkoutetuissa lumevertailututkimuksissa aikuisten nivelreumapotilaiden hoidossa. Potilailla 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. SC-I-tutkimus oli satunnaistettu, vaihtovuoroisella tutkimusasetelmalla tehty kaksoissokkoututkimus, jonka tavoitteena oli osoittaa ihon alle annettavan abataseptihoidon samanarvoisuus päätemuuttujien suhteen (non-inferiority study). Tutkimukseen osallistuneet potilaat ositettiin ruumiinpainon (< 60 kg, 60–100 kg, > 100 kg) perusteella. Tutkimuksessa verrattiin ihon alle ja laskimoon annetun abataseptin turvallisuutta ja tehoa nivelreumapotilailla, jotka saivat myös metotreksaattihoitoa mutta jolle vaste ei ollut riittävä.

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-aineposiitiivisilla potilailla, joilla on erosiivinen nivelreuma (taudin kesto ≤ 2 vuotta) ja jotka satunnaistettiin saamaan abataseptia ja metotreksaattia tai metotreksaattia ja lumelääkettä. SC-I-tutkimuksen tavoitteena oli osoittaa ihon alle annettava abatasepti vähintään yhtä tehokkaaksi ja turvallisuudeltaan vastaavanlaiseksi kuin laskimoon annettava abatasepti keskivaikeaa tai vaikeaa aktiivista nivelreumaa sairastaneilla tutkittavilla, joiden vaste metotreksaatille ei ollut riittävä. Tutkimuksessa SC-II selvitettiin ihon alle (ilman kyllästysannosta laskimoon) annetun abatasepti- ja adalimumabihoidon suhteellista tehoa ja turvallisuutta keskivaikeaa tai vaikeaa aktiivista nivelreumaa sairastaneilla potilailla, jotka saivat peruslääkityksenä metotreksaattia ja joiden vaste aiempaan metotreksaattihoitoon oli riittämätön. Tutkimuksessa SC-III arvioitiin ihon alle annettavaa abataseptia yhdistelmähoitona metotreksaatin kanssa sekä abataseptimonoterapiana, ja sitä verrattiin hoitoa seuraavien 12 kuukauden ajan metotreksaattimonoterapiaan remission induktiossa ja lääkkeen lopettamisen jälkeen mahdollisessa lääkkeettömässä remissiossa aikuispotilailla, joilla oli erittäin aktiivinen, varhainen nivelreuma (DAS28-CRP-arvon keskiarvo 5,4; oireiden keston keskiarvo alle 6,7 kuukautta) ja huono ennuste nopeasti etenevälle sairaudelle (esim. sitrullinoituja proteiineja vastaan kehittyneitä vasta-aineita [ACPA+] anti-CCP2-menetelmällä mitattuna ja/tai RF+, lähtötason nivelerosio).

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. SC-I-tutkimuksessa annettiin ensin yksi kyllästysannos abataseptia laskimoon ja sen jälkeen ihon alle kerran viikossa. Tutkittavat jatkoivat senhetkisen metotreksaattiannoksensa ottamista satunnaistamispäivästä lähtien. 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, 1 441 tutkimuksessa IV ja 431 tutkimuksessa V, 509 tutkimuksessa VI, 1 371 SC-I-tutkimuksessa, 646 SC-II-tutkimuksessa ja 351 tutkimuksessa SC-III.

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), tutkimuksessa VI (metotreksaattia saamattomat potilaat) ja SC-I-tutkimuksessa (ihon alle annettava abatasepti).

Tutkimuksissa II ja III abataseptiryhmän potilailla havaittiin ACR20-vasteen paraneminen, joka oli tilastollisesti merkitsevä lumevalmisteseeseen verrattuna jo ensimmäisen annoksen jälkeen (15. päivänä), ja tämä ero säilyi merkitseväenä 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.

SC-I-tutkimuksessa abataseptihoito ihon alle (s.c.) oli samanarvoinen abataseptin laskimoinfuusioiden (i.v.) kanssa 6 hoitokuukauden kuluttua saavutetun ACR20-vasteen suhteen. Myös ACR50- ja

ACR70-vasteet olivat 6 kuukauden kohdalla samaa luokkaa abataseptia ihon alle ja laskimoon saaneilla.

Ihon alle ja laskimoon annetulla abataseptilla saavutettu kliininen vaste oli samankaltainen kaikissa kolmessa painoryhmässä. SC-I-tutkimuksessa ACR20-vaste oli 169. päivän kohdalla abataseptia ihon alle saaneilla alle 65-vuotiailla potilailla 78,3 % (472/603 s.c.) ja laskimoon saaneilla samanikäisillä potilailla 76,0 % (456/600 i.v.). Vastaavat vasteluvut olivat vähintään 65-vuotiailla potilailla 61,1 % (55/90 s.c.) ja 74,4 % (58/78 i.v.).

Taulukko 3: Kliiniset vasteet lumevertailututkimuksissa

	%:a potilaista							
	Laskimoon						Ihon alle	
	Metotreksaattia (MTX) saamaton		Ei riittävää vastetta metotreksaattilla (MTX)		Ei riittävää vastetta TNF:n estäjillä		Ei riittävää vastetta metotreksaattilla (MTX)	
	Tutkimus VI		Tutkimus II		Tutkimus III		Tutkimus SC-I	
Vaste	Abatasepti ^a +MTX n = 256	Lume +MTX n = 253	Abatasepti ^a +MTX n = 424	Lume +MTX n = 214	Abatasepti ^a +reuma- lääkkeet ^b n = 256	Lume+ reuma- lääkkeet ^b n = 133	Abatasepti ^f s.c.+MTX n = 693	Abatasepti ^f i.v.+MTX n = 678
ACR20								
15. päivä	24 %	18 %	23 %*	14 %	18 %**	5 %	25 %	25 %
3 kk kuluttua	64 % ^{††}	53 %	62 %***	37 %	46 %***	18 %	68 %	69 %
6 kk kuluttua	75 % [†]	62 %	68 %***	40 %	50 %***	20 %	76 % [§]	76 %
12 kk kuluttua	76 % [‡]	62 %	73 %***	40 %	NA ^d	NA ^d	NA	NA
ACR50								
3 kk kuluttua	40 % [‡]	23 %	32 %***	8 %	18 %**	6 %	33 %	39 %
6 kk kuluttua	53 % [‡]	38 %	40 %***	17 %	20 %***	4 %	52 %	50 %
12 kk kuluttua	57 % [‡]	42 %	48 %***	18 %	NA ^d	NA ^d	NA	NA
ACR70								
3 kk kuluttua	19 % [†]	10 %	13 %***	3 %	6 % ^{††}	1 %	13 %	16 %
6 kk kuluttua	32 % [†]	20 %	20 %***	7 %	10 %**	2 %	26 %	25 %
12 kk kuluttua	43 % [‡]	27 %	29 %***	6 %	NA ^d	NA ^d	NA	NA

	%:a potilaista							
	Laskimoon						Ihon alle	
	Metotreksaattia (MTX) saamaton		Ei riittävää vastetta metotreksaattilla (MTX)		Ei riittävää vastetta TNF:n estäjillä		Ei riittävää vastetta metotreksaattilla (MTX)	
	Tutkimus VI		Tutkimus II		Tutkimus III		Tutkimus SC-I	
Vaste	Abatasepti ^a +MTX n = 256	Lume +MTX n = 253	Abatasepti ^a +MTX n = 424	Lume +MTX n = 214	Abatasepti ^a +reuma- lääkkeet ^b n = 256	Lume+ reuma- lääkkeet ^b n = 133	Abatasepti ^f s.c.+MTX n = 693	Abatasepti ^f i.v.+MTX n = 678
Merkittävä kliininen vaste^c	27 % [‡]	12 %	14 % ^{***}	2 %	NA ^d	NA ^d	NA	NA
DAS28-CRP -remissio^e								
6 kk kuluttua	28 % [‡]	15 %	NA	NA	NA	NA	24 % ^{§§}	25 %
12 kk kuluttua	41 % [‡]	23 %	NA	NA	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.

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

§ 95 % CI: -4,2; 4,8 (ennalta määritellyn samanarvoisuusmarginaalin [-7,5 %] perusteella)

§§ ITT-tiedot ovat taulukossa

^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, sulfasalasiini, 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.

^f Tutkimuskohtaiset tiedot ovat taulukossa. ITT: n = 736 abatasepti ihon alle (s.c.) ja n = 721 abatasepti laskimoon (i.v.).

Tutkimusten I, II, III, VI ja SC-I avoimessa jatkotutkimuksessa havaittiin kestävä ja jatkuva ACR20-, ACR50- ja ACR70-vaste 7 vuotta (tutkimuksessa I), 5 vuotta (tutkimuksessa II), 5 vuotta (tutkimuksessa III), 2 vuotta (tutkimuksessa VI) ja 5 vuotta (tutkimuksessa SC-I) 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. Tutkimuksessa SC-I arvioitiin ACR-vaste 5 vuoden kuluttua, ja 85 %:lla (356/421) todettiin ACR20-vaste, 66 %:lla (277/423) ACR50-vaste ja 45 %:lla (191/425) 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.

Tutkimus V: abatasepti tai infliksimabi lumehoitoon verrattuna

Satunnaistetussa kaksoissokkotutkimuksessa arvioitiin laskimoon annetun abataseptin tai infliksimabin turvallisuutta ja tehoa lumevalmisteeseen verrattuna potilailla, joilla metotreksaatti ei ollut tehonnut riittävän hyvin (tutkimus V). Päättösäilyminen 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 infektiosta johtuneiden haittatapahtumien ilmaantuvuus oli abataseptiryhmässä 48,1 % (75), infliksimabiryhmässä 52,1 % (86) ja lumeryhmässä 51,8 % (57) ja infektiosta johtuneiden vakavien haittatapahtumien ilmaantuvuus vastaavasti 1,3 % (2), 4,2 % (7) ja 2,7 % (3). Kahdentoista kuukauden kuluttua infektiosta johtuneiden haittatapahtumien ilmaantuvuus oli abataseptiryhmässä 59,6 % (93) ja infliksimabiryhmässä 68,5 % (113) ja infektiosta 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.

Tutkimus SC-II: abatasepti verrattuna adalimumabiin

Satunnaistetussa sokkoutetussa (tutkija) vertailukelpoisuustutkimuksessa (non-inferioriteetti) verrattiin kerran viikossa ihon alle (s.c.) annetun abataseptin (ilman abataseptin kyllästysannosta laskimoon (i.v.) ja joka toinen viikko ihon alle annetun adalimumabin turvallisuutta ja tehoa potilailla, jotka saivat peruslääkityksenä metotreksaattia ja joiden vaste metotreksaattiin oli riittämätön (tutkimus SC-II). Vertailukelpoisuus (ennalta määritelty marginaali 12 %) osoitettiin päävastemuuttujan eli ACR20-vasteen suhteen 12 hoitokuukauden jälkeen 64,8 %:lla (206/318) abataseptia ihon alle saaneessa ryhmässä ja 63,4 %:lla (208/328) adalimumabia ihon alle saaneessa ryhmässä. Hoitovasteen ero oli 1,8 % (95 %:n luottamusväli $-5,6 - 9,2$), ja vaste säilyi vastaavanlaisena koko 24 kuukauden ajanjakson ajan. 24 hoitokuukauden kohdalla ACR20-vaste todettiin 59,7 %:lla (190/318) abataseptia ihon alle saaneessa ryhmässä ja 60,1 %:lla (197/328) adalimumabia ihon alle saaneessa ryhmässä. 12 ja 24 kuukauden kohdalla ACR50- ja ACR70-vasteet olivat abatasepti- ja adalimumabihoidoissa yhdenmukaiset ja samankaltaiset. DAS28-arvon (CRP) korjattu keskimääräinen muutos (keskivirhe, SE) lähtötilanteesta oli 24 kuukauden kohdalla $-2,35$ (SE 0,08; 95 %:n luottamusväli $-2,51 - -2,19$) abataseptia ihon alle saaneessa ryhmässä ja $-2,33$ (SE 0,08; 95 %:n luottamusväli $-2,50 - -2,17$) adalimumabia ihon alle saaneessa ryhmässä ajan myötä ilmenneiden muutosten ollessa samankaltaisia. DAS28-arvon < 2,6 saavutti 24 kuukauden kohdalla 50,6 % (127/251) (95 %:n luottamusväli 44,4–56,8) abataseptiryhmästä ja 53,3 % (130/244) (95 %:n luottamusväli 47,0–59,5) adalimumabiryhmästä. Myös HAQ-DI-indeksillä mitattuna paraneminen lähtötilanteesta oli 24 kuukauden kohdalla ja ajan myötä samaa luokkaa ihon alle annetun abataseptin ja adalimumabin välillä.

Turvallisuutta ja rakenteellisia vaurioita arvioitiin yhden ja kahden vuoden kuluttua tutkimuksen aloittamisesta. Kokonaisturvallisuusprofiili oli haittavaikutusten suhteen näiden kahden ryhmän välillä

samankaltainen 24 kuukauden ajanjaksolla. 24 kuukauden jälkeen haittavaikutuksia ilmoitettiin 41,5 %:lla (132/318) abataseptia ja 50 %:lla (164/328) adalimumabia saaneista. Vakavia haittavaikutuksia ilmoitettiin 3,5 %:lla (11/318) abataseptia ja 6,1 %:lla (20/328) adalimumabia saaneista. 24 kuukauden kohdalla 20,8 % (66/318) abataseptia ja 25,3 % (83/328) adalimumabia saaneista oli lopettanut hoidon.

Tutkimuksessa SC-II vakavia infektiota ilmoitettiin 3,8 %:lla (12/318) abataseptia ihon alle viikoittain saaneista (yhdenkään hoitoa ei tarvinnut lopettaa) ja 5,8 %:lla (19/328) adalimumabia ihon alle joka toinen viikko saaneista (9:n hoito lopetettiin 24 kuukauden ajanjakson aikana).

Paikallisia pistokohdan reaktioita ilmeni 12 kuukauden kohdalla 3,8 %:lla (12/318) abataseptia ihon alle saaneista ja 9,1 %:lla (30/328) adalimumabia ihon alle saaneista ($p = 0,006$) ja 24 kuukauden kohdalla 4,1 %:lla (13/318) abataseptia ihon alle saaneista ja 10,4 %:lla (34/328) adalimumabia ihon alle saaneista. Tämän kahden vuoden tutkimusjakson aikana 3,8 % (12/318) abataseptia ihon alle saaneista ja 1,5 % (5/328) adalimumabia ihon alle saaneista ilmoitti saaneensa lieviä tai keskivaikeita autoimmuunihäiriöitä (esim. psoriaasi, Raynaud'n oireyhtymä, *erythema nodosum*).

Tutkimus SC-III: Remission induktio nivelreumapotilailla, jotka eivät aiemmin ole saaneet metotreksaattia

Satunnaistetussa kaksoissokkotutkimuksessa arvioitiin ihon alle annettavaa abataseptia yhdistelmähoitona metotreksaatin kanssa (abatasepti + MTX), ihon alle annettavaa abataseptimonoterapiaa ja metotreksaattimonoterapiaa (MTX-ryhmä) hoitoa seuraavien 12 kuukauden ajan remission induktiossa ja lääkkeen lopettamisen jälkeen lääkkeettömässä remissiossa aikuispotilailla, joita ei ollut aiemmin hoidettu metotreksaattilla ja joilla oli erittäin aktiivinen, varhainen nivelreuma ja huono ennuste. Lääkehoidon lopettaminen pysäytti remission (sairauden aktiivisuus palautui) suurimmalla osalla kaikkien kolmen hoitohaaran potilaista (abatasepti–metotreksaatti sekä abatasepti tai metotreksaatti yksittäin annettuna) (taulukko 4).

Taulukko 4: Tutkimuksen SC-III remissioarvot lääkehoidon lopussa ja vieroitusjaksoilla

Potilaiden lukumäärä	Abatasepti s.c.+ MTX n = 119	MTX n = 116	Abatasepti s.c. n = 116
Osuus satunnaistetuista potilaista, joilla remission induktio 12 kuukautta hoidon jälkeen			
DAS28-remissio ^a	60,9 %	45,2 %	42,5 %
Riskisuhde (95 % :n luottamusväli vs. MTX	2,01 (1,18, 3,43)	N/A	0,92 (0,55, 1,57)
P-arvo	0,010	N/A	N/A
SDAI kliininen remissio ^b	42,0 %	25,0 %	29,3 %
Arvioitu ero (95 % :n luottamusväli) vs. MTX	17,02 (4,30, 29,73)	N/A	4,31 (-7,98, 16,61)
Boolean kriteerien mukainen kliininen remissio	37,0 %	22,4 %	26,7 %
Arvioitu ero (95 %:n luottamusväli) vs. MTX	14,56 (2,19, 26,94)	N/A	4,31 (-7,62, 16,24)
Osuus satunnaistetuista potilaista, joilla remissio 12 kuukauden ja 18 kuukauden kohdalla (6 kuukautta lääkehoidon lopettamisesta)			
DAS28-remissio ^a	14,8 %	7,8 %	12,4 %
Riskisuhde (95 % :n luottamusväli) vs. MTX	2,51 (1,02, 6,18)	N/A	2,04 (0,81, 5,14)
P-arvo	0,045	N/A	N/A

^a DAS28-asteikolla määritelty remissio (DAS28-CRP < 2,6)

^b SDAI-kriteerit (SDAI ≤ 3,3)

Tutkimuksessa SC-III kolmen tutkimusryhmän (abatasepti + MTX, abataseptimonoterapia, MTX-ryhmä) turvallisuusprofiilit olivat samankaltaiset. 12 kuukauden hoitojaksolla

yhdistelmähoitoryhmässä haittavaikutuksia raportoitiin 44,5 prosentilla potilaista (53/119), abataseptimonoterapiaryhmässä 41,4 prosentilla (48/116) ja metotreksaattimonoterapiaryhmässä 44,0 prosentilla (51/116) potilaista. Vakavia haittavaikutuksia raportoitiin yhdistelmähoitoryhmässä 2,5 prosentilla (3/119) potilaista, abataseptimonoterapiaryhmässä 2,6 prosentilla (3/116) ja metotreksaattimonoterapiaryhmässä 0,9 prosentilla (1/116) potilaista. Vakavia infektioita raportoitiin yhdistelmähoitoryhmässä 0,8 prosentilla (1/119) potilaista, abataseptimonoterapiaryhmässä 3,4 prosentilla (4/116) ja metotreksaattimonoterapiaryhmässä 0 prosentilla (0/116) potilaista.

Radiologinen vaste

Tutkimuksissa II, VI ja SC-II rakenteelliset nivelvauriot arvioitiin radiologisesti yli kahden vuoden ajalta. Tulokset mitattiin tutkimuksissa II ja VI 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-/metotreksaattihoitoon verrattuna 12 kuukauden kuluessa taulukossa 5 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 abataseptin tai lumelääkkeen lisäksi metotreksaattia, 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 5: 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

^a Perustuu 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 ($TSS \leq 0$). 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.

SC-II-tutkimuksessa rakenteelliset nivelvauriot arvioitiin radiologisesti ja ilmaistiin muutoksina lähtötilanteesta van der Heijden modifioitun Sharp-luokittelun kokonaispisteissä (van der Heijde Total Sharp Score, mTSS) ja sen komponenteissa. Molemmassa hoitoryhmissä havaittiin samaa luokkaa oleva vaurioiden etenemisen väheneminen 24 kuukauteen asti (mTSS, keskiarvo $\pm$ keskihajonta [SD] = $0,89 \pm 4,13$ abataseptiryhmässä [n = 257] ja $1,13 \pm 8,66$ adalimumabiryhmässä [n = 260]; eroosioaste $0,41 \pm 2,57$ abataseptiryhmässä ja $0,41 \pm 5,04$ adalimumabiryhmässä; JSN-pistemäärä $0,48 \pm 2,18$ abataseptiryhmässä ja $0,72 \pm 3,81$ adalimumabiryhmässä).

Tutkimuksessa SC-III rakenteellisia nivelvaurioita arvioitiin MR-kuvista. Abatasepti-metotreksaattiryhmässä rakenteelliset vauriot eivät olleet edenneet yhtä pitkälle kuin metotreksaattimonoterapiaryhmässä, kuten yhdistelmähoidon ja MTX-hoidon keskiarvojen erot osoittavat (taulukko 6).

Taulukko 6: Tutkimuksen SC-III rakenteellinen ja tulehduksellinen arvio MR-kuvista

Hoitoerojen keskiarvot abatasepti s.c. + MTX vs. MTX 12 kuukauden kohdalla (95 %:n luottamusväli)*

Eroosioarvo MR-kuvissa	-1,22 (-2,20, -0,25)
Osteiitti/luuödeema MR-kuvissa	-1,43 (-2,68, -0,18)
Synoviittiarvo MR-kuvissa	-1,60 (-2,42, -0,78)

* Abatasepti s.c. + MTX ryhmässä n = 119; MTX-ryhmässä n = 116

Fyysiseen toimintakykyyn perustuva vaste

Fyysisen toimintakyvyn paranemista mitattiin HAQ-DI-indeksillä (Health Assessment Questionnaire Disability Index) tutkimuksissa II, III, IV, V ja VI ja modifioitulla HAQ-DI-indeksillä tutkimuksessa I. SC-I-tutkimuksessa fyysinen toimintakyvyn paraneminen lähtötasosta HAQ-DI-indeksillä arvioituna oli 6 kuukauden kohdalla ja ajan mittaan samaa luokkaa annossa ihon alle ja laskimoon. Taulukossa 7 esitetään tutkimusten II,III ja VI tulokset.

Taulukko 7: Fyysisen toimintakyvyn paraneminen lumevertailututkimuksissa

	Metotreksaattia (MTX) saamaton		Ei riittävää vastetta metotreksaattilla (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

	Metotreksaattia (MTX) saamaton		Ei riittävää vastetta metotreksaattilla (MTX)		Ei riittävää vastetta TNF:n estäjillä	
	Tutkimus VI		Tutkimus II		Tutkimus III	
HAQ ^c Disability Index	Abata-septi ^a + MTX	Lume + MTX	Abatasepti ^a + MTX	Lume + MTX	Abatasepti ^a + DMARD ^b	Lume + DMARD ^b
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 $\geq 0,3$ 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.

Tutkimuksessa SC-III yhdistelmähoitoryhmän potilailla HAQ-vaste kliinisesti merkittävän fyysisen kunnon kohenemisen mittarina (HAQ-DI-indeksin pienentyminen lähtötasosta > 0,3) oli 12 kuukauden kohdalla suurempi kuin MTX-ryhmän potilailla (65,5 % vs. 44 %; hoitoero vs. MTX-ryhmä 21,6 % [95 %:n luottamusväli: 8,3, 34,9]).

Terveystilaan perustuvat tulokset ja elämänlaatu

Terveystilaan 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

Avoin tutkimus, jossa annettiin abataseptia laskimoon 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

sekä nykyisten että aikaisemmin TNF:n estäjiä käyttäneiden välillä, kuten oli myös vakavien infektioiden yleisyys.

Kliininen teho ja turvallisuus aikuisten psoriaasiartriitissa

Abataseptin tehoa ja turvallisuutta arvioitiin kahdessa satunnaistetussa kaksoissokkoutetussa lumekontrolloidussa tutkimuksessa (tutkimukset PsA-I ja PsA-II) 18-vuotiailla ja sitä vanhemmilla aikuispotilailla. Potilailla oli aktiivinen psoriaasiartriitti (≥ 3 turvonnutta niveltä ja ≥ 3 aristavaa niveltä), vaikka heitä oli aiemmin hoidettu muulla tautiprosessia hidastavalla reumalääkkeellä (DMARD), sekä iholla yksi halkaisijaltaan vähintään 2 cm:n kokoinen psoriaasiläiskä, joka oli edellytys tutkimukseen osallistumiselle.

PsA-I-tutkimuksessa 170 potilasta sai lumelääkettä tai abataseptia laskimoon päivinä 1, 15, 29, ja sen jälkeen 28 päivän välein kaksoissokkoutetusti 24 viikon ajan, minkä jälkeen he saivat avoimessa vaiheessa abataseptia 10 mg/kg laskimoon 28 päivän välein. Potilaat oli satunnaistettu saamaan lumelääkettä tai abataseptia 3 mg/kg, 10 mg/kg tai kaksi 30 mg/kg -annosta ja sen jälkeen 10 mg/kg, 24 viikon ajan keskeytyksettä. Tämän jälkeen kaikki saivat avoimessa vaiheessa abataseptia 10 mg/kg laskimoon kuukausittain. Tutkimuksen aikana potilailla oli lupa saada samanaikaisesti muuttumattomia annoksia metotreksaattia, pieniannoksisia kortikosteroideja (vastaten ≤ 10 mg:aa prednisonia) ja/tai tulehduskipulääkkeitä.

PsA-II-tutkimuksessa puolet (1:1) 424 potilaasta satunnaistettiin kaksoissokkoutetusti saamaan viikoittain ihon alle lumelääkettä tai abataseptia 125 mg ilman latausannosta 24 viikon ajan, minkä jälkeen he saivat avoimessa vaiheessa abataseptia 125 mg ihon alle viikoittain. Tutkimuksen aikana potilailla oli lupa saada samanaikaisesti muuttumattomia annoksia metotreksaattia, sulfasalatsiinia, leflunomidia, hydroksiklorokiinia, pieniannoksisia kortikosteroideja (vastaten ≤ 10 mg:aa prednisonia) ja/tai tulehduskipulääkkeitä. Potilaat, joiden turvonneiden ja aristavien nivelten määrässä ei viikkoon 16 mennessä ollut tapahtunut parenmista vähintään 20 %:lla lähtötilanteeseen verrattuna, siirtyivät avoimeen vaiheeseen saamaan abataseptia 125 mg ihon alle viikoittain.

Sekä PsA-I- että PsA-II-tutkimuksen ensisijainen päätetapahtuma oli niiden potilaiden osuus, jotka saavuttivat ACR 20 -vasteen viikon 24 kohdalla (päivä 169).

Kliininen vaste

Merkit ja oireet

Taulukossa 8 alla on esitetty niiden potilaiden prosenttiosuudet, jotka saavuttivat ACR 20-, 50- tai 70 -vasteet suositellulla abataseptiannoksella tutkimuksissa PsA-I (10 mg/kg laskimoon) ja PsA-II (125 mg ihon alle).

Taulukko 8: ACR-vasteen saaneiden osuudet viikolla 24 tutkimuksissa PsA-I ja PsA-II

	PsA-I ^a			PsA-II ^{b,c}		
	Abatasepti 10 mg/kg i.v. N = 40	Lumelääke N = 42	Arvioitu ero (95 %:n luottamusväli)	Abatasepti 125 mg s.c. N = 213	Lumelääke N = 211	Arvioitu ero (95 %:n luottamusväli)
ACR 20	47,5 %*	19,0 %	28,7 (9,4, 48,0)	39,4 %*	22,3 %	17,2 (8,7, 25,6)
ACR 50	25,0 %	2,4 %	22,7 (8,6, 36,9)	19,2 %	12,3 %	6,9 (0,1, 13,7)
ACR 70	12,5 %	0 %	12,5 (2,3, 22,7)	10,3 %	6,6 %	3,7 (-1,5, 8,9)

* $p < 0,05$ lumevalmisteeseen verrattuna, p-arvoja ei arvioitu ACR 50:n ja ACR 70:n osalta.

^a 37 %:a potilaista oli aiemmin hoidettu TNF:n estäjällä.

^b 61 %:a potilaista oli aiemmin hoidettu TNF:n estäjällä.

^c Potilaat, joiden turvonneiden ja aristavien nivelten määrässä ei viikkoon 16 mennessä ollut tapahtunut parenmista vähintään 20 %:lla lähtötilanteeseen verrattuna, siirtyivät avoimeen vaiheeseen, ja heidän ei katsottu saavan hoidosta vastetta.

Merkitsevästi suurempi osuus koko tutkimuspopulaation potilaista saavutti ACR 20 -vasteen viikon 24 kohdalla PsA-I-tutkimuksen abataseptiryhmässä laskimoon annetulla annoksella 10 mg/kg ja PsA-II-tutkimuksen abataseptiryhmässä ihon alle annetulla annoksella 125 mg lumelääkkeeseen verrattuna. Molemmissa tutkimuksissa havaittiin parempia ACR 20 -vasteita abataseptiryhmissä verrattuna lumelääkeryhmiin riippumatta potilaiden mahdollisesta aiemmin saadusta TNF-estäjähoidosta. Pienemmässä tutkimuksessa, PsA-I:ssä, ACR 20 -vasteet potilailla, joita ei ollut aiemmin hoidettu TNF-estäjällä, olivat abataseptia 10 mg/kg laskimoon saaneilla 55,6 % ja lumelääkettä saaneilla 20,0 %. Potilailla, joita oli aiemmin hoidettu TNF-estäjällä, vasteet olivat abataseptia 10 mg/kg laskimoon saaneilla 30,8 % ja lumelääkettä saaneilla 16,7 %. PsA-II-tutkimuksessa ACR 20 -vasteet potilailla, joita ei ollut aiemmin hoidettu TNF-estäjällä, olivat abataseptia 125 mg ihon alle saaneilla 44,0 % ja lumelääkettä saaneilla 22,2 % (21,9 [8,3, 35,6], arvioitu ero [95 %:n luottamusväli]). Potilailla, joita oli aiemmin hoidettu TNF-estäjällä, vasteet olivat abataseptia 125 mg ihon alle saaneilla 36,4 % ja lumelääkettä saaneilla 22,3 % (14,0 [3,3, 24,8], arvioitu ero [95 %:n luottamusväli]).

Tutkimuksessa PsA-II havaittiin parempia ACR 20 -vasteita abataseptia 125 mg ihon alle saaneilla kuin lumelääkettä saaneilla riippumatta siitä, saivatko potilaat samanaikaisesti muuta ei-biologista tautiprosessia hidastavaa reumalääkettä (DMARD). ACR 20 -vasteet potilailla, jotka eivät saaneet muuta ei-biologista tautiprosessia hidastavaa reumalääkettä (DMARD), olivat abataseptia 125 mg ihon alle saaneilla 27,3 % ja lumelääkettä saaneilla 12,1 % (15,15 [1,83, 28,47], arvioitu ero [95 %:n luottamusväli]). Potilailla, jotka saivat muuta ei-biologista tautiprosessia hidastavaa reumalääkettä (DMARD), vasteet olivat abataseptia 125 mg ihon alle saaneilla 44,9 % ja lumelääkettä saaneilla 26,9 % (18,00 [7,20, 28,81], arvioitu ero [95 %:n luottamusväli]). Kliiniset vasteet pysyivät ennallaan tai paranivat enintään yhteen vuoteen mennessä PsA-I- ja PsA-II-tutkimuksessa.

Radiologinen vaste

PsA-II-tutkimuksessa niiden potilaiden osuus, joiden tauti ei ollut edennyt radiologisesti arvioituna (≤ 0 muutos lähtötilanteeseen verrattuna) röntgentutkimuksissa PsA-modifioidulla SHS-asteikolla, oli viikon 24 kohdalla suurempi abataseptia 125 mg ihon alle saaneilla (42,7 %) kuin lumelääkettä saaneilla (32,7 %) (10,0 [1,0, 19,1] arvioitu ero [95 %:n luottamusväli]).

Fyysiseen toimintakykyyn perustuva vaste

PsA-I-tutkimuksessa niiden potilaiden osuus, joiden HAQ-DI-pistemäärä oli laskenut $\geq 0,30$ lähtötilanteesta, oli abataseptia laskimoon saaneilla 45,0 % ja lumelääkettä saaneilla 19,0 % (26,1 [6,8, 45,5], arvioitu ero [95 %:n luottamusväli]) viikon 24 kohdalla. PsA-II-tutkimuksessa niiden potilaiden osuus, joiden HAQ-DI-pistemäärä oli laskenut ainakin $\geq 0,35$ lähtötilanteesta, oli abataseptia saaneilla 31,0 % ja lumelääkettä saaneilla 23,7 % (7,2 [-1,1, 15,6], arvioitu ero [95 %:n luottamusväli]). HAQ-DI-tulos pysyi ennallaan tai parani sekä PsA-I- että PsA-II-tutkimuksissa enintään yhteen vuoteen asti, kun abataseptihoitoa jatkettiin.

PASI-pisteissä ei havaittu merkittäviä muutoksia abataseptilla hoidetuilla potilailla 24 viikon kaksoissokkoutetun jakson aikana. Kahteen PsA-tutkimukseen otetuilla potilailla oli lievä tai keskivaikea psoriaasi, ja heidän PASI-pisteensä olivat keskimäärin 8,6 PsA-I-tutkimuksessa ja 4,5 PsA-II-tutkimuksessa. PsA-I-tutkimuksessa niiden potilaiden osuus, jotka saavuttivat PASI 50 -vasteen, oli abataseptia saaneilla 28,6 % ja lumelääkettä saaneilla 14,3 % (14,3 [-15,3, 43,9], arvioitu ero [95 %:n luottamusväli]). Niiden potilaiden osuus, jotka saavuttivat PASI 75 -vasteen, oli abataseptia saaneilla 14,3 % ja lumelääkettä saaneilla 4,8 % (9,5 [-13,0, 32,0], arvioitu ero [95 %:n luottamusväli]). PsA-II-tutkimuksessa niiden potilaiden osuus, jotka saavuttivat PASI 50 -vasteen, oli abataseptia saaneilla 26,7 % ja lumelääkettä saaneilla 19,6 % (7,3 [-2,2, 16,7], arvioitu ero [95 %:n luottamusväli]). Niiden potilaiden osuus, jotka saavuttivat PASI 75 -vasteen, oli abataseptia saaneilla 16,4 % ja lumelääkettä saaneilla 10,1 % (6,4 [-1,3, 14,1], arvioitu ero [95 %:n luottamusväli]).

Juveniilia idiopaattista polyartriittia sairastavat lapsipotilaat

Ihon alle

Ihonalaisesti annostellun abataseptin teho 2–17-vuotiailla lapsilla perustuu farmakokineettiseen altistukseen ja arviointiin pJIA-potilaille laskimoon annetun abataseptin sekä aikuisten nivelreumapotilaiden ihon alle annetun abataseptin varmistetusta tehosta. Käynnissä olevasta tutkimuksesta saadut tiedot tukevat tietoja tehosta. Tässä tutkimuksessa hoidettiin kohtalaista tai vaikeaa aktiivista juveniilia idiopaattista polyartriittia (pJIA) sairastavia 2–17-vuotiaita lapsia ja nuoria (46 potilasta 2–5-vuotiaiden kohortissa ja 173 potilasta 6–17-vuotiaiden kohortissa), jotka joko eivät saaneet riittävää tehoa tautiprosessia hidastavista reumalääkkeistä (DMARD) tai eivät sietäneet vähintään yhtä DMARD:ia, mukaan lukien biologiset valmisteet. Ihon alle annetun abataseptin turvallisuutta ja tehoa arvioitiin yhden hoitohaaran avoimessa tutkimuksessa, jonka ensisijainen päätetapahtuma oli vakaan tilan minimipitoisuus (C_{min}) 4 kuukauden kohdalla (lyhytaikainen vaihe) 6–17-vuotiaiden kohortissa. Potilaat jatkoivat abataseptihoitoa käynnissä olevassa avoimessa jatkotutkimusvaiheessa, jossa arvioitiin pitkän aikavälin turvallisuutta ja tehoa vielä 20 kuukauden ajan.

Lähtötilanteessa 219:stä tutkimukseen osallistuneesta ja tutkimuksessa hoidetusta potilaasta 79 % sai metotreksaattia (annoksen keskiarvo tutkimuksen alkaessa, 12,3 mg/m²/viikko) ja 21 % potilaista sai abataseptia monoterapiana. Tutkimukseen osallistuneista 219 potilaasta 56:tta (25,6 %) potilasta oli aikaisemmin hoidettu biologisella DMARD-hoidolla (mukaan lukien TNF:n estäjät ja tosilitsumabi).

Tutkimukseen osallistuneiden potilaiden iän keskiarvo oli 10,6 vuotta ja taudin keskimääräinen kesto aika oli 2,4 vuotta. Potilailla oli aktiivinen sairaus, aktiivisten nivelten määrän keskiarvo oli 11,8, rajoitetusti liikkuvien nivelten määrän keskiarvo oli 10,3 ja kohonneen C-reaktiivisen proteiinin (CRP) keskiarvotaso oli 1,24 mg/dl lähtötilanteessa.

Hoidetuista 219:stä potilaasta 205 suoritti loppuun tutkimuksen lyhytaikaisen vaiheen ja 200 otettiin mukaan käynnissä olevaan pitkäaikaiseen jatkotutkimusvaiheeseen. 2–5-vuotiaiden kohortissa 39 (84,8 %) potilaan osalta 2 vuoden vaihe on päättynyt. 6–17-vuotiaiden kohortissa 132 (76,3 %) potilasta on päättänyt 2 vuotta kestäneen tutkimusvaiheen.

Taulukossa 9 on tiivistelmä vasteista lyhytaikaisen altistuksen lopussa.

Taulukko 9: ACRP-vasteen saaneiden ja inaktiivisen sairauden osuudet (%) juveniilia idiopaattista polyartriittia sairastaneilla potilailla lyhytaikaisen vaiheen lopussa (4 kuukautta)

	2–17-vuotiaat
	n = 219
ACRP30	84,5 %
ACRP50	75,3 %
ACRP70	57,1 %
ACRP90	34,7 %
ACRP100	20,1 %
Inaktiivinen sairaus*	34,2 %

* Ei aktiivisia niveliä, lääkärin kokonaisarvio sairauden vaikea-asteisuudesta ≤ 10 mm ja CRP $\leq 0,6$ mg/dl.

ACRP-vasteet ja inaktiivisen sairauden tulokset pysyivät ennallaan 2 vuoden ajan.

Laskimoon

Tutkimukseen osallistui kohtalaista tai vaikeaa aktiivista juveniilia idiopaattista polyartriittia (pJIA) sairastavia 6–17-vuotiaita lapsia ja nuoria, jotka joko eivät saaneet riittävää tehoa tautiprosessia hidastavista reumalääkkeistä (DMARD) tai eivät sietäneet vähintään yhtä DMARD:ia, mukaan lukien biologiset valmisteet. Laskimoon annetun abataseptin turvallisuutta ja tehoa arvioitiin kolmiosaaisessa 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 abataseptia tai lumelääkettä 6 kuukauden ajan tai kunnes pJIA-sairauden pahenemisvaihe ilmeni tutkimuksessa kuvatus 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 pitkän aikavälin 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 abataseptia 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 abataseptia tai lumelääkettä 6 kuukauden ajan tai kunnes heillä oli JIA:n pahenemisvaihe.

Pahenemisvaihe määriteltiin seuraavasti:

- ≥ 30 % huonontuminen vähintään kolmessa pJIA:n kuudesta keskeisestä kriteeristä
- ≥ 30 % parantuminen enintään yhdessä pJIA:n kuudesta keskeisestä kriteeristä
- ≥ 2 cm:n (mahdollisesti jopa 10 cm:n) huonontuminen, kun pahenemisvaiheen määrittämiseen käytettiin lääkärin tai lapsen 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). pJIA: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 pJIA: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 jakson B aikana saaneista potilaista sai pahenemisvaiheen oireita (33/62; 53 %), kuin ne potilaat, jotka saivat abataseptia jakson 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 jaksoon B satunnaistetut potilaat osallistuivat jaksoon C (58/60 jakson B aikana abataseptihoitoa saaneista; 59/62 jakson B aikana lumelääkettä saaneista) ja samoin 36 potilasta niistä 47 potilaasta, jotka eivät saaneet vastetta jakson A aikana (potilaiden kokonaismäärä $n = 153$).

Taulukossa 10 on esitetty vasteet jakson A lopussa, jakson B lopussa ja jaksossa C 5 vuoden altistumisen jälkeen:

Taulukko 10: 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 ^b (päivä 1 765)			
	Abatasepti	Abatasepti	Lume lääke	Abataseptiryhmä jaksossa B	Lumelääkeryhmä jaksossa B	Ei vastetta jaksossa A
	n = 190	n = 58	n = 59	n = 33	n = 30	n = 13
ACR30	65	85	68	97	87	69
ACR50	50	79	53	94	80	69
ACR70	28	55	31	79	63	54
ACR90	13	41	15	67	40	39
Inaktiivinen sairaus	Ei arvioitu	31	10	52	33	31

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

^b Havaintojen mukaan

Jaksoon C osallistuneista potilaista päivä 1 765 sisälsi 33 jakson B abataseptia saaneista 58:sta potilaasta, 30 jakson B lumelääkettä saaneista 59:stä potilaasta ja 13 jakson A ei vastetta saaneista 36:sta potilaasta. Abataseptihoidon keston mediaani jakson C aikana oli 1 815 päivää (vaihteluväli 57–2 415 päivää; lähes 61 kuukautta). Satakaksi (67 %) tutkittavaa oli saanut vähintään 1 080 päivää (~36 kuukautta) abataseptihoitoa jaksossa C. Kaikki potilaat olivat saaneet abataseptihoitoa vähintään 4 kuukautta aloitusvaiheen avoimessa jaksossa A.

5.2 Farmakokinetiikka

Aikuisten nivelreuma

Ihon alle annettavan abataseptin biologisen hyötyosuuden geometrinen keskiarvo (90 %:n luottamusväli) on 78,6 % (64,7 %; 95,6 %) verrattuna laskimoon annettavaan abataseptiin. Havaintojen mukaan 85 hoitopäivän jälkeen vakaan tilan keskimääräinen (vaihteluväli) C_{min} -pitoisuus oli 32,5 mikrog/ml (6,6–113,8 mikrog/ml) ja C_{max} -pitoisuus 48,1 mikrog/ml (9,8–132,4 mikrog/ml). Keskimääräinen systeeminen puhdistuma (0,28 ml/h/kg), jakautumistilavuus (0,11 l/kg) ja terminaalinen puoliintumisaika (14,3 vrk) olivat toisiinsa verrattavissa ihon alle ja laskimoon annossa.

Yksinään käytetyn abataseptin vaikutusta immunogeenisuuteen on selvitetty yhdessä tutkimuksessa, jossa abatasepti annettiin ihon alle ilman kyllästysannosta laskimoon. Kun kyllästysannosta laskimoon ei annettu, kahden viikon hoidon jälkeen saavutettu keskimääräinen jäännöspitoisuus oli 12,6 mikrog/ml. Ajan mittaan ilmenevä tehovaste vaikutti yhdenmukaiselta verrattuna tutkimuksiin, joissa annettiin kyllästysannos laskimoon. Laskimoon annetun kyllästysannoksen vaikutusta tehon alkamiseen ei ole kuitenkaan erikseen tutkittu.

Populaatiofarmakokineettisissä analyyseissä, jotka koskivat nivelreumapotilaille ihonalaisesti annosteltavaa abataseptihoitoa, havaittiin, että abataseptin puhdistuma suureni painavammilla potilailla. Tämä havainto oli yhdenmukainen laskimoon annettavaa abataseptia koskevien tutkimustulosten kanssa. Ikä ja sukupuoli (painon suhteen korjattuna) eivät vaikuttaneet näennäispuhdistumaan. Metotrekseen, tulehduskipulääkkeiden, kortikosteroidien ja TNF:n estäjien samanaikaisen annon ei havaittu vaikuttavan abataseptin näennäispuhdistumaan.

Aikuisten psoriaasiartriitti

PsA-I-tutkimuksessa potilaat satunnaistettiin saamaan laskimoon joko lumelääkettä tai abataseptia 3 mg/kg (3/3 mg/kg), 10 mg/kg (10/10 mg/kg) tai kaksi 30 mg/kg -annosta ja sen jälkeen 10 mg/kg (30/10 mg/kg), päivinä 1, 15, 29, ja sen jälkeen 28 päivän välein. Tässä tutkimuksessa abataseptin

vakaan tilan pitoisuudet olivat annosriippuvaisia. C_{min} -arvojen geometrinen keskiarvo (CV %) oli päivän 169 kohdalla 7,8 mikrog/ml (56,3 %) hoitoannoksella 3/3 mg/kg, 24,3 mikrog/ml (40,8 %) annoksella 10/10 mg/kg ja 26,6 mikrog/ml (39,0 %) annoksella 30/10 mg/kg.

PsA-II-tutkimuksessa, kun abataseptia oli annosteltu 125 mg ihon alle viikoittain, abataseptin vakaa tila saavutettiin päivänä 57 ja C_{min} -arvojen geometrinen keskiarvo (CV %) vaihteli päivän 57 arvosta 22,3 (54,2 %) mikrog/ml päivän 169 arvoon 25,6 (47,7 %) mikrog/ml.

Abataseptin populaatiofarmakokineettisissä analyyseissä psoriaasiartriittipotilailla havaittiin viitteitä abataseptin puhdistuman (l/h) suurenemisesta painavammilla potilailla. Tämä tulos on yhdenmukainen nivelreumapotilailla aiemmin havaittujen tulosten kanssa.

Pediatriset pJIA-potilaat

Ihonalaisesti injektoitavan abataseptin farmakokinetiikkaa on tutkittu 2–17-vuotiailla potilailla.

Abataseptin vakaa tila saavutettiin päivänä 85, kun abataseptia oli annosteltu ihonalaisesti viikoittain potilaan kehonpainon mukaisella annostuksella. Kehonpainon mukaisella annostuksella ja ihonalaisesti annosteltuna saavutettiin samankaltaiset minimipitoisuudet eri paino- ja ikäryhmissä. Abataseptin keskimääräinen (vaihteluväli) minimipitoisuus päivänä 113 oli 46,2 mikrog/ml (13,4–96,2 mikrog/ml) 10 – < 25 kg painavilla pediatrisilla pJIA-potilailla, 48,0 mikrog/ml (22,4–122,1 mikrog/ml) 25 – < 50 kg painavilla potilailla ja 38,5 mikrog/ml (9,3–73,2 mikrog/ml) $\geq$ 50 kg painavilla potilailla.

Abataseptin farmakokinetiikka on samankaltainen aikuisilla nivelreumapotilailla ja pediatrisilla pJIA-potilailla, lukuun ottamatta ihonalaisesti annostellun valmisteiden suurempaa imeytymistä pJIA-potilailla. Ihonalaisesti annostellun valmisteiden biologinen hyötyosuus (F) suureni 28 %:lla ja imeytymisen nopeusvakio (KA) oli suurempi pJIA-potilailla kuin nivelreumapotilailla.

Populaatiofarmakokineettisissä analyyseissä, jotka koskivat pJIA-potilaille ihonalaisesti annosteltavaa abataseptihoitoa, havaittiin, että abataseptin puhdistuma suureni painavammilla potilailla. Tämä havainto oli yhdenmukainen laskimoon annettavaa abataseptia koskevien tutkimustulosten kanssa. Ikä ja sukupuoli (painon suhteen korjattuna) eivät vaikuttaneet näennäispuhdistumaan. Samanaikaisen lääkityksen, kuten metotreksaatin, kortikosteroidien ja tulehduskipulääkkeiden, ei havaittu vaikuttavan abataseptin näennäispuhdistumaan.

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 (naarailla) lisääntymistä. Abataseptia saaneiden hiirien 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 abataseptin 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 emoilte 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 infektioille liittyy abataseptialistumiseen ennen muistivasteen kehittymistä. Näiden tulosten merkitys ihmisille on tuntematon.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Sakkaroosi
Poloksameeri 188
Natriumdivetyfosfaattimonohydraatti
Dinatriumfosfaatti, vedetön
Injektionesteisiin käytettävä vesi

6.2 Yhteensopimattomuudet

Koska yhteensopimattomuustutkimuksia ei ole tehty, lääkevalmistetta ei saa sekoittaa muiden lääkevalmisteiden kanssa.

6.3 Kestoaika

2 vuotta.

6.4 Säilytys

Säilytä jääkaapissa (2–8 °C). Ei saa jäätyä.
Säilytä alkuperäispakkauksessa. Herkkä valolle.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoot

ORENCIA 50 mg injektioneste, liuos esitäytetyssä ruiskussa

0,4 ml:n esitäytetty ruisku (tyypin I lasia), jossa on automaattinen turvaholkki ja sormituki (valkoinen mäntä).
Pakkauksessa on 4 esitäytettyä ruiskua, joissa on turvaholkki.

ORENCIA 87,5 mg injektioneste, liuos esitäytetyssä ruiskussa

0,7 ml:n esitäytetty ruisku (tyypin I lasia), jossa on automaattinen turvaholkki ja sormituki (vaaleansininen mäntä).
Pakkauksessa on 4 esitäytettyä ruiskua, joissa on turvaholkki.

ORENCIA 125 mg injektioneste, liuos esitötettyssä ruiskussa

1 ml:n esitötetty ruisku (tyypin I lasia), jossa on sormituki, tai 1 ml:n esitötetty ruisku, jossa on automaattinen turvaholkki ja sormituki (oranssi mäntä).

Pakkauksessa on 1 tai 4 esitötettyä ruiskua. Monipakkauksessa on 12 esitötettyä ruiskua (3 x 4 ruiskun pakkaus).

Pakkauksessa on 1, 3 tai 4 esitötettyä ruiskua, joissa on turvaholkki. Monipakkauksessa on 12 esitötettyä ruiskua, joissa on turvaholkki (3 x 4 ruiskun pakkaus).

Tyypin I lasista tehdyssä ruiskussa on pinnoitettu bromobutyyilisuljin ja ruostumattomasta teräksestä tehty kiinteä neula, jossa on kova neulansuojus.

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet

Tämä lääkevalmiste on tarkoitettu vain kerta-antoon. Esitötetty ORENCIA-ruisku on otettava jääkaapista 30 minuuttia ennen pistämistä, jotta injektiooliuos ehtii huoneenlämpöiseksi. Ruiskua ei saa ravistaa.

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG
Plaza 254
Blanchardstown Corporate Park 2
Dublin 15, D15 T867
Irlanti

8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/07/389/004-010
EU/1/07/389/013-014

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 21. toukokuuta 2007
Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: 21. toukokuuta 2012

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on Euroopan lääkeviraston verkkosivuilla <http://www.ema.europa.eu/>, ja Fimean (<http://www.fimea.fi/>) verkkosivulla.

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

ORENCIA 125 mg injektioneste, liuos esitäftetyssä kynässä

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi esitäftetty kynä sisältää 125 mg/ml abataseptia.

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

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Injektioneste, liuos (injektioneste) esitäftetyssä kynässä (ClickJect).

Kirkas, väritön tai kellertävä liuos, jonka pH on 6,8–7,4.

4. KLIINiset TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Nivelreuma

ORENCIA on tarkoitettu metotreksaattiin yhdistettynä:

- aikuispotilaiden kohtalaisen tai vaikean aktiivisen 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.
- erittäin aktiivisen ja progressiivisen nivelreuman hoitoon aikuispotilailla, joita ei ole aiemmin hoidettu metotreksaatilla.

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

Psoriaasiartriitti

ORENCIA on tarkoitettu yksin tai metotreksaattiin (MTX) yhdistettynä aikuispotilaiden aktiivisen psoriaasiartriitin (PsA) hoitoon, kun vaste muihin aiempiin tautiprosessia hidastaviin reumalääkkeisiin (DMARD), mukaan lukien metotreksaatti, on ollut riittämätön ja kun potilas ei tarvitse systeemistä lisähoitoa ihon psoriaasiin.

4.2 Annostus ja antotapa

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

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

Annostus

Nivelreuma

Aikuiset

ORENCIA-hoito injektiona ihon alle (s.c.) voidaan aloittaa kyllästysannoksella laskimoon (i.v.) tai ilman sitä. Viikoittain ihon alle injektiona annettava ORENCIA-annos on 125 mg potilaan ruumiinpainosta riippumatta (ks. kohta 5.1). Jos hoito aloitetaan kertainfuusiolla laskimoon (kyllästysannos laskimoon, ennen antoa ihon alle), ensimmäinen 125 mg:n abataseptiannos ihon alle on annettava saman vuorokauden kuluessa kuin laskimoinfuusio. Tämän jälkeen annetaan 125 mg abataseptia injektiona ihon alle kerran viikossa (laskimoon annettavan kyllästysannoksen annostus, ks. ORENCIA 250 mg kuiva-aine välikonsentraatiksi infuusionestettä varten, liuoksen valmisteyhteenvedon kohta 4.2).

Vaihtaminen laskimoon annettavasta ORENCIA-hoidosta ihonalaiseen pistoshoitoon tapahtuu korvaamalla seuraava aikataulun mukainen annos laskimoon annoksella ihon alle.

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

Psoriaasiartriitti

Aikuiset

ORENCIA pitää annostella viikoittain 125 mg -annoksella ihon alle (s.c.) annettavana ruiskeena.

Laskimoon (i.v.) annettavaa latausannosta ei tarvita.

Potilaiden, jotka siirtyvät laskimoon annosteltavasta ORENCIA-valmisteesta ihon alle annosteltavaan ORENCIA-valmisteeseen, on annosteltava ensimmäinen ihon alle annosteltava annos seuraavan laskimoon annosteltavaksi suunnitellun annoksen sijasta.

Annoksen jääminen väliin

Jos ORENCIA-annos jää potilaalta väliin ja hän huomaa asian kolmen päivän sisällä aikataulun mukaisesta päivästä, potilasta on ohjeistettava pistämään väliin jäänyt annos heti ja jatkamaan hoitoa alkuperäisen viikoittaisen aikataulun mukaan. Jos annoksen väliin jäämisestä on yli kolme päivää, ohjeet seuraavan annoksen ottamisesta on annettava lääketieteellisen arvioinnin perusteella (potilaan tila, sairauden aktiivisuus, jne.).

Erityisryhmät

Läikkäät potilaat

Annoksen muuttaminen ei ole tarpeen (ks. kohta 4.4).

Munuaisten ja maksan vajaatoiminta

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

Pediatriset potilaat

Ihon alle annettavan ORENCIA-injektioneste, liuos esitötetyssä kynässä -valmisteen turvallisuutta ja tehoa alle 18 vuoden ikäisten lasten hoidossa ei ole varmistettu. Tietoja ei ole saatavilla.

ORENCIA-kuiva-aine välikonsentraatiksi infuusionestettä varten, liuos -valmiste on saatavilla 6-vuotiaille ja sitä vanhemmille lapsille pJIA:n hoitoon (ks. ORENCIA-kuiva-aine välikonsentraatiksi infuusionestettä varten, liuos -valmisteen valmisteyhteenvedo).

ORENCIA-injektioneste, liuos esitötetyssä ruiskussa -valmiste ihonalaista annostelua varten on saatavilla 2-vuotiaille ja sitä vanhemmille lapsille pJIA:n hoitoon (ks. ORENCIA-injektioneste, liuos esitötetyssä ruiskussa -valmisteen valmisteyhteenvedo).

Antotapa

Ihon alle.

ORENCIA on tarkoitettu käytettäväksi terveydenhoidon ammattihenkilön ohjauksessa. Potilas voi pistää ORENCIA-annoksen itse saatuaan perusteellista opetusta pistämisestä ihon alle ja jos lääkäri/terveydenhoidon ammattihenkilö arvioi itsehoidon asianmukaiseksi.

Esitötetyn kynän koko sisältö (1 ml) pistetään ihon alle. Pistokohtaa on vaihdettava, eikä annosta saa koskaan pistää alueelle, jolla iho on aristava, mustelmilla, punoittava tai kovettunut.

Pakkausselosteessa ja ”Tärkeissä käyttöohjeissa” on yksityiskohtaiset ohjeet esitötetystä kynästä olevan ORENCIA-annoksen valmisteluun ja antoon. Ks. kohdasta 6.6 ohjeet lääkevalmisteen valmistelusta ennen sen antamista potilaalle.

4.3 Vasta-aiheet

Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.

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

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Yhdistelmähoito TNF:n 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 estäjästä 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). Anafylaksiaa tai senkaltaisia reaktioita voi ilmetä ensimmäisen infuusion jälkeen, ja ne voivat olla henkeä uhkaavia. Ilmoitusten mukaan ORENCIA-valmisteen markkinoille tulon jälkeen yksi potilas on kuollut anafylaksiaan ensimmäisen infuusion jälkeen. Jos potilaalle ilmaantuu vakava allerginen tai anafylaktinen reaktio, laskimoon tai ihon alle annettu ORENCIA-hoito on heti keskeytettävä, aloitettava asianmukaiset hoitotoimenpiteet eikä ORENCIA-valmistetta saa enää käyttää (ks. kohta 4.8).

Vaikutukset immuunijärjestelmään

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

ORENCIA-valmisteen käyttö yhdessä biologisten immunosuppressiivisten tai immunomodulatoristen aineiden kanssa voi voimistaa abataseptin vaikutuksia immuunijärjestelmään (ks. kohta 4.5).

Infektiot

Vakavia infektoita, mukaan lukien sepsis ja pneumonia, on esiintynyt abataseptin käytön yhteydessä (ks. kohta 4.8). Osa näistä infektoista on johtanut kuolemaan. Monet vakavista infektoista ovat esiintyneet potilailla, jotka saivat samanaikaisesti immuunivastetta heikentävää hoitoa, mikä perussairauden lisäksi saattoi lisätä potilaiden altistumista infektoille. 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 infektoita tai hänellä on infektiotaalttiutta 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; kaikki ORENCIA-potilaat seulottiin kuitenkin tuberkuloosin varalta. Ei tiedetä, onko ORENCIA-valmisteen käyttö turvallista piilevää tuberkuloosia sairastaville. Tuberkuloosia on kuitenkin raportoitu ORENCIA-hoitoa saaneilla potilailla (ks. kohta 4.8). Piilevän tuberkuloosin mahdollisuus on suljettava pois ennen ORENCIA-hoidon aloittamista. Käytettävissä 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.

Etenevä multifokaalinen leukoenkefalopatia (PML)

PML:ää on raportoitu potilailla, jotka saavat abataseptia, etenkin yhteiskäytössä muiden immuunivastetta heikentävien lääkkeiden kanssa. PML voi johtaa kuolemaan, ja se on otettava huomioon erotusdiagnoosissa potilailla, joiden immuunivaste on heikentynyt ja joilla ilmenee uusia tai pahenevia neurologisia, psyykkisiä ja kognitiivisia oireita. Jos PML:aan viittaavia oireita esiintyy ORENCIA-hoidon aikana, on ORENCIA-hoito keskeytettävä ja tarvittavat diagnostiset määritykset on aloitettava.

Maligniteetit

Kliinisissä lumevertailututkimuksissa maligneja sairauksia todettiin 1,2 prosentilla abataseptia ja 0,9 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 lymfoomien ja nisäkasvainten lisääntymistä. Tämän havainnon kliinistä merkitystä ei tunneta (ks. kohta 5.3). Abataseptin mahdollista vaikutusta ihmisten malignien sairauksien, myös lymfoomien, kehittymiseen ei tiedetä. ORENCIA-valmistetta saaneilla potilailla on raportoitu muita ihosyöpiä kuin melanoomaa (ks. kohta 4.8). Kaikille potilaille ja erityisesti niille, joilla on ihosyövän riskitekijöitä, suositellaan ajoittaista ihotutkimusta.

Rokotukset

ORENCIA-hoitoa saaville potilaille voidaan antaa samanaikaisesti rokotteita, lukuun ottamatta eläviä taudinaiheuttajia sisältäviä rokotteita. Eläviä taudinaiheuttajia sisältäviä rokotteita ei tulisi antaa abataseptihoidon aikana eikä 3 kuukauden aikana sen päättymisen jälkeen. Immuunijärjestelmään vaikuttavat lääkevalmisteet, myös abatasepti, voivat heikentää joidenkin rokotusten tehoa (ks. kohta 4.5).

Läkkäät potilaat

Abataseptia on annettu laskimoon kliinisissä lumevertailututkimuksissa yhteensä 404:lle 65 vuotta täyttäneelle potilaalle, joista 67 oli yli 75-vuotiaita. Abataseptia on annettu ihon alle kontrolloiduissa kliinisissä tutkimuksissa yhteensä 270:lle 65 vuotta täyttäneelle potilaalle, joista 46 oli yli 75-vuotiaita. Vakavien infektioiden ja pahanlaatuisten sairauksien esiintyvyys lumeryhmään verrattuna oli yli 65-vuotiailla abataseptia laskimoon saaneilla potilailla suurempi kuin alle 65-vuotiailla. Vastaavasti vakavien infektioiden ja pahanlaatuisten sairauksien esiintyvyys abataseptia ihon alle saaneilla oli yli 65-vuotiailla 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 abataseptihoito voisi lisätä autoimmuuniprosessien riskiä, esimerkiksi multippeliskleroosin pahenemisvaiheita aikuisilla. 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).

Vähäsuolaista ruokavaliota noudattavat potilaat

Tämä lääkevalmiste sisältää 0,014 mmol natriumia (0,322 mg) per esitäytetty kynä eli sen voidaan sanoa olevan ”natriumiton”.

Jäljitettävyyys

Biologisten lääkevalmisteiden jäljitettävyyden parantamiseksi on annetun valmisteen nimi ja eränumero dokumentoitava selkeästi.

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 abataseptin 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 sulfasalatsiinin, hydroksiklorokiinin tai leflunomidin kanssa.

Yhteiskäyttö muiden immuunijärjestelmään vaikuttavien lääkevalmisteiden ja rokotteiden kanssa

Abataseptin käyttö yhdessä biologisten immunosuppressiivisten tai immunomodulatoristen aineiden kanssa voi voimistaa abataseptin vaikutuksia immuunijärjestelmään. Abataseptin turvallisuutta ja tehoa yhteiskäytössä anakinran tai rituksimabin kanssa ei voida arvioida riittämättömien tietojen vuoksi (ks. kohta 4.4).

Rokotukset

Eläviä taudinaiheuttajia sisältäviä rokotteita ei tulisi antaa abataseptihoidon aikana eikä 3 kuukauden aikana sen päättymisen jälkeen. Käytettävissä ei ole tutkimustietoa sekundaarisista infektioartunnoista eläviä taudinaiheuttajia sisältäviä rokotteita saaneista ihmisistä abataseptihoitoa saaviin potilaisiin. Immuunijärjestelmään vaikuttavat lääkevalmisteet, myös abatasepti, voivat heikentää joidenkin rokotusten tehoa (ks. kohdat 4.4 ja 4.6).

Kokeellisissa tutkimuksissa on arvioitu abataseptin vaikutusta rokotuksen tuottamaan vasta-ainevasteeseen terveillä henkilöillä ja influenssa- ja pneumokokkirokotteiden tuottamaan vasta-ainevasteeseen nivelreumapotilailla. Tulokset viittasivat siihen, että abatasepti saattaa vaimentaa immuunivasteen tehokkuutta. Abatasepti ei kuitenkaan estänyt merkittävästi kykyä kehittää kliinisesti merkitsevä tai positiivinen immuunivaste.

Abataseptia arvioitiin avoimessa tutkimuksessa, jossa nivelreumapotilaille annettiin 23-valenttinen pneumokokkirokote. Pneumokokkirokotuksen jälkeen 62 abataseptillä hoidetuista 112:sta potilaasta

sai pneumokokki-polysakkaridirokotteeseen riittävän immuunivasteen, jossa vasta-ainepitoisuus vähintään kaksinkertaistui.

Abataseptia arvioitiin myös avoimessa tutkimuksessa, jossa nivelreumapotilaille annettiin kolmivalenttinen influenssaviruksen kausirokote. Influenssarokotuksen jälkeen 73 abataseptilla hoidetuista 119:stä potilaasta, joiden vasta-ainepitoisuus ei ollut suojaava lähtötilanteessa, sai kolmivalenttiseen influenssavirus-kausirokotteeseen riittävän immuunivasteen, jossa vasta-ainepitoisuus vähintään nelinkertaistui lähtöpitoisuuteen verrattuna.

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Raskaus ja naiset, jotka voivat tulla raskaaksi

Abataseptin käytöstä raskaana olevilla naisilla ei ole riittävää 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 seuranneessa tutkimuksessa rotilla havaittiin vähäisiä immuunitoimintojen muutoksia käytettäessä annoksia, jotka olivat AUC-arvon perusteella 11-kertaa suurempia potilaiden hoidossa käytettävään 10 mg/kg annokseen verrattuna (ks. kohta 5.3).

ORENCIA-valmistetta ei pidä käyttää raskauden aikana, ellei raskaana olevan potilaan kliininen tila edellytä hoitoa abataseptilla.

Naisten, jotka voivat tulla raskaaksi, on käytettävä tehokasta ehkäisyä hoidon aikana ja vielä 14 viikon ajan viimeisen abataseptiannoksen jälkeen.

Abatasepti voi läpäistä istukan ja kulkeutua abataseptihoitoa raskauden aikana saaneiden naisten vastasyntyneiden seerumiin. Tämän seurauksena näillä imeväisikäisillä voi olla suurentunut infektioriski. Eläviä taudinaiheuttajia sisältävien rokotteiden turvallisuus on tuntematon imeväisikäisillä, jotka ovat altistuneet abataseptille kohdussa. Näille imeväisikäisille ei suositella eläviä taudinaiheuttajia sisältävien rokotteiden antamista 14 viikkoon äidin viimeisestä raskauden aikaisesta abataseptialtistuksesta.

Imetys

Abataseptin on todettu erittyvän rotan maitoon.

Ei tiedetä, erittyykö abatasepti ihmisen rintamaitoon.

Vastasyntyneeseen/imeväiseen kohdistuvia riskejä ei voida poissulkea.

Rintaruokinta on lopetettava ORENCIA-hoidon ajaksi ja 14 viikon ajaksi abataseptihoidon viimeisen annoksen jälkeen.

Hedelmällisyys

Tutkimuksia abataseptihoidon vaikutuksista ihmisen hedelmällisyyteen ei ole tehty. Rotilla tehdyissä tutkimuksissa abatasepti ei vaikuttanut haitallisesti urosten eikä naaraiden fertilitettiin (ks. kohta 5.3).

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

Abataseptilla ei vaikutusmekanisminsa vuoksi ole odotettavasti vaikutusta ajokykyyn tai koneiden käyttökykyyn tai vaikutus on vähäinen. ORENCIA-valmisteella hoidetuilla potilailla on kuitenkin ilmoitettu yleisenä haittavaikutuksena heitehuimausta ja melko harvinaisena haittavaikutuksena näöntarkkuuden heikentymistä. Jos potilaalla ilmenee tällaisia oireita, on ajamista ja koneiden käyttöä vältettävä.

4.8 Haittavaikutukset

Turvallisuusprofiilin tiivistelmä nivelreumaa sairastavilla

Abataseptia on tutkittu kliinisissä lumevertailututkimuksissa aktiivista nivelreumaa sairastavien potilaiden hoidossa (2 653 potilaalle annosteltiin abataseptia ja 1 485 lumevalmistetta).

Kliinisissä lumevertailututkimuksissa haittavaikutuksia todettiin 49,4 prosentilla abataseptia ja 45,8 prosentilla lumevalmistetta saaneista potilaista. Abataseptia saaneiden potilaiden yleisimmän raportoidut haittavaikutukset ($\geq 5\%$) olivat päänsärky, pahoinvointi ja ylähengitystieinfektiot (mukaan lukien sinuiitti). Hoidon keskeytti haittavaikutusten vuoksi 3,0 % abataseptia ja 2,0 % lumevalmistetta saaneista potilaista.

Haittavaikutustaulukko

Taulukossa 1 luetellaan kliinisissä tutkimuksissa ja valmisteen markkinoille tulon jälkeen havaitut haittavaikutukset 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 1: Haittavaikutukset

Infektiot	Hyvin yleiset	Ylähengitystieinfektio (myös henkitorven tulehdus, nenänielun tulehdus ja sinuiitti)
	Yleiset	Alahengitystieinfektio (myös keuhkoputkentulehdus), virtsatieinfektio, herpes-infektiot (myös herpes simplex, suun herpes ja herpes zoster), keuhkokuume, influenssa
	Melko harvinaiset	Hammasinfektio, kynsisilsa, sepsis, tuki- ja liikuntaelimistön infektiot, ihopaise, pyelonefriitti, nuha, korvatulehdus
	Harvinaiset	Tuberkuloosi, bakteremia, maha-suolikanavan infektio, sisäsynnytintulehdus
Hyvän- ja pahanlaatuiset kasvaimet (mukaan lukien kystat ja polyypit)	Melko harvinaiset	Tyvisolusyöpä, ihon papilloomia
	Harvinaiset	Lymfooma, pahanlaatuinen keuhkokasvain, levyepiteelikarsinoma
Veri ja imukudos	Melko harvinaiset	Trombosytopenia, leukopenia
Immuunijärjestelmä	Melko harvinaiset	Yliherkkyys
Psykykkiset häiriöt	Melko harvinaiset	Masennus, ahdistuneisuus, unihäiriö (myös unettomuus)

Hermosto	Yleiset Melko harvinaiset	Päänsärky, heitehuimaus Migreeni, parestesiat
Silmät	Melko harvinaiset	Sidekalvontulehdus, silmien kuivuminen, heikentynyt näöntarkkuus
Kuulo ja tasapainoelin	Melko harvinaiset	Kiertohuimaus
Sydän	Melko harvinaiset	Palpitaatiot, takykardia, bradykardia
Verisuonisto	Yleiset Melko harvinaiset	Hypertensio, verenpaineen nousu Hypotensio, kuumat aallot, kasvojen ja kaulan punoitus, verisuonitulehdus, verenpaineen lasku
Hengityselimet, rintakehä ja välrikarsina	Yleiset Melko harvinaiset	Yskä Keuhkohtaumataudin paheneminen, bronkospasmi, hengityksen vinkuna, hengenahdistus, puristava tunne kurkussa
Ruoansulatuselimistö	Yleiset Melko harvinaiset	Vatsakipu, ripuli, pahoinvointi, ruoansulatushäiriöt, suun haavaumat, aftainen suutulehdus, oksentelu Gastriitti
Maksa ja sappi	Yleiset	Maksan toimintakokeiden muutokset (myös aminotransferaasiarvojen nousu)
Iho ja ihonalainen kudos	Yleiset Melko harvinaiset	Ihottuma (myös ihotulehdukset) Lisääntynyt mustelmien muodostuminen, ihon kuivuminen, hiustenlähtö, kutina, nokkosihottuma, psoriaasi, akne, ihon punoitus, liikahikoilu
Luusto, lihakset ja sidekudos	Melko harvinaiset	Nivelkipu, raajakipu
Sukupuolielimet ja rinnat	Melko harvinaiset	Amenorrea, menorragia

Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat	Yleiset	Väsymys, voimattomuus, paikalliset pistokohdan reaktiot, systeemiset pistosreaktiot*
	Melko harvinaiset	Influenssan kaltainen sairaus, painonnousu

*(esim. kutina, nielun ahtaus, hengenahdistus)

Valikoitujen haittavaikutusten kuvaus

Infektiot

Infektioita, joiden yhteys hoitoon oli vähintään mahdollinen, raportoitiin 22,7 prosentilla abataseptia ja 20,5 prosentilla lumevalmistetta saaneista potilaista kliinisissä tutkimuksissa.

Vakavia infektioita, joiden yhteys hoitoon oli vähintään mahdollinen, raportoitiin 1,5 prosentilla abataseptia ja 1,1 prosentilla lumevalmistetta saaneista potilaista. Vakavien infektioiden tyyppi oli samankaltainen abataseptia ja lumevalmistetta saaneissa hoitoryhmissä (ks. kohta 4.4).

Kaksoissokkoutetuissa tutkimuksissa vakavien infektioiden ilmaantuvuus (95 %:n luottamusväli) oli abataseptilla hoidetuilla potilailla 3,0 (2,3, 3,8) tapausta 100 potilasvuotta kohden ja lumevalmisteella hoidetuilla potilailla 2,3 (1,5, 3,3) tapausta 100 potilasvuotta kohden.

Kliinisten tutkimusten kumulatiivisessa vaiheessa 7 044 potilaalle annosteltiin abataseptia laskimoon 20 510 potilasvuoden aikana, ja vakavien infektioiden ilmaantuvuus oli 2,4 tapausta 100 potilasvuotta kohden ja vuosikohtainen ilmaantuvuus pysyi vakaana.

Maligniteetit

Kliinisissä lumevertailututkimuksissa pahanlaatuisia sairauksia todettiin 1,2 prosentilla (31/2 653) abataseptia saaneista potilaista ja 0,9 prosentilla (14/1 485) lumevalmistetta saaneista potilaista. Pahanlaatuisten sairauksien ilmaantuvuus oli abataseptilla hoidetuilla potilailla 1,3 (0,9, 1,9) tapausta 100 potilasvuotta kohden ja lumevalmisteella hoidetuilla potilailla 1,1 (0,6, 1,9) tapausta 100 potilasvuotta kohden.

Kumulatiivisessa vaiheessa 7 044 potilaalle annosteltiin abataseptia 21 011 potilasvuoden aikana (potilaista yli 1 000 sai hoitoa abataseptilla yli 5 vuoden ajan). Pahanlaatuisten sairauksien esiintyvyys oli 1,2 (1,1, 1,4) tapausta 100 potilasvuotta kohti, ja vuosikohtainen ilmaantuvuus pysyi vakaana.

Yleisimmin raportoitu pahanlaatuinen sairaus oli lumekontrolloitujen kliinisten tutkimusten kumulatiivisessa vaiheessa ei-melanoottinen ihosyöpä; abataseptilla hoidetuilla potilailla 0,6 (0,3, 1,0) 100 potilasvuotta kohden ja lumevalmisteella hoidetuilla potilailla 0,4 (0,1, 0,9) 100 potilasvuotta kohden ja kumulatiivisessa vaiheessa 0,5 (0,4, 0,6) 100 potilasvuotta kohden.

Lumekontrolloitujen kliinisten tutkimusten abataseptilla hoidetuilla potilailla raportoitiin kiinteiden kasvainten syövästä eniten keuhkosityöpää 0,17 (0,05, 0,43) tapausta 100 potilasvuotta kohti, lumevalmisteella hoidetuilla potilailla 0 ja kumulatiivisessa vaiheessa 0,12 (0,08, 0,17) tapausta 100 potilasvuotta kohti. Tavallisin raportoitu pahanlaatuinen hematologinen sairaus oli lymfooma, jota oli abataseptilla hoidetuilla potilailla 0,04 (0, 0,24) tapausta 100 potilasvuotta kohti, lumevalmisteella hoidetuilla potilailla 0 ja kumulatiivisessa vaiheessa 0,06 (0,03, 0,1) tapausta 100 potilasvuotta kohti.

Haittavaikutukset keuhkohtaumatautia (COPD) sairastavilla potilailla

Tutkimuksessa IV oli mukana 37 keuhkohtaumatautia sairastavaa potilasta, jotka saivat abataseptia laskimoon, 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 lumevalmisteeseen verrattuna.

Autoimmuunisairauksien ilmaantuvuus oli abataseptillä hoidetuilla potilailla kaksoissokkoutetun vaiheen aikana 8,8 (7,6, 10,1) 100 altistusvuotta kohden ja lumevalmisteella hoidetuilla potilailla 9,6 (7,9, 11,5) 100 altistusvuotta kohden. Ilmaantuvuus oli abataseptillä hoidetuilla potilailla kumulatiivisessa vaiheessa 3,8 100 henkilövuotta kohden. Kumulatiivisen vaiheen aikana yleisimmin raportoituja autoimmuunisairauksia olivat tutkittavan indikaation ohella psoriaasi, reumakyhmy ja Sjögrenin oireyhtymä.

Immunogeenisuus aikuisilla, jotka saavat abataseptia laskimoon

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 seroposiitivisia.

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.

Immunogeenisuus aikuisilla, jotka saavat abataseptia ihon alle

SC-I-tutkimuksessa verrattiin ihon alle tai laskimoon annetun abataseptin aikaan saamaa vasta-aineiden muodostusta ELISA-menetelmällä. Ensimmäisen kuuden kuukauden kaksoissokkovaiheen (lyhytaikainen vaihe) aikana ihon alle annettava abatasepti sai aikaan vasta-ainetuotantoa yhteensä 1,1 %:lla (8/725) potilaista ja laskimoon annettava abatasepti puolestaan 2,3 %:lla (16/710) potilaista. Nämä luvut ovat yhdenmukaisia aiemman kokemuksen kanssa. Immunogeenisuus ei vaikuttanut farmakokinetiikkaan, turvallisuuteen eikä tehoon.

Pitkäaikaisesti ihon alle annetun abataseptihoidon aikaansaamaa vasta-aineiden muodostusta arvioitiin uudella elektrokemiluminesenssimenetelmällä (ECL). Eri menetelmillä saatuja ilmaantuvuuslukuja ei voi vertailla keskenään, koska ECL-menetelmä on herkempi ja lääkeainetta paremmin kestävä kuin aiempi ELISA-menetelmä. ECL-menetelmän perusteella, kun yhdistetyissä lyhyt- ja pitkäaikaisissa vaiheissa oli ainakin yksi positiivinen näyte, abataseptin aikaansaamaa vasta-aineiden kumulatiivista muodostusta ilmeni yhteensä 15,7 %:lla (215/1369) potilaista altistumisajan ollessa keskimäärin 48,8 kuukautta, ja hoidon lopettamisen jälkeen vasta-aineiden muodostusta oli 17,3 %:lla (194/1121) (> 21 päivää, enintään 168 päivää viimeisen annoksen jälkeen). Altistumisen perusteella mukautettu esiintyvyys (ilmaistu 100 henkilövuotta kohden) pysyi vakaana hoidon keston aikana.

Yhdenmukaisesti aiemman kokemuksen kanssa pitoisuudet ja vasta-ainevasteiden pysyvyys olivat yleensä pieniä eivätkä suurentuneet hoidon jatkuessa (6,8 % tutkittavista oli seroposiitivisia kahdella perättäisellä käynnillä). Vasta-ainemuodostus ei myöskään korreloinut ilmeisellä tavalla kliinisen vasteen, haittatapahtumien tai farmakokinetiikan kanssa.

Tutkimuksessa SC-III immunogeenisuusarvot olivat 12 kuukautta kestävästä kaksoissokkoutetun jakson aikana samankaltaiset yhdistelmähoitoryhmässä (2,9 % [3/103]) ja abataseptimonoterapiaryhmässä (5,0 % [5/101]). Tutkimuksen SC-I tapaan immunogeenisuudella ei ollut vaikutusta turvallisuuteen tai tehokkuuteen.

Abataseptin aikaan saama immunogeenisuus ja turvallisuus hoidon keskeyttämisen ja uudelleenaloittamisen yhteydessä

Abataseptin ihonalaista antoa koskeneen tutkimusohjelman yhdessä tutkimuksessa selvitettiin ihon alle annettavan abataseptihoidon keskeyttämisen (3 kk) ja uudelleenaloittamisen vaikutusta immunogeenisuuteen. Ihon alle annettavan abataseptihoidon keskeyttämisen aiheuttama immunogeenisuuden lisääntyminen oli yhdenmukainen niiden havaintojen kanssa, joita on tehty laskimoon annettavan abataseptihoidon keskeyttämisen yhteydessä. Hoidon aloittaminen uudestaan ei aiheuttanut pistokohdan reaktioita eikä muita hoidon turvallisuuteen liittyviä haittoja niille, joilla abataseptihoito ihon alle keskeytettiin enintään kolmeksi kuukaudeksi, verrattuna niihin, joilla abataseptihoitoa ihon alle jatkettiin keskeytyksettä. Tähän ei vaikuttanut myöskään se aloitettiin hoito uudestaan kyllästysannoksella laskimoon vai ei. Myös turvallisuus ryhmässä, jossa hoito aloitettiin uudestaan ilman kyllästysannosta laskimoon, oli yhdenmukaista muissa tutkimuksissa tehtyjen havaintojen kanssa.

Tutkimuksessa SC-III 6 kuukauden ajan hoidon keskeyttämisen jälkeen testatuilla tutkittavilla havaittiin immunogeenisuusarvojen nousua yhdistelmähoitoryhmässä (37,7 % [29/77] ja abataseptimonoterapiaryhmässä (44,1 % [27/59] vasta-ainevasteiden pitoisuuksien ollessa yleisesti matalat. Tutkimuksessa ei havaittu näiden vasta-ainevasteiden kliinistä vaikutusta, eikä abataseptihoidon uudelleen aloittamisen yhteydessä tullut esille turvallisuuteen liittyviä haittoja.

Aikuispotilaiden pistosreaktiot ihon alle annettavassa abataseptihoidossa

SC-I-tutkimuksessa selvitettiin abataseptin turvallisuutta muun muassa vertaamalla pistokohdan reaktioita ihon alle ja laskimoon annettavassa abataseptihoidossa. Pistokohdan reaktioita esiintyi yhteensä 2,6 %:lla (19/736) abataseptia ihon alle saaneista ja 2,5 %:lla (18/721) lumelääkettä ihon alle saaneista (todellisuudessa abatasepti annettiin laskimoon). Kaikki pistokohdan reaktiot olivat kuvausten perusteella lieviä tai keskivaikeita (hematooma, kutina tai punoitus), eikä hoitoa yleensä tarvinnut niiden vuoksi lopettaa. Kumulatiivisen vaiheen aikana, jossa kaikki abataseptillä hoidetut tutkittavat seitsemästä SC-tutkimuksesta olivat mukana, pistokohdan reaktioita esiintyi 4,6 prosentilla (116/2 538), ja ilmaantuvuus oli 1,32 100 henkilövuotta kohden. ORENCIA-valmisteen markkinoille tulon jälkeen on ihon alle annon jälkeen ilmoitettu systeemisiä pistosreaktioita (esim. kutina, nielun ahtaus, hengenahdistus).

Lääkeaineluokkaan liittyvät turvallisuustiedot

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

Turvallisuusprofiilin tiivistelmä psoriaasiartriittia sairastavilla

Abataseptia on tutkittu kahdessa kliinisessä lumekontrolloidussa tutkimuksessa aktiivista psoriaasiartriittia sairastavien potilaiden hoidossa (341 potilasta sai abataseptia ja 253 lumevalmistetta) (ks. kohta 5.1). Laajemman tutkimuksen, PsA-II:n, 24 viikkoa kestäneen lumekontrolloidun jakson aikana haittavaikutuksia saaneiden potilaiden osuus oli samankaltainen abataseptia ja lumevalmistetta saaneissa hoitoryhmissä (abataseptiryhmässä 15,5 % ja lumevalmisteryhmässä 11,4 %). Yksikään haittavaikutus ei ilmennyt ≥ 2 %:lla kummassakaan ryhmässä 24 viikkoa kestäneen lumekontrolloidun jakson aikana. Kokonaisturvallisuusprofiili oli tutkimusten PsA-I ja PsA-II välillä samankaltainen ja yhdenmukainen nivelreumaa sairastavien turvallisuusprofiilin kanssa (taulukko 1).

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty–haitta-tasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden tutkimuskeskusta pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista [liitteessä V](#) luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta.

4.9 Yliannostus

Selviä toksisia vaikutuksia ei ole havaittu, kun annos laskimoon 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: Immunosuppressantit, selektiiviset immunosuppressiiviset lääkeaineet, ATC-koodi: L04AA24

Abatasepti on fuusioproteiini, joka koostuu ihmisen sytotoksiseen T-lymfosyyttiin liittyvän antigeeni 4:n (CTLA-4:n) ekstrasellulaarisesta osasta, joka on sidottu ihmisen immunoglobuliini G1:n (IgG1:n) modifioituun 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 antigeeniä esittelevien solujen välittämää kahta signaalia: spesifisen antigeenin tunnistusta T-solun reseptorissa (1. signaali) ja toista, kostimulatorista, signaalia. Merkittävä kostimulatorinen reitti on antigeeniä 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-molekyyliin. 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 sytokiinin 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 matriksimetalloproteinaasi-3:n pitoisuus seerumissa pieneni. Seerumin TNF α -pitoisuuden havaittiin myös pienentyneen.

Kliininen teho ja turvallisuus aikuisten nivelreumassa

Laskimoon annetun abataseptin tehoa ja turvallisuutta arvioitiin satunnaistetuissa kaksoissokkoutetuissa lumevertailututkimuksissa aikuisten nivelreumapotilaiden hoidossa. Potilailla 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. SC-I-tutkimus oli satunnaistettu, vaihtovuoroisella tutkimusasetelmalla tehty kaksoissokkotutkimus, jonka tavoitteena oli osoittaa ihon alle annettavan abataseptihoidon samantarvoisuus päätemuuttujien suhteen (non-inferiority study). Tutkimukseen osallistuneet potilaat ositettiin ruumiinpainon (< 60 kg, 60–100 kg, > 100 kg) perusteella. Tutkimuksessa verrattiin ihon alle

ja laskimoon annetun abataseptin turvallisuutta ja tehoa nivelreumapotilailla, jotka saivat myös metotreksaattihoitoa mutta jolle vaste ei ollut riittävä.

Tutkimuksissa I, II ja V abataseptin tehoa ja turvallisuutta verrattiin lumevalmisteseen hoidettaessa potilaita, joilla metotreksaatin teho oli ollut riittämätön ja jotka jatkoivat metotreksaattihoitoa aikaisemmalla annostuksellaan. Lisäksi tutkimuksessa V arvioitiin abataseptin tai infliksimabin turvallisuutta ja tehoa lumevalmisteseen 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-aineposiitivisilla potilailla, joilla on erosiivinen nivelreuma (taudin kesto ≤ 2 vuotta) ja jotka satunnaistettiin saamaan abataseptia ja metotreksaattia tai metotreksaattia ja lumelääkettä. SC-I-tutkimuksen tavoitteena oli osoittaa ihon alle annettava abatasepti vähintään yhtä tehokkaaksi ja turvallisuudeltaan vastaavanlaiseksi kuin laskimoon annettava abatasepti keskivaikeaa tai vaikeaa aktiivista nivelreumaa sairastaneilla tutkittavilla, joiden vaste metotreksaatille ei ollut riittävä. Tutkimuksessa SC-II selvitettiin ihon alle (ilman kyllästysannosta laskimoon) annetun abatasepti- ja adalimumabihoidon suhteellista tehoa ja turvallisuutta keskivaikeaa tai vaikeaa aktiivista nivelreumaa sairastaneilla potilailla, jotka saivat peruslääkityksenä metotreksaattia ja joiden vaste aiempaan metotreksaattihoitoon oli riittämätön. Tutkimuksessa SC-III arvioitiin ihon alle annettavaa abataseptia yhdistelmähoitona metotreksaatin kanssa sekä abataseptimonoterapiana, ja sitä verrattiin hoitoa seuraavien 12 kuukauden ajan metotreksaattimonoterapiaan remission induktiossa ja lääkkeen lopettamisen jälkeen mahdollisessa lääkkeettömässä remissiossa aikuispotilailla, joilla oli erittäin aktiivinen, varhainen nivelreuma (DAS28-CRP-arvon keskiarvo 5,4; oireiden keston keskiarvo alle 6,7 kuukautta) ja huono ennuste nopeasti etenevälle sairaudelle (esim. sitrullinoituja proteiineja vastaan kehittyneitä vasta-aineita [ACPA+] anti-CCP2-menetelmällä mitattuna ja/tai RF+, lähtötason nivelerosio).

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. SC-I-tutkimuksessa annettiin ensin yksi kyllästysannos abataseptia laskimoon ja sen jälkeen ihon alle kerran viikossa. Tutkittavat jatkoivat senhetkisen metotreksaattiannoksensa ottamista satunnaistamispäivästä lähtien. 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, 1 441 tutkimuksessa IV ja 431 tutkimuksessa V, 509 tutkimuksessa VI, 1 371 SC-I-tutkimuksessa, 646 SC-II-tutkimuksessa ja 351 tutkimuksessa SC-III.

Kliininen vaste

ACR-vaste

Taulukossa 2 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), tutkimuksessa VI (metotreksaattia saamattomat potilaat) ja SC-I-tutkimuksessa (ihon alle annettava abatasepti).

Tutkimuksissa II ja III abataseptiryhmän potilailla havaittiin ACR20-vasteen paraneminen, joka oli tilastollisesti merkitsevä lumevalmisteseen verrattuna jo ensimmäisen annoksen jälkeen (15. päivänä), ja tämä ero säilyi merkitseväenä 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.

SC-I-tutkimuksessa abataseptihoito ihon alle (s.c.) oli samanarvoinen abataseptin laskimoinfuusioiden (i.v.) kanssa 6 hoitokuukauden kuluttua saavutetun ACR20-vasteen suhteen. Myös ACR50- ja ACR70-vasteet olivat 6 kuukauden kohdalla samaa luokkaa abataseptia ihon alle ja laskimoon saaneilla.

Ihon alle ja laskimoon annetulla abataseptilla saavutettu kliininen vaste oli samankaltainen kaikissa kolmessa painoryhmässä. SC-I-tutkimuksessa ACR20-vaste oli 169. päivän kohdalla abataseptia ihon alle saaneilla alle 65-vuotiailla potilailla 78,3 % (472/603 s.c.) ja laskimoon saaneilla samanikäisillä potilailla 76,0 % (456/600 i.v.). Vastaavat vasteluvut olivat vähintään 65-vuotiailla potilailla 61,1 % (55/90 s.c.) ja 74,4 % (58/78 i.v.).

Taulukko 2: Kliiniset vasteet lumevertailututkimuksissa

%:a potilaista								
Vaste	Laskimoon						Ihon alle	
	Metotreksaattia (MTX) saamaton		Ei riittävää vastetta metotreksaattilla (MTX)		Ei riittävää vastetta TNF:n estäjillä		Ei riittävää vastetta metotreksaattilla (MTX)	
	Tutkimus VI		Tutkimus II		Tutkimus III		Tutkimus SC-I	
	Abatasepti ^a + MTX n = 256	Lume + MTX n = 253	Abatasepti ^a + MTX n = 424	Lume + MTX n = 214	Abatasepti ^a + reuma-lääkkeet ^b n = 256	Lume+ reuma-lääkkeet ^b n = 133	Abatasepti ^f s.c.+MTX n = 693	Abatasepti ^f i.v.+MTX n = 678
ACR20								
15. päivä	24 %	18 %	23 %*	14 %	18 %**	5 %	25 %	25 %
3 kk kuluttua	64 % ^{††}	53 %	62 %***	37 %	46 %***	18 %	68 %	69 %
6 kk kuluttua	75 % [†]	62 %	68 %***	40 %	50 %***	20 %	76 % [§]	76 %
12 kk kuluttua	76 % [‡]	62 %	73 %***	40 %	NA ^d	NA ^d	NA	NA
ACR50								
3 kk kuluttua	40 % [‡]	23 %	32 %***	8 %	18 %**	6 %	33 %	39 %
6 kk kuluttua	53 % [‡]	38 %	40 %***	17 %	20 %***	4 %	52 %	50 %
12 kk kuluttua	57 % [‡]	42 %	48 %***	18 %	NA ^d	NA ^d	NA	NA

%:a potilaista								
	Laskimoon						Ihon alle	
	Metotreksaattia (MTX) saamaton		Ei riittävää vastetta metotreksaatilla (MTX)		Ei riittävää vastetta TNF:n estäjillä		Ei riittävää vastetta metotreksaatilla (MTX)	
	Tutkimus VI		Tutkimus II		Tutkimus III		Tutkimus SC-I	
ACR70								
3 kk kuluttua	19 % [†]	10 %	13 %***	3 %	6 % ^{††}	1 %	13 %	16 %
6 kk kuluttua	32 % [†]	20 %	20 %***	7 %	10 %**	2 %	26 %	25 %
12 kk kuluttua	43 % [‡]	27 %	29 %***	6 %	NA ^d	NA ^d	NA	NA
Merkittävä kliininen vaste^c	27 % [‡]	12 %	14 %***	2 %	NA ^d	NA ^d	NA	NA
DAS28-CRP-remissio^e								
6 kk kuluttua	28 % [‡]	15 %	NA	NA	NA	NA	24 % ^{§§}	25 %
12 kk kuluttua	41 % [‡]	23 %	NA	NA	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.

^{††} p < 0,05, abatasepti plus MTX lumevalmisteeseen plus MTX:ään verrattuna.

[§] 95 % CI: -4,2; 4,8 (ennalta määritellyn samanarvoisuusmarginaalin [-7,5 %] perusteella)

^{§§} ITT-tiedot ovat taulukossa

^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.

^f Tutkimuskohtaiset tiedot ovat taulukossa. ITT: n = 736 abatasepti ihon alle (s.c.) ja n = 721 abatasepti laskimoon (i.v.).

Tutkimusten I, II, III, VI ja SC-I avoimessa jatkotutkimuksessa havaittiin kestävä ja jatkuva ACR20-, ACR50- ja ACR70-vaste 7 vuotta (tutkimuksessa I), 5 vuotta (tutkimuksessa II), 5 vuotta (tutkimuksessa III), 2 vuotta (tutkimuksessa VI) ja 5 vuotta (tutkimuksessa SC-I) 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. Tutkimuksessa SC-I arvioitiin ACR-vaste 5 vuoden kuluttua, ja 85 %:lla (356/421) todettiin ACR20-vaste, 66 %:lla (277/423) ACR50-vaste ja 45 %:lla (191/425) 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.

Tutkimus V: abatasepti tai infliksimabi lumehoitoon verrattuna

Satunnaistetussa kaksoissokkotutkimuksessa arvioitiin laskimoon annetun abataseptin tai infliksimabin turvallisuutta ja tehoa lumevalmisteeseen verrattuna potilailla, joilla metotreksaatti ei ollut tehonnut riittävän hyvin (tutkimus V). Päättösmuuttuja 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 infektiosta johtuneiden haittatapahtumien ilmaantuvuus oli abataseptiryhmässä 48,1 % (75), infliksimabiryhmässä 52,1 % (86) ja lumeryhmässä 51,8 % (57) ja infektiosta johtuneiden vakavien haittatapahtumien ilmaantuvuus vastaavasti 1,3 % (2), 4,2 % (7) ja 2,7 % (3). Kahdentoista kuukauden kuluttua infektiosta johtuneiden haittatapahtumien ilmaantuvuus oli abataseptiryhmässä 59,6 % (93) ja infliksimabiryhmässä 68,5 % (113) ja infektiosta 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.

Tutkimus SC-II: abatasepti verrattuna adalimumabiin

Satunnaistetussa sokkoutetussa (tutkija) vertailukelpoisuustutkimuksessa (non-inferioriteetti) verrattiin kerran viikossa ihon alle (s.c.) annetun abataseptin (ilman abataseptin kyllästysannosta laskimoon (i.v.) ja joka toinen viikko ihon alle annetun adalimumabin turvallisuutta ja tehoa potilailla, jotka saivat peruslääkityksenä metotreksaattia ja joiden vaste metotreksaattiin oli riittämätön (tutkimus SC-II). Vertailukelpoisuus (ennalta määritelty marginaali 12 %) osoitettiin päävastemuuttujan eli ACR20-vasteen suhteen 12 hoitokuukauden jälkeen 64,8 %:lla (206/318) abataseptia ihon alle saaneessa ryhmässä ja 63,4 %:lla (208/328) adalimumabia ihon alle saaneessa ryhmässä. Hoitovasteen ero oli 1,8 % (95 %:n luottamusväli -5,6 – 9,2), ja vaste säilyi vastaavanlaisena koko 24 kuukauden ajanjakson ajan. 24 hoitokuukauden kohdalla ACR20-vaste todettiin 59,7 %:lla (190/318) abataseptia ihon alle saaneessa ryhmässä ja 60,1 %:lla (197/328) adalimumabia ihon alle saaneessa ryhmässä. 12 ja 24 kuukauden kohdalla ACR50- ja ACR70-vasteet olivat abatasepti- ja adalimumabihoidoissa yhdenmukaiset ja samankaltaiset. DAS28-arvon (CRP) korjattu keskimääräinen muutos (keskivirhe, SE) lähtötilanteesta oli 24 kuukauden kohdalla -2,35 (SE 0,08; 95 %:n luottamusväli -2,51 – -2,19) abataseptia ihon alle saaneessa ryhmässä ja -2,33 (SE 0,08; 95 %:n luottamusväli -2,50 – -2,17) adalimumabia ihon alle saaneessa ryhmässä ajan myötä ilmenneiden muutosten ollessa samankaltaisia. DAS28-arvon < 2,6 saavutti 24 kuukauden kohdalla 50,6 % (127/251) (95 %:n luottamusväli 44,4–56,8) abataseptiryhmästä ja 53,3 % (130/244) (95 %:n luottamusväli 47,0–59,5) adalimumabiryhmästä. Myös HAQ-DI-indeksillä mitattuna paraneminen lähtötilanteesta oli 24 kuukauden kohdalla ja ajan myötä samaa luokkaa ihon alle annetun abataseptin ja adalimumabin välillä.

Turvallisuutta ja rakenteellisia vaurioita arvioitiin yhden ja kahden vuoden kuluttua tutkimuksen aloittamisesta. Kokonaisturvallisuusprofiili oli haittavaikutusten suhteen näiden kahden ryhmän välillä samankaltainen 24 kuukauden ajanjaksolla. 24 kuukauden jälkeen haittavaikutuksia ilmoitettiin 41,5 %:lla (132/318) abataseptia ja 50 %:lla (164/328) adalimumabia saaneista. Vakavia haittavaikutuksia ilmoitettiin 3,5 %:lla (11/318) abataseptia ja 6,1 %:lla (20/328) adalimumabia saaneista. 24 kuukauden kohdalla 20,8 % (66/318) abataseptia ja 25,3 % (83/328) adalimumabia saaneista oli lopettanut hoidon.

Tutkimuksessa SC-II vakavia infektoita ilmoitettiin 3,8 %:lla (12/318) abataseptia ihon alle viikoittain saaneista (yhdenkään hoitoa ei tarvinnut lopettaa) ja 5,8 %:lla (19/328) adalimumabia ihon alle joka toinen viikko saaneista (9:n hoito lopetettiin 24 kuukauden ajanjakson aikana).

Paikallisia pistokohdan reaktioita ilmeni 12 kuukauden kohdalla 3,8 %:lla (12/318) abataseptia ihon alle saaneista ja 9,1 %:lla (30/328) adalimumabia ihon alle saaneista ($p = 0,006$) ja 24 kuukauden kohdalla 4,1 %:lla (13/318) abataseptia ihon alle saaneista ja 10,4 %:lla (34/328) adalimumabia ihon alle saaneista. Tämän kahden vuoden tutkimusjakson aikana 3,8 % (12/318) abataseptia ihon alle saaneista ja 1,5 % (5/328) adalimumabia ihon alle saaneista ilmoitti saaneensa lieviä tai keskivaikeita autoimmuunihäiriöitä (esim. psoriaasi, Raynaud'n oireyhtymä, *erythema nodosum*).

Tutkimus SC-III: Remission induktio nivelreumapotilailla, jotka eivät aiemmin ole saaneet metotreksaattia

Satunnaistetussa kaksoissokkotutkimuksessa arvioitiin ihon alle annettavaa abataseptia yhdistelmähoitona metotreksaatin kanssa (abatasepti + MTX), ihon alle annettavaa abataseptimonoterapiaa ja metotreksaattimonoterapiaa (MTX-ryhmä) hoitoa seuraavien 12 kuukauden ajan remission induktiossa ja lääkkeen lopettamisen jälkeen lääkkeettömässä remissiossa aikuispotilailla, joita ei ollut aiemmin hoidettu metotreksaattilla ja joilla oli erittäin aktiivinen, varhainen nivelreuma ja huono ennuste. Lääkehoidon lopettaminen pysäytti remission (sairauden aktiivisuus palautui) suurimmalla osalla kaikkien kolmen hoitohaaran potilaista (abatasepti–metotreksaatti sekä abatasepti tai metotreksaatti yksittäin annettuna) (taulukko 3).

Taulukko 3: Tutkimuksen SC-III remissioarvot lääkehoidon lopussa ja vieroitusjaksoilla

Potilaiden lukumäärä	Abatasepti s.c.+ MTX n = 119	MTX n = 116	Abatasepti s.c. n = 116
Osuus satunnaistetuista potilaista, joilla remission induktio 12 kuukautta hoidon jälkeen			
DAS28-remissio ^a	60,9 %	45,2 %	42,5 %
Riskisuhde (95 % :n luottamusväli vs. MTX P-arvo)	2,01 (1,18, 3,43) 0,010	N/A	0,92 (0,55, 1,57) N/A
SDAI kliininen remissio ^b	42,0 %	25,0 %	29,3 %
Arvioitu ero (95 % :n luottamusväli) vs. MTX	17,02 (4,30, 29,73)	N/A	4,31 (-7,98, 16,61)
Boolean kriteerien mukainen kliininen remissio	37,0 %	22,4 %	26,7 %
Arvioitu ero (95 %:n luottamusväli) vs. MTX	14,56 (2,19, 26,94)	N/A	4,31 (-7,62, 16,24)
Osuus satunnaistetuista potilaista, joilla remissio 12 kuukauden ja 18 kuukauden kohdalla (6 kuukautta lääkehoidon lopettamisesta)			
DAS28-remissio ^a	14,8 %	7,8 %	12,4 %
Riskisuhde (95 % :n luottamusväli) vs. MTX P-arvo	2,51 (1,02, 6,18) 0,045	N/A	2,04 (0,81, 5,14) N/A

^a DAS28-asteikolla määritelty remissio (DAS28-CRP < 2,6)

^b SDAI-kriteerit (SDAI ≤ 3,3)

Tutkimuksessa SC-III kolmen tutkimusryhmän (abatasepti + MTX, abataseptimonoterapia, MTX-ryhmä) turvallisuusprofiilit olivat samankaltaiset. 12 kuukauden hoitojaksolla yhdistelmähoitoryhmässä haittavaikutuksia raportoitiin 44,5 prosentilla potilaista (53/119), abataseptimonoterapiaryhmässä 41,4 prosentilla (48/116) ja metotreksaattimonoterapiaryhmässä 44,0 prosentilla (51/116) potilaista. Vakavia haittavaikutuksia raportoitiin yhdistelmähoitoryhmässä 2,5 prosentilla (3/119) potilaista, abataseptimonoterapiaryhmässä 2,6 prosentilla (3/116) ja metotreksaattimonoterapiaryhmässä 0,9 prosentilla (1/116) potilaista. Vakavia infektoita raportoitiin yhdistelmähoitoryhmässä 0,8 prosentilla (1/119) potilaista, abataseptimonoterapiaryhmässä 3,4 prosentilla (4/116) ja metotreksaattimonoterapiaryhmässä 0 prosentilla (0/116) potilaista.

Radiologinen vaste

Tutkimuksissa II, VI ja SC-II rakenteelliset nivelvauriot arvioitiin radiologisesti yli kahden vuoden ajalta. Tulokset mitattiin tutkimuksissa II ja VI 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-/metotreksaattihoitoon 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 abataseptin tai lumelääkkeen lisäksi metotreksaattia, 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

^a Perustuu non-parametriseen analyysiin.

Tutkimuksessa VI TSS:n keskimääräinen muutos 12 kuukauden jälkeen oli merkittävästi pienempi potilailla, joita oli hoidettu abataseptillä ja metotreksaatilla kuin potilailla, joita oli hoidettu metotreksaatilla ja lumelääkkeellä. 12 kuukauden jälkeen 61 prosentilla (148/242) abataseptillä ja metotreksaatilla hoidetuista potilaista ja 53 prosentilla (128/242) metotreksaatilla ja lumelääkkeellä hoidetuista potilaista ei ollut progressiota ($TSS \leq 0$). 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.

SC-II-tutkimuksessa rakenteelliset nivelvauriot arvioitiin radiologisesti ja ilmaistiin muutoksina lähtötilanteesta van der Heijden modifioitun Sharp-luokittelun kokonaispisteissä (van der Heijde Total Sharp Score, mTSS) ja sen komponenteissa. Molemmissa hoitoryhmissä havaittiin samaa luokkaa oleva vaurioiden etenemisen väheneminen 24 kuukauteen asti (mTSS, keskiarvo $\pm$ keskihajonta [SD] = $0,89 \pm 4,13$ abataseptiryhmässä [n = 257] ja $1,13 \pm 8,66$ adalimumabiryhmässä [n = 260]; eroosioaste $0,41 \pm 2,57$ abataseptiryhmässä ja $0,41 \pm 5,04$ adalimumabiryhmässä; JSN-pistemäärä $0,48 \pm 2,18$ abataseptiryhmässä ja $0,72 \pm 3,81$ adalimumabiryhmässä).

Tutkimuksessa SC-III rakenteellisia nivelvaurioita arvioitiin MR-kuvista. Abatasepti-metotreksaattiryhmässä rakenteelliset vauriot eivät olleet edenneet yhtä pitkälle kuin metotreksaattimonoterapiaryhmässä, kuten yhdistelmähoidon ja MTX-hoidon keskiarvojen erot osoittavat (taulukko 5).

Taulukko 5: Tutkimuksen SC-III rakenteellinen ja tulehduksellinen arvio MR-kuvista

Hoitoerojen keskiarvot abatasepti s.c. + MTX vs. MTX 12 kuukauden kohdalla (95 %:n luottamusväli)*	
Eroosioarvo MR-kuvissa	-1,22 (-2,20, -0,25)
Osteiitti/luuödeema MR-kuvissa	-1,43 (-2,68, -0,18)
Synoviittiarvo MR-kuvissa	-1,60 (-2,42, -0,78)

* Abatasepti s.c. + MTX -ryhmässä n = 119; MTX-ryhmässä n = 116

Fyysiseen toimintakykyyn perustuva vaste

Fyysisen toimintakyvyn paranemista mitattiin HAQ-DI-indeksillä (Health Assessment Questionnaire Disability Index) tutkimuksissa II, III, IV, V ja VI ja modifioitulla HAQ-DI-indeksillä tutkimuksessa I. SC-I-tutkimuksessa fyysinen toimintakyvyn paraneminen lähtötasosta HAQ-DI-indeksillä arvioituna oli 6 kuukauden kohdalla ja ajan mittaan samaa luokkaa annossa ihon alle ja laskimoon. Taulukossa 6 esitetään tutkimusten II,III ja VI tulokset.

Taulukko 6: 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	Abata-septi ^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)

	Metotreksaattia (MTX) saamaton Tutkimus VI		Ei riittävää vastetta metotreksaatilla (MTX) Tutkimus II		Ei riittävää vastetta TNF:n estäjillä Tutkimus III	
HAQ ^c Disability Index	Abata-septi ^a + MTX	Lume + MTX	Abatasepti ^a + MTX	Lume + MTX	Abatasepti ^a + DMARD ^b	Lume + DMARD ^b
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, sulfasalasiini, 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.

Tutkimuksessa SC-III yhdistelmähoitoryhmän potilailla HAQ-vaste kliinisesti merkittävän fyysisen kunnon kohenemisen mittarina (HAQ-DI-indeksin pienentyminen lähtötasosta > 0,3) oli 12 kuukauden kohdalla suurempi kuin MTX-ryhmän potilailla (65,5 % vs. 44 %; hoitoero vs. MTX-ryhmä 21,6 % [95 %:n luottamusväli: 8,3, 34,9]).

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 psyykkinen 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

Avoin tutkimus, jossa annettiin abataseptia laskimoon 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 lääkkeetöntä vaihetta, n = 597) TNF:n estäjähoidolle (tutkimus VII). Ensisijainen tulos, haittavaikutusten, vakavien haittavaikutusten ja haittavaikutuksista johtuvien keskeytysten esiintyvyys 6 kuukauden hoidon aikana, oli samanlainen sekä nykyisten että aikaisemmin TNF:n estäjiä käyttäneiden välillä, kuten oli myös vakavien infektioiden yleisyys.

Tutkimus SC-I: Alatutkimus esitäytetyllä kynällä

SC-I:n avoimen jatkotutkimuksen alatutkimuksen potilaat (n = 117) saivat 125 mg abataseptia ihon alle annosteltuna viikoittain esitäytetyllä ruiskulla vähintään neljän kuukauden ajan, ja vaihdettiin sitten saamaan 125 mg abataseptia ihon alle annosteltuna viikoittain esitäytetyllä kynällä 12 viikon ajan. Abataseptin korjattu geometrinen keskimääräinen vakaan tilan pitoisuus (C_{minss}) oli 25,3 mikrog/ml ihon alle annosteltavalla esitäytetyllä kynällä ja 27,8 mikrog/ml ihon alle annosteltavalla esitäytetyllä ruiskulla, näiden suhde oli 0,91 [90 %:n luottamusväli 0,83–1,00]. Alatutkimuksessa esitäytetyllä kynällä 12 viikon aikana ei tapahtunut kuolemia tai tutkimuslääkkeestä johtuvia vakavia haittatapahtumia. Kolmella potilaalla oli vakava haittatapahtuma (leikkauksen jälkeinen haavainfektio, H1N1-influenssa ja sydänlihaskeskemia, yksi potilas jokaista), jota ei katsottu tutkimuslääkkeestä johtuvaksi. Kokonaan tutkimuksen keskeyttäneitä oli kuusi tämän jakson aikana, joista vain yksi johtui haittatapahtumasta (leikkauksen jälkeinen haavainfektio, vakava haittatapahtuma). Kaksi potilasta (2/117, 1,7 %), jotka käyttivät ihon alle annettavaa esitäytettyä kynää, kokivat paikallisia injektioaikan reaktioita.

Kliininen teho ja turvallisuus aikuisten psoriaasiartriitissa

Abataseptin tehoa ja turvallisuutta arvioitiin kahdessa satunnaistetussa kaksoissokkoutetussa lumekontrolloidussa tutkimuksessa (tutkimukset PsA-I ja PsA-II) 18-vuotiailla ja sitä vanhemmilla aikuispotilailla. Potilailla oli aktiivinen psoriaasiartriitti (≥ 3 turvonnutta niveltä ja ≥ 3 aristavaa niveltä), vaikka heitä oli aiemmin hoidettu muulla tautiprosessia hidastavalla reumalääkkeellä (DMARD), sekä iholla yksi halkaisijaltaan vähintään 2 cm:n kokoinen psoriaasiläiskä, joka oli edellytys tutkimukseen osallistumiselle.

PsA-I-tutkimuksessa 170 potilasta sai lumelääkettä tai abataseptia laskimoon päivinä 1, 15, 29, ja sen jälkeen 28 päivän välein kaksoissokkoutetusti 24 viikon ajan, minkä jälkeen he saivat avoimessa vaiheessa abataseptia 10 mg/kg laskimoon 28 päivän välein. Potilaat oli satunnaistettu saamaan lumelääkettä tai abataseptia 3 mg/kg, 10 mg/kg tai kaksi 30 mg/kg -annosta ja sen jälkeen 10 mg/kg, 24 viikon ajan keskeytyksettä. Tämän jälkeen kaikki saivat avoimessa vaiheessa abataseptia 10 mg/kg laskimoon kuukausittain. Tutkimuksen aikana potilailla oli lupa saada samanaikaisesti muuttumattomia annoksia metotreksaattia, pieniannoksisia kortikosteroideja (vastaten ≤ 10 mg:aa prednisonia) ja/tai tulehduskipulääkkeitä.

PsA-II-tutkimuksessa puolet (1:1) 424 potilaasta satunnaistettiin kaksoissokkoutetusti saamaan viikoittain ihon alle lumelääkettä tai abataseptia 125 mg ilman latausannosta 24 viikon ajan, minkä jälkeen he saivat avoimessa vaiheessa abataseptia 125 mg ihon alle viikoittain. Tutkimuksen aikana potilailla oli lupa saada samanaikaisesti muuttumattomia annoksia metotreksaattia, sulfasalatsiinia, leflunomidia, hydroksiklorokiinia, pieniannoksisia kortikosteroideja (vastaten ≤ 10 mg:aa prednisonia) ja/tai tulehduskipulääkkeitä. Potilaat, joiden turvonneiden ja aristavien nivelten määrässä ei viikkoon 16 mennessä ollut tapahtunut paremmista vähintään 20 %:lla lähtötilanteeseen verrattuna, siirtyivät avoimeen vaiheeseen saamaan abataseptia 125 mg ihon alle viikoittain.

Sekä PsA-I- että PsA-II-tutkimuksen ensisijainen päätetapahtuma oli niiden potilaiden osuus, jotka saavuttivat ACR 20 -vasteen viikon 24 kohdalla (päivä 169).

Kliininen vaste

Merkit ja oireet

Taulukossa 7 alla on esitetty niiden potilaiden prosenttiosuudet, jotka saavuttivat ACR 20-, 50- tai 70 -vasteet suositellulla abataseptiannoksella tutkimuksissa PsA-I (10 mg/kg laskimoon) ja PsA-II (125 mg ihon alle).

Taulukko 7: ACR-vasteen saaneiden osuudet viikolla 24 tutkimuksissa PsA-I ja PsA-II

	PsA-I ^a			PsA-II ^{b,c}		
	Abatasepti 10 mg/kg i.v. N = 40	Lumelääke N = 42	Arvioitu ero (95 %:n luottamusväli)	Abatasepti 125 mg s.c. N = 213	Lumelääke N = 211	Arvioitu ero (95 %:n luottamusväli)
ACR 20	47,5 %*	19,0 %	28,7 (9,4, 48,0)	39,4 %*	22,3 %	17,2 (8,7, 25,6)
ACR 50	25,0 %	2,4 %	22,7 (8,6, 36,9)	19,2 %	12,3 %	6,9 (0,1, 13,7)
ACR 70	12,5 %	0 %	12,5 (2,3, 22,7)	10,3 %	6,6 %	3,7 (-1,5, 8,9)

* p < 0,05 lumevalmisteeseen verrattuna, p-arvoja ei arvioitu ACR 50:n ja ACR 70:n osalta.

^a 37 %:a potilaista oli aiemmin hoidettu TNF:n estäjällä.

^b 61 %:a potilaista oli aiemmin hoidettu TNF:n estäjällä.

^c Potilaat, joiden turvonneiden ja aristavien nivelten määrässä ei viikkoon 16 mennessä ollut tapahtunut paremmista vähintään 20 %:lla lähtötilanteeseen verrattuna, siirtyivät avoimeen vaiheeseen, ja heidän ei katsottu saavan hoidosta vastetta.

Merkitsevästi suurempi osuus koko tutkimuspopulaation potilaista saavutti ACR 20 -vasteen viikon 24 kohdalla PsA-I-tutkimuksen abataseptiryhmässä laskimoon annetulla annoksella 10 mg/kg ja PsA-II-tutkimuksen abataseptiryhmässä ihon alle annetulla annoksella 125 mg lumelääkkeeseen verrattuna. Molemmista tutkimuksista havaittiin parempia ACR 20 -vasteita abataseptiryhmissä verrattuna lumelääkeryhmiin riippumatta potilaiden mahdollisesta aiemmin saadusta TNF-estäjähoitosta. Pienemmässä tutkimuksessa, PsA-I:ssä, ACR 20 -vasteet potilailla, joita ei ollut aiemmin hoidettu TNF-estäjällä, olivat abataseptia 10 mg/kg laskimoon saaneilla 55,6 % ja lumelääkettä saaneilla 20,0 %. Potilailla, joita oli aiemmin hoidettu TNF-estäjällä, vasteet olivat abataseptia 10 mg/kg laskimoon saaneilla 30,8 % ja lumelääkettä saaneilla 16,7 %. PsA-II-tutkimuksessa ACR 20 -vasteet potilailla, joita ei ollut aiemmin hoidettu TNF-estäjällä, olivat abataseptia 125 mg ihon alle saaneilla 44,0 % ja lumelääkettä saaneilla 22,2 % (21,9 [8,3, 35,6], arvioitu ero [95 %:n luottamusväli]). Potilailla, joita oli aiemmin hoidettu TNF-estäjällä, vasteet olivat abataseptia 125 mg ihon alle saaneilla 36,4 % ja lumelääkettä saaneilla 22,3 % (14,0 [3,3, 24,8], arvioitu ero [95 %:n luottamusväli]).

Tutkimuksessa PsA-II havaittiin parempia ACR 20 -vasteita abataseptia 125 mg ihon alle saaneilla kuin lumelääkettä saaneilla riippumatta siitä, saivatko potilaat samanaikaisesti muuta ei-biologista tautiprosessia hidastavaa reumalääkettä (DMARD). ACR 20 -vasteet potilailla, jotka eivät saaneet muuta ei-biologista tautiprosessia hidastavaa reumalääkettä (DMARD), olivat abataseptia 125 mg ihon alle saaneilla 27,3 % ja lumelääkettä saaneilla 12,1 % (15,15 [1,83, 28,47], arvioitu ero [95 %:n luottamusväli]). Potilailla, jotka saivat muuta ei-biologista tautiprosessia hidastavaa reumalääkettä (DMARD), vasteet olivat abataseptia 125 mg ihon alle saaneilla 44,9 % ja lumelääkettä saaneilla 26,9 % (18,00 [7,20, 28,81], arvioitu ero [95 %:n luottamusväli]). Kliiniset vasteet pysyivät ennallaan tai paranivat enintään yhteen vuoteen mennessä PsA-I- ja PsA-II-tutkimuksessa.

Radiologinen vaste

PsA-II-tutkimuksessa niiden potilaiden osuus, joiden tauti ei ollut edennyt radiologisesti arvioituna (≤ 0 muutos lähtötilanteeseen verrattuna) röntgentutkimuksissa PsA-modifioidulla SHS-asteikolla, oli viikon 24 kohdalla suurempi abataseptia 125 mg ihon alle saaneilla (42,7 %) kuin lumelääkettä saaneilla (32,7 %) (10,0 [1,0, 19,1] arvioitu ero [95 %:n luottamusväli]).

Fyysiseen toimintakykyyn perustuva vaste

PsA-I-tutkimuksessa niiden potilaiden osuus, joiden HAQ-DI-pistemäärä oli laskenut $\geq 0,30$ lähtötilanteesta, oli abataseptia laskimoon saaneilla 45,0 % ja lumelääkettä saaneilla 19,0 % (26,1 [6,8, 45,5], arvioitu ero [95 %:n luottamusväli]) viikon 24 kohdalla. PsA-II-tutkimuksessa niiden potilaiden osuus, joiden HAQ-DI-pistemäärä oli laskenut ainakin $\geq 0,35$ lähtötilanteesta, oli abataseptia saaneilla 31,0 % ja lumelääkettä saaneilla 23,7 % (7,2 [-1,1, 15,6], arvioitu ero [95 %:n luottamusväli]). HAQ-DI-tulos pysyi ennallaan tai parani sekä PsA-I- että PsA-II-tutkimuksissa enintään yhteen vuoteen asti, kun abataseptihoitoa jatkettiin.

PASI-pisteissä ei havaittu merkittäviä muutoksia abataseptilla hoidetuilla potilailla 24 viikon kaksoissokkoutetun jakson aikana. Kahteen PsA-tutkimukseen otetuilla potilailla oli lievä tai keskivaikea psoriaasi, ja heidän PASI-pisteensä olivat keskimäärin 8,6 PsA-I-tutkimuksessa ja 4,5 PsA-II-tutkimuksessa. PsA-I-tutkimuksessa niiden potilaiden osuus, jotka saavuttivat PASI 50 -vasteen, oli abataseptia saaneilla 28,6 % ja lumelääkettä saaneilla 14,3 % (14,3 [-15,3, 43,9], arvioitu ero [95 %:n luottamusväli]). Niiden potilaiden osuus, jotka saavuttivat PASI 75 -vasteen, oli abataseptia saaneilla 14,3 % ja lumelääkettä saaneilla 4,8 % (9,5 [-13,0, 32,0], arvioitu ero [95 %:n luottamusväli]). PsA-II-tutkimuksessa niiden potilaiden osuus, jotka saavuttivat PASI 50 -vasteen, oli abataseptia saaneilla 26,7 % ja lumelääkettä saaneilla 19,6 % (7,3 [-2,2, 16,7], arvioitu ero [95 %:n luottamusväli]). Niiden potilaiden osuus, jotka saavuttivat PASI 75 -vasteen, oli abataseptia saaneilla 16,4 % ja lumelääkettä saaneilla 10,1 % (6,4 [-1,3, 14,1], arvioitu ero [95 %:n luottamusväli]).

Pediatriset potilaat

ORENCIA-kuiva-aine välikonsentraatiksi infuusionestettä varten, liuos -valmisteen ja ORENCIA-injektioneste, liuos esitäytetyssä ruiskussa -valmisteen käyttö on hyväksytty pediatrisille pJIA-potilaille. Katso lisätietoja ORENCIA-kuiva-aine välikonsentraatiksi infuusionestettä varten, liuos -valmisteen (250 mg) ja ORENCIA-injektioneste, liuos esitäytetyssä ruiskussa -valmisteiden (125 mg, 87,5 mg ja 50 mg) valmisteyhteenvedoista.

5.2 Farmakokinetiikka

Aikuisten nivelreuma

Ihon alle annettavan abataseptin biologisen hyötyosuuden geometrinen keskiarvo (90 %:n luottamusväli) on 78,6 % (64,7 %; 95,6 %) verrattuna laskimoon annettavaan abataseptiin. Havaintojen mukaan 85 hoitopäivän jälkeen vakaan tilan keskimääräinen (vaihteluväli) C_{min} -pitoisuus oli 32,5 mikrog/ml (6,6–113,8 mikrog/ml) ja C_{max} -pitoisuus 48,1 mikrog/ml (9,8–132,4 mikrog/ml). Keskimääräinen systeeminen puhdistuma (0,28 ml/h/kg), jakautumistilavuus (0,11 l/kg) ja terminaalinen puoliintumisaika (14,3 vrk) olivat toisiinsa verrattavissa ihon alle ja laskimoon annossa.

Yksinään käytetyn abataseptin vaikutusta immunogeenisuuteen on selvitetty yhdessä tutkimuksessa, jossa abatasepti annettiin ihon alle ilman kyllästysannosta laskimoon. Kun kyllästysannosta laskimoon ei annettu, kahden viikon hoidon jälkeen saavutettu keskimääräinen jäännöspitoisuus oli 12,6 mikrog/ml. Ajan mittaan ilmenevä tehovaste vaikutti yhdenmukaiselta verrattuna tutkimuksiin, joissa annettiin kyllästysannos laskimoon. Laskimoon annetun kyllästysannoksen vaikutusta tehon alkamiseen ei ole kuitenkaan erikseen tutkittu.

Populaatiofarmakokineettisissä analyyseissä, jotka koskivat nivelreumapotilaille ihonalaisesti annosteltavaa abataseptihoitoa, havaittiin, että abataseptin puhdistuma suureni painavammilla potilailla. Tämä havainto oli yhdenmukainen laskimoon annettavaa abataseptia koskevien tutkimustulosten kanssa. Ikä ja sukupuoli (painon suhteen korjattuna) eivät vaikuttaneet näennäispuhdistumaan. Metotrekseen, tulehduskipulääkkeiden, kortikosteroidien ja TNF:n estäjien samanaikaisen annon ei havaittu vaikuttavan abataseptin näennäispuhdistumaan.

Aikuisten psoriaasiartriitti

PsA-I-tutkimuksessa potilaat satunnaistettiin saamaan laskimoon joko lumelääkettä tai abataseptia 3 mg/kg (3/3 mg/kg), 10 mg/kg (10/10 mg/kg) tai kaksi 30 mg/kg -annosta ja sen jälkeen 10 mg/kg (30/10 mg/kg), päivinä 1, 15, 29, ja sen jälkeen 28 päivän välein. Tässä tutkimuksessa abataseptin vakaan tilan pitoisuudet olivat annosriippuvaisia. C_{min} -arvojen geometrinen keskiarvo (CV %) oli päivän 169 kohdalla 7,8 mikrog/ml (56,3 %) hoitoannoksella 3/3 mg/kg, 24,3 mikrog/ml (40,8 %) annoksella 10/10 mg/kg ja 26,6 mikrog/ml (39,0 %) annoksella 30/10 mg/kg.

PsA-II-tutkimuksessa, kun abataseptia oli annosteltu 125 mg ihon alle viikoittain, abataseptin vakaa tila saavutettiin päivänä 57 ja C_{min} -arvojen geometrinen keskiarvo (CV %) vaihteli päivän 57 arvosta 22,3 (54,2 %) mikrog/ml päivän 169 arvoon 25,6 (47,7 %) mikrog/ml.

Abataseptin populaatiofarmakokineettisissä analyyseissä psoriaasiartriittipotilailla havaittiin viitteitä abataseptin puhdistuman (l/h) suurenemisesta painavammilla potilailla. Tämä tulos on yhdenmukainen nivelreumapotilailla aiemmin havaittujen tulosten kanssa.

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 (naarailla) lisääntymistä. Abataseptia saaneiden hiirien 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 abataseptin kliinisen käytön kannalta ei tiedetä.

Abatasepti ei vaikuttanut haitallisesti uros- eikä naarasrottien fertiliteettiin. 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 emoilte 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 infektioille liittyy abataseptialtistumiseen ennen muistivasteen kehittymistä. Näiden tulosten merkitys ihmisille on tuntematon.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Sakkaroosi
Poloksameeri 188
Natriumdivetyfosfaattimonohydraatti
Dinatriumfosfaatti, vedetön
Injektionesteisiin käytettävä vesi

6.2 Yhteensopimattomuudet

Koska yhteensopimattomuustutkimuksia ei ole tehty, lääkevalmistetta ei saa sekoittaa muiden lääkevalmisteiden kanssa.

6.3 Kestoaika

2 vuotta.

6.4 Säilytys

Säilytä jääkaapissa (2–8 °C). Ei saa jäätyä.
Säilytä alkuperäispakkauksessa. Herkkä valolle.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoot

1 ml:n esitäytetty ruisku (tyypin I lasia) esitäytetyssä kynässä. Tyypin I lasista tehdyssä ruiskussa on pinnoitettu suljin ja ruostumattomasta teräksestä tehty kiinteä neula, jossa on kova neulansuojus.

Pakkauksessa on 4 esitäytettyä kynää. Monipakkauksessa on 12 esitäytettyä kynää (3 x 4 kynän pakkaus).

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet

Tämä lääkevalmiste on tarkoitettu vain kerta-antoon. Esitäytetty ORENCIA-kynä on otettava jääkaapista 30 minuuttia ennen pistämistä, jotta injektiooliuos ehtii huoneenlämpöiseksi. Kynää ei saa ravistaa.

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG
Plaza 254
Blanchardstown Corporate Park 2
Dublin 15, D15 T867
Irlanti

8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/07/389/011-012

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 21. toukokuuta 2007

Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: 21. toukokuuta 2012

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on Euroopan lääkeviraston verkkosivuilla <http://www.ema.europa.eu/>, ja Fimean (<http://www.fimea.fi/>) verkkosivulla.

LIITE II

- A. BIOLOGISEN VAIKUTTAVAN AINEEN VALMISTAJAT JA ERÄN VAPAUTTAMISESTA VASTAAVAT VALMISTAJAT**
- B. TOIMITTAMISEEN JA KÄYTTÖÖN LIITTYVÄT EHDOT TAI RAJOITUKSET**
- C. MYYNTILUVAN MUUT EHDOT JA EDELLYTYKSET**
- D. EHDOT TAI RAJOITUKSET, JOTKA KOSKEVAT LÄÄKEVALMISTEEN TURVALLISTA JA TEHOKASTA KÄYTTÖÄ**

A. BIOLOGISEN VAIKUTTAVAN AINEEN VALMISTAJAT JA ERÄN VAPAUTTAMISESTA VASTAAVAT VALMISTAJAT

Biologisen vaikuttavan aineen valmistajien nimet ja osoitteet

Bristol-Myers Squibb Co.
38 Jackson Road
Devens, MA 01434
USA

Erän vapauttamisesta vastaavien valmistajien nimet ja osoitteet

CATALENT ANAGNI S.R.L.
Loc. Fontana del Ceraso snc
Strada Provinciale 12 Casilina, 41
03012 Anagni (FR)
Italia

Swords Laboratories Unlimited Company t/a Bristol-Myers Squibb Cruiserath Biologics
Cruiserath Road, Mulhuddart
Dublin 15
Irlanti

Lääkevalmisteen painetussa pakkausselosteessa on ilmoitettava kyseisen erän vapauttamisesta vastaavan valmistusluvan haltijan nimi ja osoite.

B. TOIMITTAMISEEN JA KÄYTTÖÖN LIITTYVÄT EHDOT TAI RAJOITUKSET

Reseptilääke, jonka määräämiseen liittyy rajoitus (ks. liite I: valmisteyhteenvedon kohta 4.2).

C. MYYNTILUVAN MUUT EHDOT JA EDELLYTYKSET

• Määräaikaiset turvallisuuskatsaukset

Tämän lääkevalmisteen osalta velvoitteet määräaikaisten turvallisuuskatsausten toimittamisesta on määritelty Euroopan unionin viitepäivämäärät (EURD) ja toimittamisvaatimukset sisältävässä luettelossa, josta on säädetty Direktiivin 2001/83/EC 107 c artiklan 7 kohdassa, ja kaikissa luettelon myöhemmissä päivityksissä, jotka on julkaistu Euroopan lääkeviraston verkkosivuilla.

D. EHDOT TAI RAJOITUKSET, JOTKA KOSKEVAT LÄÄKEVALMISTEEN TURVALLISTA JA TEHOKASTA KÄYTTÖÄ

• Riskienhallintasuunnitelma (RMP)

Myyntiluvan haltijan on suoritettava vaaditut lääketurvatoimet ja interventiot myyntiluvan moduulissa 1.8.2 esitetyn sovitun riskienhallintasuunnitelman sekä mahdollisten sovitujen riskienhallintasuunnitelman myöhempien päivitysten mukaisesti.

Päivitetty RMP tulee toimittaa

- Euroopan lääkeviraston pyynnöstä
- kun riskienhallintajärjestelmää muutetaan, varsinkin kun saadaan uutta tietoa, joka saattaa johtaa hyöty-riskiprofiilin merkittävään muutokseen, tai kun on saavutettu tärkeä tavoite (lääketurvatoiminnassa tai riskien minimoinnissa).

- **Lisätoimenpiteet riskien minimoimiseksi**

Myyntiluvan haltijan (MAH) on varmistettava, että kaikilla potilailla, joiden oletetaan käyttävän ORENCIAa, on saatavilla potilaan turvallisuuskortti (toimitetaan jokaisessa lääkepakkauksessa) kaikissa niissä jäsenvaltioissa, joissa ORENCIAa markkinoidaan.

- o **Potilaan turvallisuuskortti:**

- o Potilasta milloin tahansa (myös hätätilanteessa) hoitaville terveydenhuollon ammattilaisille tarkoitettu varoitus siitä, että potilas käyttää ORENCIAa
- o ORENCIA-hoito saattaa lisätä infektioiden ja allergisten reaktioiden riskiä
- o Turvallisuuteen liittyvän haitan merkit tai oireet ja koska on syytä hakeutua terveydenhuollon ammattilaisen arvioon
- o ORENCIA:n määrääjän yhteystiedot
- o Varoitus ORENCIAa raskauden aikana saaneille potilaille siitä, että heidän on tiedotettava terveydenhuollon ammattilaisia lääkityksestään ennen minkään rokotuksen antamista vauvalle. Eläviä taudinaiheuttajia sisältävän rokotteen antaminen saattaa aiheuttaa vaikean infektion.

LIITE III

MYyntIPÄÄLLYSMERKINNÄT JA PAKKAUSSELOSTE

A. MYYNTIPÄÄLLYSMERKINNÄT

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT**ULKOPAKKAUS 1 INJEKTIOPULLOLLE****1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI**

ORENCIA 250 mg kuiva-aine välikonsentraatiksi infuusionestettä varten, liuos
abatasepti

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Yksi injektio pullo sisältää 250 mg abataseptia

3. LUETTELO APUAINEISTA

Apuaineet: maltoosi, natriumdivetyfosfaattimonohydraatti ja natriumkloridi

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

Kuiva-aine välikonsentraatiksi infuusionestettä varten, liuos

1 injektio pullo
1 silikoniton injektio ruisku

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.
Laskimoon käyttövalmiiksi saattamisen ja laimentamisen jälkeen.

Vain kerta-antoon.
Käytä liuottamiseen pakkauksessa olevaa kertakäyttöistä silikonitonta injektio ruiskua.

**6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN
ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ**

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN**8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ**

EXP

Tarkista käyttövalmiin valmisteen säilyvyys pakkausselosteesta.

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

Säilytä jääkaapissa.
Säilytä alkuperäispakkauksessa. Herkkä valolle.

10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN

Hävitä käyttämättä jäänyt liuos.

11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE

Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG
Plaza 254
Blanchardstown Corporate Park 2
Dublin 15, D15 T867
Irlanti

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/07/389/001, 1 injektiopullo ja silikoniton injektioruisku

13. ERÄNUMERO

Lot

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU**15. KÄYTTÖOHJEET****16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA**

Vapautettu pistekirjoituksesta

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen.

18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT

PC:
SN:
NN:

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT**MONIPAKKAUKSEN ULKOPAKKAUS (MUKAAN LUKIEN BLUE BOX)****1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI**

ORENCIA 250 mg kuiva-aine välikonsentraatiksi infuusionestettä varten, liuos
abatasepti

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Yksi injektioipullo sisältää 250 mg abataseptia

3. LUETTELO APUAINEISTA

Apuaineet: maltoosi, natriumdivetyfosfaattimonohydraatti ja natriumkloridi

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

Kuiva-aine välikonsentraatiksi infuusionestettä varten, liuos

Monipakkaus: 2 injektioipulloa ja 2 silikonitonta injektioruiskua (2 yksittäispakkausta)

Monipakkaus: 3 injektioipulloa ja 3 silikonitonta injektioruiskua (3 yksittäispakkausta)

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.

Laskimoon käyttövalmiiksi saattamisen ja laimentamisen jälkeen.

Vain kerta-antoon.

Käytä liuottamiseen pakkauksessa olevaa kertakäyttöistä silikonitonta injektioruiskua.

**6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN
ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ**

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN**8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ**

EXP

Tarkista käyttövalmiin valmisteen säilyvyys pakkausselosteesta.

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

Säilytä jääkaapissa.

Säilytä alkuperäispakkauksessa. Herkkä valolle.

10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN

Hävitä käyttämättä jäänyt liuos.

11. MYYNTELUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE

Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG
Plaza 254
Blanchardstown Corporate Park 2
Dublin 15, D15 T867
Irlanti

12. MYYNTELUVAN NUMERO(T)

EU/1/07/389/002, 2 injektiopulloa ja 2 silikonitonta injektioruiskua (2 yksittäispakkausta)
EU/1/07/389/003, 3 injektiopulloa ja 3 silikonitonta injektioruiskua (3 yksittäispakkausta)

13. ERÄNUMERO

Lot

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU**15. KÄYTTÖOHJEET****16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA**

Vapautettu pistekirjoituksesta

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIIVAKOODI

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen.

18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT

PC:
SN:
NN:

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT**VÄLIPAKKAUKSENA TOIMIVA ULKOPAKKAUS (ILMAN BLUE BOXIA)****1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI**

ORENCIA 250 mg kuiva-aine välikonsentraatiksi infuusionestettä varten, liuos
abatasepti

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Yksi injektio pullo sisältää 250 mg abataseptia

3. LUETTELO APUAINEISTA

Apuaineet: maltoosi, natriumdivetyfosfaattimonohydraatti ja natriumkloridi

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

Kuiva-aine välikonsentraatiksi infuusionestettä varten, liuos

1 injektio pullo

1 silikoniton injektio ruisku

Monipakkauksen osa. Ei erikseen myytäväksi.

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.

Laskimoon käyttövalmiiksi saattamisen ja laimentamisen jälkeen.

Vain kerta-antoon.

Käytä liuottamiseen pakkauksessa olevaa kertakäyttöistä silikonitonta injektio ruiskua.

**6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN
ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ**

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN

8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

Tarkista käyttövalmiin valmisteiden säilyvyys pakkausselosteesta.

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

Säilytä jääkaapissa.

Säilytä alkuperäispakkauksessa. Herkkä valolle.

10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN

Hävitä käyttämättä jäänyt liuos.

11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE

Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG
Plaza 254
Blanchardstown Corporate Park 2
Dublin 15, D15 T867
Irlanti

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/07/389/002, 2 injektiopulloa ja 2 silikonitonta injektioruiskua (2 yksittäispakkausta)
EU/1/07/389/003, 3 injektiopulloa ja 2 silikonitonta injektioruiskua (3 yksittäispakkausta)

13. ERÄNUMERO

Lot

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU**15. KÄYTTÖOHJEET****16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA**

Vapautettu pistekirjoituksesta

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI

18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT

**PIENISSÄ SISÄPAKKAUKSISSA ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT MERKINNÄT
INJEKTIOPULLON ETIKETTI**

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

ORENCIA 250 mg kuiva-aine välikonsentraatiksi infuusionestettä varten, liuos
abatasepti
Laskimoon

2. ANTOTAPA

3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

4. ERÄNUMERO

Lot

5. SISÄLLÖN MÄÄRÄ PAINONA, TILAVUUTENA TAI YKSIKKÖINÄ

6. MUUTA

Käytä liuottamiseen pakkauksessa olevaa kertakäyttöistä silikoni- tai injektioruiskua.

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT**ULKOPAKKAUS 4 ESITÄYTETYLLE RUISKULLE, JOISSA ON TURVAHOLKKI****1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI**

ORENCIA 50 mg injektioneste, liuos esitäftetyssä ruiskussa
abatasepti

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Yksi esitäftetty ruisku sisältää abataseptia 50 mg/0,4 ml.

3. LUETTELO APUAINEISTA

Apuaineet: sakkaroosi, poloksameeri 188, natriumdivetyfosfaattimonohydraatti, vedetön
dinatriumfosfaatti, injektionesteisiin käytettävä vesi.

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

Injektioneste, liuos esitäftetyssä ruiskussa

4 esitäftettyä ruiskua, joissa on turvaholkki

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.
Ihon alle.

**6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN
ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ**

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN**8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ**

EXP

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

Säilytä jääkaapissa.

Ei saa jäätä.

Säilytä alkuperäispakkauksessa. Herkkä valolle.

10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN**11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE**

Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG

Plaza 254

Blanchardstown Corporate Park 2

Dublin 15, D15 T867

Irlanti

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/07/389/013 4 esitetyä ruiskua, joissa on turvaholkki

13. ERÄNUMERO

Lot

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU**15. KÄYTTÖOHJEET****16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA**

ORENCIA 50 mg

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen.

18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT

PC:

SN:

NN:

**PIENISSÄ SISÄPAKKAUKSISSA ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT MERKINNÄT
INJEKTIOIRUISKUN ETIKETTI**

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

ORENCIA 50 mg injektioneste
abatasepti
s.c.

2. ANTOTAPA

3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

4. ERÄNUMERO

Lot

5. SISÄLLÖN MÄÄRÄ PAINONA, TILAVUUTENA TAI YKSIKKÖINÄ

6. MUUTA

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT**ULKOPAKKAUS 4 ESITÄYTETYLLE RUISKULLE, JOISSA ON TURVAHOLKKI****1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI**

ORENCIA 87,5 mg injektioneste, liuos esitäftetyssä ruiskussa
abatasepti

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Yksi esitäftetty ruisku sisältää abataseptia 87,5 mg/0,7 ml.

3. LUETTELO APUAINEISTA

Apuaineet: sakkaroosi, poloksameeri 188, natriumdivetyfosfaattimonohydraatti, vedetön
dinatriumfosfaatti, injektionesteisiin käytettävä vesi.

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

Injektioneste, liuos esitäftetyssä ruiskussa

4 esitäftettyä ruiskua, joissa on turvaholkki

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.
Ihon alle.

**6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN
ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ**

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN**8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ**

EXP

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

Säilytä jääkaapissa.

Ei saa jäättyä.

Säilytä alkuperäispakkauksessa. Herkkä valolle.

10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN**11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE**

Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG

Plaza 254

Blanchardstown Corporate Park 2

Dublin 15, D15 T867

Irlanti

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/07/389/014 4 esitetyä ruiskua, joissa on turvaholkki

13. ERÄNUMERO

Lot

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU**15. KÄYTTÖOHJEET****16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA**

ORENCIA 87,5 mg

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen.

18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT

PC:

SN:

NN:

PIENISSÄ SISÄPAKKAUKSISSA ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT MERKINNÄT INJEKTIOIRUISKUN ETIKETTI
--

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)
--

ORENCIA 87,5 mg injektioneste
abatasepti
s.c.

2. ANTOTAPA

3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

4. ERÄNUMERO

Lot

5. SISÄLLÖN MÄÄRÄ PAINONA, TILAVUUTENA TAI YKSIKKÖINÄ
--

6. MUUTA

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT**ULKOPAKKAUS 1, 3 JA 4 ESITÄYTETYLLE RUISKULLE, JOISSA ON TURVAHOLKKI****1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI**

ORENCIA 125 mg injektioneste, liuos esitäytetyssä ruiskussa
abatasepti

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Yksi esitäytetty ruisku sisältää 125 mg/ml abataseptia.

3. LUETTELO APUAINEISTA

Apuaineet: sakkaroosi, poloksameeri 188, natriumdivetyfosfaattimonohydraatti, vedetön
dinatriumfosfaatti, injektionesteisiin käytettävä vesi.

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

Injektioneste, liuos esitäytetyssä ruiskussa

1 esitäytetty ruisku, jossa on turvaholkki

3 esitäytettyä ruiskua, joissa on turvaholkki

4 esitäytettyä ruiskua, joissa on turvaholkki

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.
Ihon alle.

**6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN
ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ**

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN**8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ**

EXP

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTTEET

Säilytä jääkaapissa.

Ei saa jäätä.

Säilytä alkuperäispakkauksessa. Herkkä valolle.

10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN**11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE**

Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG

Plaza 254

Blanchardstown Corporate Park 2

Dublin 15, D15 T867

Irlanti

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/07/389/007 1 esitäytetty ruisku, jossa on turvaholkki

EU/1/07/389/008 4 esitäytettyä ruiskua, joissa on turvaholkki

EU/1/07/389/010 3 esitäytettyä ruiskua, joissa on turvaholkki

13. ERÄNUMERO

Lot

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU**15. KÄYTTÖOHJEET****16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA**

ORENCIA 125 mg

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIIVAKOODI

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen.

18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT

PC:

SN:

NN:

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT

MONIPAKKAUKSEN ULKOPAKKAUS (SISÄLTÄÄ BLUE BOXIN)

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

ORENCIA 125 mg injektioneste, liuos esitötettyssä ruiskussa
abatasepti

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Yksi esitötetty ruisku sisältää 125 mg/ml abataseptia.

3. LUETTELO APUAINEISTA

Apuaineet: sakkaroosi, poloksameeri 188, natriumdivetyfosfaattimonohydraatti, vedetön
dinatriumfosfaatti, injektionesteisiin käytettävä vesi.

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

Injektioneste, liuos esitötettyssä ruiskussa

Monipakkaus: 12 esitötettyä ruiskua, joissa on turvaholkki (3 x 4 ruiskun pakkaus)

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.
Ihon alle.

**6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN
ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ**

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN

8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

Säilytä jääkaapissa.

Ei saa jäättyä.

Säilytä alkuperäispakkauksessa. Herkkä valolle.

10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN**11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE**

Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG

Plaza 254

Blanchardstown Corporate Park 2

Dublin 15, D15 T867

Irlanti

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/07/389/009 12 esitetyä ruiskua, joissa on turvaholkki (3 x 4 ruiskun pakkaus)

13. ERÄNUMERO

Lot

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU**15. KÄYTTÖOHJEET****16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA**

ORENCIA 125 mg

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen.

18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT

PC:

SN:

NN:

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT**VÄLIPAKKAUKSENA TOIMIVA ULKOPAKKAUS (ILMAN BLUE BOXIA)****1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI**

ORENCIA 125 mg injektioneste, liuos esitötettyssä ruiskussa
abatasepti

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Yksi esitötetty ruisku sisältää 125 mg/ml abataseptia.

3. LUETTELO APUAINEISTA

Apuaineet: sakkaroosi, poloksameeri 188, natriumdivetyfosfaattimonohydraatti, vedetön
dinatriumfosfaatti, injektionesteisiin käytettävä vesi.

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

Injektioneste, liuos esitötettyssä ruiskussa

4 esitötettyä ruiskua, joissa on turvaholkki

Monipakkauksen osa. Ei erikseen myytäväksi.

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Ihon alle.

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.

**6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN
ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ**

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN**8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ**

EXP

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

Säilytä jääkaapissa.

Ei saa jäätä.

Säilytä alkuperäispakkauksessa. Herkkä valolle.

10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN**11. MYYNTELUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE**

Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG

Plaza 254

Blanchardstown Corporate Park 2

Dublin 15, D15 T867

Irlanti

12. MYYNTELUVAN NUMERO(T)

EU/1/07/389/009 12 esitetyä ruiskua, joissa on turvaholkki (3 x 4 ruiskun pakkaus)

13. ERÄNUMERO

Lot

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU**15. KÄYTTÖOHJEET****16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA**

ORENCIA 125 mg

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI**18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT**

**PIENISSÄ SISÄPAKKAUKSISSA ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT MERKINNÄT
INJEKTORUISKUN ETIKETTI**

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

ORENCIA 125 mg injektioneste
abatasepti
s.c.

2. ANTOTAPA

3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

4. ERÄNUMERO

Lot

5. SISÄLLÖN MÄÄRÄ PAINONA, TILAVUUTENA TAI YKSIKKÖINÄ

6. MUUTA

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT**ULKOPAKKAUS 1 JA 4 ESITÄYTETYLLE RUISKULLE****1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI**

ORENCIA 125 mg injektioneste, liuos esitäytetyssä ruiskussa
abatasepti

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Yksi esitäytetty ruisku sisältää 125 mg/ml abataseptia.

3. LUETTELO APUAINEISTA

Apuaineet: sakkaroosi, poloksameeri 188, natriumdivetyfosfaattimonohydraatti, vedetön
dinatriumfosfaatti, injektionesteisiin käytettävä vesi.

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

Injektioneste, liuos esitäytetyssä ruiskussa

1 esitäytetty ruisku

4 esitäytettyä ruiskua

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.
Ihon alle.

**6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN
ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ**

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN**8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ**

EXP

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTTEET

Säilytä jääkaapissa.

Ei saa jäätä.

Säilytä alkuperäispakkauksessa. Herkkä valolle.

10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN**11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE**

Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG

Plaza 254

Blanchardstown Corporate Park 2

Dublin 15, D15 T867

Irlanti

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/07/389/004 1 esitäytetty ruisku

EU/1/07/389/005 4 esitäytettyä ruiskua

13. ERÄNUMERO

Lot

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU**15. KÄYTTÖOHJEET****16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA**

ORENCIA 125 mg

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIIVAKOODI

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen.

18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT

PC:

SN:

NN:

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT**ULKOPAKKAUS MONIPAKKAUKSELLE (MUKAAN LUKIEN BLUE BOX)****1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI**

ORENCIA 125 mg injektioneste, liuos esitötettyssä ruiskussa
abatasepti

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Yksi esitötetty ruisku sisältää 125 mg/ml abataseptia.

3. LUETTELO APUAINEISTA

Apuaineet: sakkaroosi, poloksameeri 188, natriumdivetyfosfaattimonohydraatti, vedetön
dinatriumfosfaatti ja injektionesteisiin käytettävä vesi.

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

Injektioneste, liuos esitötettyssä ruiskussa

Monipakkaus: 12 esitötettyä ruiskua (3 x 4 ruiskun pakkaus)

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.
Ihon alle.

**6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN
ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ**

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN**8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ**

EXP

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

Säilytä jääkaapissa.

Ei saa jäätä.

Säilytä alkuperäispakkauksessa. Herkkä valolle.

10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN**11. MYYNTELUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE**

Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG

Plaza 254

Blanchardstown Corporate Park 2

Dublin 15, D15 T867

Irlanti

12. MYYNTELUVAN NUMERO(T)

EU/1/07/389/006 12 esitetyä ruiskua (3 x 4 ruiskun pakkaus)

13. ERÄNUMERO

Lot

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU**15. KÄYTTÖOHJEET****16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA**

ORENCIA 125 mg

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen.

18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT

PC:

SN:

NN:

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT**VÄLIPAKKAUKSENA TOIMIVA ULKOPAKKAUS (ILMAN BLUE BOXIA)****1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI**

ORENCIA 125 mg injektioneste, liuos esitötettyssä ruiskussa
abatasepti

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Yksi esitötetty ruisku sisältää 125 mg/ml abataseptia.

3. LUETTELO APUAINEISTA

Apuaineet: sakkaroosi, poloksameeri 188, natriumdivetyfosfaattimonohydraatti, vedetön
dinatriumfosfaatti ja injektionesteisiin käytettävä vesi.

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

Injektioneste, liuos esitötettyssä ruiskussa

4 esitötettyä ruiskua

Monipakkauksen osa. Ei erikseen myytäväksi.

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.
Ihon alle.

**6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN
ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ**

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN**8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ**

EXP

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

Säilytä jääkaapissa.

Ei saa jäätä.

Säilytä alkuperäispakkauksessa. Herkkä valolle.

10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN**11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE**

Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG

Plaza 254

Blanchardstown Corporate Park 2

Dublin 15, D15 T867

Irlanti

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/07/389/006 12 esitäytettyä ruiskua (3 x 4 ruiskun pakkaus)

13. ERÄNUMERO

Lot

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU**15. KÄYTTÖOHJEET****16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA**

ORENCIA 125 mg

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI**18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT**

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT**ULKOPAKKAUS 4 ESITÄYTETYLLE KYNÄLLE****1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI**

ORENCIA 125 mg injektioneste, liuos esitäytetyssä kynässä
abatasepti

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Yksi esitäytetty kynä sisältää 125 mg/ml abataseptia.

3. LUETTELO APUAINEISTA

Apuaineet: sakkaroosi, poloksameeri 188, natriumdivetyfosfaattimonohydraatti, vedetön
dinatriumfosfaatti, injektionesteisiin käytettävä vesi.

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

Injektioneste, liuos esitäytetyssä kynässä (ClickJect)

4 ClickJect esitäytettyä kynää

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.
Ihon alle.

**6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN
ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ**

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN**8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ**

EXP

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

Säilytä jääkaapissa.

Ei saa jäätä.

Säilytä alkuperäispakkauksessa. Herkkä valolle.

10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN**11. MYYNTELUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE**

Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG

Plaza 254

Blanchardstown Corporate Park 2

Dublin 15, D15 T867

Irlanti

12. MYYNTELUVAN NUMERO(T)

EU/1/07/389/011 4 esitöytettyä kynää

13. ERÄNUMERO

Lot

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU**15. KÄYTTÖOHJEET****16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA**

ORENCIA 125 mg

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIIVAKOODI

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen.

18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT

PC:

SN:

NN:

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT

MONIPAKKAUKSEN ULKOPAKKAUS (MUKAAN LUKIEN BLUE BOX)

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

ORENCIA 125 mg injektioneste, liuos esitötettyssä kynässä
abatasepti

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Yksi esitötetty kynä sisältää 125 mg/ml abataseptia.

3. LUETTELO APUAINEISTA

Apuaineet: sakkaroosi, poloksameeri 188, natriumdivetyfosfaattimonohydraatti, vedetön
dinatriumfosfaatti, injektionesteisiin käytettävä vesi.

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

Injektioneste, liuos esitötettyssä kynässä (ClickJect)

Monipakkaus: 12 ClickJect esitötettyä kynää (3 x 4 kynän pakkaus)

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.
Ihon alle.

**6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN
ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ**

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN

8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

Säilytä jääkaapissa.

Ei saa jäätä.

Säilytä alkuperäispakkauksessa. Herkkä valolle.

10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN**11. MYYNTELUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE**

Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG

Plaza 254

Blanchardstown Corporate Park 2

Dublin 15, D15 T867

Irlanti

12. MYYNTELUVAN NUMERO(T)

EU/1/07/389/012 12 esitetyä kynää (3 x 4 kynän pakkaus)

13. ERÄNUMERO

Lot

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU**15. KÄYTTÖOHJEET****16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA**

ORENCIA 125 mg

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen.

18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT

PC:

SN:

NN:

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT**VÄLIPAKKAUKSENA TOIMIVA ULKOPAKKAUS (ILMAN BLUE BOXIA)****1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI**

ORENCIA 125 mg injektioneste, liuos esitäytetyssä kynässä
abatasepti

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Yksi esitäytetty kynä sisältää 125 mg/ml abataseptia.

3. LUETTELO APUAINEISTA

Apuaineet: sakkaroosi, poloksameeri 188, natriumdivetyfosfaattimonohydraatti, vedetön
dinatriumfosfaatti, injektionesteisiin käytettävä vesi.

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

Injektioneste, liuos esitäytetyssä kynässä (ClickJect)

4 ClickJect esitäytettyä kynää

Monipakkauksen osa. Ei erikseen myytäväksi.

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.
Ihon alle.

**6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN
ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ**

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN**8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ**

EXP

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

Säilytä jääkaapissa.

Ei saa jäätä.

Säilytä alkuperäispakkauksessa. Herkkä valolle.

10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN**11. MYYNTELUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE**

Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG

Plaza 254

Blanchardstown Corporate Park 2

Dublin 15, D15 T867

Irlanti

12. MYYNTELUVAN NUMERO(T)

EU/1/07/389/012 12 esitäytettyä kynää (3 x 4 kynän pakkaus)

13. ERÄNUMERO

Lot

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU**15. KÄYTTÖOHJEET****16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA**

ORENCIA 125 mg

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI**18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT**

**PIENISSÄ SISÄPAKKAUKSISSA ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT MERKINNÄT
ESITÄYTETYN KYNÄN ETIKETTI**

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

ORENCIA 125 mg injektioneste
abatasepti
Ihon alle

2. ANTOTAPA

3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

4. ERÄNUMERO

Lot

5. SISÄLLÖN MÄÄRÄ PAINONA, TILAVUUTENA TAI YKSIKKÖINÄ

6. MUUTA

ORENCIA IV POTILAAN TURVALLISUUSKORTTI

ORENCIA – Potilaan turvallisuuskortti

Tämä turvallisuuskortti sisältää tärkeitä turvallisuustietoja, jotka teidän on otettava huomioon ennen kuin ORENCIA-hoitonne aloitetaan ja ORENCIA-hoidon aikana.

- Näyttäkää tämä kortti kaikille teitä hoitaville lääkäreille.

Infektiot

ORENCIA lisää infektiotalttiutta.

- Teille ei saa antaa ORENCIA-hoitoa, jos teillä on jokin vakava infektio.
- Ennen ORENCIA-hoidon aloittamista teille on tehtävä seulontatutkimukset tiettyjen infektioiden poissulkemiseksi.

Tuberkuloosi (TB): Ennen ORENCIA-hoidon aloittamista teille on tehtävä seulontatutkimuksia tuberkuloosin poissulkemiseksi. On erittäin tärkeää, että kerrotte lääkärillenne, jos teillä on joskus ollut tuberkuloosi tai jos olette ollut läheisessä kosketuksessa tuberkuloosia sairastaneen ihmisen kanssa.

Maksatulehdus eli hepatiitti: On epäilty, että reumalääkkeet saattavat aiheuttaa hepatiitti B:n uudelleenaktivoitumista. Siksi teille on tehtävä yleisten suositusten mukaiset seulontatutkimukset virushepatiitin poissulkemiseksi.

Infektiot

- Jos teille kehittyy infektiin viittaavia oireita, kuten kuumetta, itsepintaista yskää, painon laskua tai voimattomuutta, ottakaa heti yhteyttä lääkäriin.

Allergiset reaktiot

ORENCIA-valmisteen käytön jälkeen voi ilmetä allergisia reaktioita. Hakeudu heti lääkäriin, jos sinulla ilmenee sellaisia oireita kuin puristava tunne rinnassa, hengityksen vinkuna, vaikea huimaus tai pyörryttävä tunne.

ORENCIA-hoidon päivämäärät:

Aloitettu:

Viimeisin:

- Lisätietoja saatte ORENCIA-valmisteen pakkausselosteesta.
- Ottakaa mukaanne myös luettelo kaikista muista käyttämistänne lääkkeitä aina kun käytte lääkärin tai muun hoitohenkilökunnan vastaanotolla.

Potilaan nimi: _____

Lääkärin nimi: _____

Lääkärin puhelinnumero: _____

Pitäkää tämä kortti mukanne 3 kuukauden ajan viimeisen ORENCIA-annoksen jälkeen, sillä haittavaikutuksia saattaa ilmentua pitkän ajan kuluttua viimeisestä ORENCIA-annoksesta.

ORENCIA-valmistetta ei pidä käyttää raskaana olevilla naisilla, ellei käyttö ole selväsi välttämätöntä. Jos olet saanut ORENCIA-valmistetta raskauden aikana, on tärkeää että kerrot tästä hoitohenkilökunnalle ennen kuin vauvallesi annetaan rokotuksia. Sinun vauvallasi on vaara saada eläviä taudinaiheuttajia sisältävien rokotteiden aiheuttama vaikea infektio 14 viikon ajan viimeisen saamasi ORENCIA-annoksen jälkeen.

[KK VVVV]

ORENCIA SC POTILAAN TURVALLISUUSKORTTI

ORENCIA – Potilaan turvallisuuskortti Tämä turvallisuuskortti sisältää tärkeitä turvallisuustietoja, jotka teidän on otettava huomioon ennen kuin ORENCIA-hoitonne aloitetaan ja ORENCIA-hoidon aikana. - Näyttäkää tämä kortti kaikille teitä hoitaville lääkäreille. Infektiot ORENCIA lisää infektiotalttiutta. - Teille ei saa antaa ORENCIA-hoitoa, jos teillä on jokin vakava infektio. - Ennen ORENCIA-hoidon aloittamista teille on tehtävä seulontatutkimukset tiettyjen infektioiden poissulkemiseksi. Tuberkuloosi (TB): Ennen ORENCIA-hoidon aloittamista teille on tehtävä seulontatutkimuksia tuberkuloosin poissulkemiseksi. On erittäin tärkeää, että kerrotte lääkärillenne, jos teillä on joskus ollut tuberkuloosi tai jos olette ollut läheisessä kosketuksessa tuberkuloosia sairastaneen ihmisen kanssa. Maksatulehdus eli hepatiitti: On epäilty, että reumalääkkeet saattavat aiheuttaa hepatiitti B:n uudelleenaktivoitumista. Siksi teille on tehtävä yleisten suositusten mukaiset seulontatutkimukset virushepatiitin poissulkemiseksi.	Infektiot - Jos teille kehittyy infektiin viittaavia oireita, kuten kuumetta, itsepintaista yskää, painon laskua tai voimattomuutta, ottakaa heti yhteyttä lääkäriin. Allergiset reaktiot ORENCIA-valmisteen käytön jälkeen voi ilmetä allergisia reaktioita. Hakeudu heti lääkäriin, jos sinulla ilmenee sellaisia oireita kuin puristava tunne rinnassa, hengityksen vinkuna, vaikea huimaus tai pyörryttävä tunne. ORENCIA-hoito aloitettu: - Lisätietoja saatte ORENCIA-valmisteen pakkausselosteesta. - Ottakaa mukaanne myös luettelo kaikista muista käyttämistänne lääkkeitä aina kun käytte lääkärin tai muun hoitohenkilökunnan vastaanotolla. Potilaan nimi: _____ Lääkärin nimi: _____ Lääkärin puhelinnumero: _____ Pitäkää tämä kortti mukanaan 3 kuukauden ajan viimeisen ORENCIA-annoksen jälkeen, sillä haittavaikutuksia saattaa ilmaantua pitkän ajan kuluttua viimeisestä ORENCIA-annoksesta. ORENCIA-valmistetta ei pidä käyttää raskaana olevilla naisilla, ellei käyttö ole selväsi välttämätöntä. Jos olet saanut ORENCIA-valmistetta raskauden aikana, on tärkeää että kerrot tästä hoitohenkilökunnalle ennen kuin vauvallesi annetaan rokotuksia. Sinun vauvasi on vaara saada eläviä taudinaiheuttajia sisältävien rokotteiden aiheuttama vaikea infektio 14 viikon ajan viimeisen saamasii ORENCIA-annoksen jälkeen. [KK VVVV]
--	--

B. PAKKAUSSELOSTE

Pakkausseloste: Tietoa potilaalle
ORENCIA 250 mg kuiva-aine välikonsentraatiksi infuusionestettä varten, liuos
abatasepti

Lue tämä pakkausseloste huolellisesti, ennen kuin saat tätä lääkettä, sillä se sisältää sinulle tärkeitä tietoja.

- Säilytä tämä pakkausseloste. Voit tarvita sitä myöhemmin.
- Jos sinulla on kysyttävää, käänny lääkärin, apteekkihenkilökunnan tai sairaanhoitajan puoleen.
- Jos havaitset haittavaikutuksia, käänny lääkärin, apteekkihenkilökunnan tai sairaanhoitajan puoleen. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Ks. kohta 4.

Tässä pakkausselosteessa kerrotaan:

1. Mitä ORENCIA on ja mihin sitä käytetään
2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin saat ORENCIA-valmistetta
3. Miten ORENCIA-valmistetta käytetään
4. Mahdolliset haittavaikutukset
5. ORENCIA-valmisteen säilyttäminen
6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

1. Mitä ORENCIA on ja mihin sitä käytetään

ORENCIA sisältää vaikuttavaa ainetta nimeltä abatasepti, joka on soluviljelmissä tuotettu valkuaisaine. ORENCIA heikentää immuunijärjestelmän hyökkäyksiä terveitä kudoksia vastaan vaikuttamalla niihin immuunijärjestelmän soluihin (niin kutsuttuihin T-lymfosyytteihin), jotka osallistuvat nivelreuman kehittymiseen. ORENCIA muuntaa valikoivasti T solujen aktivoitumista immuunijärjestelmän tulehdusvasteessa.

ORENCIA-valmisteella hoidetaan aikuisten nivelreumaa ja psoriaasiartriittia sekä 6-vuotiaiden ja sitä vanhempien lasten juveniilia idiopaattista polyartriittia.

Nivelreuma

Nivelreuma on pitkäaikainen ja etenevä koko elimistön sairaus, joka voi hoitamattomana aiheuttaa vakavia seurauksia, kuten nivelten tuhoutumista, lisääntyvää toimintakyvyn heikkenemistä ja ongelmia päivittäisissä toimissa. Nivelreumassa immuunijärjestelmä hyökkää elimistön omia terveitä kudoksia vastaan, mikä aiheuttaa nivelsärkyä ja -turvotusta. Tämä voi johtaa nivelten vaurioitumiseen. Nivelreuma vaikuttaa jokaiseen potilaaseen eri tavoin. Useimmiten niveloireet kehittyvät vähitellen useiden vuosien saatossa. Joskus nivelreuma voi kuitenkin edetä nopeasti, tai sen oireet voivat kestää vain jonkin aikaa ja sitten lievittyä. Nivelreuma on yleensä etenevä pitkäaikaissairaus. Nivelreuma saattaa siis hoidosta ja mahdollisesta oireettomuudestakin huolimatta vaurioittaa niveliä huomaamatta. Juuri sinulle sopiva hoito voi ehkä hidastaa taudin etenemistä, jolloin pitkän aikavälin nivelvauriot, kipu ja väsymys vähenevät ja kokonaiselämänlaatusi paranee.

ORENCIA-hoitoa annetaan kohtalaisen tai vaikean nivelreuman hoitoon, kun aikaisempi hoito yhdellä tai useammalla tautiprosessia hidastavalla lääkkeellä tai tuumorinekroositekijän (TNF) estäjällä eivät ole tehonneet. ORENCIA-valmistetta käytetään yhdessä metotreksaatti-nimisen lääkkeen kanssa. ORENCIA-valmistetta voidaan käyttää myös yhdessä metotreksaatin kanssa erittäin aktiivisen ja progressiivisen nivelreuman hoitoon potilailla, joita ei ole aiemmin hoidettu metotreksaatilla.

Psoriaasiartriitti

Psoriaasiartriitti on nivelten tulehdussairaus, johon liittyy yleensä psoriaasi, ihon tulehdussairaus. Jos sinulla on aktiivinen psoriaasiartriitti, sinua hoidetaan ensin muilla lääkkeillä. Jos nämä lääkkeet eivät tehoa tarpeeksi hyvin, sinulle voidaan antaa ORENCIA-valmistetta:

- vähentämään sairauden merkkejä ja oireita
- hidastamaan vaurioiden kehittymistä luissa ja nivelissä
- parantamaan fyysistä toimintakykyä ja kykyä suoriutua normaaleista päivittäisistä toimista.

ORENCIA-valmistetta käytetään yksin tai metotreksaattiin yhdistettynä psoriaasiartriitin hoitoon.

Juveniili idiopaattinen polyartriitti

Juveniili idiopaattinen polyartriitti on pitkäaikainen tulehduksellinen sairaus, joka vaikuttaa yhteen tai useampaan niveleen lapsilla tai nuorilla.

ORENCIA-kuiva-aine välikonsentraatiksi infuusionestettä varten, liuos -valmistetta annetaan 6–17-vuotiaille lapsille ja nuorille, jos aiemmin saatu sairautta muuttava lääke ei ole tehonnut tarpeeksi hyvin tai ei sovi heille. ORENCIA-valmistetta käytetään yleensä metotreksaattiin yhdistettynä, mutta sitä voidaan myös käyttää yksin, jos potilas ei siedä metotreksaattia tai jos metotreksaattihoito ei ole asianmukaista.

ORENCIA-valmistetta käytetään:

- hidastamaan niveltulehduksien syntyä
- parantamaan fyysistä toimintakykyä
- parantamaan juveniilin idiopaattisen polyartriitin muita oireita ja löydöksiä.

2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin saat ORENCIA-valmistetta

ORENCIA-valmistetta ei anneta sinulle

- **jos olet allerginen** abataseptille tai tämän lääkkeen jollekin muulle aineelle (lueteltu kohdassa 6).
- **jos sinulla on jokin vaikea tai hallitsematon infektio**, älä aloita ORENCIA-hoitoa. Infektio voi lisätä ORENCIA-hoidon vakavien haittavaikutusten vaaraa.

Varoitukset ja varotoimet

Keskustele seuraavissa tapauksissa lääkärin, apteekkihenkilökunnan tai sairaanhoitajan kanssa,

- **jos havaitset allergisia reaktioita**, kuten puristavaa tunnetta rintakehässä, hengityksen vinkumista, voimakasta huimausta tai pyörrytystä, turvotusta tai ihottumaa, **kerro oireistasi heti lääkärille**.
- Jos sinä, kumppanisi tai hoitajasi huomaa **uusia tai pahenevia neurologisia oireita**, kuten yleistä lihasheikkoutta, näön häiriöitä, puhumisvaikeuksia, **muutoksia kävelyssä tai tasapaino-ongelmia**, tai **ajattelun, muistin ja ajan ja paikan käsittämisen muutoksia**, jotka aiheuttavat hämmennystä ja muutoksia persoonallisuudessa, **ota heti yhteyttä lääkäriin**, koska nämä oireet voivat olla merkki hyvin harvinaisesta, vakavasta ja mahdollisesti kuolemaan johtavasta aivoinfektiosta nimeltä etenevä multifokaalinen leukoencefalopatia (PML).
- **jos sinulla on jokin infektio**, myös pitkäaikainen tai paikallinen infektio; jos sairastut usein infektioitauteihin, tai **jos sinulla on infektion oireita (esim. kuumetta, yleistä huonovointisuutta, hammasvaivoja)**, on tärkeää kertoa oireista lääkärille. ORENCIA saattaa heikentää elimistösi kykyä taistella infektioita vastaan, ja hoito voi lisätä todennäköisyyttäsi sairastua infektioihin tai pahentaa sinulla olevia infektioita.
- **jos sinulla on ollut tuberkuloosi (TB)** tai jos sinulla on tuberkuloosin oireita (jatkuva yskää, laihtumista, voimattomuutta, lievää kuumetta), **kerro sairaudestasi lääkärille**. Lääkäri tekee tutkimuksia tai määrää ihokokeen tuberkuloosin poissulkemiseksi ennen ORENCIA-hoidon aloittamista.
- kerro lääkärille, **jos sinulla on virushepatiitti**. Lääkäri saattaa tehdä tutkimuksia hepatiitin poissulkemiseksi ennen ORENCIA-hoidon aloittamista.
- **jos sinulla on syöpä**, lääkärin on arvioitava, voidaanko sinulle antaa ORENCIA-hoitoa.
- **jos olet hiljattain saanut jonkin rokotuksen** tai jos suunnittelet rokotuksen ottamista, **kerro lääkärille**. Tiettyjä rokotuksia ei saa antaa ORENCIA-hoidon aikana. **Keskustele lääkärin kanssa ennen kuin saat mitään rokotuksia**. Suositellaan, että juveniilia idiopaattista polyartriittia sairastaville potilaille annetaan, jos mahdollista, kaikki ajantasaiset rokotukset voimassaolevien rokotussuosittelujen mukaisesti ennen ORENCIA-hoidon aloittamista. Tiedetyt rokotukset voivat aiheuttaa rokotteen aiheuttaman infektion. Jos sait ORENCIA-valmistetta raskauden aikana, vauvasi voi olla suurentunut vaara saada infektio jopa 14 viikon ajan viimeisen raskauden aikaisen annoksen jälkeen. On tärkeää, että kerrot vauvasi lääkäreille ja

muulle hoitohenkilökunnalle ORENCIA-valmisteen käytöstä raskautesi aikana, jotta he voivat päättää milloin vauvasi saa rokotteen.

- **jos käytät verensokerimittaria** verensokeriarvojesi seuraamiseen. ORENCIA sisältää maltoosia eli mallassokeria. Tietyn tyyppiset verensokerimittarit voivat reagoida siihen ja antaa vääriä korkeita verensokeriarvoja. Lääkäri voi suositella sinulle toista verensokerin mittaustapaa.

Lääkäri saattaa määrätä myös verikokeita veriarvojen seuraamiseksi.

Lapset ja nuoret

ORENCIA-kuiva-aine välikonsentraatiksi infuusionestettä varten, liuos -valmistetta ei ole tutkittu alle 6-vuotiaiden lasten ja nuorten hoidossa, eikä sitä siksi suositella käytettäväksi näille potilaille.

ORENCIA-injektioneste, liuos esitötetyssä ruiskussa -valmiste on saatavilla ihon alle antoa varten 2-vuotiaille ja sitä vanhemmille lapsille.

Muut lääkevalmisteet ja ORENCIA

Kerro lääkärille, jos parhaillaan käytät tai olet äskettäin käyttänyt tai saatat joutua käyttämään muita lääkkeitä.

ORENCIA-valmistetta ei saa antaa yhdessä nivelreuman hoitoon tarkoitettujen biologisten reumalääkkeiden, mukaan lukien TNF:n estäjien, kuten adalimumabin, etanerseptin ja infliksimabin, kanssa. Yhteiskäytöstä anakinran ja rituksimabin kanssa ei ole riittävästi tietoa, jotta sen käyttöä näiden lääkkeiden kanssa voitaisiin suositella.

ORENCIA-valmistetta voidaan käyttää yhtä aikaa muiden nivelreuman hoidossa yleisesti käytettyjen lääkkeiden kanssa. Tällaisia ovat esimerkiksi kortisoni ja särkylääkkeet, myös tulehduskipulääkkeet, kuten ibuprofeeni tai diklofenaakki.

Kysy lääkäriltä tai apteekista neuvoa ennen minkään lääkkeen käyttöä ORENCIA-hoidon aikana.

Raskaus ja imetys

ORENCIA-valmisteen raskaudenaikaisen käytön vaikutuksia ei tunneta, ja siksi ORENCIA-valmistetta ei saa antaa, jos olet raskaana, ellei lääkäri erityisesti suosittele sitä.

- jos olet hedelmällisessä iässä oleva nainen, käytä asianmukaisia ehkäisymenetelmiä ORENCIA-hoidon aikana ja 14 viikon ajan viimeisen annoksen jälkeen. Lääkäriltä saat neuvoja sinulle sopivista ehkäisymenetelmistä.
- kerro lääkärille, jos tulet raskaaksi ORENCIA-hoidon aikana.

Jos sait ORENCIA-valmistetta raskautesi aikana, vauvallasi voi olla suurentunut vaara saada infektio. On tärkeää, että kerrot vauvasi lääkäreille ja muulle hoitohenkilökunnalle ORENCIA-valmisteen käytöstä raskautesi aikana ennen kuin vauva saa mitään rokotetta (katso lisätietoja rokotusta koskevista kohdista).

Ei tiedetä, erittykö ORENCIA äidinmaitoon. **Imettäminen on lopetettava** ORENCIA-hoidon ajaksi ja 14 viikon ajaksi viimeisen annoksen jälkeen.

Ajaminen ja koneiden käyttö

ORENCIA-valmisteen käytön ei odoteta vaikuttavan ajo- tai pyöräilykykyyn tai koneiden käyttökykyyn. Älä kuitenkaan aja tai pyöräile äläkä käytä koneita, jos tunnet olosi väsyneeksi tai huonovointiseksi saatua ORENCIA-valmistetta.

ORENCIA sisältää natriumia

Tämä lääkevalmiste sisältää 34,5 mg natriumia (ruokasuolan toinen ainesosa) per 4 injektiopullon enimmäisannos (yksi injektiopullo sisältää 8,625 mg natriumia). Tämä vastaa 1,7 %:a suositellusta natriumin enimmäisvuorokausiannoksesta aikuiselle.

3. Miten ORENCIA-valmistetta käytetään

Saat ORENCIA-valmistetta sairautesi hoitoon perehtyneen lääkärin valvonnassa.

Suosittelut annos aikuisille

Aikuisille suositeltu abataseptiannos nivelreuman tai psoriaasiartriitin hoitoon riippuu painosta:

Painosi	Annos	Injekti opullo a
Alle 60 kg	500 mg	2
60–100 kg	750 mg	3
Yli 100 kg	1 000 mg	4

Lääkäri kertoo sinulle, kuinka kauan hoito kestää ja minkä muiden lääkkeiden, kuten muiden sairautta muuttavien lääkkeiden, käyttöä voit mahdollisesti jatkaa ORENCIA-hoidon aikana.

ORENCIA-annostusta ei tarvitse muuttaa yli 65-vuotiaita aikuisia hoidettaessa.

Käyttö lapsille ja nuorille

6–17-vuotiaille juveniilia idiopaattista polyartriittia sairastaville alle 75 kg painaville lapsille ja nuorille suositeltava laskimoon annettava abataseptiannos on 10 mg/kg. Vähintään 75 kg tai sitä enemmän painaville lapsille voidaan ORENCIA-kuiva-aine välikonsentraatiksi infuusionestettä varten, liuos -valmistetta antaa aikuisten annostussuosituksen mukaisesti.

Kuinka ORENCIA annetaan

ORENCIA annetaan laskimoon, yleensä käsivarren laskimoon, 30 minuutin aikana. Tätä kutsutaan infuusioksi eli tiputukseksi. Hoitohenkilökunta seuraa voitiasi ORENCIA-infuusion aikana. ORENCIA toimitetaan infuusiokuiva-aineena liuosta varten. Tämä tarkoittaa sitä, että ennen kuin ORENCIA annetaan sinulle, se on liuotettava ensin injektionesteisiin käytettävään veteen ja laimennettava sen jälkeen 0,9-prosenttisella (9 mg/ml) natriumkloridi-injektionesteellä.

Kuinka usein ORENCIA annetaan

ORENCIA-annos tulisi antaa uudelleen kahden ja neljän viikon kuluttua ensimmäisestä infuusiosta. Tämän jälkeen saat uuden annoksen 4 viikon välein. Lääkäri kertoo sinulle, kuinka kauan hoito kestää ja minkä muiden lääkkeiden käyttöä voit jatkaa ORENCIA-hoidon aikana.

Jos saat enemmän ORENCIA-valmistetta kuin sinun pitäisi

Jos näin tapahtuu, lääkäri seuraa voitiasi haittavaikutuksiin viittaavien merkkien tai oireiden havaitsemiseksi ja hoitaa näitä oireita tarvittaessa.

Jos sinulle unohdetaan antaa ORENCIA-valmistetta

Jos ORENCIA-annoksesi jää väliin, kysy lääkäriltä, milloin voit saada seuraavan annoksesi.

Jos lopetat ORENCIA-valmisteen käytön

ORENCIA-hoidon lopettamisesta tulisi keskustella lääkärin kanssa.

Jos sinulla on kysymyksiä tämän lääkkeen käytöstä, käänny lääkärin, apteekkihenkilökunnan tai sairaanhoitajan puoleen.

4. Mahdolliset haittavaikutukset

Kuten kaikki lääkkeet, tämäkin lääke voi aiheuttaa haittavaikutuksia. Kaikki eivät kuitenkaan niitä saa.

ORENCIA-hoidon yleisimmät haittavaikutukset ovat ylähengitystieinfektiot (mukaan lukien nenän ja nielun infektiot), päänsärky ja pahoinvointi, kuten jäljempänä on lueteltu. ORENCIA voi aiheuttaa vakavia haittavaikutuksia, jotka saattavat vaatia hoitoa.

Mahdollisia vakavia haittavaikutuksia ovat vakavat infektiot, pahanlaatuiset sairaudet (syöpä) ja allergiset reaktiot, kuten jäljempänä on lueteltu.

Kerro heti lääkärille, jos havaitset seuraavia oireita:

- vaikeaa ihottumaa, nokkosihottumaa tai muita allergiseen reaktioon viittaavia oireita
- kasvojen, käsien tai jalkojen turvotusta
- hengitys- tai nielemisvaikeuksia
- kuumetta, pitkittynyttä yskää, laihtumista, haluttomuutta.

Kerro mahdollisimman pian lääkärille jos havaitset seuraavia oireita:

- yleistä huonovointisuutta, hammasvaivoja, kirvelyä virtsatessa, kivuliasta ihottumaa, kivuliaita rakkuloita iholla, yskää.

Edellä kuvaillut oireet voivat olla merkkejä seuraavista haittavaikutuksista, jotka on havaittu kliinisissä tutkimuksissa ORENCIA-valmistetta saaneilla aikuisilla:

Hyvin yleiset (saattaa esiintyä useammalla kuin 1 käyttäjällä 10:stä):

- ylähengitystieinfektiot (mukaan lukien nenän, nielun ja sivuonteloiden infektiot).

Yleiset (saattaa esiintyä enintään 1 käyttäjällä 10:stä):

- keuhkoinfektiot, virtsatieinfektiot, kivuliaat rakkulat (herpes), flunssa
- päänsärky, huimaus
- korkea verenpaine
- yskä
- vatsakipu, ripuli, pahoinvointi, vatsavaivat, suun haavaumat, oksentelu
- ihottuma
- väsymys, heikotus
- maksan toimintakokeiden muutokset.

Melko harvinaiset (saattaa esiintyä enintään 1 käyttäjällä 100:sta):

- hammasinfektio, kynsien sieni-infektio, lihastulehdus, yleisinfektio (sepsis), märkäeritteen kertyminen ihon alle, munuaistulehdus, korvatulehdus
- valkosolun määrän pieneneminen
- ihosyöpä, ihosyyllät
- alhainen verihiutalearvo
- allergiset reaktiot
- masennus, ahdistuneisuus, unihäiriö
- migreeni
- puutuminen
- silmien kuivuminen, heikentynyt näöntarkkuus
- silmätulehdus
- sydämentykytys, sydämensykkeen nopeutuminen, sydämensykkeen hidastuminen
- alhainen verenpaine, kuumat aallot, verisuonitulehdus, kasvojen ja kaulan punoitus
- hengitysvaikeudet, hengityksen vinkuna, hengästyminen, keuhkoastumataudin (COPD) äkillinen paheneminen
- puristava tunne kurkussa
- nuha
- mustelmataipumus, ihon kuivuminen, psoriaasi, ihon punoitus, liikahikoilu, akne
- hiustenlähtö, kutina, nokkosihottuma
- nivelten aristus
- raajakipu
- kuukautisten loppuminen, liian runsas kuukautisvuoto
- flunssankaltainen sairaus, painonnousu, infuusioon liittyvät reaktiot.

Harvinaiset (saattaa esiintyä enintään 1 käyttäjällä 1 000:sta):

- tuberkuloosi
- sisäsynnyttulehdus (kohdun, munanjohtimien ja/tai munasarjojen tulehdus)
- ruoansulatuskanavan infektio
- leukemia (verisyöpä), keuhkosyöpä.

Lasten ja nuorten juveniili idiopaattinen polyartriitti

Juveniilia idiopaattista polyartriittia sairastavilla lapsilla ja nuorilla esiintyvät haittavaikutukset ovat yllä kerrotun mukaisesti samankaltaisia kuin aikuisilla, lukuun ottamatta seuraavia poikkeuksia:

Yleiset (saattaa esiintyä enintään 1 käyttäjällä 10:stä):

- ylähengitystieinfektiot (mukaan lukien nenän, nielun ja sivuonteloiden infektiot)
- kuume.

Melko harvinaiset (saattaa esiintyä enintään 1 käyttäjällä 100:sta):

- verivirtsaisuus
- korvatulehdus.

Haittavaikutuksista ilmoittaminen

Jos havaitset haittavaikutuksia, kerro niistä lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Voit ilmoittaa haittavaikutuksista myös suoraan [liitteessä V](#) luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta. Ilmoittamalla haittavaikutuksista voit auttaa saamaan enemmän tietoa tämän lääkevalmisteen turvallisuudesta.

5. ORENCIA-valmisteen säilyttäminen

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

Älä käytä tätä lääkettä pakkauksessa mainitun viimeisen käyttöpäivämäärän (EXP) jälkeen. Viimeinen käyttöpäivämäärä tarkoittaa kuukauden viimeistä päivää.

Säilytä jääkaapissa (2–8 °C).

Säilytä alkuperäispakkauksessa. Herkkä valolle.

Liuottamisen ja laimentamisen jälkeen infuusioliuos säilyy jääkaapissa 24 tuntia, mutta bakteriologisista syistä se tulisi käyttää heti.

Älä käytä tätä lääkettä, jos havaitset infuusioliuoksessa sameita hiukkasia, värimuutoksia tai muita vieraita hiukkasia.

Lääkkeitä ei tule heittää viemäriin eikä hävittää talousjätteiden mukana. Kysy käyttämättömien lääkkeiden hävittämisestä apteekista. Näin menetellen suojelet luontoa.

6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

Mitä ORENCIA sisältää

- Vaikuttava aine on abatasepti. Yksi injektioipullo sisältää 250 mg abataseptia.
- Liuottamisen jälkeen 1 ml sisältää 25 mg abataseptia.
- Muut aineet ovat maltoosi, natriumdivetyfosfaattimonohydraatti ja natriumkloridi (ks. kohta 2 'ORENCIA sisältää natriumia').

Lääkevalmisteen kuvaus ja pakkauskoot

ORENCIA kuiva-aine välikonsentraatiksi infuusionestettä varten, liuos, on valkoista tai kellertävää jauhetta, joka voi olla kiinteässä muodossa tai palasiksi rikkoutuneena.

ORENCIA-pakkauksessa on 1 injektiopullo ja 1 silikoniton injektioruisku. Monipakkauksissa on 2 tai 3 injektiopulloa ja 2 tai 3 silikonitonta injektioruiskua (2 tai 3 yksittäispakkausta).

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

Myyntiluvan haltija:

Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG
Plaza 254
Blanchardstown Corporate Park 2
Dublin 15, D15 T867
Irlanti

Valmistaja:

CATALENT ANAGNI S.R.L.
Loc. Fontana del Ceraso snc
Strada Provinciale 12 Casilina, 41
03012 Anagni (FR)
Italia

Swords Laboratories Unlimited Company t/a Bristol-Myers Squibb Cruiserath Biologics
Cruiserath Road, Mulhuddart
Dublin 15
Irlanti

Tämä pakkausseloste on tarkistettu viimeksi

Muut tiedonlähteet

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on saatavilla Euroopan lääkeviraston verkkosivulla <http://www.ema.europa.eu/>, ja Fimean (<http://www.fimea.fi/>) verkkosivulla.

Seuraavat tiedot on tarkoitettu vain hoitoalan ammattilaisille:

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

Annoksen valitseminen: ks. pakkausselosteen kohta 3 'Miten ORENCIA-valmistetta käytetään'.

Liuottaminen injektiopullossa: Liuota aseptisissa olosuhteissa jokaisen injektiopullon sisältö 10 ml:aan injektionesteisiin käytettävää vettä. Käytä **jokaisen injektiopullon mukana toimitettavaa kertakäyttöistä silikonitonta injektioruiskua** ja 18–21 G:n neulaa. Poista injektiopullon repäisykorkki ja pyyhi tulppa alkoholilla kostutetulla vanulla. Työnnä injektioruiskuun kiinnitetty neula kumitulpan keskikohdan läpi injektiopulloon ja suuntaa injektionesteisiin käytettävä vesi injektiopullon lasiseinämää. Älä käytä injektiopulloa, ellei pullossa ole tyhjiötä. Vedä injektioruisku ja neula pois, kun olet injisoinut injektiopulloon 10 ml injektionesteisiin käytettävää vettä. Jotta ORENCIA-liuoksiin muodostuisi mahdollisimman vähän vaahtoa, injektiopulloa on pyöriteltävä varovasti akselinsa ympäri, kunnes sisältö on kokonaan liennut. **Älä ravista. Älä heiluttele pitkään äläkä voimakkaasti.** Kun kuiva-aine on liennut 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.

Infuusioliuoksen valmistaminen: Konsentraatti on laimennettava heti liuottamisen jälkeen 100 millilitraan 0,9-prosentista (9 mg/ml) natriumkloridi-injektionestettä. Poista 100 ml:n

infuusiopussista tai -pullosta ORENCIA-injektiopullojen valmiiksi liuotettua sisältöä vastaava määrä 0,9-prosentista (9 mg/ml) natriumkloridi-injektionestettä. Lisää hitaasti valmis ORENCIA-liuos jokaisesta injektiopullostas infuusiopussiin tai -pulloon käyttäen samaa **jokaisen injektiopullon mukana toimitettavaa silikonitonta kertakäyttöistä injektioruiskua**. Sekoita varovasti. Lopullinen abataseptin pitoisuus pussissa tai pullossa riippuu lisätyn vaikuttavan aineen määrästä, mutta pitoisuus on enintään 10 mg/ml.

Antotapa: Kun liuottaminen ja laimentaminen on tehty aseptisissä olosuhteissa, ORENCIA-infusioliuos voidaan käyttää heti tai 24 tunnin kuluessa, jos sitä säilytetään jääkaapissa 2–8 °C:ssa. Mikrobiologisista syistä se tulisi kuitenkin käyttää heti. 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 mikrom). Älä säilytä käyttämättä jäänyttä infusioliuosta myöhempää käyttöä varten.

Muut lääkkeet: ORENCIA-valmistetta ei saa sekoittaa muiden lääkevalmisteiden kanssa eikä infusoida yhtä aikaa muiden lääkkeiden kanssa saman laskimoletkun kautta. ORENCIA-valmisteen yhteiskäytöstä muiden lääkkeiden kanssa ei ole tehty fysikaalisia eikä kemiallisia yhteensopivuustutkimuksia.

Lääkkeitä ei tule heittää viemäriin eikä hävittää talousjätteiden mukana. Kysy käyttämättömien lääkkeiden hävittämisestä apteekista. Näin menetellen suojelet luontoa.

Pakkausseloste: Tietoa potilaalle
ORENCIA 50 mg injektioneste, liuos esitäytetyssä ruiskussa
ORENCIA 87,5 mg injektioneste, liuos esitäytetyssä ruiskussa
ORENCIA 125 mg injektioneste, liuos esitäytetyssä ruiskussa
abatasepti

Lue tämä pakkausseloste huolellisesti ennen kuin aloitat lääkkeen käyttämisen, sillä se sisältää sinulle tärkeitä tietoja.

- Säilytä tämä pakkausseloste. Voit tarvita sitä myöhemmin.
- Jos sinulla on kysyttävää, käänny lääkärin, apteekkihenkilökunnan tai sairaanhoitajan puoleen.
- Tämä lääke on määrätty vain sinulle eikä sitä tule antaa muiden käyttöön. Se voi aiheuttaa haittaa muille, vaikka heillä olisikin samanlaiset oireet kuin sinulla.
- Jos havaitset haittavaikutuksia, käänny lääkärin, apteekkihenkilökunnan tai sairaanhoitajan puoleen. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Ks. kohta 4.

Tässä pakkausselosteessa kerrotaan

1. Mitä ORENCIA on ja mihin sitä käytetään
2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin käytät ORENCIA-valmistetta
3. Miten ORENCIA-valmistetta käytetään
4. Mahdolliset haittavaikutukset
5. ORENCIA-valmisteen säilyttäminen
6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

1. Mitä ORENCIA on ja mihin sitä käytetään

ORENCIA sisältää vaikuttavaa ainetta nimeltä abatasepti, joka on soluviljelmissä tuotettu valkuaisaine. ORENCIA heikentää immuunijärjestelmän hyökkäyksiä terveitä kudoksia vastaan vaikuttamalla niihin immuunijärjestelmän soluihin (niin kutsuttuihin T-lymfosyytteihin), jotka osallistuvat nivelreuman kehittymiseen. ORENCIA muuntaa valikoivasti T-solujen aktivoitumista immuunijärjestelmän tulehdusvasteesta.

ORENCIA-valmisteella hoidetaan aikuisten nivelreumaa ja psoriaasiartriittia sekä 2-vuotiaiden ja sitä vanhempien lasten juveniilia idiopaattista polyartriittia.

Nivelreuma

Nivelreuma on pitkäaikainen ja etenevä koko elimistön sairaus, joka voi hoitamattomana aiheuttaa vakavia seurauksia, kuten nivelten tuhoutumista, lisääntyvää toimintakyvyn heikkenemistä ja ongelmia päivittäisissä toimissa. Nivelreumassa immuunijärjestelmä hyökkää elimistön omia terveitä kudoksia vastaan, mikä aiheuttaa nivelsärkyä ja -turvotusta. Tämä voi johtaa nivelten vaurioitumiseen. Nivelreuma vaikuttaa jokaiseen potilaaseen eri tavoin. Useimmiten niveloireet kehittyvät vähitellen useiden vuosien saatossa. Joskus nivelreuma voi kuitenkin edetä nopeasti, tai sen oireet voivat kestää vain jonkin aikaa ja sitten lievitä. Nivelreuma on yleensä etenevä pitkäaikaissairaus. Nivelreuma saattaa siis hoidosta ja mahdollisesta oireettomuudestakin huolimatta vaurioittaa niveliä huomaamatta. Juuri sinulle sopiva hoito voi ehkä hidastaa taudin etenemistä, jolloin pitkän aikavälin nivelvauriot, kipu ja väsymys vähenevät ja kokonaiselämänlaatusi paranee.

ORENCIA-hoitoa annetaan kohtalaisen tai vaikean nivelreuman hoitoon, kun aikaisempi hoito yhdellä tai useammalla tautiprosessia hidastavalla lääkkeellä tai tuumorinekroositekijän (TNF) estäjällä eivät ole tehonneet. ORENCIA-valmistetta käytetään yhdessä metotreksaatti-nimisen lääkkeen kanssa. ORENCIA-valmistetta voidaan käyttää myös yhdessä metotreksaatin kanssa erittäin aktiivisen ja progressiivisen nivelreuman hoitoon potilailla, joita ei ole aiemmin hoidettu metotreksaattilla.

ORENCIA-valmistetta käytetään:

- hidastamaan niveltavaurioiden syntyä
- parantamaan fyysistä toimintakykyä.

Psoriaasiartriitti

Psoriaasiartriitti on nivelten tulehdussairaus, johon liittyy yleensä psoriaasi, ihon tulehdussairaus. Jos sinulla on aktiivinen psoriaasiartriitti, sinua hoidetaan ensin muilla lääkkeillä. Jos nämä lääkkeet eivät tehoa tarpeeksi hyvin, sinulle voidaan antaa ORENCIA-valmistetta:

- vähentämään sairauden merkkejä ja oireita
- hidastamaan vaurioiden kehittymistä luissa ja nivelissä
- parantamaan fyysistä toimintakykyä ja kykyä suoriutua normaaleista päivittäisistä toimista.

ORENCIA-valmistetta käytetään yksin tai metotreksaattiin yhdistettynä psoriaasiartriitin hoitoon.

Juveniili idiopaattinen polyartriitti

Juveniili idiopaattinen polyartriitti on pitkäaikainen tulehduksellinen sairaus, joka vaikuttaa yhteen tai useampaan niveleen lapsilla tai nuorilla.

ORENCIA-injektioneste, liuos esitötetyssä ruiskussa -valmistetta annetaan 2–17-vuotiaille lapsille ja nuorille, jos aiemmin saatu sairautta muuttava lääke ei ole tehonnut tarpeeksi hyvin tai ei sovi heille. ORENCIA-valmistetta käytetään yleensä metotreksaattiin yhdistettynä, mutta sitä voidaan myös käyttää yksin, jos metotreksaattihoito ei ole asianmukaista.

ORENCIA-valmistetta käytetään:

- hidastamaan niveltavaurioiden syntyä
- parantamaan fyysistä toimintakykyä
- parantamaan juveniilin idiopaattisen polyartriitin muita oireita ja löydöksiä.

2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin käytät ORENCIA-valmistetta

Älä käytä ORENCIA-valmistetta

- **jos olet allerginen** abataseptille tai tämän lääkkeen jollekin muulle aineelle (lueteltu kohdassa 6).
- **jos sinulla on jokin vaikea tai hallitsematon infektio**, älä aloita ORENCIA-hoitoa. Infektio voi lisätä ORENCIA-hoidon vakavien haittavaikutusten vaaraa.

Varoitukset ja varotoimet

Keskustele lääkärin, apteekkikihenkilökunnan tai sairaanhoitajan kanssa:

- **jos havaitset allergisia reaktioita**, kuten puristavaa tunnetta rintakehässä, hengityksen vinkumista, voimakasta huimausta tai pyörrytystä, turvotusta tai ihottumaa, **kerro oireistasi heti lääkärille**.
- Jos sinä, kumppanisi tai hoitajasi huomaa **uusia tai pahenevia neurologisia oireita**, kuten yleistä lihasheikkoutta, näön häiriöitä, puhumisvaikeuksia, **muutoksia kävelyssä tai tasapaino-ongelmia**, tai **ajattelun, muistin ja ajan ja paikan käsittämisen muutoksia**, jotka aiheuttavat hämmennystä ja muutoksia persoonallisuudessa, **ota heti yhteyttä lääkäriin**, koska nämä oireet voivat olla merkki hyvin harvinaisesta, vakavasta ja mahdollisesti kuolemaan johtavasta aivoinfektioista nimeltä etenevä multifokaalinen leukoenkefalopatia (PML).
- **jos sinulla on jokin infektio**, myös pitkäaikainen tai paikallinen infektio; jos sairastut usein infektiotauteihin, tai **jos sinulla on infektion oireita (esim. kuumetta, yleistä huonovointisuutta, hammasvaivoja)**, on tärkeää kertoa oireista lääkärille. ORENCIA saattaa heikentää elimistösi kykyä taistella infektioita vastaan, ja hoito voi lisätä todennäköisyyttäsi sairastua infektioiden tai pahentaa sinulla olevia infektioita.

- **jos sinulla on ollut tuberkuloosi (TB)** tai jos sinulla on tuberkuloosin oireita (jatkuva yskää, laihtumista, voimattomuutta, lievää kuumetta), **kerro sairaudestasi lääkärille**. Lääkäri tekee tutkimuksia tai määrää ihokokeen tuberkuloosin poissulkemiseksi ennen kuin käytät ORENCIA-valmistetta.
- **jos sinulla on virushepatiitti**, kerro sairaudestasi lääkärille. Lääkäri saattaa tehdä tutkimuksia hepatiitin poissulkemiseksi ennen kuin käytät ORENCIA-valmistetta.
- **jos sinulla on syöpä**, lääkäri arvioi, voidaanko sinulle antaa ORENCIA-hoitoa.
- **jos olet hiljattain saanut jonkin rokotuksen** tai jos suunnittelet rokotuksen ottamista, **kerro lääkärille**. Tiettyjä rokotuksia ei saa antaa ORENCIA-hoitosi aikana. **Keskustele lääkärin kanssa ennen kuin saat mitään rokotuksia**. Tiedetyt rokotukset voivat aiheuttaa rokotteen aiheuttaman infektion. Jos sait ORENCIA-valmistetta raskauden aikana, vauvallasi voi olla suurentunut vaara saada infektio jopa 14 viikon ajan viimeisen raskauden aikaisen annoksen jälkeen. On tärkeää, että kerrot vauvasi lääkäreille ja muulle hoitohenkilökunnalle ORENCIA-valmisteen käytöstä raskautesi aikana, jotta he voivat päättää milloin vauvasi saa rokotteen.

Lääkäri saattaa määrätä myös verikokeita veriarvojen seuraamiseksi.

Lapset ja nuoret

ORENCIA-injektioneste, liuos esitetyssä ruiskussa -valmistetta ei ole tutkittu alle 2-vuotiaiden lasten ja nuorten hoidossa. Siksi ORENCIA-injektioneste, liuos esitetyssä ruiskussa -valmistetta ei suositella näille potilaille.

Muut lääkkeet ja ORENCIA

Kerro lääkärille, jos parhaillaan käytät tai olet äskettäin käyttänyt tai saatat joutua käyttämään muita lääkkeitä.

ORENCIA-valmistetta ei saa antaa yhdessä nivelreuman hoitoon tarkoitettujen biologisten reumalääkkeiden, mukaan lukien TNF:n estäjien, kuten adalimumabin, etanerseptin ja infliksimabin, kanssa. Yhteiskäytöstä anakinran ja rituksimabin kanssa ei ole riittävästi tietoa, jotta sen käyttöä näiden lääkkeiden kanssa voitaisiin suositella.

ORENCIA-valmistetta voidaan käyttää yhtä aikaa muiden nivelreuman hoidossa yleisesti käytettyjen lääkkeiden kanssa. Tällaisia ovat esimerkiksi kortisoni ja särkylääkkeet, myös tulehduskipulääkkeet, kuten ibuprofeeni tai diklofenaakki.

Kysy lääkäriltä tai apteekista neuvoa ennen minkään lääkkeen käyttöä ORENCIA-hoidon aikana.

Raskaus ja imetys

ORENCIA-valmisteen raskaudenaikaisen käytön vaikutuksia ei tunneta, joten älä käytä ORENCIA-valmistetta, jos olet raskaana, ellei lääkäri erityisesti suosittele sitä.

- jos olet hedelmällisessä iässä oleva nainen, käytä asianmukaisia ehkäisymenetelmiä ORENCIA-hoidon aikana ja 14 viikon ajan viimeisen annoksen jälkeen. Lääkäriltä saat neuvoja sinulle sopivista ehkäisymenetelmistä.
- jos tulet raskaaksi ORENCIA-valmisteen käytön aikana, kerro lääkärille.

Jos sait ORENCIA-valmistetta raskautesi aikana, vauvallasi voi olla suurentunut vaara saada infektio. On tärkeää, että kerrot vauvasi lääkäreille ja muulle hoitohenkilökunnalle ORENCIA-valmisteen käytöstä raskautesi aikana ennen kuin vauva saa mitään rokotetta (katso lisätietoja rokotusta käsittelevästä kohdasta).

Ei tiedetä, erittyykö ORENCIA äidinmaitoon. **Imettäminen on lopetettava** ORENCIA-hoidon ajaksi ja 14 viikon ajaksi viimeisen annoksen jälkeen.

Ajaminen ja koneiden käyttö

ORENCIA-valmisteen käytön ei odoteta vaikuttavan ajo- tai pyöräilykykyyn tai koneiden käyttökykyyn. Älä kuitenkaan aja tai pyöräile äläkä käytä koneita, jos tunnet olosi väsyneeksi tai huonovointiseksi saatua ORENCIA-valmistetta.

ORENCIA sisältää natriumia

Tämä lääkevalmiste sisältää alle 1 mmol natriumia (23 mg) per annos eli sen voidaan sanoa olevan ”natriumiton”.

3. Miten ORENCIA-valmistetta käytetään

Käytä tätä lääkettä juuri siten kuin lääkäri on määrännyt tai apteekkihenkilökunta on neuvonut. Tarkista ohjeet lääkäriltä tai apteekista, jos olet epävarma.

ORENCIA-injektioneste pistetään ihon alle.

Suosittelun annos aikuisille

Aikuisille suositeltu ORENCIA-annos nivelreuman tai psoriaasiartriitin hoitoon on 125 mg kerran viikossa ruumiinpainosta riippumatta.

Lääkäri saattaa aloittaa ORENCIA-hoidon joko kerta-annoksella ORENCIA-infuusioliuosta (kuiva-aine välikonsentraatiksi infuusionestettä varten, liuos) tai ilman sitä. Liuos annetaan laskimoon, yleensä käsivarren laskimoon, 30 minuutin aikana. Jos hoito aloitetaan kerta-annoksella laskimoon, ensimmäinen ihon alle pistettävä ORENCIA-annos on annettava saman vuorokauden aikana kuin tiputus laskimoon. Tämän jälkeen saat ORENCIA-annoksen 125 mg pistoksena ihon alle kerran viikossa.

ORENCIA-annostusta ei tarvitse muuttaa yli 65-vuotiaita aikuisia hoidettaessa.

Käyttö lapsille ja nuorille

ORENCIA-injektioneste, liuos esitetyssä ruiskussa -valmisteen suositeltu viikoittainen annos 2–17-vuotiaiden juveniilien idiopaattisen polyartriitin hoidossa perustuu potilaan painoon:

Viikoittainen ORENCIA-annos	
Potilaan paino	Annos
10 kg – alle 25 kg	50 mg
25 kg – alle 50 kg	87,5 mg
50 kg tai enemmän	125 mg

Jos jo saat ORENCIA-hoitoa laskimoon ja haluat siirtyä ihon alle pistettävään ORENCIA-valmisteseen, seuraava infuusioannos laskimoon korvataan pistoksella ihon alle. Tämän jälkeen ORENCIA-annos ihon alle pistetään kerran viikossa.

Lääkäri kertoo sinulle, kuinka kauan hoito kestää ja minkä muiden lääkkeiden, kuten muiden sairautta muuttavien lääkkeiden, käyttöä voit mahdollisesti jatkaa ORENCIA-hoidon aikana.

Hoidon alussa lääkäri tai sairaanhoitaja voi pistää ORENCIA-annoksen sinulle. Voit kuitenkin lääkärin kanssa päättää, että pistät ORENCIA-annokset itse. Tällöin saat opastusta ORENCIA-annosten pistämiseen itsellesi.

Käänny lääkärin puoleen, jos sinulla on jotain kysyttävää annosten pistämisestä. Tämän pakkausselosteen lopussa on yksityiskohtaiset ohjeet ORENCIA-pistoksen valmisteluun ja antoon (ks. ”Tärkeät käyttöohjeet”).

Jos käytät enemmän ORENCIA-valmistetta kuin sinun pitäisi

Jos näin tapahtuu, ota heti yhteyttä lääkäriin, joka seuraa vointiasi haittavaikutuksiin viittaavien merkkien tai oireiden havaitsemiseksi ja hoitaa näitä oireita tarvittaessa.

Jos unohdat käyttää ORENCIA-valmistetta

Noudata lääkkeenottoaikatauluasi. On hyvin tärkeää, että käytät ORENCIA-valmistetta juuri siten kuin lääkäri on määrännyt. Jos annoksesi väliin jäämisestä on kulunut enintään kolme päivää, ota annos heti kun muistat asian ja ota seuraava annos valitsemanasi viikonpäivänä tavanomaisen lääkkeenottoaikataulun mukaan. Jos annoksen väliin jäämisestä on yli kolme päivää, kysy lääkäriltä, milloin voit ottaa seuraavan annoksesi.

Jos lopetat ORENCIA-valmisteen käytön

ORENCIA-hoidon lopettamisesta tulisi keskustella lääkärin kanssa.

Jos sinulla on kysymyksiä tämän lääkkeen käytöstä, käänny lääkärin, apteekkihenkilökunnan tai sairaanhoitajan puoleen.

4. Mahdolliset haittavaikutukset

Kuten kaikki lääkkeet, tämäkin lääke voi aiheuttaa haittavaikutuksia. Kaikki eivät kuitenkaan niitä saa. ORENCIA-hoidon yleisimmät haittavaikutukset ovat ylähengitystieinfektiot (mukaan lukien nenän ja nielun infektiot), päänsärky ja pahoinvointi, kuten jäljempänä on lueteltu. ORENCIA voi aiheuttaa vakavia haittavaikutuksia, jotka saattavat vaatia hoitoa.

Mahdollisia vakavia haittavaikutuksia ovat vakavat infektiot, pahanlaatuiset sairaudet (syöpä) ja allergiset reaktiot, kuten jäljempänä on lueteltu.

Kerro heti lääkärille, jos havaitset seuraavia oireita:

- vaikeaa ihottumaa, nokkosihottumaa tai muita allergiseen reaktioon viittaavia oireita
- kasvojen, käsien tai jalkojen turvotusta
- hengitys- tai nielemisvaikeuksia
- kuumetta, pitkittynyttä yskää, laihtumista, haluttomuutta.

Kerro mahdollisimman pian lääkärille jos havaitset seuraavia oireita:

- yleistä huonovointisuutta, hammasvaivoja, kirvelyä virtsatessa, kivuliasta ihottumaa, kivuliaita rakkuloita iholla, yskää.

Edellä kuvaillut oireet voivat olla merkkejä seuraavista haittavaikutuksista, jotka on havaittu kliinisissä tutkimuksissa ORENCIA-valmistetta saaneilla aikuisilla:

Luettelo haittavaikutuksista:

Hyvin yleiset (saattaa esiintyä useammalla kuin 1 käyttäjällä 10:stä):

- ylähengitystieinfektiot (mukaan lukien nenän, nielun ja sivuonteloiden infektiot).

Yleiset (saattaa esiintyä enintään 1 käyttäjällä 10:stä):

- keuhkoinfektiot, virtsatieinfektiot, kivuliaat rakkulat (herpes), flunssa
- päänsärky, huimaus
- korkea verenpaine
- yskä
- vatsakipu, ripuli, pahoinvointi, vatsavaivat, suun haavaumat, oksentelu
- ihottuma
- väsymys, heikotus, pistokohdan reaktiot
- maksan toimintakokeiden muutokset.

Melko harvinaiset (saattaa esiintyä enintään 1 käyttäjällä 100:sta):

- hammasinfektio, kynsien sieni-infektio, lihastulehdus, yleisinfektio (sepsis), märkäeritteen kertyminen ihon alle, munuaistulehdus, korvatulehdus
- valkosolumäärän pieneneminen
- ihosyöpä, ihosyyllät

- alhainen verihutiatarvo
- allergiset reaktiot
- masennus, ahdistuneisuus, unihäiriö
- migreeni
- puutuminen
- silmien kuivuminen, heikentynyt näöntarkkuus
- silmätulehdus
- sydämentykytys, sydämensykkeen nopeutuminen, sydämensykkeen hidastuminen
- alhainen verenpaine, kuumat aallot, verisuonitulehdus, kasvojen ja kaulan punoitus
- hengitysvaikeudet, hengityksen vinkuna, hengästyminen, keuhkoastumataudin (COPD) äkillinen paheneminen
- puristava tunne kurkussa
- nuha
- mustelmataipumus, ihon kuivuminen, psoriaasi, ihon punoitus, liikahikoilu, akne
- hiustenlähtö, kutina, nokkosihottuma
- nivelten aristus
- raajakipu
- kuukautisten loppuminen, liian runsas kuukautisvuoto
- flunssankaltainen sairaus, painonnousu.

Harvinaiset (saattaa esiintyä enintään 1 käyttäjällä 1 000:sta):

- tuberkuloosi
- sisäsynnyttintulehdus (kohdun, munanjohtimien ja/tai munasarjojen tulehdus)
- ruoansulatuskanavan infektio
- leukemia (verisyöpä), keuhkosyöpä.

Lasten ja nuorten juveniili idiopaattinen polyartriitti

Juveniilia idiopaattista polyartriittia sairastavilla lapsilla ja nuorilla esiintyvät haittavaikutukset ovat yllä kerrotun mukaisesti samankaltaisia kuin aikuisilla, lukuun ottamatta seuraavia poikkeuksia:

Yleiset (saattaa esiintyä enintään 1 käyttäjällä 10:stä):

- ylähengitystieinfektiot (mukaan lukien nenän, nielun ja sivuonteloiden infektiot)
- kuume.

Melko harvinaiset (saattaa esiintyä enintään 1 käyttäjällä 100:sta):

- verivirtsaisuus
- korvatulehdus.

Haittavaikutuksista ilmoittaminen

Jos havaitset haittavaikutuksia, kerro niistä lääkrille tai apteekkihenkilökunnalle. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Voit ilmoittaa haittavaikutuksista myös suoraan [liitteessä V](#) luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta. Ilmoittamalla haittavaikutuksista voit auttaa saamaan enemmän tietoa tämän lääkevalmisteen turvallisuudesta.

5. ORENCIA-valmisteen säilyttäminen

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

Älä käytä tätä lääkettä etiketissä ja kotelossa mainitun viimeisen käyttöpäivämäärän (EXP) jälkeen. Viimeinen käyttöpäivämäärä tarkoittaa kuukauden viimeistä päivää.

Säilytä jääkaapissa (2–8 °C). Ei saa jäätyä.

Säilytä alkuperäispakkauksessa. Herkkä valolle.

Älä käytä tätä lääkettä, jos liuos on sameaa tai värjäytynyttä tai jos siinä on isoja hiukkasia. Nesteen on oltava kirkasta tai kellertävää.

Lääkkeitä ei tule heittää viemäriin eikä hävittää talousjätteiden mukana. Kysy käyttämättömien lääkkeiden hävittämisestä apteekista. Näin menetellen suojelet luontoa.

6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

Mitä ORENCIA sisältää

ORENCIA 50 mg injektioneste, liuos esitäytetyssä ruiskussa

- Vaikuttava aine on abatasepti.
- Yksi esitäytetty ruisku sisältää abataseptia 50 mg/0,4 ml.

ORENCIA 87,5 mg injektioneste, liuos esitäytetyssä ruiskussa

- Vaikuttava aine on abatasepti.
- Yksi esitäytetty ruisku sisältää abataseptia 87,5 mg/0,7 ml.

ORENCIA 125 mg injektioneste, liuos esitäytetyssä ruiskussa

- Vaikuttava aine on abatasepti.
- Yksi esitäytetty ruisku sisältää 125 mg/ml abataseptia.
- Muut aineet ovat sakkaroosi, poloksameeri 188, natriumdivetyfosfaattimonohydraatti, vedetön dinatriumfosfaatti ja injektionesteisiin käytettävä vesi (ks. kohta 2 'ORENCIA sisältää natriumia').

Lääkevalmisteen kuvaus ja pakkauskoot

ORENCIA-injektioneste, liuos (injektioneste) on kirkas, väritön tai kellertävä liuos.

ORENCIA on saatavana seuraavissa pakkauksissa:

ORENCIA 50 mg injektioneste, liuos esitäytetyssä ruiskussa, valkoinen mäntä

- Pakkauksessa on 4 esitäytettyä ruiskua, joissa on turvaholkki.

ORENCIA 87,5 mg injektioneste, liuos esitäytetyssä ruiskussa, vaaleansininen mäntä

- Pakkauksessa on 4 esitäytettyä ruiskua, joissa on turvaholkki.

ORENCIA 125 mg injektioneste, liuos esitäytetyssä ruiskussa, oranssi mäntä

- pakkaus, jossa on 1 tai 4 esitäytettyä ruiskua. Monipakkauksessa on 12 esitäytettyä ruiskua (3 x 4 ruiskun pakkaus).
- pakkaus, jossa on 1, 3 tai 4 esitäytettyä ruiskua, joissa on turvaholkki. Monipakkauksessa on 12 esitäytettyä ruiskua, joissa on turvaholkki (3 x 4 ruiskun pakkaus).

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

Myyntiluvan haltija:

Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG
Plaza 254
Blanchardstown Corporate Park 2
Dublin 15, D15 T867
Irlanti

Valmistaja:

CATALENT ANAGNI S.R.L.
Loc. Fontana del Ceraso snc
Strada Provinciale 12 Casilina, 41
03012 Anagni (FR)
Italia

Swords Laboratories Unlimited Company t/a Bristol-Myers Squibb Cruiserath Biologics
Cruiserath Road, Mulhuddart
Dublin 15
Irlanti

Tämä pakkausseloste on tarkistettu viimeksi

Muut tiedonlähteet

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on saatavilla Euroopan lääkeviraston verkkosivuilta <http://www.ema.europa.eu/>, ja Fimean (<http://www.fimea.fi/>) verkkosivulla.

Tärkeitä käyttöohjeet. Lue huolellisesti.

KUINKA KÄYTETÄÄN

ORENCIA 50 mg

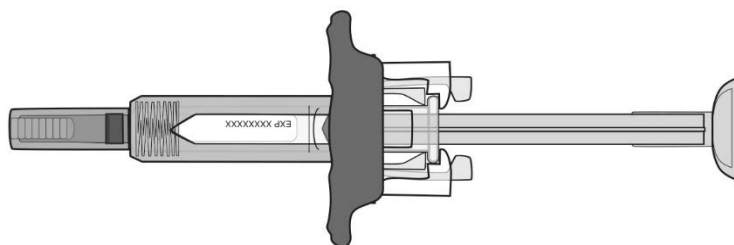
ORENCIA 87,5 mg

ORENCIA 125 mg

injektioneste, liuos esitäytetyssä ruiskussa, jossa on turvaholkki

Abatasepti

Ihon alle



Lue nämä ohjeet ennen kuin käytät ORENCIA -esitäytettyä ruiskua.

Ennen kuin käytät esitäytettyä ruiskua ensimmäistä kertaa, varmista, että lääkäri, sairaanhoitaja tai apteekkihenkilökunta opettaa sinulle ruiskun käytön.

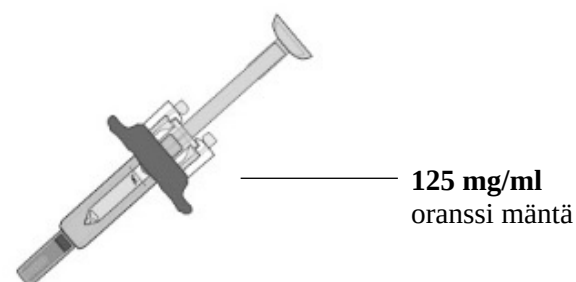
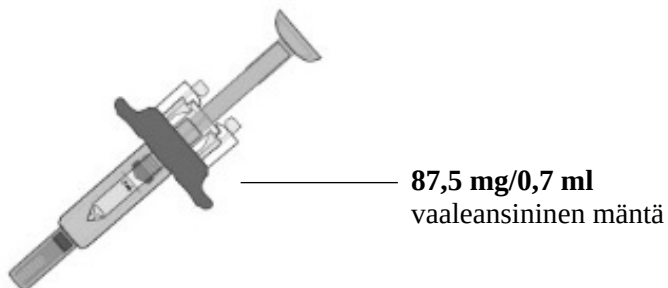
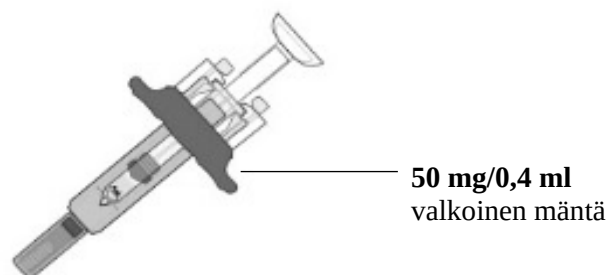
Säilytä ruisku jääkaapissa, kunnes otat sen käyttöön. EI SAA JÄÄTYÄ.

Jos sinulla on kysymyksiä tästä tuotteesta, lue pakkausseloste.

ENNEN PISTOSTA:

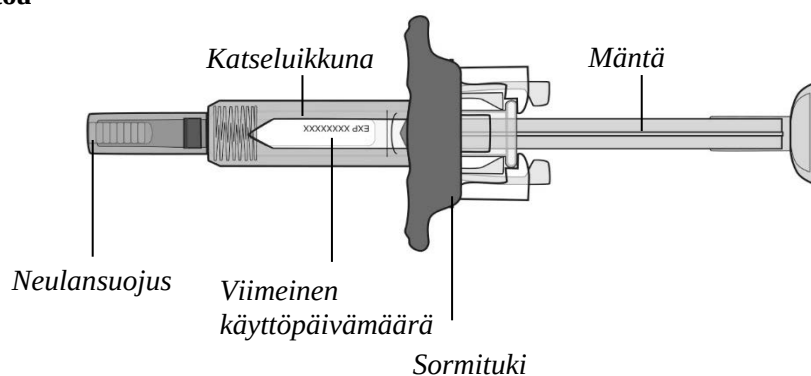
Tutustu esitäytettyyn ruiskuun

Esitäytettyjä ruiskuja on **3 erilaista**:

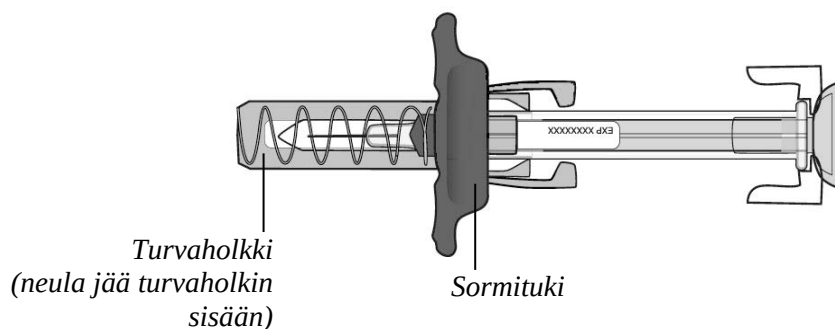


Lääkärin määräämästä annoksesta riippuu, millaista esitäytettyä ruiskua käytät. Alla on annostuksen 125 mg/ml esitäytetty ruisku.

Ennen käyttöä



Käytön jälkeen



Esitäytetyssä ruiskussa on **sormituki**, jonka avulla ruiskun pitäminen ja pistäminen on helpompaa, ja **turvaholkki**, joka peittää neulan automaattisesti, kun kaikki lääke on pistetty.



ÄLÄ poista neulansuojusta, ennen kun olet valmis pistämään.

ÄLÄ VEDÄ mäntää missään vaiheessa taaksepäin.

ÄLÄ LAITA esitäytetyn ruiskun neulansuojusta takaisin missään vaiheessa, sillä se voi vahingoittaa tai taivuttaa neulaa tai katkaista neulan.

Pidä ruiskusta aina kiinni sen varresta.

Siirry vaiheeseen 1.

Vaihe 1: ORENCIA-pistoksen valmistelu

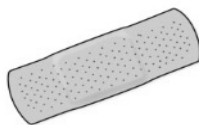
Ota kaikki pistämistarvikkeet esille puhtaalle, tasaiselle työskentelytasolle.

Vain esitäytetty ruisku sisältyy pakkaukseen:

- desinfiointipyyhkeitä



- laastareita



- puuvillavanua tai sideharsoa



- Esitäytetty ruisku, jossa on automaattinen UltraSafe-turvaholkki



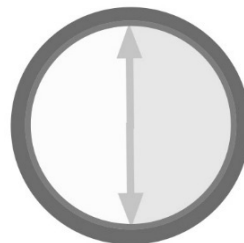
- neulasäiliö

Anna esitäytetyn ruiskun lämmetä

Ota yksi esitäytetty ruisku jääkaapista ja odota **30 minuuttia**, jotta injektiooliuos lämpenee huoneenlämpöiseksi.

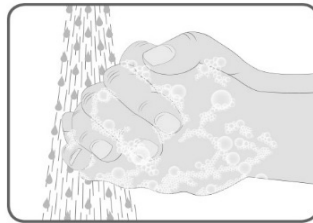
- **Älä** nopeuta ruiskun lämpenemistä millään tavalla, esimerkiksi mikroaaltouunin avulla tai panemalla ruisku lämpimään veteen.
- **ÄLÄ** poista neulansuojusta sillä aikaa, kun esitäytetty ruisku lämpenee huoneenlämpöön.

Odota



30 minuuttia

Pese kädet perusteellisesti saippualla ja vedellä ennen pistämistä.

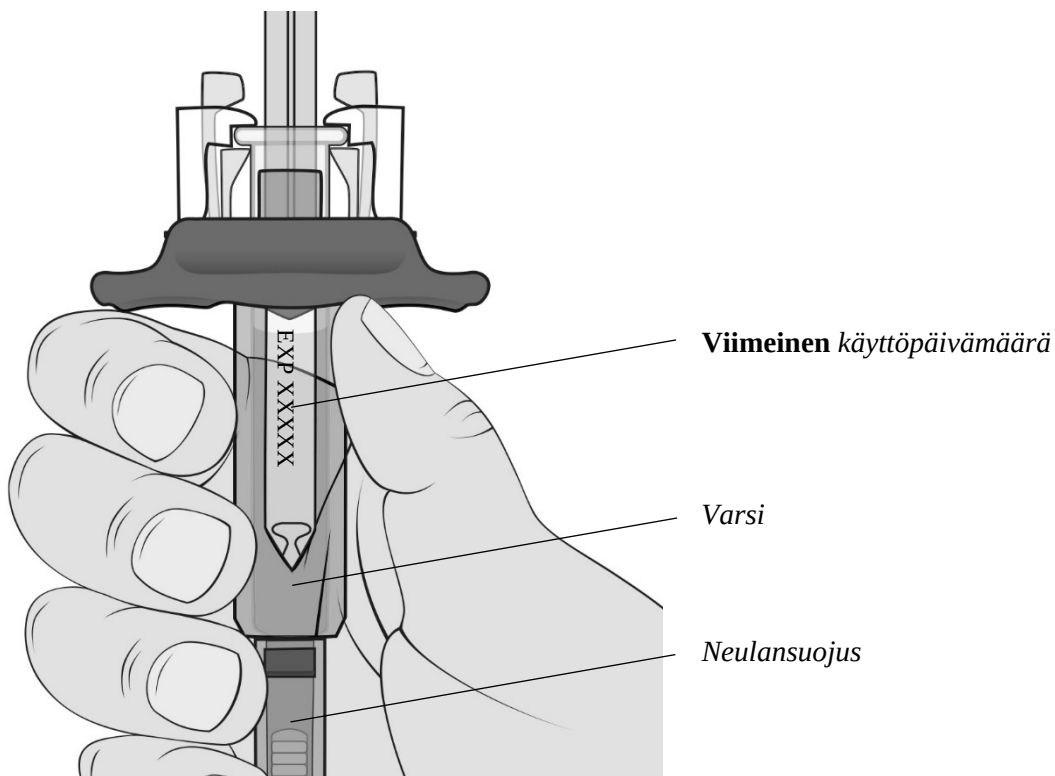


Siirry vaiheeseen 2.

Vaihe 2: Tarkasta esitäytetty ruisku

Pidä esitäytettyä ruiskua varresta kiinni siten, että neulansuojus on alaspäin kuvan osoittamalla tavalla.

- Tarkasta viimeinen käyttöpäivämäärä, joka on painettu etikettiin.
- **Älä** käytä, jos viimeinen käyttöpäivämäärä on mennyt.
- Tarkasta, ettei esitäytetty ruisku ole vahingoittunut.
- **Älä** käytä, jos se on murtunut tai rikki.

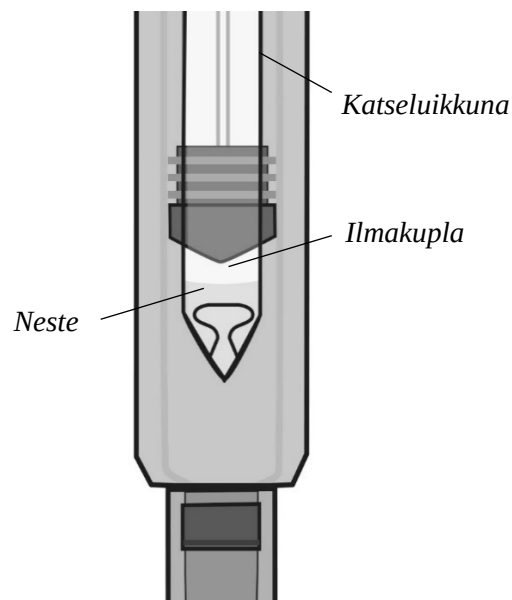


Tarkasta neste

Tarkasta esitäytetyn ruiskun sisältämä **neste** katseluikkunasta. Nesteen on oltava kirkasta ja väritöntä tai kellertävää.

Nesteessä voi näkyä pieni ilmakupla. **Älä** yritä poistaa sitä.

Älä pistä nestettä, jos se on sameaa tai värjäytynyttä tai jos siinä on hiukkasia.

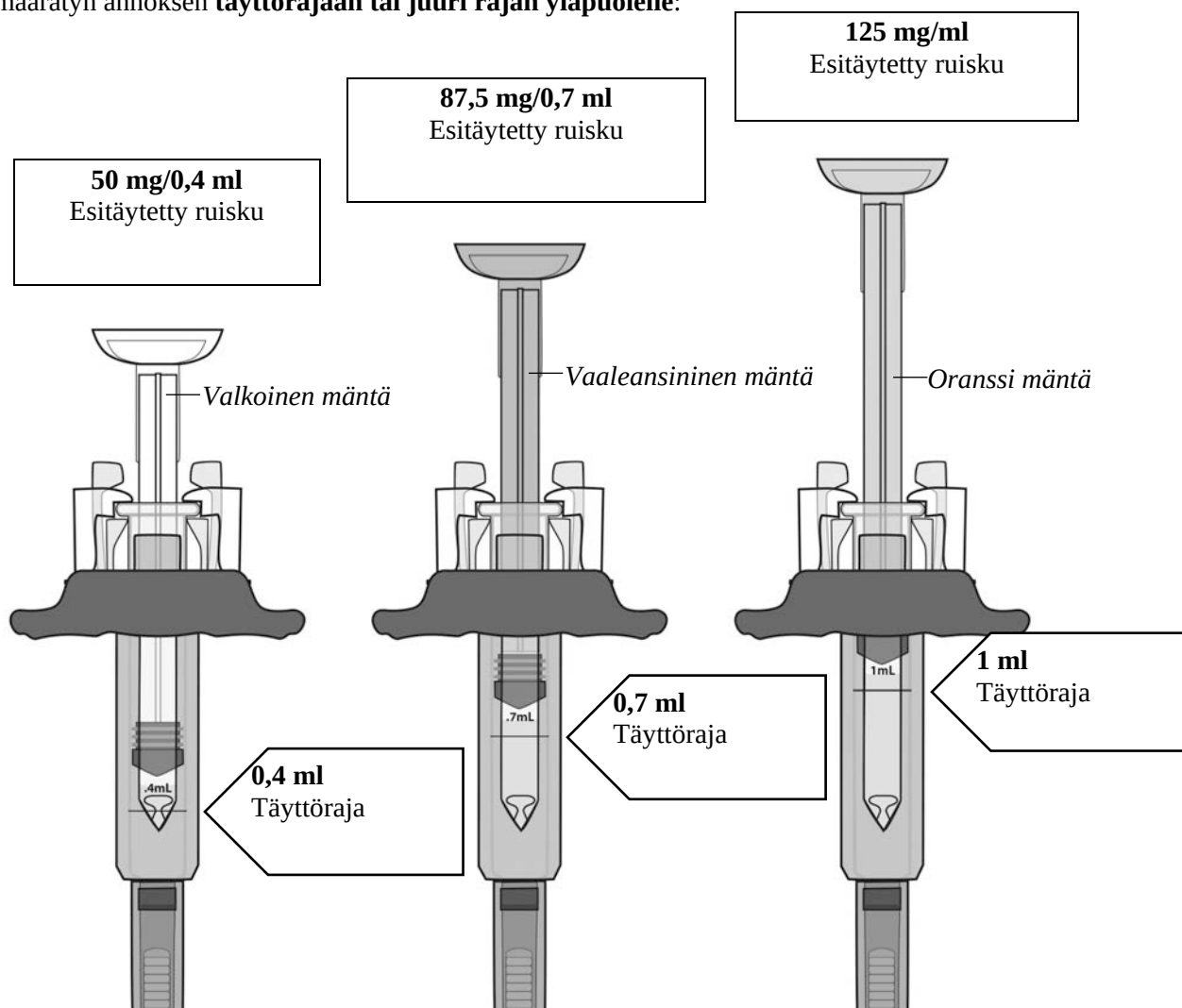


Huom.: kuvassa on 50 mg:n esitäytetty ruisku.

Siirry vaiheeseen 3.

Vaihe 3: Tarkasta esitäytetyn ruiskun sisältämä annos

Pidä ruiskua silmien korkeudella. Katso tarkasti, että esitäytetyn ruiskun sisältämä neste yltää sinulle määrätyn annoksen **täyttörajaan tai juuri rajan yläpuolelle**:



Älä käytö, jos esitäytetyssä ruiskussa ei ole oikeaa määrää nestettä. Ota yhteys lääkäriin, sairaanhoitajaan tai apteekkiin lisäohjeiden saamiseksi.

Siirry vaiheeseen 4.

Vaihe 4: Valitse ja valmistele pistokohta

Valitse pistokohdaksi joko **vatsa**, **etureisi** tai **käsivarren yläosan** ulkopuoli (vain jos pistoksen antaa hoitava henkilö).

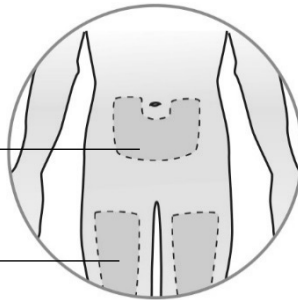
Vaihtele pistokohtaa

- Voit käyttää joka viikko samaa kehon aluetta, mutta käytä eri pistokohtaa tällä alueella.
- **Älä** pistä annosta alueelle, jolla iho on aristava, mustelmilla, punoittava, hilseilevä tai kovettunut.
- **Älä** pistä annosta alueille, joilla on arpia tai venytysjuovia.
- Kirjoita muistiin pistoksen päivämäärä, kellonaika ja pistokohta.

Pistoalue Pistäminen itse ja hoitava henkilö

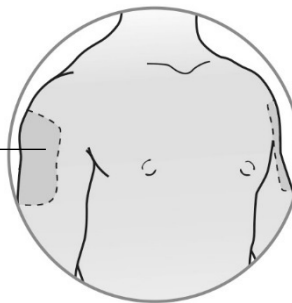
*Vatsa, vältä 5 cm:n aluetta
navan ympärillä*

Etureidet



VAIN hoitava henkilö

Käsivarsien yläosan ulkopuoli



Pyyhi pistokohta hellästi

- Pyyhi pistokohta desinfiointipyyhkeellä ja anna ihon kuivua.
- **Älä** koske pistokohtaa ennen pistämistä.
- **Älä** leyhyttele puhdistettua aluetta tai puhalla siihen.

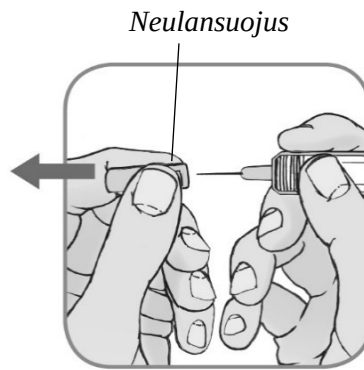
Poista neulansuojus ottamalla toisella kädellä kiinni ruiskun varresta ja vetämällä toisella kädellä neulansuojus pois kohtisuoraan.

Älä laita neulansuojusta takaisin neulan päälle sen jälkeen, kun olet poistanut suojuksen.

Pistämisen jälkeen voit hävittää suojuksen talousjätteiden mukana.

- **Älä** käytä esitäytettyä ruiskua, jos se putoaa neulansuojuksen poistamisen jälkeen.
- **Älä** käytä esitäytettyä ruiskua, jos neula on vahingoittunut tai taipunut.

Huom.: Neulankärjestä voi pursuta nestetippa, mikä on normaalia.

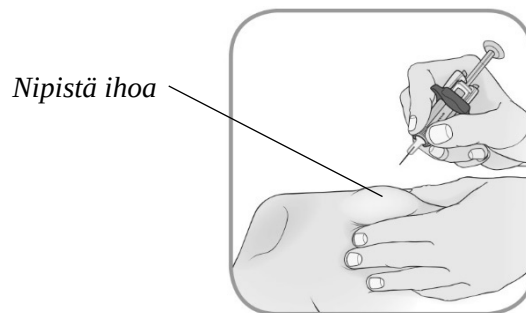


ÄLÄ LAITA esitetytyn ruiskun neulansuojusta takaisin, sillä se voi vahingoittaa neulaa.

Siirry vaiheeseen 5.

Vaihe 5: Pistä ORENCIA-annos

Pidä esitäytettyä ruiskua **varresta** kiinni peukalolla ja etusormella. **Nipistä puhdistettua ihoaluetta** poimulle toisella kädellä.

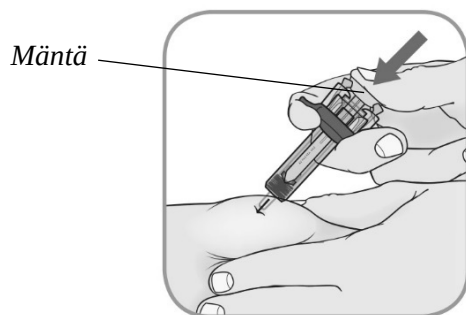


Työnnä neula

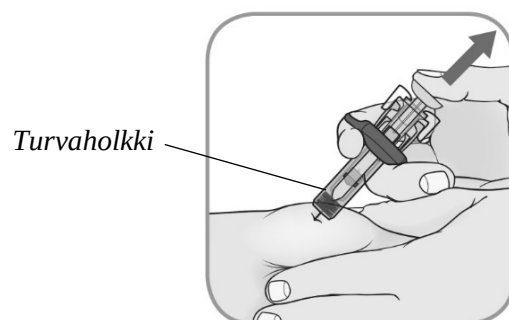
Työnnä neula **varovasti** koholla olevaan ihoon 45 asteen kulmassa.



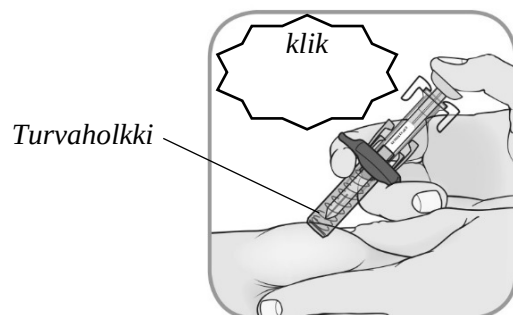
Käy KAIKKI vaiheet läpi, jotta saat täyden annoksen lääkettä



Pistä: paina mäntää peukalolla pohjaan asti.



Vapauta turvaholkki: nosta peukaloa hitaasti männän päältä, jolloin turvaholkki aktivoituu.



Vahvistus: lääkeannoksen antamisen jälkeen **turvaholkki peittää neulan** ja saatat kuulla klik-äänen.

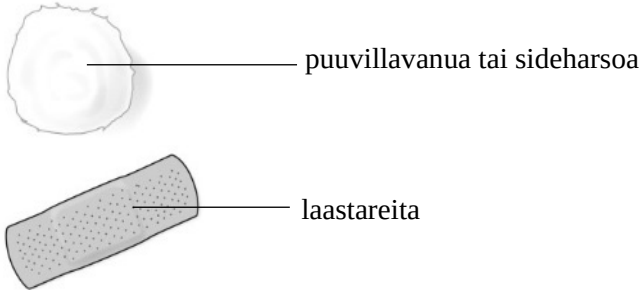
Poista esitäytetty ruisku pistokohdasta ja päästä irti nipistämästäsi ihosta.

Siirry vaiheeseen 6.

Vaihe 6: Pistoksen jälkeen

Pistokohdan hoito

- Pistokohdasta voi vuotaa vähän verta. Voit painaa puuvillavanulla tai sideharsolla pistokohtaa.
- **Älä** hiero pistokohtaa.
- Voit tarvittaessa peittää pistokohdan laastarilla.



Hävitä käytetty esitäytetty ruisku neulasäiliöön heti käytön jälkeen. Jos sinulla on kysyttävää, ota yhteyttä apteekkihenkilökuntaan.

Katso **pakkausselosteesta** lisätietoa hävittämisestä.

Jos toinen henkilö antaa sinulle pistoksen, hänenkin pitää käsitellä ruiskua varovasti, jotta hän ei vahingossa aiheuta neulanpistotapaturmia ja jotta estetään mahdollisten tarttuvien tautien leviäminen.

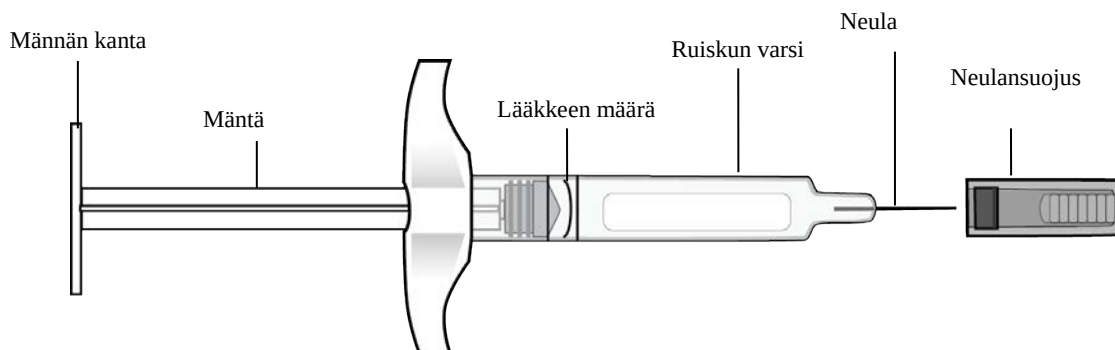
Säilytä ruisku ja jätessäiliö poissa lasten ulottuvilta ja näkyviltä.

Tärkeät käyttöohjeet

Lue nämä ohjeet huolellisesti läpi, ja noudata ohjeita vaihe kerrallaan.

Lääkäri tai sairaanhoitaja opettaa sinulle, kuinka pistät esitetyssä ruiskussa olevan ORENCIA-annoksen itse.

Älä pistä annosta itse ennen kuin olet varma, että tiedät, miten valmistelet ja annat pistoksen. Asianmukaisen opastuksen jälkeen voit pistää annoksen itse, tai joku muu, esimerkiksi perheenjäsen tai ystävä, voi antaa pistoksen sinulle.



Kuva 1

Ennen pistosta huomioitavia ja vältettäviä asioita

Toimi näin

- ✓ Käsittele ORENCIA-ruiskua aina varovaisesti, erityisesti muiden ihmisten ja lasten läheisyydessä.
 - ✓ Pidä ruiskusta aina kiinni sen varresta.
 - ✓ Säilytä käyttämättömät ruiskut jääkaapissa alkuperäispakkauksessa.
 - ✓ Ota kaikki pistämistarvikkeet esille ennen pistämistä.
 - ☑ **Tarvikkeiden tarkistuslista:** desinfiointipyyhkeitä, puuvillavanua tai sideharsoa, laastareita, neulasäiliö.
- Neulasäiliö on puhkeamattomasta materiaalista valmistettu erikoisjätesäiliö, joita voi ostaa useista vähittäisliikkeistä.

Älä toimi näin

- ✗ Älä poista neulansuojusta, ennen kuin olet valmis pistämään.
- ✗ Älä vedä mäntää missään vaiheessa taaksepäin.
- ✗ Älä ravista ruiskua, koska se voi vahingoittaa ORENCIA-valmistetta.
- ✗ ÄLÄ pane neulansuojusta takaisin neulan päälle.

VAIHE 1: Ruiskun valmistelu

A. Tarkasta kotelosta viimeinen käyttöpäivämäärä ja eränumero

- Löydät viimeisen käyttöpäivämäärän ORENCIA-kotelosta ja jokaisesta ruiskusta.
- Jos viimeinen käyttöpäivämäärä on mennyt, älä käytä ruiskua. Ota yhteyttä lääkäriin tai apteekkihenkilökuntaan avun saamiseksi.

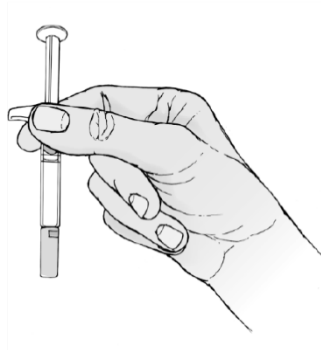
B. Anna ruiskun lämmetä

- Hakeudu mukavaan tilaan, jossa on puhdas, tasainen työskentelytaso.
- Ota ruisku jääkaapista. Säilytä mahdollisesti vielä jäljelle jääneet käyttämättömät ruiskut alkuperäispakkauksessa jääkaapissa.
- Tarkasta, että ruiskuun merkityt viimeinen käyttöpäivämäärä ja eränumero ovat samat kuin kotelossa.
- Tarkasta ruisku silmin havaittavien vikojen varalta, mutta **älä** poista neulansuojusta.

- Anna ruiskun olla huoneenlämmössä 30–60 minuuttia ennen pistämistä.
- ✗ Älä nopeuta ruiskun lämpemistä millään tavalla, esimerkiksi mikroaaltouunin avulla tai panemalla ruisku lämpimään veteen.

C. Tarkasta ruiskun sisältämä neste

- Ota kiinni ruiskun varresta niin, että suojuksella varustettu neula on alhaalla.



Kuva 2

- Tarkastele ruiskussa olevaa nestettä (kuva 2). Nesteen on oltava kirkasta tai kellertävää.
- ✗ Älä pistä nestettä, jos se on sameaa tai värjäytynyttä tai jos siinä on silmin havaittavia hiukkasia.
- Ilmakupla nesteessä on normaalia, eikä sitä tarvitse poistaa. Ruisku on pistettävä kokonaan tyhjäksi.

D. Kerää kaikki pistämistarvikkeet helposti saatavillesi.

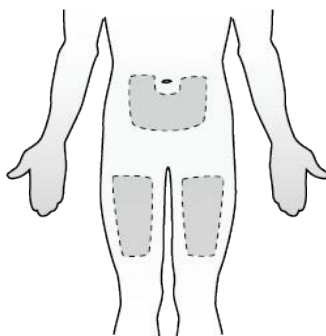
E. Pese kädet perusteellisesti saippualla ja lämpimällä vedellä.

VAIHE 2: Valitse ja valmistelee pistokohta

Varmista, että ruisku on valmis käytettäväksi heti pistokohdan valmistelun jälkeen.

A. Valitse pistoalue (pistokohta)

- Voit pistää annoksen:
 - etureiteen
 - vatsaan, ei kuitenkaan 5 cm:n säteelle navasta (kuva 3).



Kuva 3

- Pistä annos joka kerta eri kohtaan. Voit pistää viikoittaisen annoksen aina samaan reiteen, kunhan edellisen ja uuden pistokohdan väliin jää noin 2,5 cm.
- ✗ Älä pistä annosta alueelle, jolla iho on aristava, mustelmilla, punoittava, hilseilevä tai kovettunut. Vältä alueita, joilla on arpia tai venytysjuovia (raskausarpia).

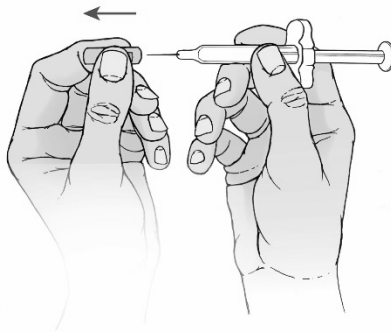
B. Valmistele pistokohta

- Pyyhi pistokohta desinfiointipyyhkeellä pyöriä liikkein.
- Anna ihon kuivua ennen pistämistä.
 - × **Älä** koske pistokohtaan ennen pistämistä.
 - × **Älä** leyhyttele puhdistettua aluetta tai puhalla siihen.

VAIHE 3: Pistä ORENCIA

A. Poista neulansuojus vasta kun olet valmis pistämään annoksen.

- Ota toisella kädellä kiinni ruiskun varresta ja vedä toisella kädellä neulansuojus pois kohtisuoraan (kuva 4).



Kuva 4

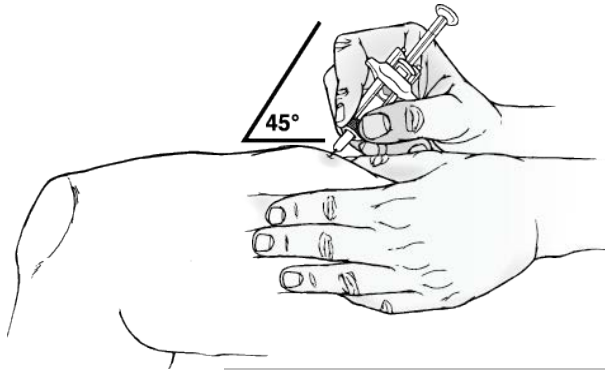
Ruiskun nesteessä voi olla pieni ilmakupla. Sitä ei tarvitse poistaa.

Neulankärjestä voi pursuta nestetippa. Tämä on normaalia, eikä vaikuta annokseesi.

- × **Älä** koske mäntään, kun poistat neulansuojuksen.
- × **Älä poista neulansuojusta ennen kun olet valmis pistämään ORENCIA-annoksen.**
- × **Älä** koske neulaan äläkä päästä sitä koskettamaan mitään pintaa.
- × **Älä** käytä ruiskua, jos se putoaa ilman paikoillaan olevaa neulansuojusta.
- × **Älä** pane neulansuojusta takaisin neulan päälle.
- × **Älä** käytä ruiskua, jos neulan vauriosta tai taipumisesta on näkyviä merkkejä.

B. Aseta ruisku pistoasentoon ja pistä ORENCIA-annos

- Ota ruiskun varresta kiinni toisen käden peukalolla ja etusormella (kuva 5).
 - × **Älä** paina männän kantaa, ennen kuin aloitat pistämisen.
 - × **Älä** vedä mäntää missään vaiheessa taaksepäin.
- Nipistä puhdistettu ihoalue poimulle hellästi toisella kädellä. Pidä ihopoimu tiukasti otteessasi.
- Työnnä neula ihopoimuun 45 asteen kulmassa nopealla liikkeellä (kuva 5).



Kuva 5



Kuva 6

- Paina mäntä voimakkaasti peukalolla pohjaan saakka, niin että saat koko lääkeannoksen (kuva 6).
- Vedä neula pois ihosta ja irrota ote ihopoimusta.
 - × **ÄLÄ** pane neulansuojusta takaisin neulan päälle.
- Paina pistokohtaa vanulapulla 10 sekunnin ajan.
 - × **Älä** hiero pistokohtaa. Vähäinen verenvuoto on normaalia.
- Voit tarvittaessa peittää pistokohdan pienellä laastarilla.

VAIHE 4: Hävitä ruisku ja kirjaa pistos

A. Pane käytetty ruisku neulasäiliöön.

- Kysy lääkäriltä, sairaanhoitajalta tai apteekkihenkilökunnalta, miten neulalliset lääkevalmisteet on kansallisten ja paikallisten sääntöjen mukaan hävitettävä.
- ✓ Säilytä neulasäiliö **aina** lasten ja eläinten ulottumattomissa.
- × **Älä** heitä käytettyjä ruiskuja pois talousjätteiden tai kierrätysastoiden mukana.

B. Kirjaa pistos

- Kirjoita muistiin pistoksen päivämäärä, kellonaika ja pistokohta. Sinun kannattaa ehkä kirjoittaa muistiin myös mahdolliset pistosta koskevat kysymykset tai huolenaiheet, jotta muistat kysyä niistä myöhemmin lääkäriltä, sairaanhoitajalta tai apteekkihenkilökunnalta.

Lääkkeitä ei tule heittää viemäriin eikä hävittää talousjätteiden mukana. Kysy käyttämättömien lääkkeiden hävittämisestä apteekista. Näin menetellen suojelet luontoa.

Pakkausseloste: Tietoa potilaalle
ORENCIA 125 mg injektioneste, liuos esitötettyssä kynässä
abatasepti

Lue tämä pakkausseloste huolellisesti ennen kuin aloitat lääkkeen käyttämisen, sillä se sisältää sinulle tärkeitä tietoja.

- Säilytä tämä pakkausseloste. Voit tarvita sitä myöhemmin.
- Jos sinulla on kysyttävää, käänny lääkärin, apteekkihenkilökunnan tai sairaanhoitajan puoleen.
- Tämä lääke on määrätty vain sinulle eikä sitä tule antaa muiden käyttöön. Se voi aiheuttaa haittaa muille, vaikka heillä olisikin samanlaiset oireet kuin sinulla.
- Jos havaitset haittavaikutuksia, käänny lääkärin, apteekkihenkilökunnan tai sairaanhoitajan puoleen. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Ks. kohta 4.

Tässä pakkausselosteessa kerrotaan

1. Mitä ORENCIA on ja mihin sitä käytetään
2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin käytät ORENCIA-valmistetta
3. Miten ORENCIA-valmistetta käytetään
4. Mahdolliset haittavaikutukset
5. ORENCIA-valmisteen säilyttäminen
6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

1. Mitä ORENCIA on ja mihin sitä käytetään

ORENCIA sisältää vaikuttavaa ainetta nimeltä abatasepti, joka on soluviljelmissä tuotettu valkuaisaine. ORENCIA heikentää immuunijärjestelmän hyökkäyksiä terveitä kudoksia vastaan vaikuttamalla niihin immuunijärjestelmän soluihin (niin kutsuttuihin T-lymfosyytteihin), jotka osallistuvat nivelreuman kehittymiseen. ORENCIA muuntaa valikoivasti T-solujen aktivoitumista immuunijärjestelmän tulehdusvasteessa.

ORENCIA-valmisteella hoidetaan aikuisten nivelreumaa ja psoriaasiartriittia.

Nivelreuma

Nivelreuma on pitkäaikainen ja etenevä koko elimistön sairaus, joka voi hoitamattomana aiheuttaa vakavia seurauksia, kuten nivelen tuhoutumista, lisääntyvää toimintakyvyn heikkenemistä ja ongelmia päivittäisissä toimissa. Nivelreumassa immuunijärjestelmä hyökkää elimistön omia terveitä kudoksia vastaan, mikä aiheuttaa nivelsärkyä ja -turvotusta. Tämä voi johtaa nivelen vaurioitumiseen. Nivelreuma vaikuttaa jokaiseen potilaaseen eri tavoin. Useimmiten niveloireet kehittyvät vähitellen useiden vuosien saatossa. Joskus nivelreuma voi kuitenkin edetä nopeasti, tai sen oireet voivat kestää vain jonkin aikaa ja sitten lievittyä. Nivelreuma on yleensä etenevä pitkäaikaissairaus. Nivelreuma saattaa siis hoidosta ja mahdollisesta oireettomuudestakin huolimatta vaurioittaa niveliä huomaamatta. Juuri sinulle sopiva hoito voi ehkä hidastaa taudin etenemistä, jolloin pitkän aikavälin nivelvauriot, kipu ja väsymys vähenevät ja kokonaiselämänlaatusi paranee.

ORENCIA-hoitoa annetaan kohtalaisen tai vaikean nivelreuman hoitoon, kun aikaisempi hoito yhdellä tai useammalla tautiprosessia hidastavalla lääkkeellä tai tuumorinekroositekijän (TNF) estäjällä eivät ole tehonneet. ORENCIA-valmistetta käytetään yhdessä metotreksaatti-nimisen lääkkeen kanssa.

ORENCIA-valmistetta voidaan käyttää myös yhdessä metotreksaatin kanssa erittäin aktiivisen ja progressiivisen nivelreuman hoitoon potilailla, joita ei ole aiemmin hoidettu metotreksaatilla.

ORENCIA-valmistetta käytetään:

- hidastamaan nivelvaurioiden syntyä
- parantamaan fyysistä toimintakykyä.

Psoriaasiartriitti

Psoriaasiartriitti on nivelten tulehdussairaus, johon liittyy yleensä psoriaasi, ihon tulehdussairaus. Jos sinulla on aktiivinen psoriaasiartriitti, sinua hoidetaan ensin muilla lääkkeillä. Jos nämä lääkkeet eivät tehoa tarpeeksi hyvin, sinulle voidaan antaa ORENCIA-valmistetta:

- vähentämään sairauden merkkejä ja oireita
- hidastamaan vaurioiden kehittymistä luissa ja nivelissä
- parantamaan fyysistä toimintakykyä ja kykyä suoriutua normaaleista päivittäisistä toimista.

ORENCIA-valmistetta käytetään yksin tai metotreksaattiin yhdistettynä psoriaasiartriitin hoitoon.

2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin käytät ORENCIA-valmistetta

Älä käytä ORENCIA-valmistetta

- **jos olet allerginen** abataseptille tai tämän lääkkeen jollekin muulle aineelle (lueteltu kohdassa 6).
- **jos sinulla on jokin vaikea tai hallitsematon infektio**, älä aloita ORENCIA-hoitoa. Infektio voi lisätä ORENCIA-hoidon vakavien haittavaikutusten vaaraa.

Varoitukset ja varotoimet

Keskustele lääkärin, apteekkienhenkilökunnan tai sairaanhoitajan kanssa:

- **jos havaitset allergisia reaktioita**, kuten puristavaa tunnetta rintakehässä, hengityksen vinkumista, voimakasta huimausta tai pyörrytystä, turvotusta tai ihottumaa, **kerro oireistasi heti lääkärille**.
- Jos sinä, kumppanisi tai hoitajasi huomaa **uusia tai pahenevia neurologisia oireita**, kuten yleistä lihasheikkoutta, näön häiriöitä, puhumisvaikeuksia, **muutoksia kävelyssä tai tasapaino-ongelmia**, tai **ajattelun, muistin ja ajan ja paikan käsittämisen muutoksia**, jotka aiheuttavat hämmennyksiä ja muutoksia persoonallisuudessa, **ota heti yhteyttä lääkäriin**, koska nämä oireet voivat olla merkki hyvin harvinaisesta, vakavasta ja mahdollisesti kuolemaan johtavasta aivoinfektioista nimeltä etenevä multifokaalinen leukoenkefalopatia (PML).
- **jos sinulla on jokin infektio**, myös pitkäaikainen tai paikallinen infektio; jos sairastut usein infektiotauteihin, tai **jos sinulla on infektion oireita (esim. kuumetta, yleistä huonovointisuutta, hammasvaivoja)**, on tärkeää kertoa oireista lääkärille. ORENCIA saattaa heikentää elimistösi kykyä taistella infektioita vastaan, ja hoito voi lisätä todennäköisyyttäsi sairastua infektioidiin tai pahentaa sinulla olevia infektioita.
- **jos sinulla on ollut tuberkuloosi (TB)** tai jos sinulla on tuberkuloosin oireita (jatkuva yskää, laihtumista, voimattomuutta, lievää kuumetta), **kerro sairaudestasi lääkärille**. Lääkäri tekee tutkimuksia tai määrää ihokokeen tuberkuloosin poissulkemiseksi ennen kuin käytät ORENCIA-valmistetta.
- **jos sinulla on virushepatiitti**, kerro sairaudestasi lääkärille. Lääkäri saattaa tehdä tutkimuksia hepatiitin poissulkemiseksi ennen kuin käytät ORENCIA-valmistetta.
- **jos sinulla on syöpä**, lääkäri arvioi, voidaanko sinulle antaa ORENCIA-hoitoa.
- **jos olet hiljattain saanut jonkin rokotuksen** tai jos suunnittelet rokotuksen ottamista, **kerro lääkärille**. Tiettyjä rokotuksia ei saa antaa ORENCIA-hoidosi aikana. **Keskustele lääkärin kanssa ennen kuin saat mitään rokotuksia**. Tiedetyt rokotukset voivat aiheuttaa rokotteen aiheuttaman infektion. Jos sait ORENCIA-valmistetta raskauden aikana, vauvallasi voi olla suurentunut vaara saada infektio jopa 14 viikon ajan viimeisen raskauden aikaisen annoksen jälkeen. On tärkeää, että kerrot vauvasi lääkäreille ja muulle hoitohenkilökunnalle ORENCIA-valmisteen käytöstä raskautesi aikana, jotta he voivat päättää milloin vauvasi saa rokotteen.

Lääkäri saattaa määrätä myös verikokeita veriarvojen seuraamiseksi.

Lapset ja nuoret

ORENCIA-injektioneste, liuos esitötettyssä kynässä -valmistetta ei ole tutkittu alle 18-vuotiaiden lasten ja nuorten hoidossa. Siksi ORENCIA-injektioneste, liuos esitötettyssä kynässä -valmistetta ei suositella näille potilaille.

ORENCIA-kuiva-aine välikonsentraatiksi infuusionestettä varten, liuos -valmiste on saatavilla 6-vuotiaille ja sitä vanhemmille lapsille.

ORENCIA-injektioneste, liuos esitötettyssä ruiskussa -valmiste on saatavilla 2-vuotiaille ja sitä vanhemmille lapsille.

Muut lääkevalmisteet ja ORENCIA

Kerro lääkärille, jos parhaillaan käytät tai olet äskettäin käyttänyt tai saatat joutua käyttämään muita lääkkeitä.

ORENCIA-valmistetta ei saa käyttää yhdessä nivelreuman hoitoon tarkoitettujen biologisten reumalääkkeiden, mukaan lukien TNF:n estäjien, kuten adalimumabin, etanerseptin ja infliksimabin, kanssa. Yhteiskäytöstä anakinran ja rituksimabin kanssa ei ole riittävästi tietoa, jotta sen käyttöä näiden lääkkeiden kanssa voitaisiin suositella.

ORENCIA-valmistetta voidaan käyttää yhtä aikaa muiden nivelreuman hoidossa yleisesti käytettyjen lääkkeiden kanssa. Tällaisia ovat esimerkiksi kortisoni ja särkylääkkeet, myös tulehduskipulääkkeet, kuten ibuprofeeni tai diklofenaakki.

Kysy lääkäriltä tai apteekista neuvoa ennen minkään lääkkeen käyttöä ORENCIA-hoidon aikana.

Raskaus ja imetys

ORENCIA-valmisteen raskaudenaikaisen käytön vaikutuksia ei tunneta, joten älä käytä ORENCIA-valmistetta, jos olet raskaana, ellei lääkäri erityisesti suosittele sitä.

- jos olet hedelmällisessä iässä oleva nainen, käytä asianmukaisia ehkäisymenetelmiä ORENCIA-hoidon aikana ja 14 viikon ajan viimeisen annoksen jälkeen. Lääkäriltä saat neuvoja sinulle sopivista ehkäisymenetelmistä.
- jos tulet raskaaksi ORENCIA-valmisteen käytön aikana, kerro lääkärille.

Jos sait ORENCIA-valmistetta raskautesi aikana, vauvallasi voi olla suurentunut vaara saada infektio. On tärkeää, että kerrot vauvasi lääkäreille ja muulle hoitohenkilökunnalle ORENCIA-valmisteen käytöstä raskautesi aikana ennen kuin vauva saa mitään rokotetta (katso lisätietoja rokotusta käsittelevästä kohdasta).

Ei tiedetä, erittyykö ORENCIA äidinmaitoon. **Imettäminen on lopetettava** ORENCIA-hoidon ajaksi ja 14 viikon ajaksi viimeisen annoksen jälkeen.

Ajaminen ja koneiden käyttö

ORENCIA-valmisteen käytön ei odoteta vaikuttavan ajokykyyn tai koneiden käyttökykyyn. Älä kuitenkaan aja äläkä käytä koneita, jos tunnet olosi väsyneeksi tai huonovointiseksi saatua ORENCIA-valmistetta.

ORENCIA-valmiste sisältää natriumia

Tämä lääkevalmiste sisältää alle 1 mmol natriumia (23 mg) per annos eli sen voidaan sanoa olevan ”natriumiton”.

3. Miten ORENCIA-valmistetta käytetään

Käytä tätä lääkettä juuri siten kuin lääkäri on määrännyt tai apteekkihenkilökunta on neuvonut. Tarkista ohjeet lääkäriltä tai apteekista, jos olet epävarma.

ORENCIA-injektioneste pistetään ihon alle.

Suosittelut annos

Aikuisille suositeltu ORENCIA-annos nivelreuman tai psoriaasiartriitin hoitoon on 125 mg abataseptia kerran viikossa ruumiinpainosta riippumatta.

Lääkäri saattaa aloittaa ORENCIA-hoidon joko kerta-annoksella ORENCIA-infuusioliuosta (kuiva-aine välikonsentraatiksi infuusionestettä varten, liuos) tai ilman sitä. Liuos annetaan laskimoon, yleensä käsivarren laskimoon, 30 minuutin aikana. Jos hoito aloitetaan kerta-annoksella laskimoon, ensimmäinen ihon alle pistettävä ORENCIA-annos on annettava saman vuorokauden aikana kuin tiputus laskimoon. Tämän jälkeen saat ORENCIA-annoksen 125 mg pistoksena ihon alle kerran viikossa.

ORENCIA-annostusta ei tarvitse muuttaa yli 65-vuotiaita aikuisia hoidettaessa.

Jos jo saat ORENCIA-hoitoa laskimoon ja haluat siirtyä ihon alle pistettävään ORENCIA-valmisteseen, seuraava infuusioannos laskimoon korvataan pistoksella ihon alle. Tämän jälkeen ORENCIA-annos ihon alle pistetään kerran viikossa.

Lääkäri kertoo sinulle, kuinka kauan hoito kestää ja minkä muiden lääkkeiden, kuten muiden sairautta muuttavien lääkkeiden, käyttöä voit mahdollisesti jatkaa ORENCIA-hoidon aikana.

Hoidon alussa lääkäri tai sairaanhoitaja voi pistää ORENCIA-annoksen sinulle. Voit kuitenkin lääkärin kanssa päättää, että pistät ORENCIA-annokset itse. Tällöin saat opastusta ORENCIA-annosten pistämiseen itsellesi.

Käänny lääkärin puoleen, jos sinulla on jotain kysyttävää annosten pistämisestä. Tämän pakkausselosteen lopussa on yksityiskohtaiset ohjeet ORENCIA-pistoksen valmisteluun ja antoon (ks. **"Tärkeät käyttöohjeet"**).

Jos käytät enemmän ORENCIA-valmistetta kuin sinun pitäisi

Jos näin tapahtuu, ota heti yhteyttä lääkäriin, joka seuraa vointiasi haittavaikutuksiin viittaavien merkkien tai oireiden havaitsemiseksi ja hoitaa näitä oireita tarvittaessa.

Jos unohdat käyttää ORENCIA-valmistetta

Noudata lääkkeenottoaikatauluasi. On hyvin tärkeää, että käytät ORENCIA-valmistetta juuri siten kuin lääkäri on määrännyt. Jos annoksesi väliin jäämisestä on kulunut enintään kolme päivää, ota annos heti kun muistat asian ja ota seuraava annos valitsemanasi viikonpäivänä tavanomaisen lääkkeenottoaikataulun mukaan. Jos annoksen väliin jäämisestä on yli kolme päivää, kysy lääkäriltä, milloin voit ottaa seuraavan annoksesi.

Jos lopetat ORENCIA-valmisteen käytön

ORENCIA-hoidon lopettamisesta tulisi keskustella lääkärin kanssa.

Jos sinulla on kysymyksiä tämän lääkkeen käytöstä, käänny lääkärin, apteekkihenkilökunnan tai sairaanhoitajan puoleen.

4. Mahdolliset haittavaikutukset

Kuten kaikki lääkkeet, tämäkin lääke voi aiheuttaa haittavaikutuksia. Kaikki eivät kuitenkaan niitä saa. ORENCIA-hoidon yleisimmät haittavaikutukset ovat ylähengitystieinfektiot (mukaan lukien nenän ja nielun infektiot), päänsärky ja pahoinvointi, kuten jäljempänä on lueteltu. ORENCIA voi aiheuttaa vakavia haittavaikutuksia, jotka saattavat vaatia hoitoa.

Mahdollisia vakavia haittavaikutuksia ovat vakavat infektiot, pahanlaatuiset sairaudet (syöpä) ja allergiset reaktiot, kuten jäljempänä on lueteltu.

Kerro heti lääkärille, jos havaitset seuraavia oireita:

- vaikeaa ihottumaa, nokkosihottumaa tai muita allergiseen reaktioon viittaavia oireita
- kasvojen, käsien tai jalkojen turvotusta
- hengitys- tai nielemisvaikeuksia
- kuumetta, pitkittynyttä yskää, laihtumista, haluttomuutta.

Kerro mahdollisimman pian lääkärille jos havaitset seuraavia oireita:

- yleistä huonovointisuutta, hammasvaivoja, kirvelyä virtsatessa, kivuliasta ihottumaa, kivuliaita rakkuloita iholla, yskää.

Edellä kuvaillut oireet voivat olla merkkejä seuraavista haittavaikutuksista, jotka on havaittu kliinisissä tutkimuksissa ORENCIA-valmistetta saaneilla aikuisilla:

Luettelo haittavaikutuksista:

Hyvin yleiset (saattaa esiintyä useammalla kuin 1 käyttäjällä 10:stä):

- ylähengitystieinfektiot (mukaan lukien nenän, nielun ja sivuonteloiden infektiot).

Yleiset (saattaa esiintyä enintään 1 käyttäjällä 10:stä):

- keuhkoinfektiot, virtsatieinfektiot, kivuliaat rakkulat (herpes), flunssa
- päänsärky, huimaus
- korkea verenpaine
- yskä
- vatsakipu, ripuli, pahoinvointi, vatsavaivat, suun haavaumat, oksentelu
- ihottuma
- väsymys, heikotus, pistokohdan reaktiot
- maksan toimintakokeiden muutokset.

Melko harvinaiset (saattaa esiintyä enintään 1 käyttäjällä 100:sta):

- hammasinfektio, kynsien sieni-infektio, lihastulehdus, yleisinfektio (sepsis), märkäeritteen kertyminen ihon alle, munuaistulehdus, korvatulehdus
- valkosolun määrän pieneneminen
- ihosyöpä, ihosyyliä
- alhainen verihiutalearvo
- allergiset reaktiot
- masennus, ahdistuneisuus, unihäiriö
- migreeni
- puutuminen
- silmien kuivuminen, heikentynyt näöntarkkuus
- silmätulehdus
- sydämentykytys, sydämensykkeen nopeutuminen, sydämensykkeen hidastuminen
- alhainen verenpaine, kuumat aallot, verisuonitulehdus, kasvojen ja kaulan punoitus
- hengitysvaikeudet, hengityksen vinkuna, hengästyminen, keuhkoastumataudin (COPD) äkillinen paheneminen
- puristava tunne kurkussa
- nuha
- mustelmataipumus, ihon kuivuminen, psoriaasi, ihon punoitus, liimahikoilu, akne
- hiustenlähtö, kutina, nokkosihottuma
- nivelten aristus
- raajakipu
- kuukautisten loppuminen, liian runsas kuukautisvuoto
- flunssankaltainen sairaus, painonnousu.

Harvinaiset (saattaa esiintyä enintään 1 käyttäjällä 1 000:sta):

- tuberkuloosi
- sisäsynnyntulehdus (kohdun, munanjohtimien ja/tai munasarjojen tulehdus)
- ruoansulatuskanavan infektio
- leukemia (verisyöpä), keuhkosityöpä.

Haittavaikutuksista ilmoittaminen

Jos havaitset haittavaikutuksia, kerro niistä lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Voit ilmoittaa haittavaikutuksista myös suoraan [liitteessä V](#) luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta. Ilmoittamalla haittavaikutuksista voit auttaa saamaan enemmän tietoa tämän lääkevalmisteen turvallisuudesta.

5. ORENCIA-valmisteen säilyttäminen

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

Älä käytä tätä lääkettä etiketissä ja kotelossa mainitun viimeisen käyttöpäivämäärän (EXP) jälkeen. Viimeinen käyttöpäivämäärä tarkoittaa kuukauden viimeistä päivää.

Säilytä jääkaapissa (2–8 °C). Ei saa jäätyä.

Säilytä alkuperäispakkauksessa. Herkkä valolle.

Älä käytä tätä lääkettä, jos liuos on sameaa tai värjäytynyttä tai jos siinä on isoja hiukkasia. Neste on oltava kirkasta tai kellertävää.

Lääkkeitä ei tule heittää viemäriin eikä hävittää talousjätteiden mukana. Kysy käyttämättömien lääkkeiden hävittämisestä apteekista. Näin menetellen suojelet luontoa.

6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

Mitä ORENCIA sisältää

- Vaikuttava aine on abatasepti.
- Yksi esitäytetty kynä sisältää 125 mg/ml abataseptia.
- Muut aineet ovat sakkaroosi, poloksameeri 188, natriumdivetyfosfaattimonohydraatti, vedetön dinatriumfosfaatti ja injektionesteisiin käytettävä vesi (ks. kohta 2 'ORENCIA sisältää natriumia').

Lääkevalmisteen kuvaus ja pakkauskoot

ORENCIA-injektioneste, liuos (injektioneste) on kirkas, väritön tai kellertävä liuos esitäytetyssä kynässä nimeltä ClickJect.

ORENCIA on saatavana seuraavissa pakkauksissa:

- pakkaus, jossa on 4 esitäytettyä kyniä. Monipakkauksessa on 12 esitäytettyä kynää (3 x 4 kynän pakkaus).

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

Myyntiluvan haltija:

Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG
Plaza 254
Blanchardstown Corporate Park 2
Dublin 15, D15 T867
Irlanti

Valmistaja:

CATALENT ANAGNI S.R.L.
Loc. Fontana del Ceraso snc
Strada Provinciale 12 Casilina, 41
03012 Anagni (FR)
Italia

Swords Laboratories Unlimited Company t/a Bristol-Myers Squibb Cruiserath Biologics
Cruiserath Road, Mulhuddart
Dublin 15
Irlanti

Tämä pakkausseloste on tarkistettu viimeksi

Muut tiedonlähteet

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on saatavilla Euroopan lääkeviraston verkkosivuilta <http://www.ema.europa.eu/>, ja Fimean (<http://www.fimea.fi/>) verkkosivulla.

Tärkeitä käyttöohjeet. Lue huolellisesti.

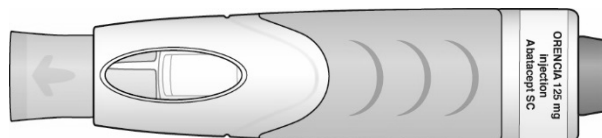
KUINKA KÄYTETÄÄN

ORENCIA-VALMISTETTA (abatasepti)

ClickJect esitäytetty kynä

125 mg, injektioneeste, liuos

ihon alle



Lue nämä ohjeet ennen kuin käytät ClickJect esitäytettyä kynää.

Ennen kuin käytät ClickJect kynää ensimmäistä kertaa, varmista, että lääkäri tai sairaanhoitaja opettaa sinulle kynän käytön.

Säilytä kynä jääkaapissa kunnes otat sen käyttöön. **EI SAA JÄÄTYÄ.**

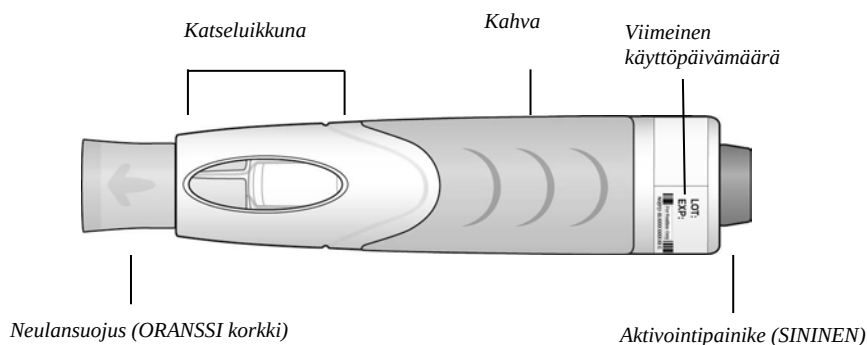
Jos sinulla on kysymyksiä tästä tuotteesta, lue pakkausseloste.

ENNEN PISTOSTA

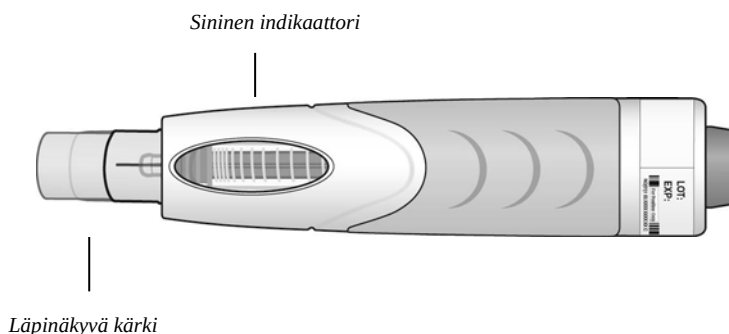
Tutustu ClickJect esitäytettyyn kynään

- Kynä annostelee automaattisesti lääkkeen. Läpinäkyvä neulansuojus lukittuu neulan ympärille kun pistos on tehty ja kynä on poistettu iholta.
- **ÄLÄ poista oranssia neulansuojusta ennen kuin olet valmis pistämään.**

Ennen käyttöä



Käytön jälkeen



Ota kaikki pistämistarvikkeet esille puhtaalle, tasaiselle työskentelytasolle

(vain ClickJect esitäytetty kynä sisältyy pakkaukseen):

- desinfiointipyyhkeitä
- laastareita
- puuvillavanua tai sideharsoa

- ClickJect esitäytetty kynä
- neulasäiliö.

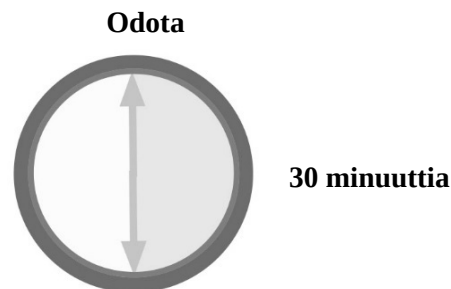
Siirry vaiheeseen 1.

1. CLICKJECT KYNÄN valmistelu

Anna ClickJect kynän lämmetä.

Ota yksi kynä jääkaapista ja pidä se huoneenlämmössä (noin 25 °C) **30 minuutin ajan**.

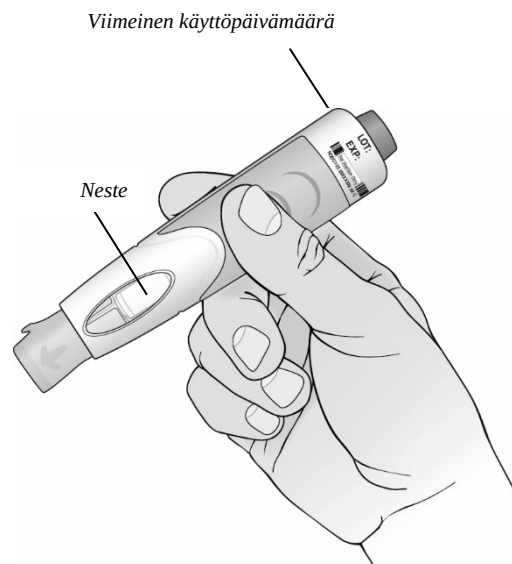
ÄLÄ poista oranssia neulansuojusta kynästä sillä aikaa kun kynä lämpenee huoneenlämpöön.



Pese kädet perusteellisesti saippualla ja vedellä ennen pistämistä.

Tarkasta ClickJect esitäytetty kynä:

- **Tarkasta viimeinen käyttöpäivämäärä** joka on painettu etikettiin. Jos viimeinen käyttöpäivämäärä on mennyt, **ÄLÄ** käytä kynää.
- **Tarkasta kynä vikojen varalta.** **ÄLÄ** käytä kynää, jos se on murtunut tai rikki.
- **Tarkastele kynässä olevaa nestettä** katseluikkunasta. Nesteen on oltava kirkasta tai kellertävää. Nesteessä voi näkyä pieni ilmakupla. Sitä ei tarvitse poistaa. **ÄLÄ pistä** nestettä, jos se on sameaa, värjäytynyttä tai jos siinä on silmin havaittavia hiukkasia.



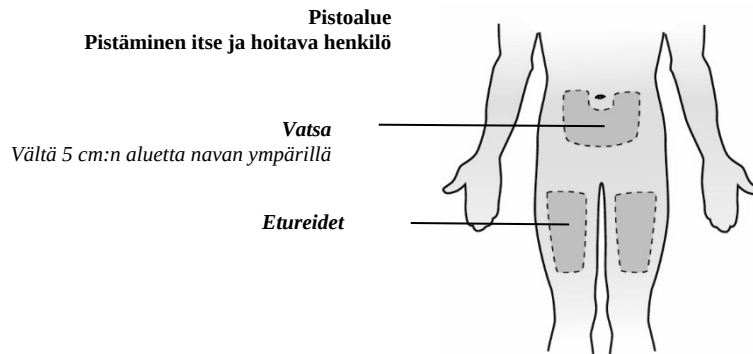
Siirry vaiheeseen 2.

2. VALMISTELE PISTOS

Valitse pistoalueeksi joko vatsa tai etureisi.

Voit käyttää joka viikko samaa kehon aluetta, mutta käytä eri pistokohtaa tällä alueella.

ÄLÄ pistä annosta alueelle, jolla iho on aristava, mustelmilla, punoittava, hilseilevä tai kovettunut. Vältä alueita, joilla on arpia tai venytysjuovia.

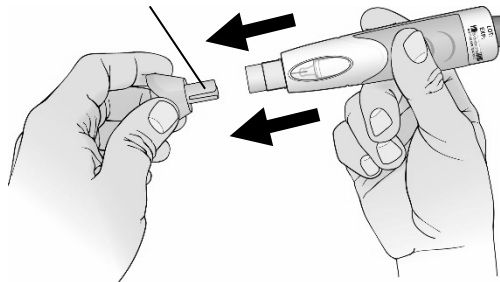


Pyyhi pistokohta desinfiointipyyhkeellä ja anna ihon kuivua.

Vedä oranssi neulansuojus pois KOHTISUORAAN

- **ÄLÄ** väännä neulansuojusta.
- **ÄLÄ** laita suojusta takaisin kynään.
Pistämisen jälkeen voit hävittää suojuksen talousjätteiden mukana.
- **ÄLÄ** käytä kynää jos se putoaa suojuksen poistamisen jälkeen.
Neulankärjestä voi pursuta nestetippa, mikä on normaalia.

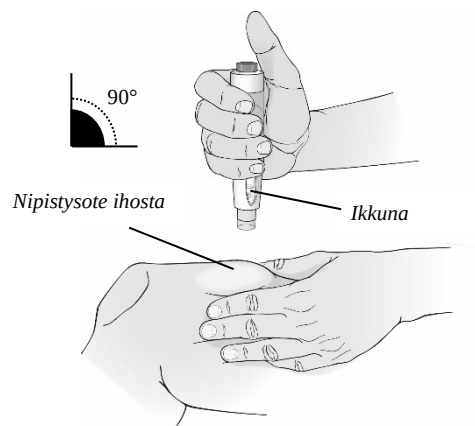
Vedä neulansuojus pois kohtisuoraan



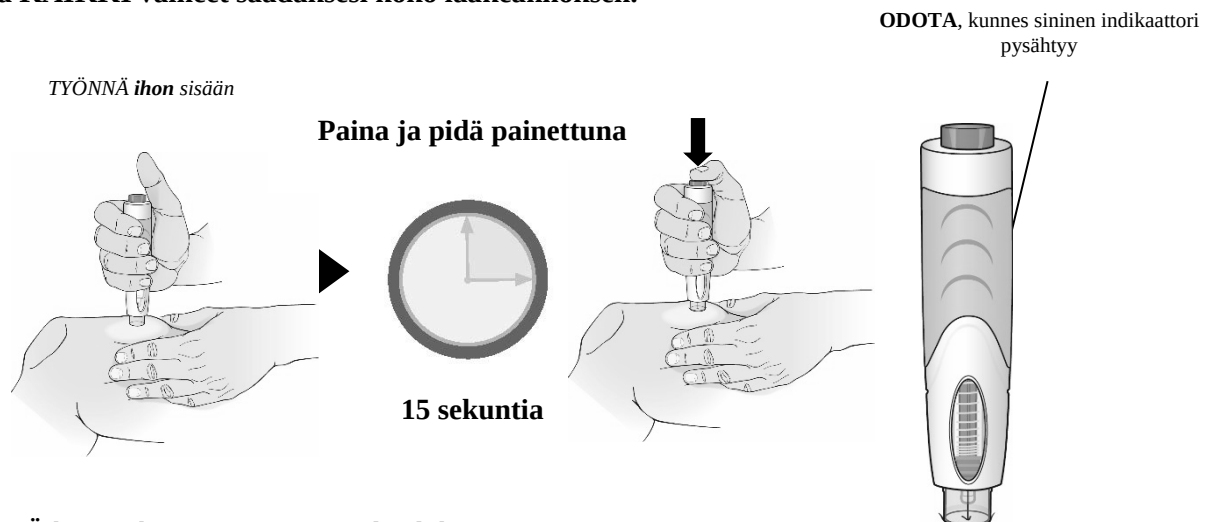
Siirry vaiheeseen 3.

3. PISTÄ ANNOS

Aseta ClickJect kynä niin, että näet **katseluikkunan** ja että kynä on 90 asteen kulmassa pistokohtaan. **Nipistä puhdistettua ihoaluetta** poimulle toisella kädellä.



Suorita KAIKKI vaiheet saadaksesi koko lääkeannoksen.



TYÖNNÄ kynää ihoa vasten jotta neulan lukitus vapautuu.

Paina aktivointipainiketta, PIDÄ sitä alas painettuna 15 sekunnin ajan JA seuraa katseluikkunaa.

- Kuulet napsahduksen kun pistos alkaa.
- Saadaksesi koko lääkeannoksen, pidä esitäytettyä kynää paikallaan 15 sekunnin ajan JA odota kunnes sininen indikaattori pysähtyy katseluikkunassa.

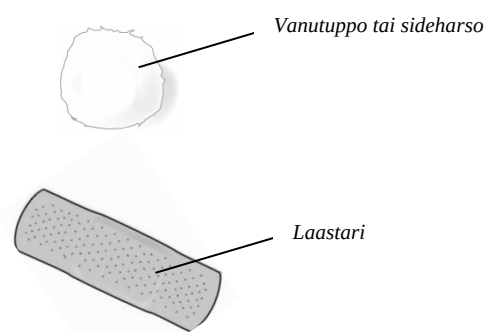
Poista ClickJect esitäytetty kynä pistokohdasta nostamalla se kohtisuoraan ylös. Kun poistat kynän iholta, läpinäkyvä neulansuojus lukittuu neulan ympärille. Irrota ote ihopoimusta.

Siirry vaiheeseen 4.

4. PISTOKSEN JÄLKEEN

Pistokohdan hoito

- Pistokohdasta voi vuotaa vähän verta. Voit painaa vanulapulla tai sideharsolla pistokohtaa.
- **ÄLÄ** hiero pistokohtaa.
- Voit tarvittaessa peittää pistokohdan pienellä laastarilla.



Hävitä käytetty ClickJect esitäytetty kynä neulasäiliöön heti käytön jälkeen. Jos sinulla on kysyttävää, ota yhteyttä apteekkihenkilökuntaan.

- **ÄLÄ** laita oranssia neulansuojusta takaisin kynään.

Katso pakkausselosteesta lisätietoa hävittämisestä.

Jos toinen henkilö antaa sinulle pistoksen, hänenkin pitää käsitellä kynää varovasti jotta hän ei vahingossa aiheuta neulanpistotapaturmia ja jotta estetään mahdollisten tarttuvien tautien leviäminen.

Säilytä kynä ja jätesäiliö lasten ulottumattomissa.

Kirjoita muistiin pistoksen päivämäärä, kellonaika ja pistokohta.