Bristol Myers Squibb™

ORENCIA®

ABATACEPT

Polvo Liofilizado para Solución Inyectable Intravenosa
Solución Inyectable para Administración Subcutánea

FÓRMULA CUALICUANTITATIVA:

Polvo Liofilizado para Solución Inyectable Intravenosa: Cada vial de dosis única de ORENCIA contiene: Abatacept 250 mg. Excipientes: maltosa 500 mg, fosfato de sodio monobásico 17,2 mg, cloruro de sodio 14,6 mg.

Solución Inyectable para Administración Subcutánea: Cada jeringa prellenada de dosis única contiene: Abatacept 125 mg. Excipientes: fosfato de sodio dibásico anhidro 0,838 mg, fosfato de sodio monobásico monohidrato 0,286 mg, poloxámero 188 8,0 mg, sacarosa 170 mg y agua para uso inyectable c.s.p. 1 mL.

A diferencia de la formulación intravenosa, ORENCIA solución para administración subcutánea no contiene maltosa.

ACCIÓN TERAPÉUTICA:

Agente inmunosupresor selectivo

Nota: Se omitieron en este prospecto/inserto algunas secciones, subsecciones y/o tablas numeradas debido a que contienen información específica requerida por la regulación de la FDA.

INDICACIONES Y USO

Artritis Reumatoidea del Adulto

ORENCIA está indicado para reducir los signos y síntomas, inducir una respuesta clínica importante, inhibir la progresión del daño estructural y mejorar la función física en pacientes adultos con artritis reumatoidea activa moderada a severa. ORENCIA puede indicarse como monoterapia o concomitante con fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad que no sean antagonistas del factor de necrosis tumoral (TNF).

Artritis Idiopática Juvenil Poliarticular

ORENCIA está indicado para reducir los signos y síntomas en pacientes de 6 años de edad o mayores con artritis idiopática juvenil poliarticular activa de grado moderada a severa. ORENCIA puede usarse como monoterapia o concomitantemente con metotrexato (MTX).

Artritis Psoriásica del Adulto

ORENCIA está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con artritis psoriásica activa (APs).

Limitaciones de Uso

No se recomienda el uso concomitante de ORENCIA con otros inmunosupresores potentes [por ejemplo, fármacos antirreumáticos biológicos modificadores de la enfermedad (bDMARDs), inhibidores de Janus cinasa (JAK)].

POSOLOGÍA/DOSIS Y ADMINISTRACIÓN

Posología en la Artritis Reumatoidea del Adulto

En pacientes adultos con AR, administrar por infusión intravenosa o por inyección subcutánea. ORENCIA puede usarse como monoterapia o concomitantemente con fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad (DMARDs) distintos de inhibidores de JAK o bDMARDs (por ejemplo, antagonistas del TNF).

Régimen de Dosificación Intravenosa

Reconstituir ORENCIA polvo liofilizado y administrar luego de la dilución *[véase Posología/Dosis y Administración]* en forma de infusión intravenosa durante 30 minutos, según el esquema de dosificación basado en el rango de peso que se especifica en la Tabla 1. Luego de la infusión intravenosa inicial, administrar como infusión intravenosa a las 2 y 4 semanas y, posteriormente, cada 4 semanas.

Tabla 1: Dosificación de ORENCIA para Infusión Intravenosa en Pacientes con AR del Adulto

Peso Corporal del Paciente Adulto	Dosis	Número de Viales[a]
Menos de 60 kg	500 mg	2
De 60 a 100 kg	750 mg	3
Más de 100 kg	1000 mg	4

[a] Cada vial contiene 250 mg de abatacept para administración.

Régimen de Dosificación Subcutánea

Antes de la primera dosis subcutánea, se puede administrar una dosis de carga opcional en forma de una única infusión intravenosa (según las categorías de peso corporal enumeradas en la Tabla 1). Si se usa una dosis de carga intravenosa, administrar la primera inyección subcutánea dentro del día posterior a la infusión. Administrar ORENCIA 125 mg en jeringas prellenadas por inyección subcutánea una vez por semana *[véase Posología/Dosis y Administración]*.

En pacientes que cambian de terapia intravenosa con ORENCIA a administración subcutánea, administrar la primera dosis subcutánea en lugar de la siguiente dosis intravenosa programada.

Posología en la Artritis Idiopática Juvenil Poliarticular

Para pacientes con artritis idiopática juvenil poliarticular (AIJp), se puede administrar ORENCIA como infusión intravenosa (solo en pacientes de 6 años de edad o más) *[véase Uso en Poblaciones Específicas]*. ORENCIA se puede usar como monoterapia o en forma concomitante con metotrexato.

Régimen de Dosificación Intravenosa

Administrar ORENCIA en forma de infusión intravenosa durante 30 minutos según el peso corporal *[véase Posología/Dosis y Administración]:*

- Si el peso corporal es menor a 75 kg, administrar una dosis de 10 mg/kg.
- Si el peso corporal es de 75 kg o más, administrar una dosis de acuerdo con las recomendaciones de la Tabla 1 (seguir el régimen de dosis intravenosa del adulto), sin exceder la dosis máxima de 1000 mg.

Después de la infusión intravenosa inicial, administrar infusiones a las 2 y 4 semanas, y luego cada 4 semanas. La porción no utilizada en los viales debe ser descartada inmediatamente.

Posología en la Artritis Psoriásica del Adulto

En pacientes adultos con artritis psoriásica, administrar como infusión intravenosa o inyección subcutánea. ORENCIA puede usarse con o sin DMARDs no biológicos.

Régimen de Dosificación Intravenosa

Administrar ORENCIA en forma de infusión intravenosa durante 30 minutos utilizando el esquema de dosificación basado en el peso de la Tabla 1. Luego de la administración intravenosa inicial, administrar una infusión intravenosa a las 2 y 4 semanas, y luego cada 4 semanas.

Régimen de Dosificación Subcutánea

Administrar ORENCIA 125 mg por vía subcutánea una vez por semana (sin necesidad de una dosis de carga intravenosa) *[véase Posología/Dosis y Administración]*

En pacientes que cambian de infusiones de ORENCIA intravenoso a administración subcutánea, administrar la primera dosis subcutánea en lugar de la siguiente dosis intravenosa programada.

Instrucciones para la Preparación y Administración de la Infusión Intravenosa

Calcular la dosis de ORENCIA, el volumen total de solución reconstituida requerido y la cantidad de viales de ORENCIA necesarios. Para una dosis completa, quizá se requiera menos que el contenido total de un vial o más de un vial. Usando una técnica aséptica, reconstituir, diluir y luego administrar ORENCIA de la siguiente manera:

Reconstitución

1) Usar el vial solo si presenta vacío.
2) Reconstituir cada vial de polvo liofilizado de ORENCIA suministrado (cada vial proporciona 250 mg de abatacept) con 10 mL de agua estéril para uso inyectable, USP (dirigir el chorro hacia la pared interna del vial) para obtener una concentración de 25 mg/mL. Usar únicamente la *jeringa sin silicona* proporcionada con una aguja de calibre 18 a 21:
    a. Si accidentalmente se reconstituye ORENCIA polvo liofilizado usando una jeringa siliconada, la solución puede desarrollar algunas partículas translúcidas (descartar toda solución preparada con jeringas siliconadas).
    b. Si la jeringa descartable sin silicona se cae o se contamina de otra forma, usar una nueva jeringa descartable sin silicona.

3) Rotar suavemente el vial para minimizar la formación de espuma, hasta que el contenido se disuelva por completo. No batir. Evitar la agitación prolongada o vigorosa.

4) Tras la completa disolución del polvo liofilizado, ventilar el vial con una aguja para disipar la espuma que pudiera estar presente.

5) Inspeccionar visualmente la solución reconstituida (la solución debe ser transparente y de incolora a color amarillo pálido). No usar si presenta partículas opacas, decoloración u otras partículas extrañas.

6) Repetir los pasos 2) a 5) si se necesitan dos, tres o cuatro viales para una dosis (véase la Tabla 1).

Dilución

7) La solución reconstituida de ORENCIA debe diluirse adicionalmente hasta 100 mL de la siguiente manera:

   a. De una bolsa para infusión o frasco de 100 mL de cloruro de sodio al 0,9% para uso inyectable, USP, retirar un volumen igual al volumen de solución reconstituida de ORENCIA requerida para la dosis del paciente.
   b. Agregar lentamente la solución reconstituida de ORENCIA a la bolsa para infusión o el frasco usando la *jeringa descartable sin silicona provista con cada vial*.
   c. Mezclar suavemente. *No agitar la bolsa o el frasco*. La concentración final de abatacept en la bolsa o el frasco dependerá de la cantidad de abatacept agregado, pero no debe superar los 10 mg/mL. Descartar inmediatamente toda porción no usada del vial de ORENCIA.

Administración

8) Antes de la administración, inspeccionar visualmente la solución diluida de ORENCIA para detectar material particulado y decoloración. En caso que se observe cualquier material particulado o decoloración, descartar la solución.

9) Administrar toda la solución diluida de ORENCIA durante un período de 30 minutos con un equipo de infusión y un *filtro estéril, no pirogénico, de baja unión a proteínas* (con un tamaño de poro de 0,2 μm a 1,2 μm).

10) La infusión de la solución diluida de ORENCIA debe completarse dentro de las 24 horas de reconstituidos los viales de ORENCIA.

No infundir ORENCIA en forma concomitante por la misma vía intravenosa con otros agentes. No se han realizado estudios de compatibilidad física o bioquímica para evaluar la coadministración de ORENCIA con otros fármacos.

Conservación de la solución diluida de ORENCIA

La solución diluida de ORENCIA se puede conservar a temperatura ambiente o refrigerada a una temperatura de 2ºC a 8ºC hasta 24 horas antes de usar. Descartar la solución diluida si no se administra dentro de las 24 horas.

Recomendaciones para la Administración Subcutánea

Las jeringas prellenadas de ORENCIA son:

- para uso subcutáneo únicamente y no deben emplearse para infusión intravenosa
- para ser utilizadas bajo la supervisión de un médico.

Tras recibir una instrucción adecuada sobre la técnica de inyección subcutánea, el paciente o un cuidador puede aplicar una inyección subcutánea de ORENCIA (jeringa prellenada) si el médico lo considera apropiado. Se debe indicar a pacientes y/o cuidadores que sigan las directivas proporcionadas en las Instrucciones de Uso para obtener detalles adicionales sobre la administración. Indicarles específicamente que se inyecten la cantidad completa (que proporciona la dosis adecuada de ORENCIA), que vayan rotando los lugares de inyección, y que eviten las inyecciones en áreas donde la piel esté sensible, amoratada, enrojecida o dura.

Inspeccionar visualmente el producto antes de su administración para detectar material particulado y decoloración. No utilizar las jeringas prellenadas de ORENCIA en las que se observe material particulado o decoloración. ORENCIA debe ser de transparente a levemente opalescente, y entre incoloro y color amarillo pálido.

FORMAS FARMACÉUTICAS Y CONCENTRACIONES

- Infusión intravenosa

  Para inyección: 250 mg de polvo liofilizado blanco en vial de dosis única (se puede usar menos que el contenido completo del vial o usar más de un vial) *[véase Posología/Dosis y Administración]*.
- Uso subcutáneo

  Inyección: 125 mg/mL de solución de transparente a levemente opalescente, entre incolora y color amarillo pálido, en una jeringa de vidrio prellenada monodosis.

CONTRAINDICACIONES

ORENCIA no debe administrarse a pacientes con hipersensibilidad demostrada a abatacept o a alguno de los componentes de ORENCIA.

ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

Uso Concomitante con Antagonistas del TNF, Otras Terapias Biológicas para AR/APs o Inhibidores de JAK

En estudios clínicos controlados en pacientes con AR del adulto, los pacientes tratados concomitantemente con ORENCIA intravenosa y antagonistas del TNF sufrieron más infecciones (63% versus 43%) e infecciones serias (4,4% versus 0,8%) que los pacientes tratados sólo con antagonistas del TNF *[*véase *Reacciones Adversas]*. En estos estudios no se logró demostrar que la eficacia mejorara significativamente con la administración concomitante de ORENCIA y antagonistas del TNF; por lo tanto, no se recomienda el tratamiento concomitante con ORENCIA y un antagonista del TNF. Durante la transición del tratamiento con un antagonista del TNF al tratamiento con ORENCIA se deberá monitorear a los pacientes para detectar cualquier signo de

infección. Adicionalmente, no se recomienda el uso concomitante de ORENCIA con otras terapias biológicas para la AR/APs o inhibidores de JAK.

Hipersensibilidad

En los ensayos clínicos realizados en 2688 pacientes adultos con AR tratados con ORENCIA por vía intravenosa, hubo dos casos (<0,1%) de reacciones anafilácticas. Otras reacciones potencialmente asociadas con hipersensibilidad al fármaco, tales como hipotensión, urticaria y disnea, se produjeron, cada una, en menos del 0,9% de los pacientes tratados con ORENCIA. De los 190 pacientes con AIJp tratados con ORENCIA en los estudios clínicos, hubo un caso de reacción de hipersensibilidad (0,5%) *[véase Reacciones Adversas]*.

En la experiencia posterior a la comercialización del producto, se informó anafilaxis fatal luego de la primera infusión de ORENCIA y casos de angioedema potencialmente mortales. Se ha producido angioedema luego de tan solo la primera dosis de ORENCIA, pero también ha ocurrido con dosis posteriores. Las reacciones de angioedema se han producido a las pocas horas luego de la administración y, en algunos casos, han tenido un inicio tardío (es decir, luego de días).

Se debe contar con los medios apropiados para brindar tratamiento médico de soporte inmediato en caso de que se presenten reacciones de hipersensibilidad. Si se produce una reacción anafiláctica u otra reacción alérgica seria, se debe interrumpir de inmediato la administración intravenosa o subcutánea de ORENCIA, instituir la terapia adecuada, y discontinuar el uso de ORENCIA de manera permanente.

Infecciones

Se han informado infecciones serias, incluidas sepsis y neumonía, en pacientes que recibieron ORENCIA (se reportaron infecciones serias en el 3% y 1,9% de los pacientes con AR tratados con ORENCIA y placebo intravenoso, respectivamente) *[véase Reacciones Adversas]*. Algunas de estas infecciones han tenido un desenlace fatal. Muchas de las infecciones serias se han producido en pacientes bajo tratamiento inmunosupresor concomitante, el cual, sumado a la enfermedad de base, pudo haberlos predispuesto a las infecciones. Se ha observado un aumento de la tasa de infecciones serias entre los pacientes con AR del adulto tratados concomitantemente con antagonistas del TNF y ORENCIA en comparación con aquellos tratados con ORENCIA solamente *[véase Advertencias y Precauciones]*.

Los médicos deben tener precaución cuando consideren tratar con ORENCIA a pacientes con antecedentes de infecciones recurrentes, afecciones de base que pudieran predisponer a las infecciones, o infecciones crónicas, latentes o localizadas. Los pacientes que desarrollen una nueva infección durante el tratamiento con ORENCIA deben ser monitoreados exhaustivamente. Se debe suspender la administración de ORENCIA si el paciente desarrolla una infección seria.

Antes de iniciar ORENCIA, se debe evaluar a los pacientes para detectar la presencia de tuberculosis latente a través de una prueba cutánea de la tuberculina. ORENCIA no ha sido estudiado en pacientes con un análisis de detección de la tuberculosis positivo, y se desconoce la seguridad de ORENCIA en individuos con tuberculosis latente. Los pacientes que tengan un resultado positivo en la prueba de tuberculosis deben recibir tratamiento médico estándar antes de comenzar la terapia con ORENCIA.

Los tratamientos antirreumáticos se han asociado con la reactivación de la hepatitis B. Por lo tanto, se deben realizar análisis de detección de hepatitis viral de acuerdo con las directrices publicadas antes de comenzar el tratamiento con ORENCIA. En los estudios clínicos con ORENCIA, se excluyeron los pacientes que tuvieron un resultado positivo de hepatitis.

Vacunas

Antes de iniciar ORENCIA en pacientes pediátricos y adultos, actualizar la vacunación de acuerdo con las pautas de vacunación vigentes. Los pacientes tratados con ORENCIA pueden recibir las vacunas no vivas vigentes. No se deben administrar vacunas a virus vivos atenuados concurrentemente con ORENCIA ni dentro de los 3 meses siguientes a su suspensión. No se dispone de datos sobre la transmisión secundaria de la infección entre las personas que reciben vacunas a virus vivos y los pacientes tratados con ORENCIA. Con base en su mecanismo de acción, ORENCIA podría inactivar la eficacia de algunas vacunas.

Uso en Pacientes con Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica (EPOC)

En el Estudio V, los pacientes adultos con EPOC tratados con ORENCIA para la AR desarrollaron eventos adversos con una frecuencia mayor a la que se observó en los pacientes tratados con placebo, incluyendo exacerbaciones de la EPOC, tos, roncus y disnea. Un mayor porcentaje de pacientes tratados con ORENCIA desarrolló un evento adverso serio en comparación con los pacientes tratados con placebo (27% frente a 6%) *[véase Estudios Clínicos y Reacciones Adversas]*. El tratamiento con ORENCIA en pacientes con EPOC debe administrarse con precaución, y estos pacientes deben ser monitoreados para detectar empeoramiento de su condición respiratoria.

Inmunosupresión

Existe la posibilidad de que los fármacos que inhiben la activación de las células T, incluido ORENCIA, afecten las defensas del huésped contra infecciones y neoplasias, ya que las células T participan en las respuestas inmunitarias celulares. En los estudios clínicos en pacientes con AR del adulto, se observó una tasa de infecciones mayor entre los pacientes tratados con ORENCIA en comparación con los pacientes tratados con placebo *[véase Advertencias y Precauciones y Reacciones Adversas]*. No se comprende con claridad cuál es el impacto del tratamiento con ORENCIA sobre el desarrollo y la evolución de las neoplasias *[véase Reacciones Adversas]*. Ha habido informes de neoplasias malignas, incluido cáncer de piel, en pacientes que recibieron ORENCIA *[véase Reacciones Adversas]*. Se recomiendan exámenes cutáneos periódicos para todos los pacientes tratados con ORENCIA, en particular aquellos con factores de riesgo para el cáncer de piel.

REACCIONES ADVERSAS

Como los estudios clínicos se realizan en condiciones sumamente variables y controladas, las tasas de reacciones adversas que se observan en los estudios clínicos de un fármaco no pueden compararse directamente con las tasas observadas en los estudios clínicos de otro fármaco y pueden no permitir predecir las tasas que se observan en una población más amplia de pacientes en la práctica clínica.

Experiencia en Estudios Clínicos en Pacientes Adultos con AR y APs

Reacciones adversas en pacientes adultos con AR tratados con ORENCIA intravenoso

Los datos aquí descritos reflejan la exposición a ORENCIA administrado por vía intravenosa a pacientes con AR activa en estudios controlados con placebo (1955 tratados con ORENCIA, 989 tratados con placebo) (Estudios I a VI) *[véase Estudios Clínicos]*. Los estudios tuvieron un período doble ciego, controlado con placebo, de 6 meses (258 tratados con ORENCIA, 133 tratados con placebo) o de 1 año (1697 pacientes tratados con ORENCIA, 856 tratados con placebo). Un subgrupo de estos pacientes recibió terapia concomitante con un DMARD biológico, como por ejemplo un antagonista del TNF (204 pacientes tratados con ORENCIA, 134 tratados con placebo). No se recomienda el uso concomitante de ORENCIA con un antagonista del TNF *[véase Indicaciones y Uso]*. La mayoría de los pacientes que participaron en los estudios clínicos de AR recibieron uno o más de los siguientes medicamentos concomitantes con ORENCIA: metotrexato, antiinflamatorios no esteroideos (AINE), corticosteroides, antagonista del TNF, azatioprina, cloroquina, oro, hidroxicloroquina, leflunomida, sulfasalazina y anakinra.

Las reacciones adversas más serias fueron las infecciones y neoplasias. Los eventos adversos que se informaron más comúnmente (en ≥10% de los pacientes tratados con ORENCIA) fueron cefalea, infección respiratoria alta, nasofaringitis y náuseas.

Las reacciones adversas que más frecuentemente requirieron intervención clínica (interrupción o suspensión del tratamiento con ORENCIA) fueron a causa de infecciones. Las infecciones informadas con mayor frecuencia que dieron origen a la interrupción del tratamiento fueron infección respiratoria alta (1%), bronquitis (0,7%) y herpes zoster (0,7%). Las infecciones más frecuentes que dieron origen a la suspensión del tratamiento fueron neumonía (0,2%), infección localizada (0,2%) y bronquitis (0,1%).

Reacciones adversas más frecuentes en pacientes adultos con AR tratados con ORENCIA intravenoso

Las reacciones adversas que se produjeron en el 3% o más de los pacientes y con una frecuencia al menos 1% mayor en pacientes tratados con ORENCIA (intravenoso) durante los estudios de AR controlados con placebo se resumen en la Tabla 2.

Tabla 2: Reacciones adversas más frecuentes[*] durante los estudios de AR controlados con placebo de ORENCIA intravenoso

	ORENCIA intravenoso (n=1955)[a]	Placebo (n=989)[b]
Cefalea	18%	13%
Nasofaringitis	12%	9%
Mareos	9%	7%
Tos	8%	7%
Dolor de espalda	7%	6%
Hipertensión	7%	4%
Dispepsia	6%	4%
Infección del tracto urinario	6%	5%
Rash	4%	3%
Dolor en extremidades	3%	2%

[*] Ocurrió en ≥3% de los pacientes y con una frecuencia >1% mayor en pacientes tratados con ORENCIA.

[a] Incluye 204 pacientes que recibieron DMARDs biológicos concomitantes (adalimumab, anakinra, etanercept o infliximab).

[b] Incluye 134 pacientes que recibieron DMARDs biológicos concomitantes (adalimumab, anakinra, etanercept o infliximab).

Infecciones en pacientes adultos con AR tratados con ORENCIA intravenoso

En los estudios controlados con placebo en pacientes con AR, se informaron infecciones en el 54% de los pacientes tratados con ORENCIA intravenoso y en el 48% de los pacientes tratados con placebo. Las infecciones que se informaron más comúnmente (en el 5%-13% de los pacientes) fueron: infección respiratoria alta, nasofaringitis, sinusitis, infección urinaria, virus de influenza y bronquitis. Otras infecciones informadas en menos del 5% de los pacientes con una mayor frecuencia (>0,5%) en los pacientes tratados con ORENCIA en comparación con el grupo de placebo fueron rinitis, herpes simple y neumonía *[*véase *Advertencias y Precauciones]*.

Se informaron infecciones serias en el 3% de los pacientes tratados con ORENCIA y en el 1,9% de los pacientes tratados con placebo. Las infecciones serias más comunes (0,2%-0,5%) que se informaron con ORENCIA fueron neumonía, celulitis, infección urinaria, bronquitis, diverticulitis y pielonefritis aguda *[*véase *Advertencias y Precauciones]*.

Neoplasias en pacientes adultos con AR tratados con ORENCIA intravenoso

En las fases controladas con placebo de los estudios clínicos (1955 pacientes con AR tratados con ORENCIA durante una mediana de 12 meses), la frecuencia general de neoplasias fue similar en ambos grupos (ORENCIA y placebo, 1,3% y 1,1%, respectivamente). No obstante, se observaron más casos de cáncer de pulmón en los pacientes tratados con ORENCIA (4 casos, 0,2%) que en los pacientes tratados con placebo (0 casos, 0%). En los estudios clínicos acumulados realizados con ORENCIA intravenoso en pacientes con AR (controlados y no controlados con placebo, abiertos) se informó un total de 8 casos de cáncer de pulmón (0,21 casos por cada 100 años-paciente) y 4 linfomas (0,10 casos por cada 100 años-paciente) en 2688 pacientes (3827 años-paciente). La tasa de linfomas observada es aproximadamente 3,5 veces superior a la esperada en una población general de similar edad y sexo según la Base de datos de Farmacovigilancia,

Epidemiología y Resultados Finales del Instituto Nacional del Cáncer. Los pacientes con AR, en particular aquéllos que tienen una enfermedad sumamente activa, tienen un mayor riesgo de desarrollar linfomas. Otras neoplasias observadas fueron: cánceres de piel, mama, conductos biliares, vejiga, cervical, endometrial, linfoma, melanoma, síndrome mielodisplásico, cáncer de ovario, próstata, renal, tiroides, y útero *[*véase *Advertencias y Precauciones]*. Se desconoce cuál es la posible participación de ORENCIA en el desarrollo de neoplasias en seres humanos.

Reacciones relacionadas con la infusión y reacciones de hipersensibilidad en pacientes adultos con AR tratados con ORENCIA intravenoso

Los eventos agudos relacionados con la infusión (reacciones adversas producidas dentro de la hora posterior al comienzo de la infusión) en los Estudios III, IV y V *[*véase *Estudios Clínicos]* fueron más comunes entre los pacientes tratados con ORENCIA que entre los pacientes tratados con placebo (9% con ORENCIA, 6% con el placebo). Los eventos adversos informados con mayor frecuencia (1%-2%) fueron mareos, cefalea e hipertensión.

Los eventos agudos relacionados con la infusión que se informaron en >0,1% y ≤1% de los pacientes tratados con ORENCIA fueron síntomas cardiopulmonares, tales como hipotensión, aumento de la presión arterial y disnea; otros síntomas fueron náuseas, rubefacción, urticaria, tos, hipersensibilidad, prurito, erupciones (rash) y sibilancia. La mayoría de estas reacciones fueron leves (68%) o moderadas (28%). Menos del 1% de los pacientes tratados con ORENCIA debieron suspender el tratamiento a causa de eventos agudos relacionados con la infusión. En los estudios clínicos controlados, 6 pacientes tratados con ORENCIA y 2 pacientes tratados con placebo suspendieron el tratamiento a causa de eventos agudos relacionados con la infusión.

En los ensayos clínicos realizados en 2688 pacientes adultos con AR tratados con ORENCIA por vía intravenosa, hubo dos casos (<0,1%) de anafilaxis. Otras reacciones potencialmente asociadas con hipersensibilidad al fármaco, tales como hipotensión, urticaria y disnea, se produjeron, cada una, en menos del 0,9% de los pacientes tratados con ORENCIA y generalmente ocurrieron dentro de las 24 horas posteriores a la infusión de ORENCIA. Se debe contar con los medios apropiados para brindar tratamiento médico de soporte de inmediato ante el eventual caso de que se presenten reacciones de hipersensibilidad *[*véase *Advertencias y Precauciones]*.

Reacciones adversas en pacientes con EPOC tratados con ORENCIA intravenoso para la AR

En el Estudio V *[véase Estudios Clínicos]*, hubo 37 y 17 pacientes con enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) que recibieron tratamiento para la AR con ORENCIA y placebo, respectivamente. Los pacientes con EPOC tratados con ORENCIA para la AR desarrollaron eventos adversos con mayor frecuencia que los pacientes tratados con placebo (97% y 88%, respectivamente). Los trastornos respiratorios, entre los que se incluyen exacerbación de la EPOC, tos, roncus y disnea, fueron más frecuentes en los pacientes tratados con ORENCIA que en los pacientes tratados con placebo (43% y 24%, respectivamente). El porcentaje de eventos adversos serios fue mayor en los pacientes tratados con ORENCIA que en los pacientes tratados con placebo (27% y 6%), entre los que se incluyen exacerbación de la EPOC [3 de 37 pacientes (8%)] y neumonía [1 de 37 pacientes (3%)] *[*véase *Advertencias y Precauciones]*.

Reacciones adversas en pacientes con AR tratados con ORENCIA intravenoso sin tratamiento previo con metotrexato

El Estudio VI fue un ensayo clínico con control activo en pacientes no tratados previamente con metotrexato *[véase Estudios Clínicos]*. La experiencia de seguridad en estos pacientes fue consistente con los pacientes de los Estudios I-V.

Reacciones adversas en pacientes adultos con AR tratados con ORENCIA intravenoso o subcutáneo

Los datos que se describen a continuación se derivan del Estudio SC-1. Este fue un estudio aleatorizado, a doble ciego, de doble simulación, de no inferioridad, que comparó la seguridad de ORENCIA administrado por vía subcutánea o intravenosa en 1457 pacientes con AR, que recibieron metotrexato de base y experimentaron una respuesta inadecuada al metotrexato (MTX-IR) *[véase Estudios Clínicos]*. El perfil de reacciones adversas en pacientes tratados con ORENCIA subcutáneo fue similar al perfil de reacciones adversas en pacientes tratados con ORENCIA intravenoso y consistente con ORENCIA intravenoso administrado en los Estudios I-VI.

Reacciones en el sitio de inyección en pacientes con AR del adulto tratados con ORENCIA subcutáneo

La frecuencia general de reacciones en el sitio de inyección en el Estudio SC-1 fue del 2,6% (19/736) y del 2,5% (18/721) para el grupo de ORENCIA subcutáneo y el grupo de placebo subcutáneo (al que se administró ORENCIA intravenoso), respectivamente *[véase Estudios Clínicos]*. Todas estas reacciones en el sitio de inyección (que incluyen hematomas, prurito y eritema) fueron de intensidad leve (83%) a moderada (17%), y ninguna requirió la suspensión del fármaco.

Reacciones adversas en pacientes adultos con APs tratados con ORENCIA intravenoso o subcutáneo

La seguridad de ORENCIA se evaluó en 594 pacientes con APs (341 pacientes tratados con ORENCIA y 253 pacientes tratados con placebo) en dos ensayos aleatorizados, a doble ciego y controlados con placebo *[véase Estudios Clínicos]*. De los 341 pacientes que recibieron ORENCIA, 128 pacientes recibieron ORENCIA intravenoso (PsA-I) y 213 pacientes recibieron ORENCIA subcutáneo (PsA-II). El perfil de seguridad fue comparable entre ORENCIA administrado por vía intravenosa en el Estudio PsA-I y ORENCIA administrado por vía subcutánea en el Estudio PsA-II y también fue consistente con el perfil de seguridad de ORENCIA en pacientes con AR *[véase Advertencias y Precauciones, Reacciones Adversas]*.

Experiencia en Ensayos Clínicos en Pacientes con Artritis Idiopática Juvenil Poliarticular

Reacciones adversas en pacientes con AIJp tratados con ORENCIA intravenoso

En general, los eventos adversos en pacientes pediátricos con AIJ poliarticular (AIJp) tratados con ORENCIA intravenoso fueron similares en frecuencia y tipo a los observados en pacientes adultos

con AR tratados con ORENCIA intravenoso *[véase Advertencias y Precauciones y Reacciones Adversas]*.

El Estudio JIA-1 fue un estudio de tres partes que incluyó una extensión abierta que evaluó la seguridad de ORENCIA intravenoso en 190 pacientes pediátricos, de 6 a 17 años de edad, con AIJp. La frecuencia general de eventos adversos en el período introductorio abierto de 4 meses del estudio fue del 70%; se produjeron infecciones con una frecuencia del 36% *[véase Estudios Clínicos]*. Las infecciones más frecuentes fueron infección del tracto respiratorio superior y nasofaringitis. Las infecciones se resolvieron sin secuelas, y los tipos de infecciones fueron consistentes con las que se ven comúnmente en poblaciones pediátricas ambulatorias. Otros eventos que ocurrieron con una prevalencia de al menos el 5% fueron cefalea, náuseas, diarrea, tos, pirexia y dolor abdominal.

Se notificó un total de 6 eventos adversos serios [leucemia linfocítica aguda, quiste ovárico, infección por varicela, brote de la enfermedad (2) y desgaste de articulaciones] durante los 4 meses iniciales de tratamiento con ORENCIA intravenoso.

De los 190 pacientes pediátricos con AIJp tratados con ORENCIA intravenoso en ensayos clínicos, hubo un caso de reacción de hipersensibilidad (0,5%). Durante los Períodos A, B y C, se produjeron reacciones agudas relacionadas con la infusión con una frecuencia del 4%, 2% y 3%, respectivamente, y fueron consistentes con los tipos de eventos notificados en adultos.

Tras el tratamiento continuado en el período de extensión de etiqueta abierta, los tipos de eventos adversos fueron similares en frecuencia y tipo a los observados en pacientes adultos, excepto en un solo paciente con diagnóstico de esclerosis múltiple durante el tratamiento de etiqueta abierta.

Inmunogenicidad

Como con todas las proteínas terapéuticas, existe una posibilidad de inmunogenicidad. La detección de la formación de anticuerpos depende en gran medida de la sensibilidad y especificidad del análisis. Además, la incidencia observada de positividad de anticuerpos (incluidos anticuerpos neutralizantes) en un análisis puede estar influenciada por varios factores, que incluyen la metodología del análisis, el manejo de la muestra, el momento de la recolección de la muestra, los medicamentos concomitantes y la enfermedad subyacente. Por estas razones, la comparación de la incidencia de anticuerpos en los estudios descritos a continuación con la incidencia de anticuerpos en otros estudios u otros productos de abatacept puede ser engañosa.

<u>Inmunogenicidad en pacientes adultos con AR tratados con ORENCIA intravenoso</u>

Se analizaron los anticuerpos dirigidos contra la totalidad de la molécula de abatacept o a la porción CTLA-4 del abatacept mediante ensayos ELISA en pacientes con AR durante un máximo de dos años después del tratamiento repetido con ORENCIA intravenoso. Treinta y cuatro de 1993 (2%) pacientes desarrollaron anticuerpos de unión a toda la molécula de abatacept o a la porción CTLA-4 del abatacept. Como los niveles mínimos de abatacept pueden afectar los resultados de los ensayos, se realizó un análisis de subgrupos. En el análisis de subgrupos, 9 de 154 pacientes (6%) que habían interrumpido el tratamiento con ORENCIA intravenoso durante más de 56 días desarrollaron anticuerpos. Se evaluaron las muestras con actividad confirmada de unión al CTLA-4 con el fin de detectar la presencia de anticuerpos neutralizantes en un ensayo celular de gen

marcador de luciferasa. Seis de los 9 (67%) pacientes evaluables tenían anticuerpos neutralizantes. Sin embargo, el desarrollo de anticuerpos neutralizantes pudo no haber sido informado con precisión debido a la falta de sensibilidad del ensayo.

No se observó correlación alguna entre el desarrollo de anticuerpos contra abatacept y la respuesta clínica o los eventos adversos.

Inmunogenicidad en pacientes con AR del adulto tratados con ORENCIA subcutáneo o intravenoso

El Estudio SC-1 comparó la inmunogenicidad a abatacept luego de la administración subcutánea o intravenosa de ORENCIA. La frecuencia general de inmunogenicidad a abatacept fue del 1% (8/725) y 2% (16/710) para los grupos que recibieron el medicamento por vía subcutánea e intravenosa, respectivamente. La tasa es consistente con la experiencia previa, y no hubo una correlación de la inmunogenicidad con efectos sobre la farmacocinética, la seguridad o la eficacia.

Inmunogenicidad en pacientes con AR del adulto tratados con ORENCIA subcutáneo en monoterapia

El Estudio SC-2 se llevó a cabo para determinar el efecto de la monoterapia con ORENCIA subcutáneo sobre la inmunogenicidad (sin una dosis de carga intravenosa) en 100 pacientes con AR, quienes no habían recibido previamente ORENCIA ni otra CTLA4Ig. Los pacientes de este estudio recibieron ORENCIA por vía subcutánea más metotrexato (n=51) u ORENCIA subcutáneo como monoterapia (n=49). Ningún paciente de ninguno de los grupos desarrolló anticuerpos contra abatacept luego de 4 meses de tratamiento. La seguridad observada en este estudio fue consistente con la observada en los otros estudios subcutáneos.

Inmunogenicidad en pacientes con AR del adulto luego del tratamiento, retiro y posterior reinicio de ORENCIA subcutáneo

El Estudio SC-3 se llevó a cabo para investigar la inmunogenicidad en pacientes con AR del adulto luego del tratamiento, el retiro (tres meses) y el reinicio del tratamiento subcutáneo con ORENCIA (los pacientes fueron tratados en forma concomitante con metotrexato). Ciento sesenta y siete pacientes fueron enrolados en el primer período de tratamiento de 3 meses, y los respondedores (n=120) fueron aleatorizados para recibir ORENCIA por vía subcutánea o placebo durante el segundo período de 3 meses (período de retiro). Los pacientes de este período recibieron luego tratamiento abierto con ORENCIA en el último período de 3 meses del estudio (período 3). Al final del período de retiro, 0/38 pacientes (0%) que seguían recibiendo ORENCIA por vía subcutánea desarrollaron anticuerpos contra abatacept, en comparación con 7/73 pacientes (10%) a quienes se había retirado el tratamiento subcutáneo con ORENCIA durante este período. La mitad de los pacientes que recibieron placebo subcutáneo durante el período de retiro recibieron una infusión intravenosa única de ORENCIA al comienzo del período 3, y la mitad recibieron placebo intravenoso. Al final del período 3, cuando todos los pacientes recibieron nuevamente ORENCIA por vía subcutánea, las tasas de inmunogenicidad fueron de 1/38 (3%) en el grupo que recibió ORENCIA por vía subcutánea todo el tiempo, y 2/73 (3%) en el grupo que había recibido placebo durante el período de retiro. Tras el reinicio de la terapia, no se produjeron reacciones a la inyección ni diferencias en la respuesta a la terapia en pacientes que fueron retirados de la terapia subcutánea por hasta 3 meses, con respecto a aquellos que siguieron recibiendo terapia subcutánea

(estos resultados se produjeron independientemente de si los pacientes recibieron una dosis de carga intravenosa o no). La seguridad observada en este estudio fue consistente con la observada en los demás estudios.

Inmunogenicidad en pacientes con AIJp tratados con ORENCIA intravenoso

Los anticuerpos dirigidos contra la molécula completa de abatacept o la porción CTLA-4 de abatacept se evaluaron por medio de ensayos ELISA en pacientes con AIJp después del tratamiento repetido con ORENCIA intravenoso durante la fase abierta del estudio. Para los pacientes que se retiraron del tratamiento por hasta 6 meses durante la fase doble ciego, la tasa de formación de anticuerpos de la porción CTLA-4 de la molécula fue 41% (22/54), mientras que para aquellos que permanecieron en tratamiento la tasa fue 13% (7/54). Veinte de estos pacientes tenían muestras que pudieron ser evaluadas para detectar anticuerpos con actividad neutralizante; de éstos, 8 pacientes (40%) mostraron anticuerpos neutralizantes.

La presencia de anticuerpos en general fue transitoria y los títulos fueron bajos. La presencia de anticuerpos no se asoció con eventos adversos, cambios en la eficacia o un efecto en la concentración sérica de abatacept. Para pacientes que se retiraron del tratamiento con ORENCIA durante el período doble ciego por hasta seis meses, no se observaron eventos adversos agudos relacionados con la infusión al reiniciar el tratamiento con ORENCIA.

Experiencia Postcomercialización

Se han informado reacciones adversas durante el uso post-aprobación de ORENCIA.

Debido a que las reacciones se reportan en forma voluntaria de una población de tamaño incierto, no siempre es posible estimar en forma precisa la frecuencia o establecer una relación causal con ORENCIA. Sobre la base de la experiencia post comercialización con ORENCIA, se han identificado las siguientes reacciones adversas:

- Vasculitis (incluida vasculitis cutánea y vasculitis leucocitoclástica)
- Nueva psoriasis o agravamiento de la ya existente
- Cáncer de piel no melanómico (carcinoma de células basales y carcinoma de células escamosas)
- Reacciones de angioedema *[véase Advertencias y Precauciones]*

Durante la experiencia post comercialización con ORENCIA intravenoso, las reacciones sistémicas a la infusión fueron similares a las observadas en la experiencia en ensayos clínicos con ORENCIA intravenoso, con la excepción de un caso de anafilaxia fatal *[véase Advertencias y Precauciones]*. Se recibieron informes posteriores a la comercialización de reacciones sistémicas a la inyección (por ejemplo, prurito, opresión de garganta, disnea) después del uso de ORENCIA subcutáneo.

INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS

Inmunosupresores

La administración concomitante de un antagonista del TNF y ORENCIA se ha asociado con un aumento del riesgo de infecciones serias sin que aumentara significativamente la eficacia respecto

del tratamiento sólo con antagonistas del TNF. El tratamiento concomitante con ORENCIA y antagonistas del TNF no está recomendado *[*véase *Advertencias y Precauciones]*.

No se cuenta con suficiente experiencia para evaluar la seguridad y la eficacia de ORENCIA administrado concomitantemente con otro tratamiento biológico para la AR, como la anakinra u otra terapia biológica para la APs, e inhibidores de JAK; por lo tanto, esta asociación no está recomendada *[véase Advertencias y Precauciones]*.

Prueba de Glucosa en Sangre

Los productos farmacéuticos parenterales que contienen maltosa pueden interferir en las lecturas de los monitores de glucosa en sangre que usan tiras reactivas con glucosa deshidrogenasa pirroloquinolina quinona (GDH-PQQ). Los sistemas de monitoreo de glucosa basados en la GDH-PQQ pueden reaccionar con la maltosa presente en ORENCIA para administración intravenosa y, como resultado, dar lecturas falsas de nivel elevado de glucosa en sangre el día de la infusión. Se debe recomendar a los pacientes que requieren monitoreos de glucosa en sangre que, cuando reciben ORENCIA por vía intravenosa, consideren la posibilidad de usar métodos que no reaccionen con la maltosa, como los métodos de análisis que están basados en la glucosa deshidrogenasa nicotina adenina dinucleótido (GDH-NAD), la glucosa oxidasa o la glucosa hexoquinasa.

ORENCIA para administración subcutánea no contiene maltosa; por lo tanto, no es necesario que los pacientes modifiquen su monitoreo de la glucosa.

USO EN POBLACIONES ESPECÍFICAS

Embarazo

Registro de Exposición al Fármaco durante el Embarazo

Existe un registro de exposición al fármaco durante el embarazo que monitorea los resultados de los embarazos en mujeres expuestas a ORENCIA durante el embarazo.

Síntesis del riesgo

Los datos sobre el uso de ORENCIA en mujeres embarazadas son insuficientes para informar sobre el riesgo asociado con el fármaco. En estudios de toxicología reproductiva realizados en ratas y conejos, no se observaron malformaciones fetales con la administración intravenosa de ORENCIA durante la organogénesis en dosis que produjeron exposiciones de aproximadamente 29 veces la exposición a la dosis máxima recomendada en humanos (MRHD) de 10 mg/kg/mes en función del AUC. Sin embargo, en un estudio de desarrollo pre- y post-natal en ratas, ORENCIA alteró la función inmune en las ratas hembras a 11 veces la MRHD en función del AUC.

Datos

Datos en humanos

No existen estudios adecuados y bien controlados sobre el uso de ORENCIA en mujeres embarazadas. Los datos sobre el uso de ORENCIA en mujeres embarazadas son insuficientes para informar sobre el riesgo asociado con el fármaco.

Datos en animales

La administración intravenosa de abatacept durante la organogénesis a ratones (10, 55 ó 300 mg/kg/día), ratas (10, 45 ó 200 mg/kg/día) y conejos (10, 45 ó 200 mg/kg cada 3 días) produjo exposiciones en ratas y conejos que fueron aproximadamente 29 veces la MRHD en función del AUC (a dosis maternas de 200 mg/kg/día en ratas y conejos), y no se observó embriotoxicidad ni malformaciones fetales en ninguna especie.

En un estudio del desarrollo pre- y post-natal en ratas (10, 45 ó 200 mg/kg cada 3 días desde el día de gestación 6 hasta el día de lactancia 21), se produjeron alteraciones de la función inmune en la descendencia femenina –consistentes en un aumento de 9 veces en la respuesta de anticuerpos dependientes de células T en comparación con los controles el día posnatal (PND) 56 y tiroiditis en una sola cría hembra en el PND 112– a aproximadamente 11 veces la MRHD en función del AUC (a una dosis materna de 200 mg/kg). No se observaron efectos adversos a aproximadamente 3 veces la MRHD (una dosis materna de 45 mg/kg). No se sabe si las perturbaciones inmunológicas en ratas son indicadores relevantes de un riesgo para el desarrollo de enfermedades autoinmunes en humanos expuestos en el útero a abatacept. La exposición a abatacept en las ratas jóvenes, que pueden ser más representativas del estado del sistema inmune del feto en humanos, dio como resultado anomalías del sistema inmune que incluyeron inflamación de la tiroides y el páncreas *[*véase *Toxicología No Clínica]*.

Lactancia

Resumen del Riesgo

No hay información con respecto a la presencia de abatacept en la leche materna humana, los efectos en el lactante o los efectos en la producción de leche. Sin embargo, abatacept estuvo presente en la leche de las ratas en período de lactancia que recibieron abatacept.

Uso Pediátrico

Se ha establecido la seguridad y la eficacia de ORENCIA para reducir los signos y síntomas en pacientes de 6 años o más con artritis idiopática juvenil poliarticular (AIJp) activa de moderada a grave (ORENCIA se puede usar como monoterapia o en forma concomitante con metotrexato). El uso de ORENCIA para esta indicación está respaldado por evidencia de los siguientes estudios:

Uso intravenoso: Estudio aleatorizado, de eficacia, seguridad y farmacocinética del retiro de ORENCIA intravenoso en 190 pacientes pediátricos de 6 a 17 años con AIJp *[véase Farmacología Clínica y Estudios Clínicos]*. Dado que los análisis de farmacocinética poblacional (PK) (después de la administración intravenosa de ORENCIA) mostraron que la depuración de abatacept aumentaba con el peso corporal basal, ORENCIA intravenoso se administra en función del peso o en función del rango de peso *[véase Posología/Dosis y Administración]*. No se ha estudiado la administración intravenosa de ORENCIA en pacientes menores de 6 años.

No se ha establecido la seguridad y la eficacia de ORENCIA en pacientes pediátricos para indicaciones distintas de la artritis idiopática juvenil poliarticular (AIJp). No se ha establecido la seguridad y la efectividad de ORENCIA en pacientes pediátricos menores de 6 años de edad.

Se desconoce si abatacept puede atravesar la placenta y llegar al feto cuando la mujer es tratada con ORENCIA durante el embarazo. Dado que abatacept es un agente inmunomodulador, se desconoce la seguridad de administrar vacunas a virus vivos a los bebés expuestos a abatacept en el útero materno. Se deben considerar los riesgos y beneficios antes de vacunar a dichos niños.

Datos de toxicidad en animales jóvenes

Un estudio en animales jóvenes realizado en ratas a las que se administró abatacept desde los 4 hasta los 94 días de edad (antes de la madurez del sistema inmunológico) mostró un aumento en la incidencia de infecciones que condujeron a la muerte en todas las dosis en comparación con los controles. Se observaron alteraciones en subconjuntos de células T, que incluyeron un aumento de las células T-coadyuvantes y una reducción de las células T-reguladoras. Además, se observó la inhibición de las respuestas de anticuerpos dependientes de células T (TDAR). Tras el seguimiento de estos animales hasta la edad adulta, se observó inflamación linfocítica de los islotes tiroideos y pancreáticos. Por el contrario, los estudios en ratones y monos adultos no han demostrado resultados similares. Como el sistema inmunológico de la rata no está desarrollado en las primeras semanas después del nacimiento, se desconoce la relevancia de estos resultados para los humanos.

Uso Geriátrico

En los estudios clínicos se administró ORENCIA a un total de 323 pacientes de 65 años o más, incluyendo 53 pacientes de 75 años o más. No se observaron diferencias generales en cuanto a la seguridad o la eficacia entre los pacientes geriátricos (pacientes de 65 años de edad o más) y los adultos más jóvenes, y el resto de la experiencia clínica reportada no ha identificado diferencias en las respuestas entre pacientes geriátricos y adultos más jóvenes, pero no puede descartarse una mayor sensibilidad de algunos pacientes geriátricos. La frecuencia de infecciones y neoplasias serias entre los pacientes mayores de 65 años tratados con ORENCIA fue superior a la que se observó en los pacientes menores de 65. Como existe una mayor incidencia de infecciones y neoplasias en la población geriátrica en general, el tratamiento deberá administrarse con precaución a los pacientes de edad avanzada.

SOBREDOSIFICACIÓN

Se administraron dosis de hasta 50 mg/kg (5 veces la dosis máxima recomendada) por vía intravenosa sin efectos tóxicos aparentes. En caso de sobredosificación, se recomienda monitorear al paciente para detectar signos o síntomas de reacciones adversas y administrar el tratamiento sintomático apropiado.

Ante la eventualidad de una sobredosificación, concurrir al Hospital más cercano o comunicarse con los Centros de Toxicología:

Hospital de Pediatría Ricardo Gutiérrez: (011) 4962-6666/2247

Hospital A. Posadas: (011) 4654-6648/4658-7777

DESCRIPCIÓN

Abatacept es un modulador selectivo de la coestimulación de células T. Abatacept es una proteína de fusión soluble que consiste en el dominio extracelular del antígeno 4 asociado a los linfocitos T citotóxicos humanos (CTLA-4) unido a la porción Fc modificada (dominios de la bisagra, CH2 y CH3) de la inmunoglobulina G1 (IgG1) humana. El abatacept se produce por tecnología de ADN recombinante en un sistema de expresión de células de mamíferos. El peso molecular aparente del abatacept es de 92 kilodaltons.

ORENCIA (abatacept) inyectable es un polvo liofilizado estéril, de color blanco, sin conservantes, para ser reconstituido y diluido antes de la infusión intravenosa. Una vez reconstituida el polvo liofilizado con 10 mL de Agua Estéril para Inyección, USP, la solución reconstituida de ORENCIA adquiere una apariencia transparente, incolora o de color amarillo pálido, con una concentración de 25 mg/mL y un pH de 7,2 a 7,8. Cada vial monodosis de ORENCIA proporciona 250 mg de abatacept, maltosa (500 mg), fosfato de sodio monobásico (17,2 mg) y cloruro de sodio (14,6 mg).

ORENCIA (abatacept) inyectable es una solución estéril, sin conservantes, de transparente a levemente opalescente, entre incolora y amarilla pálida, con un rango de pH de 6,8 a 7,4 para administración subcutánea. ORENCIA inyectable se presenta en forma de jeringa prellenada monodosis.

A diferencia de la formulación liofilizada para uso intravenoso, las soluciones de ORENCIA para administración subcutánea no contienen maltosa.

FARMACOLOGÍA CLÍNICA

Mecanismo de Acción

El abatacept, un modulador selectivo de la coestimulación, inhibe la activación de las células T (linfocitos T) uniéndose a los ligandos CD80 y CD86, con el consiguiente bloqueo de la interacción con la molécula CD28. Esta interacción proporciona una señal coestimuladora necesaria para la activación completa de los linfocitos T. Los linfocitos T activados intervienen en la patogénesis de la AR, la AIJp y la APs, y se encuentran en la membrana sinovial de los pacientes con AR, AIJp y APs.

In vitro, el abatacept reduce la proliferación de las células T e inhibe la producción de las citoquinas TNF alfa (TNFα), interferón-γ, e interleucina-2. En un modelo de artritis inducida por el colágeno en ratas, el abatacept suprime la inflamación, reduce la producción de anticuerpos anticolágeno, y reduce la producción específica del antígeno de interferón-γ. Se desconoce la relación entre estos marcadores de la respuesta biológica y los mecanismos por los cuales ORENCIA actúa.

Farmacodinamia

En estudios clínicos realizados con ORENCIA en dosis aproximadamente de 10 mg/kg, se observó una reducción de los niveles séricos de receptor soluble de interleucina-2 (sIL-2R), interleucina-6 (IL-6), factor reumatoideo (FR), proteína C reactiva (PCR), metaloproteinasa-3 de matriz (MMP3), y TNFα. Se desconoce la relación entre estos marcadores de la respuesta biológica y los mecanismos por los cuales ORENCIA actúa.

Farmacocinética

Adultos Sanos y AR del Adulto - Administración Intravenosa

Se estudió la farmacocinética de abatacept en adultos sanos a los cuales se administró una única infusión intravenosa de 10 mg/kg y en pacientes con AR a los cuales se administraron múltiples infusiones intravenosas de 10 mg/kg de ORENCIA (véase la Tabla 3).

Tabla 3: Parámetros Farmacocinéticos (Media, Intervalo) en Sujetos Sanos y en Pacientes con AR Después de la Administración de una Infusión Intravenosa de 10 mg/kg de ORENCIA

Parámetro PK	Sujetos Sanos (Una Dosis Única de 10 mg/kg) n=13	Pacientes con AR (Dosis Múltiples de 10 mg/kg[a]) n=14
Concentración máxima ($C_{máx}$) [mcg/mL]	292 (175-427)	295 (171-398)
Semivida terminal ($t_{1/2}$) [días]	16,7 (12-23))	13,1 (8-25)
Depuración sistémica (CL) [mL/h/kg]	0,23 (0,16-0,30)	0,22 (0,13-0,47)
Volumen de distribución (Vss) [L/kg]	0,09 (0,06-0,13)	0,07 (0,02-0,13)

[a] Se administraron múltiples infusiones intravenosas de ORENCIA los días 1, 15, 30 y posteriormente en forma mensual.

La farmacocinética del abatacept en los pacientes con AR y en los sujetos sanos resultó ser comparable. En los pacientes con AR, después de la administración de infusiones múltiples intravenosas, la farmacocinética del abatacept presentó un aumento proporcional de la $C_{máx}$ y del ABC a lo largo del intervalo de dosis de 2 mg/kg a 10 mg/kg. Con la dosis de 10 mg/kg, la concentración sérica alcanzó el estado de equilibrio el día 60, con una concentración mínima promedio (intervalo) de 24 mcg/mL (1 a 66 mcg/mL). No se observó acumulación sistémica de abatacept con el tratamiento reiterado continuo con la dosis de 10 mg/kg administrada en intervalos mensuales a pacientes con AR.

Los análisis farmacocinéticos en la población de pacientes con AR indicaron que hubo una tendencia a que la depuración de abatacept fuera mayor a medida que el peso corporal aumentaba. La edad y el sexo (corregidos en función del peso corporal) no afectaron la depuración. La administración concomitante de metotrexato, AINE, corticosteroides y antagonistas del TNF no afectó la depuración de abatacept.

No se realizaron estudios formales para estudiar el efecto de la insuficiencia renal o hepática sobre la farmacocinética del abatacept.

AR del Adulto - Administración Subcutánea

Abatacept exhibió una farmacocinética lineal luego de la administración subcutánea. La media (intervalo) de la $C_{mín}$ y $C_{máx}$ en estado de equilibrio observada luego de 85 días de tratamiento fue de 32,5 mcg/mL (6,6 a 113,8 mcg/mL) y 48,1 mcg/mL (9,8 a 132,4 mcg/mL), respectivamente. La biodisponibilidad de abatacept luego de la administración subcutánea respecto de la administración intravenosa fue del 79%. Las estimaciones medias de la depuración sistémica (0,28

mL/h/kg), el volumen de distribución (0,11 L/kg) y la vida media terminal (14,3 días) fueron comparables entre la administración subcutánea y la intravenosa.

El Estudio SC-2 se llevó a cabo para determinar el efecto de la monoterapia con ORENCIA sobre la inmunogenicidad luego de la administración subcutánea (sin dosis de carga intravenosa) en 100 pacientes con AR *[véase Reacciones Adversas]*. En este estudio, se alcanzó se alcanzó una concentración mínima media de 12,6 mcg/mL tras 2 semanas de dosificación.

De manera consistente con los datos recabados para la formulación intravenosa, los análisis farmacocinéticos de población para ORENCIA subcutáneo en pacientes con AR revelaron que hubo una tendencia hacia una mayor depuración de abatacept con el aumento del peso corporal *[véase Posología/Dosis y Administración]*. La edad y el sexo (corregidos en función del peso corporal) no afectaron la depuración aparente. La administración concomitante de metotrexato, corticosteroides y AINE no afectó la depuración aparente de abatacept.

Artritis Idiopática Juvenil Poliarticular - Administración Intravenosa

En el Estudio JIA-1, en pacientes de 6 a 17 años de edad, la media (rango) de las concentraciones séricas máximas y mínimas en estado de equilibrio de abatacept fueron 217 mcg/mL (57 a 700 mcg/mL) y 11,9 mcg/mL (0,15 a 44,6 mcg/mL) *[véase Estudios Clínicos]*. Los datos obtenidos por medio del análisis de farmacocinética en la población de la concentración sérica mostraron que la depuración de abatacept aumentó con el peso basal *[véase Posología/Dosis y Administración]*. La depuración media (rango) estimada de abatacept en pacientes con artritis idiopática juvenil fue de 0,4 mL/h/kg (0,20 a 1,12 mL/h/kg). Además del efecto del peso corporal, la depuración de abatacept no se vio afectada por la edad o el género. La administración concomitante de metotrexato, corticosteroides y AINE tampoco mostró influencias en la depuración de abatacept.

Artritis Psoriásica en Adultos - Administración Intravenosa y Subcutánea

En el Estudio PsA-I, un estudio de rango de dosis, se administró ORENCIA intravenoso a razón de 3 mg/kg en dosis basadas en el rango de peso: 500 mg para pacientes de menos de 60 kg, 750 mg para pacientes de 60 a 100 kg, y 1000 mg para pacientes de más de 100 kg, o en dosis de 30 mg/kg los Días 1 y 15 seguidas de una dosis basada en el rango de peso *[véase Estudios Clínicos]*. Después de la administración intravenosa mensual de ORENCIA, abatacept mostró una PK lineal en el rango de dosis de este estudio. A la dosificación basada en el rango de peso (ver más arriba), el estado estacionario de abatacept se alcanzó el Día 57 y la concentración mínima ($C_{mín}$) por media geométrica (CV%) fue de 24,3 mcg/mL (40,8%) el Día 169. En el Estudio PsA-II, después de la administración subcutánea semanal de ORENCIA de 125 mg, el estado estacionario de abatacept se alcanzó el Día 57 y la $C_{mín}$ por media geométrica (CV%) fue de 25,6 mcg/mL (47,7%) el Día 169.

En coincidencia con los resultados en AR, los análisis farmacocinéticos poblacionales para abatacept en pacientes con APs revelaron que hubo una tendencia hacia una mayor depuración (l/h) de abatacept con el aumento del peso corporal *[véase Posología/Dosis y Administración]*. Además, en relación con los pacientes con AR del mismo peso corporal, la depuración de abatacept en pacientes con APs fue aproximadamente un 8% menor, lo que dio como resultado una mayor

exposición a abatacept en pacientes con APs. Sin embargo, esta pequeña diferencia en las exposiciones no se considera clínicamente significativa.

TOXICOLOGÍA NO CLÍNICA

Carcinogénesis, Mutagénesis, Trastornos de la Fertilidad

En un estudio de carcinogenicidad en ratones, la administración de inyecciones por vía subcutánea de 20, 65, ó 200 mg/kg de abatacept todas las semanas hasta un máximo de 84 semanas a los machos y 88 semanas a las hembras estuvo asociada con un aumento de la incidencia de linfomas malignos (todas las dosis) y de tumores de glándula mamaria (dosis intermedia y alta en las hembras). Los ratones de este estudio fueron infectados con el virus de la leucemia murina y el virus del tumor mamario de los ratones. Estos virus están asociados con una mayor incidencia de linfomas y tumores de glándula mamaria, respectivamente, en ratones inmunosuprimidos. Las dosis utilizadas en estos estudios fueron 0,8; 2,0 y 3,0 veces más altas, respectivamente, que la exposición humana asociada con la dosis máxima recomendada en humanos (MRHD) de dosis de 10 mg/kg basada en el ABC (área bajo la curva de concentración-tiempo). Se desconoce la relevancia de estas observaciones para el uso clínico de ORENCIA.

En un estudio de toxicidad de un año de duración realizado con monos cynomolgus, se administró abatacept por vía intravenosa una vez por semana en dosis de hasta 50 mg/kg (que produce 9 veces la exposición MRHD en base al ABC). El abatacept no estuvo asociado a toxicidad significativa relacionada con el fármaco. Los efectos farmacológicos reversibles consistieron en una reducción transitoria mínima de los niveles séricos de IgG y un agotamiento linfoide mínimo a severo en los centros germinales del bazo y/o los ganglios linfáticos. No se encontró evidencia de linfomas o cambios morfológicos preneoplásicos, a pesar de la presencia de un virus (linfocriptovirus) que provoca estas lesiones en monos inmunosuprimidos dentro del marco temporal de este estudio. Se desconoce la relevancia de estas observaciones para el uso clínico de ORENCIA.

No se observó potencial mutagénico del abatacept en los ensayos de mutación inversa bacteriana *in vitro* (Ames) ni de mutación puntual directa en ovario de hámster chino/de la hipoxantina guanina fosforibosil-transferasa (CHO/HGPRT), con o sin activación metabólica, ni se observaron aberraciones cromosómicas en los linfocitos humanos tratados con abatacept, con o sin activación metabólica.

En las ratas, el abatacept no tuvo ningún efecto adverso en la fertilidad masculina o femenina con dosis de hasta 200 mg/kg cada tres días (11 veces la exposición de la MRHD en base al ABC).

Toxicología y/o Farmacología Animal

En estudios con ratones y monos adultos, se observó una aparente inhibición en la respuesta de anticuerpos dependiente de las células T. Sin embargo, no se observaron infección y mortalidad, alteración en las células T colaboradoras o inflamación de la tiroides y el páncreas.

ESTUDIOS CLÍNICOS

Artritis Reumatoidea del Adulto

<u>Descripción de estudios clínicos de ORENCIA intravenoso para el tratamiento de pacientes con AR</u>

Se evaluaron la eficacia y la seguridad de ORENCIA para la administración intravenosa en seis estudios aleatorizados, doble ciego, controlados (cinco controlados con placebo y uno con control activo), realizados en pacientes ≥18 años de edad con diagnóstico de AR activa según los criterios del Colegio Estadounidense de Reumatología (ACR). En los Estudios I, II, III, IV y VI los pacientes debían tener como mínimo 12 articulaciones con dolor y 10 articulaciones inflamadas en el momento de la aleatorización y en el Estudio V no se requería un número específico de articulaciones con dolor o inflamadas. Se administraron ORENCIA o placebo por vía intravenosa las semanas 0, 2 y 4 y posteriormente cada 4 semanas en los Estudios I, II, III, IV y VI.

- El Estudio I evaluó ORENCIA como monoterapia en 122 pacientes con AR activa que no habían respondido al tratamiento con al menos un DMARD no biológico o etanercept.
- En los Estudios II y III, se evaluaron la eficacia de ORENCIA en pacientes que habían tenido una respuesta inadecuada al MTX y que continuaban recibiendo su dosis estable de MTX.
- En el Estudio IV, se evaluó la eficacia de ORENCIA en pacientes que habían tenido una respuesta inadecuada a un antagonista del TNF y en quienes se suspendió la administración del antagonista del TNF antes de la aleatorización; se permitió administrar otros DMARDs.
- El Estudio V evaluó principalmente la seguridad en pacientes con AR activa que requerían una intervención adicional a pesar del actual tratamiento con DMARDs; se continuaron administrando todos los DMARDs que se recibían antes de la inscripción en el estudio. No se excluyó del Estudio V a los pacientes que tuvieran otras afecciones comórbidas.
- En el Estudio VI, se evaluaron la eficacia y la seguridad de ORENCIA en pacientes sin tratamiento previo con metotrexato con AR de menos de 2 años de duración. En el Estudio VI, se aleatorizó a pacientes que no habían recibido tratamiento previo con metotrexato para recibir ORENCIA más metotrexato o metotrexato más placebo.

A los pacientes del Estudio I se los aleatorizó para recibir una de tres dosis de ORENCIA (0,5, 2 ó 10 mg/kg) o placebo hasta la semana 8. A los pacientes del Estudio II se los aleatorizó para recibir ORENCIA en dosis de 2 ó 10 mg/kg o placebo durante 12 meses. A los pacientes de los Estudios III, IV, V y VI se los aleatorizó para recibir una dosis de ORENCIA basada en el rango de peso o placebo durante 12 meses (Estudios III, V y VI) o 6 meses (Estudio IV). Las dosis de ORENCIA que se utilizaron fueron: 500 mg para los pacientes de menos de 60 kg, 750 mg para los pacientes con un peso entre 60 y 100 kg, y 1000 mg para los pacientes de más de 100 kg.

<u>Descripción de estudios clínicos de ORENCIA subcutáneo o intravenoso para el tratamiento de pacientes con AR del adulto</u>

La eficacia de ORENCIA para la administración subcutánea se evaluó en el Estudio SC-1, que fue un estudio aleatorizado, doble ciego, doble simulación, de no inferioridad, que comparó ORENCIA administrado por vía subcutánea con ORENCIA administrado por vía intravenosa en 1457 pacientes con AR activa de moderada a grave, que recibieron metotrexato (MTX) de base y experimentaron una respuesta inadecuada al metotrexato (MTX-IR). En el Estudio SC-1, los pacientes fueron aleatorizados con estratificación según el peso corporal (<60 kg, 60 a 100 kg,

>100 kg) para recibir (1) inyecciones subcutáneas de ORENCIA 125 mg semanalmente, después de una única dosis de carga intravenosa de ORENCIA basada en el peso corporal, o (2) ORENCIA por vía intravenosa los Días 1, 15, 29 y cada cuatro semanas a partir de entonces. Los pacientes continuaron tomando su dosis actual de MTX desde el día de la aleatorización.

Respuesta Clínica en Pacientes con AR del Adulto

En la Tabla 4 se observa el porcentaje de pacientes tratados con ORENCIA que alcanzaron respuestas ACR 20, 50 y 70 y una respuesta clínica importante en los Estudios I, III, IV y VI. Los pacientes tratados con ORENCIA tuvieron tasas superiores de respuesta ACR 20, 50 y 70 a los 6 meses, en comparación con los pacientes tratados con placebo. Las tasas de respuesta ACR del Mes 6 correspondientes al grupo tratado con 10 mg/kg en el Estudio II fueron similares a las que se obtuvieron en el grupo tratado con ORENCIA en el Estudio III.

En los Estudios III y IV, en algunos pacientes se observó una mejoría de la tasa de respuesta ACR 20 en comparación con el placebo dentro de los 15 días, y dentro de los 29 días en comparación con MTX en el Estudio VI. En los Estudios II, III y VI, las tasas de respuesta ACR se mantuvieron hasta los 12 meses en los pacientes tratados con ORENCIA. Las respuestas ACR se mantuvieron hasta tres años en la extensión abierta del Estudio II. En el Estudio III, los pacientes tratados con ORENCIA experimentaron una mayor mejoría en la rigidez matutina que los pacientes tratados con placebo.

En el Estudio VI, una mayor proporción de pacientes tratados con ORENCIA más MTX alcanzó un nivel bajo de actividad de la enfermedad medida por DAS28-CRP inferior a 2,6 a los 12 meses en comparación con los pacientes tratados con MTX más placebo (Tabla 4). De los pacientes tratados con ORENCIA más MTX que alcanzaron un nivel de DAS28-CRP inferior a 2,6, el 54% no tenía articulaciones activas, el 17% tenía una articulación activa, el 7% tenía dos articulaciones activas, y el 22% tenía tres o más articulaciones activas, donde se consideró articulación activa a una articulación calificada como sensible a la palpación o hinchada o ambos.

En el Estudio SC-1, la principal medida de resultado fue ACR 20 a los 6 meses. El margen de no inferioridad preespecificado fue una diferencia de tratamiento de −7,5%. Como se muestra en la Tabla 4, el estudio demostró la no inferioridad de ORENCIA administrado por vía subcutánea respecto de infusiones intravenosas de ORENCIA en relación con las respuestas ACR 20 durante hasta 6 meses de tratamiento. Las respuestas ACR 50 y 70 también se muestran en la Tabla 4. No se observaron diferencias importantes en las respuestas ACR entre los grupos de tratamiento intravenoso y subcutáneo en los subgrupos según las categorías de peso (menos de 60 kg, de 60 a 100 kg, y más de 100 kg; datos no mostrados).

Tabla 4: Respuestas Clínicas Obtenidas en los Estudios Controlados en Pacientes con AR

	Porcentaje de Pacientes									
	Administración Intravenosa								Administración Subcutánea o Intravenosa	
	Respuesta Inadecuada a DMARDs		Respuesta Inadecuada a Metotrexato (MTX)		Respuesta Inadecuada a Antagonistas del TNF		Sin Tratamiento Previo con MTX		Respuesta Inadecuada a MTX	
	Estudio I		Estudio III		Estudio IV		Estudio VI		Estudio SC-1	
Tasa de Respuesta	ORN[a] n=32	PBO n=32	ORN[b] +MTX n=424	PBO +MTX n=214	ORN[b] + DMARDs n=256	PBO + DMARDs n=133	ORN[b] +MTX n=256	PBO +MTX n=253	ORN[e] SC +MTX n=693	ORN[e] IV +MTX n=678
ACR 20										
Mes 3	53%	31%	62%‡	37%	46%‡	18%	64%*	53%	68%	69%
Mes 6	NA	NA	68%‡	40%	50%‡	20%	75%†	62%	76%§	76%
Mes 12	NA	NA	73%‡	40%	NA	NA	76%‡	62%	NA	NA
ACR 50										
Mes 3	16%	6%	32%‡	8%	18%†	6%	40%‡	23%	33%	39%
Mes 6	NA	NA	40%‡	17%	20%‡	4%	53%‡	38%	52%	50%
Mes 12	NA	NA	48%‡	18%	NA	NA	57%‡	42%	NA	NA
ACR 70										
Mes 3	6%	0	13%‡	3%	6%*	1%	19%†	10%	13%	16%
Mes 6	NA	NA	20%‡	7%	10%†	2%	32%†	20%	26%	25%
Mes 12	NA	NA	29%‡	6%	NA	NA	43%‡	27%	NA	NA
Respuesta Clínica Importante[c]	NA	NA	14%‡	2%	NA	NA	27%‡	12%	NA	NA
DAS28-CRP <2,6[d]										
Mes 12	NA	NA	NA	NA	NA	NA	41%‡	23%	NA	NA

* p<0,05, ORENCIA (ORN) en comparación con placebo (PBO) o MTX.

† p<0,01, ORENCIA en comparación con placebo o MTX.

‡ p<0,001, ORENCIA en comparación con placebo o MTX.

§ IC del 95%: −4,2; 4,8 (basado en el margen preespecificado para no inferioridad de −7,5%).

[a] 10 mg/kg.

[b] Dosis basada en el rango de peso *[*véase *Posología/Dosis y Administración]*.

[c] Se define a la respuesta clínica importante como el hecho de haber obtenido una respuesta ACR 70 durante un período continuo de 6 meses.

[d] Consultar el texto para obtener una descripción adicional de la actividad de las articulaciones restante.

[e] En la tabla se presentan los datos según el protocolo. Para ITT; n=736, 721 para ORENCIA SC e IV, respectivamente.

En la Tabla 5 se observan los resultados de los componentes de los criterios para determinar la respuesta ACR de los Estudios III, IV y SC-1 (resultados en condición basal [BL] y a los 6 meses

[6 M]). En los pacientes tratados con ORENCIA se observó una mejoría en todos los componentes de los criterios para determinar la respuesta ACR durante 6 y 12 meses superior a la observada en los pacientes tratados con placebo.

Tabla 5: Componentes de las respuestas ACR a los 6 meses en pacientes adultos con AR

	Administración Intravenosa								**Administración Subcutánea o Intravenosa**			
	Respuesta Inadecuada a MTX				**Respuesta Inadecuada a Antagonistas del TNF**				**Respuesta Inadecuada a MTX**			
	Estudio III				**Estudio IV**				**Estudio SC-1[c]**			
	ORN +MTX n=424		PBO +MTX n=214		ORN +DMARDs n=256		PBO +DMARDs n=133		ORN SC +MTX n=693		ORN IV +MTX n=678	
Componente (mediana)	BL	6 M	BL	6 M	BL	6 M	BL	6 M	BL	6 M	BL	6 M
Número de articulaciones con dolor (0-68)	28	7‡	31	14	30	13‡	31	24	27	5	27	6
Número de articulaciones inflamadas (0-66)	19	5‡	20	11	21	10‡	20	14	18	4	18	3
Dolor[a]	67	27‡	70	50	73	43†	74	64	71	25	70	28
Evaluación global por parte del paciente[a]	66	29‡	64	48	71	44‡	73	63	70	26	68	27
Índice de incapacidad[b]	1,75	1,13‡	1,75	1,38	1,88	1,38‡	2,00	1,75	1,88	1,00	1,75	1,00
Evaluación global por parte del médico[a]	69	21‡	68	40	71	32‡	69	54	65	16	65	15
CRP (mg/dL)	2,2	0,9‡	2,1	1,8	3,4	1,3‡	2,8	2,3	1,6	0,7	1,8	0,7

† p<0,01, ORENCIA (ORN) en comparación con placebo (PBO), sobre la base del porcentaje medio de cambio respecto del valor inicial.

‡ p<0,001, ORENCIA en comparación con placebo, sobre la base del porcentaje medio de cambio respecto del valor inicial.

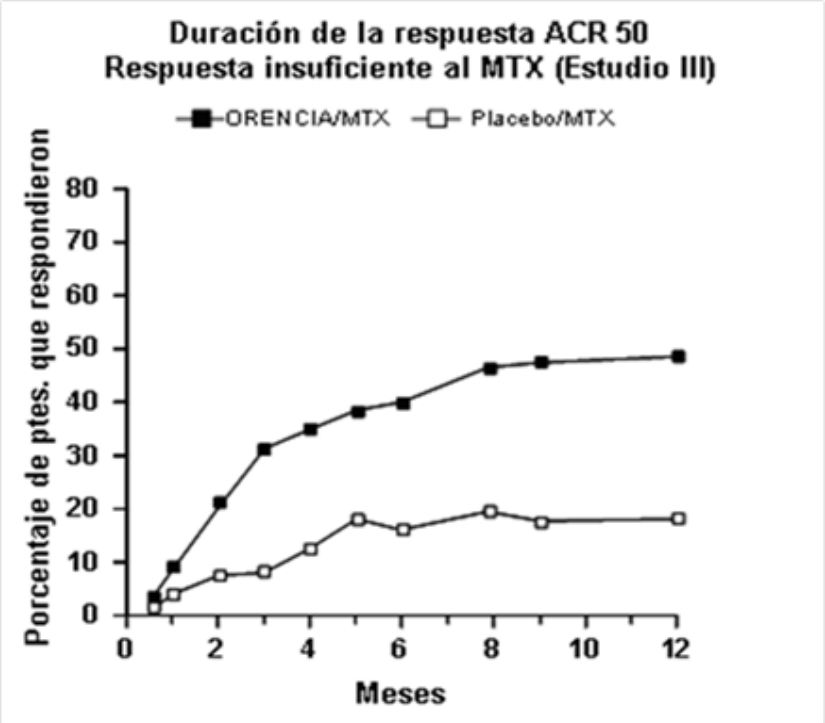
[a] Escala visual análoga: 0 = mejor, 100 = peor.

[b] Cuestionario de evaluación de la salud: 0 = mejor, 3 = peor; 20 preguntas; 8 categorías: vestirse y arreglarse, levantarse, comer, caminar, higiene, alcance, agarre y actividades.

[c] El SC-1 es un estudio de no inferioridad. En la tabla se presentan los datos según el protocolo.

En la Figura 1 se observa el porcentaje de pacientes que alcanzaron una respuesta ACR 50 en el Estudio III por visita. La duración para el grupo de ORENCIA en el Estudio VI fue similar a la del Estudio III.

Figura 1: Porcentaje de pacientes que alcanzaron una respuesta ACR 50 por visita* (Estudio III)



*Los mismos pacientes pueden no haber respondido en cada punto temporal.

El porcentaje de pacientes que alcanzaron la respuesta ACR 50 para el Estudio SC-1 en las ramas de tratamiento con ORENCIA subcutáneo (SC) e intravenoso (IV) en cada visita de tratamiento fue el siguiente: Día 15—SC 3%, IV 5%; Día 29—SC 11%, IV 14%; Día 57—SC 24%, IV 30%; Día 85—SC 33%, IV 38%; Día 113—SC 39%, IV 41%; Día 141—SC 46%, IV 47%; Día 169—SC 51%, IV 50%.

Respuesta Radiográfica en Pacientes con AR del Adulto

En el Estudio III y el Estudio VI, se evaluó radiográficamente el daño estructural de las articulaciones y se expresó como cambio respecto del valor inicial en el Puntaje Total de Sharp (TSS) modificado por Genant y sus componentes, el Puntaje de Erosión (ES) y el Puntaje de Estrechamiento del Espacio Articular (JSN). ORENCIA/MTX demoraron la progresión del daño estructural, en comparación con placebo/MTX, después de 12 meses de tratamiento, como se indica en la Tabla 6.

Tabla 6: Cambios Radiográficos Medios en el Estudio III[a] y el Estudio VI[b]

Parámetro	ORENCIA/MTX	Placebo/MTX	Diferencias	Valor P[d]
Estudio III				
Primer año				
TSS	1,07	2,43	1,36	<0,01
ES	0,61	1,47	0,86	<0,01
Puntaje de JSN	0,46	0,97	0,51	<0,01
Segundo año				
TSS	0,48	0,74[c]	-	-
ES	0,23	0,22[c]	-	-
Puntaje de JSN	0,25	0,51[c]	-	-
Estudio VI				
Primer año				
TSS	0,6	1,1	0,5	0,04

[a] Pacientes con una respuesta inadecuada al MTX.
[b] Pacientes sin tratamiento previo con MTX.
[c] Los pacientes recibieron 1 año de placebo/MTX seguido de 1 año de ORENCIA/MTX.
[d] Sobre la base de un modelo ANCOVA no paramétrico.

En la extensión abierta del Estudio III, el 75% de los pacientes aleatorizados inicialmente para recibir ORENCIA/MTX y el 65% de los pacientes aleatorizados inicialmente para recibir placebo/MTX fueron evaluados radiográficamente en el Año 2. Como se indica en la Tabla 6, la progresión del daño estructural en los pacientes tratados con ORENCIA/MTX se redujo aún más en el segundo año de tratamiento.

Después de 2 años de tratamiento con ORENCIA/MTX, el 51% de los pacientes no experimentó ninguna progresión del daño estructural, que se definió como un cambio de cero o menos en el TSS, en comparación con el valor inicial. El cincuenta y seis por ciento (56%) de los pacientes tratados con ORENCIA/MTX no experimentaron ninguna progresión durante el primer año, en comparación con el 45% de los pacientes tratados con placebo/MTX. En el segundo año de tratamiento con ORENCIA/MTX, hubo más pacientes que tampoco experimentaron ninguna progresión, en comparación con lo sucedido en el primer año (65% en comparación con 56%).

Respuesta de la Función Física y Resultados Relacionados con la Salud en Pacientes con AR del Adulto

Se midió la mejoría de la función física mediante el Cuestionario de Evaluación de la Salud-Índice de Incapacidad (HAQ-DI). En el HAQ-DI, ORENCIA demostró una mejoría mayor respecto del nivel basal en comparación con el placebo en los Estudios II-V y en comparación con el MTX en el Estudio VI. En el Estudio SC-1, la mejoría respecto del nivel basal, medida por el HAQ-DI a los 6 meses y en el tiempo, fue similar entre la administración subcutánea y la intravenosa de ORENCIA. En la Tabla 7 se observan los resultados de los Estudios II y III. Se observaron resultados similares en el Estudio V en comparación con el placebo y en el Estudio VI en comparación con MTX. Durante el período abierto del Estudio II, la mejoría de la función física se mantuvo hasta un máximo de 3 años.

Tabla 7: Mejoría Media Respecto del Valor Inicial en el Cuestionario de Evaluación de la Salud - Índice de Incapacidad (HAQ-DI) en Pacientes Adultos con AR

	Respuesta Inadecuada al Metotrexato			
	Estudio II		Estudio III	
HAQ - Índice de incapacidad	ORENCIA[a] +MTX (n=115)	Placebo +MTX (n=119)	ORENCIA[b] +MTX (n=422)	Placebo +MTX (n=212)
Valor inicial (Media)	0,98[c]	0,97[c]	1,69[d]	1,69[d]
Mejoría media Año 1	0,40[c,***]	0,15[c]	0,66[d,***]	0,37[d]

*** p<0,001, ORENCIA en comparación con placebo.

[a] 10 mg/kg.

[b] Dosis basada en el intervalo de peso *[véase Posología/Dosis y Administración)]*.

[c] Cuestionario modificado de evaluación de la salud: 0 = mejor, 3 = peor; 8 preguntas; 8 categorías: vestirse y arreglarse, levantarse, comer, caminar, higiene, alcance, agarre y actividades

[d] Cuestionario de evaluación de la salud: 0 = mejor, 3 = peor; 20 preguntas; 8 categorías: vestirse y arreglarse, levantarse, comer, caminar, higiene, alcance, agarre y actividades.

La calidad de vida relacionada con la salud se evaluó mediante el cuestionario SF-36 a los 6 meses en los Estudios II, III y IV y a los 12 meses en los Estudios II y III. En estos estudios se observó en el grupo tratado con ORENCIA una mejoría superior a la que se observó en el grupo de placebo en los 8 dominios del SF-36 como también en el Resumen de componentes físicos [*Physical Component Summary* (PCS) por sus siglas en ingles] y en el Resumen de componentes mentales [*Mental Component Summary* (MCS) por sus siglas en ingles].

Artritis Idiopática Juvenil Poliarticular

Artritis Idiopática Juvenil Poliarticular - Administración Intravenosa

La seguridad y la eficacia de ORENCIA por administración intravenosa se evaluaron en el Estudio JIA-1, un estudio de tres partes que incluyó una extensión de etiqueta abierta en pacientes pediátricos con artritis idiopática juvenil poliarticular (AIJp). Se trataron pacientes de 6 a 17 años de edad (n=190) con AIJp de moderada a severamente activa que no respondieron adecuadamente a uno o más DMARD, tales como MTX o antagonistas del TNF. La duración de la enfermedad fue de aproximadamente 4 años con enfermedad de moderada a severamente activa al comienzo del estudio, determinado por el conteo basal de articulaciones activas (media, 16) y articulaciones con pérdida de movimiento (media, 16); los pacientes tenían niveles elevados de proteína C reactiva (PCR) (media, 3,2 mg/dL) y ESR (media, 32 mm/h). Los pacientes enrolados tenían subtipos de AIJ que, al inicio de la enfermedad, incluyeron oligoarticular (16%), poliarticular (64%; 20% fueron positivos para el factor reumatoideo) y AIJ sistémica sin manifestaciones sistémicas (20%). Al comienzo del estudio, el 74% de los pacientes recibían MTX (dosis media de 13.2 mg/m^2 por semana) y permanecieron en dosis estables de MTX (los que no recibían MTX no iniciaron el tratamiento con MTX durante el estudio).

Durante el Período A (abierto, de preselección), los pacientes recibieron 10 mg/kg (hasta un máximo de 1000 mg por dosis) por vía intravenosa los días 1, 15, 29 y posteriormente en forma

mensual. La respuesta se evaluó por medio de la definición de mejora ACR Pediatric 30, definida como una mejora de ≥30% en al menos 3 de las 6 variables principales de la AIJ y un empeoramiento de ≥30% en no más de 1 de las 6 variables principales de la AIJ. Los pacientes que demostraron respuesta ACR Pediatric 30 al final del Período A se aleatorizaron en la fase doble ciego (Período B) y recibieron ORENCIA o placebo durante 6 meses o hasta que ocurriera una exacerbación de la enfermedad. La exacerbación se define como un empeoramiento de ≥30% en al menos 3 de las 6 variables principales de la AIJ; se requirió un empeoramiento ≥2 cm según la Evaluación Global del Médico o los Padres si se usaba como 1 de las 3 variables principales de la AIJ para definir la exacerbación, y se requirió un empeoramiento en ≥2 articulaciones si la cantidad de articulaciones activas o con limitaciones de movimiento era una de las 3 variables principales de la AIJ para definir la exacerbación.

En la conclusión del Período A, las respuestas pediátricas ACR 30/50/70 fueron 65%, 50%, y 28%, respectivamente. Las respuestas pediátricas ACR 30 fueron similares en todos los subtipos estudiados de AIJ.

Durante la fase doble ciego aleatorizada de retiro (Período B), los pacientes tratados con ORENCIA (intravenoso) experimentaron muchas menos exacerbaciones en comparación con los pacientes tratados con placebo (20% vs. 53%); IC del 95% de la diferencia (15%, 52%). El riesgo de exacerbación entre los pacientes que continuaron con ORENCIA intravenoso fue menos de un tercio que el de los pacientes retirados del tratamiento con ORENCIA intravenoso (relación de riesgo = 0,31, IC del 95% [0,16; 0,59]). Entre los pacientes que recibieron ORENCIA intravenoso durante todo el estudio (Período A, Período B y el Período C de extensión abierta), la proporción de pacientes con respuesta ACR 30/50/70 ha permanecido consistente durante 1 año.

Artritis Psoriásica del Adulto

La eficacia de ORENCIA se evaluó en 594 pacientes adultos (de 18 años o más) con artritis psoriásica (APs), en dos estudios aleatorizados, a doble ciego, controlados con placebo (Estudios PsA-I y PsA-II). Los pacientes tenían APs activa (≥3 articulaciones inflamadas y ≥3 articulaciones dolorosas) a pesar del tratamiento previo con DMARD y tenían una lesión de piel psoriásica calificante de al menos 2 cm de diámetro. En el PsA-I y el PsA-II, el 37% y el 61% de los pacientes, respectivamente, habían sido tratados previamente con antagonistas del TNF.

Durante el período a doble ciego inicial de 24 semanas del Estudio PsA-I, 170 pacientes fueron aleatorizados para recibir uno de cuatro tratamientos intravenosos los Días 1, 15, 29 y luego cada 28 días (no hubo escape durante el período de 24 semanas):

- Placebo
- ORENCIA 3 mg/kg
- ORENCIA 500 mg para pacientes con peso inferior a 60 kg, ORENCIA 750 mg para pacientes con un peso entre 60 y 100 kg, y ORENCIA 1000 mg para pacientes con peso superior a 100 kg (dosificación basada en el rango de peso), o
- ORENCIA 30 mg/kg los Días 1 y 15, seguido por la dosificación de ORENCIA basada en el rango de peso (es decir, 500 mg para pacientes con peso inferior a 60 kg, 750 mg para

pacientes con un peso entre 60 y 100 kg, y 1000 mg para pacientes con peso superior a 100 kg).

Después del período a doble ciego de 24 semanas en el Estudio PsA-I, los pacientes recibieron ORENCIA intravenoso de etiqueta abierta cada 28 días.

A los pacientes se les permitió recibir dosis estables de MTX, corticosteroides en bajas dosis (equivalente a ≤10 mg de prednisona) y/o AINE en forma concomitante durante el ensayo. En el enrolamiento, aproximadamente el 60% de los pacientes estaban recibiendo MTX. En condición basal, la media (SD) de CRP para ORENCIA IV fue de 17 mg/L (33,0) y el número medio (SD) de articulaciones dolorosas y articulaciones inflamadas fue de 22,2 (14,3) y 10,9 (7,6), respectivamente.

En el PsA-II, 424 pacientes fueron aleatorizados en una proporción 1:1 para recibir dosis semanales subcutáneas de placebo u ORENCIA 125 mg sin una dosis de carga durante 24 semanas bajo doble ciego, seguidas de ORENCIA 125 mg de etiqueta abierta por vía subcutánea en forma semanal. A los pacientes se les permitió recibir dosis estables de MTX, sulfasalazina, leflunomida, hidroxicloroquina, corticosteroides en baja dosis (equivalente a ≤10 mg de prednisona) y/o AINE en forma concomitante durante el ensayo. En la aleatorización, el 60% de los pacientes estaban recibiendo MTX. Las características basales de la enfermedad incluyeron la presencia de erosión articular en las radiografías en el 84% (341/407), con una puntuación de erosión de Sharp van der Heijde (SHS) media (SD) modificada para APs de 10,8 (24,2), proteína C reactiva (CRP) sérica elevada en el 66% [277/421] con una media (SD) de 14,1 mg/L (25,9) y enfermedad poliarticular en el 98% (416/424) de los pacientes con un número medio (SD) de articulaciones dolorosas y articulaciones inflamadas de 20,2 (13,3) y 11,6 (7,5), respectivamente. Los pacientes que no habían logrado una mejora de al menos un 20% con respecto a la condición basal en sus recuentos de articulaciones inflamadas y dolorosas a la Semana 16 escaparon a ORENCIA 125 mg de etiqueta abierta subcutánea semanalmente.

El criterio de valoración primario tanto para PsA-I como para PsA-II fue la proporción de pacientes que alcanzaron una respuesta ACR 20 en la Semana 24 (Día 169).

Respuesta Clínica en Adultos con APs

Una mayor proporción de pacientes adultos con APs alcanzaron una respuesta ACR 20 después del tratamiento con ORENCIA intravenoso (dosificación basada en rangos de peso, como se describió anteriormente) en comparación con el placebo en el Estudio PsA-I y una mayor proporción de pacientes adultos con APs alcanzaron una respuesta ACR 20 después del tratamiento con ORENCIA 125 mg subcutáneo en comparación con el placebo en el Estudio PsA-II a la Semana 24. Las respuestas se observaron independientemente del tratamiento previo con antagonista del TNF e independientemente del tratamiento concomitante con DMARD no biológico. El porcentaje de pacientes que alcanzaron respuestas ACR 20, 50 ó 70 en los estudios PsA-I y PsA-II se presentan en la Tabla 8 a continuación.

Tabla 8: Proporción de pacientes con respuestas ACR en la Semana 24 en los estudios PsA-I y PsA-II[a]

	PsA-I		PsA-II	
	ORENCIA Dosificación intravenosa basada en rangos de peso[b]	**Placebo**	**ORENCIA 125 mg Subcutáneo**	**Placebo**
	N=40	**N=42**	**N=213**	**N=211**
ACR 20	47,5%*	19,0%	39,4%*	22,3%
ACR 50	25,0%	2,4%	19,2%	12,3%
ACR 70	12,5%	0%	10,3%	6,6%

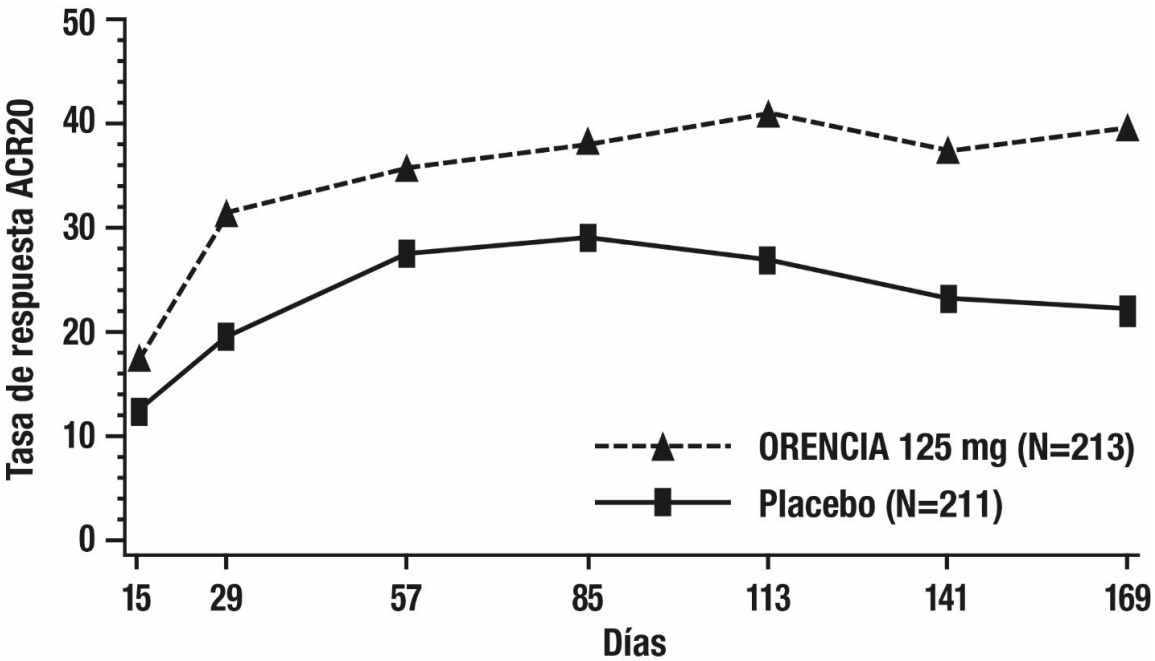
* p<0,05 versus placebo.

[a] Los pacientes que tuvieron una mejora inferior al 20% en los recuentos de articulaciones dolorosas o inflamadas a la Semana 16 cumplieron con los criterios de escape y fueron considerados no respondedores.

[b] Dosificación intravenosa basada en rangos de peso: ORENCIA 500 mg para pacientes con peso inferior a 60 kg, ORENCIA 750 mg para pacientes con un peso entre 60 y 100 kg, y ORENCIA 1000 mg para pacientes con peso superior a 100 kg.

El porcentaje de pacientes en PsA-II que alcanzaron una respuesta ACR 20 hasta la Semana 24 se muestra a continuación en la Figura 2.

Figura 2: Porcentaje de pacientes que alcanzaron una respuesta ACR 20[a] en el estudio PsA-II hasta la Semana 24 (Día 169)



[a] Imputación de no respondedores para pacientes con escape temprano el Día 141 y 169

Los resultados generalmente fueron consistentes entre los componentes de ACR en los estudios PsA-I y PsA-II.

Se observaron mejoras en la entesitis y la dactilitis con el tratamiento con ORENCIA en la Semana 24 tanto en el PsA-I como en el PsA-II.

Respuesta de la Función Física en Adultos con APs

En el estudio PsA-I, hubo una mayor proporción de pacientes con una disminución de al menos 0,30 desde la condición basal en la puntuación del HAQ-DI en la Semana 24, con una diferencia estimada para ORENCIA (dosificación basada en rangos de peso, como se describió antes) (45%) versus el placebo (19%) de 26,1 (intervalo de confianza del 95%: 6,8; 45,5). En el estudio PsA-II, la proporción de pacientes con una disminución de al menos 0,35 respecto de la condición basal en HAQ-DI con ORENCIA fue del 31% en comparación con 24% con placebo (diferencia estimada: 7%; intervalo de confianza del 95%: -1%, 16%). Hubo un cambio medio ajustado mayor desde la condición basal en HAQ-DI con ORENCIA (-0,33) que con el placebo (-0,20) en la Semana 24, con una diferencia estimada de -0,13 (intervalo de confianza del 95%: -0.25, -0.01).

PRESENTACIÓN/CONSERVACIÓN Y MANIPULACIÓN

Para Infusión Intravenosa

ORENCIA (abatacept) inyectable es un polvo liofilizado blanco para infusión intravenosa luego de su reconstitución y dilución. Se presenta como vial monodosis envasado individualmente (se puede usar menos que el contenido completo del vial o se puede usar más de un vial), que contiene 250 mg de abatacept, acompañado de una jeringa descartable sin silicona.

Para Uso Subcutáneo

ORENCIA (abatacept) inyectable es una solución para administración subcutánea de transparente a levemente opalescente, entre incolora y color amarillo pálido.

Jeringa Prellenada

ORENCIA (abatacept) inyectable, 125 mg/mL, se presenta en forma de jeringas de vidrio prellenadas descartables monodosis con guarda-aguja y rebordes laterales extendidos.

La jeringa de vidrio Tipo I tiene un tapón recubierto y una aguja fija de acero inoxidable (de bisel 5, pared delgada calibre 29, de media pulgada) cubierta por un guarda-aguja rígido. La jeringa prellenada proporciona ORENCIA en los siguientes envases:

125 mg/mL: Envase de 4 jeringas con guarda-aguja pasivo de seguridad

Conservación

El vial de ORENCIA polvo liofilizado debe conservarse refrigerado a una temperatura de 2°C a 8°C. No usar después de la fecha de vencimiento que se indica en el vial. Proteja los viales de la luz conservándolos dentro del envase original hasta el momento de usarlos.

La solución de ORENCIA suministrada en jeringa prellenada debe conservarse refrigerada a una temperatura de 2°C a 8°C. No usar después de la fecha de vencimiento que se indica en la jeringa

prellenada. Proteja las jeringas de la luz conservándola en el envase original hasta el momento de usarla. No congelar la jeringa prellenada.

INFORMACIÓN PARA EL PACIENTE

Uso Concomitante con Inmunosupresores para la AR

Los pacientes deben ser informados de que no se recomienda el uso concomitante con otros inmunosupresores (por ejemplo, DMARDs biológicos, inhibidores de JAK) *[véase Advertencias y Precauciones e Interacciones Medicamentosas]*.

Hipersensibilidad

También deberá instruirse a los pacientes que informen a su profesional de la salud de inmediato si experimentan síntomas de reacción alérgica durante el día de la administración o el primer día posterior a la administración de ORENCIA *[véase Advertencias y Precauciones]*.

Infecciones

Deberá informarse a los pacientes que se han reportado infecciones graves en pacientes que recibieron ORENCIA *[véase Advertencias y Precauciones]*.

Vacunaciones

Se les debe informar a los pacientes que las vacunas a virus vivos no se deben administrar junto con ORENCIA ni dentro de 3 meses de su discontinuación *[véase Advertencias y Precauciones.*

Prueba de Glucosa en Sangre

ORENCIA para administración intravenosa contiene maltosa y puede causar lecturas elevadas falsas de glucosa en sangre con ciertos monitores de glucosa en sangre en el día de infusión de ORENCIA. Advertir a los pacientes tratados con ORENCIA intravenoso y que utilizan sistemas de monitoreo de glucosa basados en GDH-PQQ (por ejemplo, pacientes diabéticos) que deben considerar otros métodos de monitoreo de la glucosa. Esta recomendación no es aplicable a los pacientes tratados con ORENCIA subcutáneo *[véase Interacciones Medicamentosas]*.

Desecho de Jeringas Prellenadas

Aconsejar a los pacientes que sigan las instrucciones de desecho que figuran en las Instrucciones de Uso. Se debe usar un contenedor resistente a las perforaciones para la eliminación de agujas y jeringas. Indicar a los pacientes que deberán seguir las pautas de la comunidad sobre la forma correcta de desechar el contenedor de objetos cortopunzantes. Indicar a los pacientes que no deben reciclar el contenedor de objetos cortopunzantes usado.

VENTA BAJO RECETA ARCHIVADA

Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.

Certificado Nº 53.470

Importado por: Bristol-Myers Squibb Argentina S.R.L., Av. del Libertador 77 / 101, piso 7°, Vicente López, Pcia. de Buenos Aires. Información Médica: Tel.: 0800-666-1179

Directora Técnica: Georgina Rodríguez - Farmacéutica - Bioquímica

ESTE MEDICAMENTO DEBE SER USADO EXCLUSIVAMENTE BAJO PRESCRIPCIÓN Y VIGILANCIA MÉDICA Y NO PUEDE REPETIRSE SIN NUEVA RECETA MÉDICA.

MANTENER ESTE Y TODOS LOS MEDICAMENTOS EN SU ENVASE ORIGINAL Y FUERA DEL ALCANCE Y VISTA DE LOS NIÑOS.

Disp. Nº 3455-2024

Fecha de la última revisión: 17-Abril-2024

CONSULTE A SU MÉDICO

Orencia 250 mg/ml:
Hecho/Fabricado en EE.UU. por:
Bristol-Myers Squibb Holdings Pharma, Ltd. Liability Company, Manatí, Puerto Rico, EE.UU.
Elaborador alternativo: Patheon Italia, S.P.A, Viale Gian Battista Stucchi 110, Monza, Italia
Acondicionador alternativo: Packaging Coordinators, LLC, 3001 Red Lion Road, Philadelphia, Pennsylvania, EE. UU

Orencia 125 mg/ml:
Hecho/Fabricado en EE.UU. por:
Bristol-Myers Squibb Holdings Pharma, Ltd. Liability Company, Manatí, Puerto Rico, EE.UU.
Elaborador alternativo: Vetter Pharma-Fertigung Gmbh & Co. Kg, Mooswiesen 2, Ravensburg, Alemania

Junio 2020