

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

ORENCIA 250 mg polvo para concentrado para solución para perfusión

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada vial contiene 250 mg de abatacept.

Cada ml contiene 25 mg de abatacept, después de la reconstitución.

Abatacept es una proteína de fusión que se obtiene mediante tecnología de ADN recombinante en células de ovario de hámster chino.

Excipiente con efecto conocido

sodio: 0,375 mmol (8,625 mg) por vial

Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección 6.1.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Polvo para concentrado para solución para perfusión.

El polvo se presenta en forma compacta o fragmentada de color blanco a blanquecino.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1 Indicaciones terapéuticas

Artritis reumatoide

ORENCIA, en combinación con metotrexato, está indicado para:

- el tratamiento de la artritis reumatoide (AR) activa de moderada a grave en pacientes adultos con respuesta inadecuada a un tratamiento previo con uno o más fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad (FAMEs) incluyendo metotrexato (MTX) o un inhibidor del factor de necrosis tumoral (TNF)-alfa.
- el tratamiento de la enfermedad progresiva y con alta actividad en pacientes adultos con artritis reumatoide no tratados previamente con metotrexato.

Se ha demostrado una reducción en la progresión del daño articular y una mejoría de la función física durante el tratamiento con abatacept en combinación con metotrexato.

Artritis psoriásica

ORENCIA, solo o en combinación con metotrexato (MTX), está indicado para el tratamiento de la artritis psoriásica (APs) activa en pacientes adultos con respuesta inadecuada a un tratamiento previo con FAMEs incluyendo MTX, y que no requieran tratamiento sistémico adicional para las lesiones cutáneas psoriásicas.

Artritis idiopática juvenil poliarticular

ORENCIA en combinación con metotrexato está indicado para el tratamiento de la artritis idiopática juvenil poliarticular (AIJp) activa de moderada a grave, en pacientes pediátricos de 6 años o más que han presentado una respuesta inadecuada al tratamiento previo con FAMEs.

ORENCIA se puede administrar en monoterapia en caso de intolerancia a metotrexato o cuando el tratamiento con metotrexato sea inapropiado.

4.2 Posología y forma de administración

El tratamiento debe ser iniciado y supervisado por especialistas con experiencia en el diagnóstico y tratamiento de la artritis reumatoide o AIJp.

Si no se produce respuesta a abatacept durante 6 meses de tratamiento, se debe reconsiderar la continuación del tratamiento (ver sección 5.1).

Posología

Artritis reumatoide

Adultos

Administrar como perfusión intravenosa de 30 minutos a la dosis que se especifica en la Tabla 1. Tras la administración inicial, ORENCIA se debe administrar 2 y 4 semanas después de la primera perfusión, y a partir de entonces, cada 4 semanas.

Tabla 1: Dosis de ORENCIA ^a		
Peso del paciente	Dosis	Número de viales ^b
< 60 kg	500 mg	2
≥ 60 kg hasta ≤ 100 kg	750 mg	3
> 100 kg	1.000 mg	4

^a Aproximadamente 10 mg/kg.

^b Cada vial proporciona 250 mg de abatacept para administración.

No es necesario ajustar la dosis cuando se utiliza en combinación con otros FAMEs, corticosteroides, salicilatos, antiinflamatorios no esteroideos (AINEs), o analgésicos.

Artritis psoriásica

Adultos

Administrar como perfusión intravenosa de 30 minutos a la dosis que se especifica en la Tabla 1. Tras la administración inicial, ORENCIA se debe administrar 2 y 4 semanas después de la primera perfusión, y a partir de entonces, cada 4 semanas.

Población pediátrica

Artritis idiopática juvenil poliarticular

La dosis recomendada de ORENCIA para pacientes entre 6 y 17 años de edad con artritis juvenil idiopática poliarticular que pesan menos de 75 kg es de 10 mg/kg, según el peso corporal del paciente en cada administración. Para pacientes pediátricos que pesan 75 kg o más, se debe administrar ORENCIA siguiendo el régimen posológico de adultos, sin exceder la dosis máxima de 1.000 mg. ORENCIA se debe administrar como perfusión intravenosa de 30 minutos. Tras la administración inicial, ORENCIA se debe administrar 2 y 4 semanas después de la primera perfusión, y a partir de entonces, cada 4 semanas.

No se ha evaluado la seguridad y eficacia de ORENCIA intravenoso en niños menores de 6 años de edad y por lo tanto, no se recomienda el uso de ORENCIA intravenoso en niños menores de 6 años. ORENCIA solución inyectable en jeringa precargada para uso por vía subcutánea está disponible para niños a partir de 2 años de edad para el tratamiento de la artritis idiopática juvenil poliarticular (ver Ficha Técnica de ORENCIA solución inyectable en jeringa precargada).

Poblaciones especiales

Pacientes de edad avanzada

No se necesita ajuste de dosis (ver sección 4.4).

Insuficiencia renal y hepática

ORENCIA no se ha estudiado en estas poblaciones de pacientes. No pueden hacerse recomendaciones de dosis.

Forma de administración

Para vía intravenosa.

La solución de ORENCIA, en su totalidad, completamente diluida se debe administrar en el plazo de 30 minutos y utilizando un kit de perfusión y un filtro estéril apirógeno de baja unión a proteínas (tamaño de poro de 0,2 a 1,2 µm). Para consultar las instrucciones de reconstitución y dilución del medicamento antes de la administración, ver sección 6.6.

4.3 Contraindicaciones

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1.

Infecciones graves y no controladas como septicemia e infecciones oportunistas (ver sección 4.4).

4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo

Combinación con antagonistas del TNF

La experiencia con el uso de abatacept en combinación con antagonistas del TNF es limitada (ver sección 5.1). En ensayos clínicos controlados con placebo, los pacientes que recibieron la combinación de un antagonista del TNF con abatacept experimentaron un aumento de infecciones en general y de infecciones graves en comparación con los pacientes tratados con antagonistas del TNF y placebo (ver sección 4.5). No se recomienda el uso de abatacept en combinación con antagonistas del TNF.

Mientras se lleva a cabo la transición del tratamiento con un antagonista del TNF a ORENCIA, los pacientes deben estar bajo vigilancia por si hubiera signos de infección (ver sección 5.1, ensayo VII).

Reacciones alérgicas

Las reacciones alérgicas con la administración de abatacept en ensayos clínicos, en los cuales no se requirió que los pacientes fueran pretratados para prevenir reacciones alérgicas, se han notificado poco frecuentemente (ver sección 4.8). Después de la primera infusión puede producirse anafilaxia o reacciones anafilactoides que pueden ser potencialmente mortales. En la experiencia post-comercialización, se ha notificado un caso de anafilaxia mortal tras la primera infusión de ORENCIA. Si se produce cualquier reacción alérgica o anafiláctica grave, se debe interrumpir inmediatamente el tratamiento con ORENCIA intravenoso ó subcutáneo e iniciarse un tratamiento apropiado, y se debe suspender el uso de ORENCIA de forma permanente.

Efectos sobre el sistema inmunitario

Los medicamentos que afectan al sistema inmunitario, incluido ORENCIA, pueden afectar a las defensas del huésped frente a infecciones y neoplasias malignas, así como a las respuestas a las vacunas.

La administración conjunta de ORENCIA con agentes biológicos inmunodepresores o inmunomoduladores podría potenciar los efectos de abatacept sobre el sistema inmunitario (ver sección 4.5).

Infecciones

Se han notificado infecciones graves con abatacept, incluyendo septicemia y neumonía (ver sección 4.8). Algunas de estas infecciones han sido mortales. Muchas de las infecciones graves se han producido en pacientes en tratamiento concomitante con inmunosupresores que además de su enfermedad subyacente, podrían predisponerlos a ellas. No debe iniciarse el tratamiento con ORENCEA en pacientes con infecciones activas hasta que no estén controladas. Los médicos deben tener precaución al considerar el uso de ORENCEA en pacientes con antecedentes de infecciones recurrentes o afecciones subyacentes que puedan predisponerles a las infecciones. Los pacientes que desarrollen una infección nueva mientras reciben tratamiento con ORENCEA deben ser monitorizados estrechamente. Si un paciente desarrolla una infección grave, debe interrumpirse la administración de ORENCEA.

En los ensayos pivotales controlados con placebo no se observó aumento de tuberculosis; sin embargo, a todos los pacientes que recibieron ORENCEA se les hizo la prueba de la tuberculosis. Se desconoce la seguridad de ORENCEA en individuos con tuberculosis latente. Se han notificado casos de tuberculosis en pacientes que reciben ORENCEA (ver sección 4.8). Los pacientes deben ser examinados para descartar tuberculosis latente, antes de iniciar el tratamiento con ORENCEA. También se deben tener en cuenta las guías clínicas vigentes.

Los tratamientos antirreumáticos se han asociado con la reactivación de hepatitis B. Por lo tanto, se debe realizar una detección sistemática de la hepatitis viral de acuerdo con las guías clínicas publicadas antes de comenzar un tratamiento con ORENCEA.

El tratamiento con terapia inmunosupresora, como ORENCEA, puede asociarse con leucoencefalopatía multifocal progresiva (LMP). Si durante el tratamiento con ORENCEA se producen síntomas neurológicos sugestivos de LMP, se debe interrumpir el tratamiento con ORENCEA e iniciar medidas diagnósticas adecuadas.

Neoplasias malignas

En los ensayos clínicos controlados con placebo, las frecuencias de neoplasias malignas en los pacientes tratados con abatacept y con placebo fueron de 1,2% y 0,9%, respectivamente (ver sección 4.8). En estos ensayos clínicos no se incluyeron pacientes con neoplasias malignas conocidas. En estudios de carcinogenicidad en ratones, se observó un aumento de linfomas y tumores mamarios. Se desconoce la importancia clínica de esta observación (ver sección 5.3). Se desconoce el posible papel de abatacept en el desarrollo de neoplasias malignas, incluido el linfoma, en seres humanos. Se han notificado casos de cáncer de piel no melanoma en pacientes que reciben ORENCEA (ver sección 4.8). Se recomienda realizar una revisión periódica de la piel en todos los pacientes, especialmente en aquellos pacientes con factores de riesgo de cáncer de piel.

Vacunas

Los pacientes tratados con ORENCEA pueden recibir vacunas de forma concomitante, excepto vacunas vivas. No deben administrarse vacunas vivas simultáneamente con abatacept o antes de 3 meses desde su interrupción. Los medicamentos que afectan al sistema inmunitario, incluido abatacept, pueden atenuar la efectividad de algunas inmunizaciones (ver sección 4.5).

Se recomienda que los pacientes con artritis idiopática juvenil actualicen el calendario vacunal de acuerdo con las directrices de vacunación en vigor antes de iniciar el tratamiento con ORENCEA (ver sección 4.5).

Pacientes de edad avanzada

Un total de 404 pacientes mayores de 65 años, entre los que había 67 pacientes mayores de 75 años, recibieron abatacept en ensayos clínicos controlados con placebo. La eficacia observada fue similar en estos pacientes y en pacientes más jóvenes. En comparación con el placebo, la frecuencia de infecciones graves y neoplasias malignas entre los pacientes tratados con abatacept mayores de 65 años fue mayor que entre los menores de 65 años. Debido a la mayor incidencia de infecciones y neoplasias malignas en la población anciana en general, se debe tener precaución al tratar a los pacientes de edad avanzada (ver sección 4.8).

Procesos autoinmunes

Existe una preocupación teórica de que el tratamiento con abatacept pueda incrementar el riesgo de procesos autoinmunes en adultos y niños, por ejemplo empeoramiento de la esclerosis múltiple. En los ensayos clínicos controlados con placebo, el tratamiento con abatacept no provocó aumento en la formación de autoanticuerpos, como anticuerpos antinucleares y anti-DNAdS, en comparación con el placebo (ver secciones 4.8 y 5.3).

Prueba de glucosa en sangre

Los medicamentos parenterales que contienen maltosa pueden interferir con los resultados de pruebas de glucosa en sangre que emplean tiras con glucosa deshidrogenasa pirroloquinolinequinona (GDH PQQ). Los sistemas de control de glucemia basados en la GDH PQQ pueden reaccionar con la maltosa presente en OREN CIA, dando lugar a falsas lecturas de glucosa elevada en sangre el día de la perfusión. Cuando se administre OREN C IA, se debe aconsejar a los pacientes que requieren control de glucosa en sangre que tengan en cuenta métodos que no reaccionen con la maltosa, como los basados en la prueba de la glucosa deshidrogenasa nicotina adenina dinucleotido (GDH NAD), la glucosa oxidasa, o la glucosa hexokinasa.

Pacientes con ingesta controlada de sodio

Este medicamento contiene 34,5 mg de sodio por dosis máxima de 4 viales (8,625 mg de sodio por vial), equivalente a 1,7% de la ingesta máxima diaria de 2 g de sodio recomendada por la OMS para un adulto.

4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Combinación con antagonistas del TNF

La experiencia con el uso de abatacept en combinación con antagonistas del TNF es limitada (ver sección 5.1). Aunque los antagonistas del TNF no influyeron en el aclaramiento de abatacept, en los ensayos clínicos controlados con placebo, los pacientes que recibían tratamiento concomitante con abatacept y antagonistas del TNF presentaron más infecciones e infecciones graves que los pacientes tratados sólo con antagonistas del TNF. Por lo tanto, no se recomienda el tratamiento concomitante de abatacept con un antagonista del TNF.

Combinación con otros medicamentos

En los análisis farmacocinéticos poblacionales no se detectó ningún efecto del metotrexato, los AINEs y los corticosteroides sobre el aclaramiento de abatacept (ver sección 5.2).

No se identificaron problemas de seguridad importantes con el uso de abatacept en combinación con sulfasalazina, hidroxicitroponina, o leflunomida.

Combinación con otros medicamentos que afectan al sistema inmunitario y a las vacunas.

La administración conjunta de abatacept con agentes biológicos inmunodepresores o inmunomoduladores podría potenciar los efectos de abatacept sobre el sistema inmunitario. No existe evidencia suficiente que determine la seguridad y eficacia de abatacept en combinación con anakinra o rituximab (ver sección 4.4).

Vacunas

No deben administrarse vacunas vivas simultáneamente con abatacept o antes de que pasen 3 meses desde su interrupción. No se dispone de datos sobre la transmisión secundaria de infección de personas que recibieron vacunas vivas a pacientes que recibían abatacept. Los medicamentos que afectan al sistema inmunitario, incluyendo abatacept, pueden atenuar la efectividad de algunas inmunizaciones (ver secciones 4.4 y 4.6).

Estudios exploratorios para evaluar el efecto de abatacept sobre la respuesta de anticuerpos a las vacunas en pacientes sanos, así como la respuesta de anticuerpos a las vacunas contra influenza y neumococo en pacientes con artritis reumatoide, sugirieron que abatacept puede interferir en la eficacia de la respuesta inmune, pero sin inhibir de forma considerable la capacidad de desarrollar una respuesta inmune positiva o clínicamente significativa.

Abatacept fue evaluado en un estudio abierto en pacientes con artritis reumatoide a los que se les administró la vacuna neumocócica 23-valente. Después de la vacuna neumocócica, 62 de los 112 pacientes tratados con abatacept fueron capaces de desarrollar una respuesta inmune adecuada al menos 2 veces superior en las titulaciones de anticuerpos a la vacuna neumocócica polisacárida.

Abatacept también fue evaluado en un estudio abierto en pacientes con artritis reumatoide a los que se les administró la vacuna trivalente estacional del virus de la influenza. Después de la vacuna de la gripe, 73 de 119 pacientes tratados con abatacept sin niveles de anticuerpos protectores basales fueron capaces de desarrollar una respuesta inmune adecuada al menos 4 veces los títulos de anticuerpos a la vacuna trivalente de la gripe.

4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo y mujeres en edad fértil

No hay datos suficientes sobre el uso de abatacept en mujeres embarazadas. En estudios pre-clínicos del desarrollo embriofetal no se observaron efectos adversos a dosis de hasta 29 veces la dosis de 10 mg/kg en humanos, según el AUC. En un estudio de desarrollo prenatal y postnatal en ratas, con dosis 11 veces más altas que la dosis de 10 mg/kg en humanos, se observaron cambios limitados en la función inmunitaria según el AUC (ver sección 5.3).

No se debe usar ORENCIA durante el embarazo a menos que la situación clínica de la mujer requiera tratamiento con abatacept. Las mujeres en edad fértil deben utilizar métodos anticonceptivos efectivos durante el tratamiento y hasta 14 semanas después de la última dosis de abatacept.

Abatacept podría atravesar la placenta y llegar a la sangre de los niños nacidos de mujeres tratadas con abatacept durante el embarazo. Por consiguiente, estos niños podrían tener un mayor riesgo de infección. Se desconoce la seguridad de la administración de vacunas vivas a niños expuestos a abatacept *en útero*. No se recomienda la administración de vacunas vivas en niños expuestos a abatacept *en útero* durante 14 semanas después de la última administración de abatacept de la madre durante el embarazo.

Lactancia

Se ha demostrado que abatacept se detecta en la leche de la rata.

Se desconoce si abatacept se excreta en la leche materna.

No se puede excluir el riesgo en recién nacidos/lactantes.

Debe interrumpirse la lactancia durante el tratamiento con ORENCIA y hasta 14 semanas después de la última dosis de tratamiento con abatacept.

Fertilidad

No se han realizado estudios formales del posible efecto de abatacept sobre la fertilidad humana. En ratas, abatacept no tuvo efectos adversos sobre la fertilidad de los machos o las hembras (ver sección 5.3).

4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

Teniendo en cuenta su mecanismo de acción, la influencia de abatacept sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es nula o insignificante. Sin embargo, se han notificado casos de mareos y disminución de agudeza visual como reacciones adversas frecuentes y poco frecuentes

respectivamente, en pacientes tratados con OREN CIA, por lo tanto si un paciente experimenta estos síntomas, se debe evitar la conducción y el uso de máquinas.

4.8 Reacciones adversas

Resumen del perfil de seguridad en artritis reumatoide

Abatacept se ha estudiado en pacientes con artritis reumatoide activa en ensayos clínicos controlados con placebo (2.653 pacientes con abatacept, 1.485 con placebo).

En los ensayos clínicos con abatacept controlados con placebo, se notificaron reacciones adversas (RAs) en un 49,4% de los pacientes tratados con abatacept y en un 45,8% de los pacientes tratados con placebo. Las reacciones adversas notificadas con mayor frecuencia ($\geq 5\%$) entre los pacientes tratados con abatacept fueron cefaleas, náuseas e infecciones de las vías respiratorias superiores (que incluyen sinusitis). La proporción de pacientes que suspendieron el tratamiento debido a RAs fue del 3,0% en el caso de los pacientes tratados con abatacept y del 2,0% en el de los pacientes tratados con placebo.

Resumen del perfil de seguridad en artritis psoriásica

Abatacept se ha estudiado en pacientes con artritis psoriásica activa en dos ensayos clínicos controlados con placebo (341 pacientes con abatacept, 253 pacientes con placebo) (ver sección 5.1). Durante el periodo de 24 semanas controlado con placebo en el estudio más grande PsA-II, la proporción de pacientes con reacciones adversas fue similar en los grupos de tratamiento de abatacept y placebo (15,5% y 11,4%, respectivamente). No hubo ninguna reacción adversa que se produjera en un porcentaje $\geq 2\%$ en ningún grupo de tratamiento durante el periodo de 24 semanas controlado con placebo. El perfil de seguridad global fue comparable entre los estudios PsA-I y PsA-II y coherente con el perfil de seguridad en artritis reumatoide (Tabla 2).

Tabla de reacciones adversas

En la Tabla 2 se enumeran las reacciones adversas observadas en ensayos clínicos y experiencias post-comercialización presentadas mediante el sistema de clasificación de órganos y por frecuencia, utilizando las siguientes categorías: muy frecuentes ($\geq 1/10$); frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$); poco frecuentes ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$); raras ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$); muy raras ($< 1/10.000$). Las reacciones adversas se presentan en orden decreciente de gravedad dentro de cada intervalo de frecuencia.

Tabla 2:**Reacciones adversas**

Infecciones e infestaciones	Muy frecuentes	Infección de las vías respiratorias superiores (incluyendo traqueítis, nasofaringitis, y sinusitis)
	Frecuentes	Infección de las vías respiratorias inferiores (incluyendo bronquitis), infección de las vías urinarias, infecciones por herpes (incluyendo herpes simple, herpes oral y herpes zoster), neumonía, gripe
	Poco frecuentes	Infección dental, onicomicosis, septicemia, infecciones musculoesqueléticas, úlceras cutáneas, pielonefritis, rinitis, infección de oído
	Raras	Tuberculosis, bacteriemia, infección gastrointestinal, enfermedad inflamatoria pélvica
Neoplasias benignas, malignas y no especificadas (incl. quistes y pólipos)	Poco frecuentes	Carcinoma de células basales, papiloma cutáneo
	Raros	Linfoma, neoplasia pulmonar maligna, carcinoma de células escamosas
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Poco frecuentes	Trombocitopenia, leucopenia
Trastornos del sistema inmunológico	Poco frecuentes	Hipersensibilidad
Trastornos psiquiátricos	Poco frecuentes	Depresión, ansiedad, alteración del sueño (incluyendo insomnio)
Trastornos del sistema nervioso	Frecuentes	Cefaleas, mareos
	Poco frecuentes	Migraña, parestesia
Trastornos oculares	Poco frecuentes	Conjuntivitis, ojo seco, disminución de la agudeza visual
Trastornos del oído y el laberinto	Poco frecuentes	Vértigo
Trastornos cardiacos	Poco frecuentes	Palpitaciones, taquicardia, bradicardia
Trastornos vasculares	Frecuentes	Hipertensión, aumento de la presión arterial
	Poco frecuentes	Hipotensión, sofocos, rubor, vasculitis, disminución de la presión arterial
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Frecuentes	Tos
	Poco frecuentes	Enfermedad pulmonar obstructiva crónica exacerbada, broncoespasmo, sibilancias, disnea, dolor de garganta
Trastornos gastrointestinales	Frecuentes	Dolor abdominal, diarrea, náuseas, dispepsia, úlceras bucales, estomatitis aftosa, vómitos
	Poco frecuentes	Gastritis

Trastornos hepatobiliares	Frecuentes	Pruebas de función hepática anormales (incluyendo aumento de transaminasas)
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Frecuentes	Erupción cutánea (incluyendo dermatitis),
	Poco frecuentes	Aumento de tendencia a la aparición de cardenales, piel seca, alopecia, prurito, urticaria, psoriasis, acné, eritema, hiperhidrosis
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	Poco frecuentes	Artralgia, dolor en las extremidades
Trastornos del aparato reproductor y de la mama	Poco frecuentes	Amenorrea, menorragia
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Frecuentes Poco frecuentes	Fatiga, astenia Síndrome pseudogripal, aumento de peso

Descripción de las reacciones adversas seleccionadas

Infecciones

En los ensayos clínicos con abatacept controlados con placebo , se notificaron infecciones como al menos posiblemente relacionadas con el tratamiento en un 22,7% de los pacientes tratados con abatacept y en un 20,5% de los pacientes tratados con placebo.

Se notificaron infecciones graves como al menos posiblemente relacionadas con el tratamiento en un 1,5% de los pacientes tratados con abatacept y en un 1,1% de los pacientes tratados con placebo. El tipo de infecciones graves fue similar entre los grupos de tratamiento de abatacept y placebo (ver sección 4.4).

Las tasas de incidencia (IC del 95%) de las infecciones graves fueron 3,0 (2,3, 3,8) por 100 pacientes-año para los pacientes tratados con abatacept y 2,3 (1,5, 3,3) por 100 pacientes-año para los pacientes tratados con placebo en los ensayos clínicos doble ciego.

En el período acumulado en ensayos clínicos en 7.044 pacientes tratados con abatacept durante 20.510 pacientes-año, la tasa de incidencia de infecciones graves fue del 2,4 por 100 pacientes-año, y la tasa de incidencia anualizada permaneció estable.

Neoplasias malignas

En ensayos clínicos controlados con placebo, se notificaron neoplasias malignas en un 1,2% (31/2.653) de los pacientes tratados con abatacept, y en 0,9% (14, 1.485) de los pacientes tratados con placebo. Las tasas de incidencia de neoplasias malignas fueron 1,3 (0,9, 1,9) por 100 pacientes-año para los pacientes tratados con abatacept y 1,1 (0,6, 1,9) por 100 pacientes-año para los pacientes tratados con placebo.

En el período acumulado 7.044 pacientes tratados con abatacept durante 21.011 pacientes-año (de los cuales más de 1.000 fueron tratados con abatacept durante más de 5 años), la tasa de incidencia de neoplasias malignas fue de 1,2 (1,1, 1,4) por 100 pacientes-año, y las tasas de incidencia anualizadas permanecieron estables.

La neoplasia maligna notificada con mayor frecuencia en los ensayos clínicos controlados con placebo fue cáncer de piel no-melanoma; 0,6 (0,3, 1,0) por 100 pacientes-año para los pacientes tratados con abatacept y 0,4 (0,1, 0,9) por 100 pacientes-año para los pacientes tratados con placebo y 0,5 (0,4, 0,6) por 100 pacientes-año en el período acumulado.

El cáncer de órgano sólido notificado con mayor frecuencia en los ensayos clínicos controlados con placebo fue el carcinoma de pulmón (0,17 (0,05, 0,43) por 100 pacientes-año para los pacientes tratados con abatacept, 0 para los pacientes tratados con placebo y 0,12 (0,08, 0,17) por 100 pacientes-año en el período acumulado. La neoplasia hematológica más común fue el linfoma 0,04 (0, 0,24) por 100 pacientes-año para los pacientes tratados con abatacept, 0 para los pacientes tratados con placebo y 0,06 (0,03, 0,1) por 100 pacientes-año en el período acumulado.

Reacciones relacionadas con la perfusión

Los acontecimientos agudos relacionados con la perfusión (reacciones adversas que se produjeron en la primera hora después de iniciar la perfusión) en siete ensayos agrupados con la fomulación intravenosa (para los ensayos II, III, IV y V ver sección 5.1) fueron más frecuentes en los pacientes tratados con abatacept que en los pacientes tratados con placebo (5,2% con abatacept, 3,7% con placebo). El acontecimiento notificado con mayor frecuencia con abatacept (1-2%) fue mareos.

Los acontecimientos agudos relacionados con la perfusión que se comunicaron en $> 0,1\%$ y $\leq 1\%$ de los pacientes tratados con abatacept incluían síntomas cardiopulmonares como hipotensión, descenso de la presión arterial, taquicardia, broncoespasmo, y disnea; otros síntomas incluían mialgia, náuseas, eritema, rubor, urticaria, hipersensibilidad, prurito, dolor de garganta, molestias en el pecho, escalofríos, extravasación en el lugar de la perfusión, dolor en el lugar de la perfusión, inflamación en el lugar de la perfusión, reacción relacionada con la perfusión, y erupción cutánea. La mayoría de estas reacciones fueron de leves a moderadas.

La presencia de anafilaxia fue rara durante la fase de doble ciego y el período acumulado. Se notificaron con poca frecuencia reacciones de hipersensibilidad. Otras reacciones potencialmente asociadas a hipersensibilidad al medicamento, como hipotensión, urticaria y disnea, que se produjeron dentro de las 24 horas de la perfusión de ORENCIA, fueron poco frecuentes.

Se produjo interrupción del tratamiento debido a reacción aguda relacionada con la perfusión en un 0,3% de los pacientes que recibían abatacept y en un 0,1% de los pacientes tratados con placebo.

Reacciones adversas en pacientes con enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC)

En el ensayo IV, hubo 37 pacientes con EPOC tratados con abatacept intravenoso y 17 tratados con placebo. Los pacientes con EPOC tratados con abatacept desarrollaron reacciones adversas con más frecuencia que los tratados con placebo (51,4% frente a 47,1%, respectivamente). Los trastornos respiratorios se produjeron con más frecuencia en los pacientes tratados con abatacept que en los pacientes tratados con placebo (10,8% frente a 5,9%, respectivamente); dichos trastornos incluían reagudización de la EPOC y disnea. Un mayor porcentaje de pacientes con EPOC tratados con abatacept que con placebo desarrolló una reacción adversa grave (5,4% frente a 0%), incluyendo reagudización de la EPOC (1 de 37 pacientes [2,7%]) y bronquitis (1 de 37 pacientes [2,7%]).

Procesos autoinmunes

El tratamiento con abatacept no provocó aumento en la formación de autoanticuerpos en comparación con el placebo.

La tasa de incidencia de alteraciones autoinmunes en los pacientes tratados con abatacept durante el período doble ciego fue 8,8 (7,6, 10,1) por 100 pacientes-año de exposición y para los pacientes tratados con placebo fue 9,6 (7,9, 11,5) por 100 pacientes-año de exposición. La tasa de incidencia en los pacientes tratados con abatacept fue 3,8 por 100 pacientes-año en el período acumulado. Las alteraciones autoinmunes más frecuentemente notificadas distintas a la indicación en estudio durante el período acumulado fueron psoriasis, nódulo reumatoide, y síndrome de Sjögren.

Inmunogenicidad

Se valoraron los anticuerpos dirigidos contra la molécula abatacept mediante ensayos ELISA en 3.985 pacientes con artritis reumatoide tratados durante períodos de hasta 8 años con abatacept. Ciento ochenta y siete de 3.877 (4,8%) pacientes desarrollaron anticuerpos frente a abatacept durante el tratamiento. En los pacientes en los que se evaluaron los anticuerpos frente a abatacept después de

interrumpir el abatacept (> 42 días después de la última dosis), 103 de 1.888 (5,5%) fueron seropositivos.

Se evaluaron muestras con actividad de unión a CTLA-4 confirmada para determinar la presencia de anticuerpos neutralizantes. Veintidós de 48 pacientes evaluables demostraron actividad neutralizante significativa. No se conoce la posible relevancia clínica de la formación de anticuerpos neutralizantes.

En conjunto, no hubo correlación aparente entre el desarrollo de anticuerpos y la respuesta clínica o las reacciones adversas. Sin embargo, el número de pacientes que desarrollaron anticuerpos fue demasiado limitado para poder hacer una valoración definitiva. Debido a que los análisis de inmunogenicidad son específicos de producto, la comparación de tasas de anticuerpos con las de otros productos no es adecuada.

Información de seguridad según la clase farmacológica

Abatacept es el primer modulador selectivo de la co-estimulación. La información sobre la seguridad relativa en un ensayo clínico versus infliximab se resume en la sección 5.1.

Población pediátrica

Abatacept se ha estudiado en pacientes con AIJp en dos ensayos clínicos (estudio AIJp SC y estudio fase IV AIJp). El estudio AIJp SC incluyó 46 pacientes de una cohorte de edad entre 2 y 5 años, y 176 pacientes de una cohorte de edad entre 6 y 17 años. El estudio fase IV AIJp incluyó 190 pacientes de una cohorte de edad entre 6 y 17 años. Durante el periodo abierto de los primeros 4 meses, el perfil global de seguridad en estos 409 pacientes fue similar al observado en la población con artritis reumatoide con las siguientes excepciones en los pacientes con AIJp:

- Reacciones adversas frecuentes: pirexia.
- Reacciones adversas poco frecuentes: hematuria, otitis (media y externa).

Descripción de las reacciones adversas seleccionadas

Infecciones

Las infecciones fueron los efectos adversos más frecuentes notificados en pacientes con AIJp. Los tipos de infecciones fueron coherentes con los observados frecuentemente en la población pediátrica ambulatoria. Durante el periodo de tratamiento de 4 meses de abatacept por vía intravenosa y subcutánea en 409 pacientes con AIJp, las reacciones adversas más frecuentes fueron nasofaringitis (3,7% de los pacientes) e infecciones del tracto respiratorio superior (2,9% de los pacientes). Se notificaron dos infecciones graves (varicela y sepsis) durante los 4 primeros meses de tratamiento con abatacept.

Reacciones relacionadas con la perfusión

De los 190 pacientes con AIJp tratados con ORENCIA intravenoso, un paciente (0,5%) abandonó debido a reacciones a la perfusión no consecutivas, que consistieron en broncoespasmo y urticaria. Durante los Períodos A, B, y C, ocurrieron reacciones agudas relacionadas con la perfusión con una frecuencia de 4%, 2%, y 4%, respectivamente, y eran compatibles con los tipos de reacciones relatadas en adultos.

Inmunogenicidad

Los anticuerpos dirigidos contra la molécula completa de abatacept o a la porción CTLA-4 de abatacept fueron evaluados con ELISA en pacientes con AIJp después del tratamiento repetido con ORENCIA intravenoso. Mientras los pacientes recibían tratamiento con abatacept la tasa de seropositividad fue del 0,5% (1/189) durante el Período A; del 13,0% (7/54) durante el Período B; y del 12,8% (19/148) durante el Período C. Para los pacientes del Período B que fueron aleatorizados a placebo (por lo tanto retirados del tratamiento durante un tiempo de hasta 6 meses) la tasa de seropositividad fue del 40,7% (22/54). Los anticuerpos anti-abatacept fueron por lo general transitorios y de título bajo. La ausencia de metotrexato (MTX) concomitante no pareció estar asociada con una tasa más alta de seropositividad en los pacientes que recibieron placebo en el Período

B. La presencia de anticuerpos no se asoció con reacciones adversas, reacciones a la perfusión, ni cambios en la eficacia ó concentraciones de abatacept en suero. De los 54 pacientes a los que se retiró ORENCEA durante 6 meses en el período doble-ciego, ninguno presentó reacciones a la perfusión al reiniciar el tratamiento con ORENCEA.

Estudio abierto de extensión

Durante el periodo de extensión de los estudios AIJp (20 meses en el estudio AIJp SC y 5 años en el estudio fase IV AIJp), el perfil de seguridad en los pacientes AIJp de entre 6 y 17 años fue comparable al observado en pacientes adultos. Un paciente fue diagnosticado de esclerosis múltiple durante el período de extensión del estudio fase IV AIJp. Las datos de seguridad a largo plazo en niños entre 2 y 5 años son limitados, pero los datos existentes no revelan ningún problema de seguridad nuevo en la población pediátrica más joven.

Notificación de sospechas de reacciones adversas:

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del Sistema Español de Farmacovigilancia de Medicamentos de Uso Humano: www.notificaRAM.es.

4.9 Sobredosis

Se han administrado dosis de hasta 50 mg/kg sin efectos tóxicos aparentes. En caso de sobredosis, se recomienda monitorizar al paciente para observar cualquier signo o síntoma de reacciones adversas y aplicar el tratamiento sintomático adecuado.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: Inmunosupresores, inmunosupresores selectivos, código ATC: L04AA24

Abatacept es una proteína de fusión formada por el dominio extracelular del antígeno 4 (CTLA-4) asociado al linfocito-T citotóxico humano unido a un fragmento modificado Fc de la inmunoglobulina humana G1 (IgG1). Abatacept se obtiene mediante tecnología de ADN recombinante en células de ovario de hámster chino.

Mecanismo de acción

Abatacept modula selectivamente una señal coestimuladora clave que es necesaria para la activación completa de los linfocitos T que expresan CD28. La activación completa de los linfocitos T requiere dos señales proporcionadas por las células presentadoras de antígeno: el reconocimiento de un antígeno específico por un receptor del linfocito T (señal 1) y una segunda señal coestimuladora. Una vía de coestimulación mayor implica la unión de moléculas CD80 y CD86 sobre la superficie del antígeno presentador de células al receptor de CD28 en los linfocitos T (señal 2). Abatacept inhibe selectivamente esta vía de coestimulación mediante su unión específica a CD80 y CD86. Algunos estudios indican que abatacept afecta más a las respuestas de los linfocitos T vírgenes que a las respuestas de los linfocitos T de memoria.

Estudios *in vitro* y en modelos en animales demostraron que abatacept modula las respuestas a anticuerpos dependientes de linfocitos T y la inflamación. *In vitro*, abatacept atenúa la activación de los linfocitos T humanos medida por la disminución de la proliferación y la producción de citocina. Abatacept disminuye la producción de TNF α específico de antígeno, interferón- γ e interleucina-2 por los linfocitos T.

Efectos farmacodinámicos

Se observaron reducciones dependientes de la dosis con abatacept en las concentraciones séricas del receptor de interleucina-2 soluble, un marcador de la activación de los linfocitos T; interleucina-6 sérica, un producto de macrófagos sinoviales activados y sinoviocitos fibroblastoides en la artritis reumatoide; factor reumatoide, un autoanticuerpo producido por las células plasmáticas; y proteína C-reactiva, un reactante de la inflamación de fase aguda. Además, disminuyeron las concentraciones séricas de metaloproteinasa-3 de matriz, que da lugar a la destrucción del cartílago y remodelación tisular. También se observaron reducciones en el TNF α sérico.

Eficacia clínica y seguridad en adultos con artritis reumatoide

La eficacia y la seguridad de abatacept intravenoso fueron evaluadas en ensayos clínicos aleatorizados, doble ciego y controlados con placebo en pacientes adultos con artritis reumatoide activa diagnosticada según los criterios del Colegio Americano de Reumatología (ACR). En los Ensayos I, II, III, V y VI se requería que los pacientes refiriesen al menos dolor en 12 articulaciones y presentasen signos inflamatorios en 10 articulaciones inflamadas en el momento de la aleatorización. El Ensayo IV no requirió ningún número específico de articulaciones inflamadas ni de dolores en las articulaciones.

En los ensayos I, II, y V se evaluaron la eficacia y seguridad de abatacept comparado con el placebo en pacientes con respuesta inadecuada al metotrexato y que continuaron en tratamiento con una dosis estable de metotrexato. Además, el ensayo V investigó la seguridad y eficacia de abatacept o infliximab en relación al placebo. En el ensayo III se evaluaron la eficacia y seguridad de abatacept en pacientes con respuesta inadecuada a un antagonista del TNF, tras la interrupción del tratamiento con el mismo previa a la aleatorización; se permitió el uso de otros FAMEs. El Ensayo IV evaluó principalmente la seguridad en pacientes con artritis reumatoide activa que, a pesar del tratamiento con FAMEs no biológicos y/o biológicos, requerían intervención adicional. Todos los FAMEs utilizados en el momento de la inclusión se mantuvieron. En el ensayo VI, se evaluaron la eficacia y seguridad de abatacept en pacientes con artritis reumatoide precoz erosiva (duración de la enfermedad \leq 2 años), que no habían recibido tratamiento previo con metotrexato y presentaban Factor Reumatoide (FR) y/o anti-Péptido Citrulinado Cíclico 2 (anti-CCP2) positivo que fueron aleatorizados para recibir abatacept más metotrexato o metotrexato más placebo. El Ensayo SC-II investigó la eficacia y seguridad relativas de abatacept y adalimumab, administrados por vía subcutánea ambos en combinación con MTX y sin dosis de carga intravenosa, en pacientes con AR activa de moderada a grave y respuesta inadecuada a un tratamiento previo con MTX. En el Ensayo SC-III, se evaluó abatacept subcutáneo en combinación con metotrexato (MTX), o en monoterapia, y se comparó con MTX en monoterapia en la inducción de la remisión después de 12 meses de tratamiento, y el posible mantenimiento de la remisión sin tratamiento tras la retirada completa del medicamento, en pacientes adultos con artritis reumatoide temprana con alta actividad no tratados previamente con MTX, (media DAS28-CRP-PCR de 5,4; duración media del síntoma menos de 6,7 meses) con factores de mal pronóstico para la enfermedad rápidamente progresiva (ej: anticuerpos antiproteínas citrulinadas [ACPA +], medidas mediante determinación anti-CCP2, y/o FR +, erosiones de las articulaciones en el momento basal).

En el ensayo I los pacientes fueron aleatorizados para recibir 2 ó 10 mg/kg de abatacept o placebo durante 12 meses. En los ensayos II, III, IV y VI los pacientes fueron aleatorizados para recibir una dosis fija de aproximadamente 10 mg/kg de abatacept o placebo durante 12 (ensayos II, IV y VI) ó 6 meses (ensayo III). La dosis de abatacept fue de 500 mg para los pacientes con peso inferior a 60 kg, 750 mg para los pacientes que pesaban de 60 a 100 kg, y 1.000 mg para los pacientes que pesaban más de 100 kg. En el ensayo V los pacientes fueron aleatorizados para recibir esta misma dosis fija de abatacept o 3 mg/kg de infliximab o placebo durante 6 meses. El Ensayo V continuó durante un período adicional de 6 meses con los grupos de abatacept e infliximab solamente.

Los Ensayos I, II, III, IV, V, VI, SC-II, y SC-III evaluaron 339, 638, 389, 1.441, 431, 509, 646, y 351 pacientes adultos, respectivamente.

Respuesta clínica

Respuesta ACR

El porcentaje de pacientes tratados con abatacept que alcanzaron respuestas ACR 20, 50 y 70 en el ensayo II (pacientes con respuesta inadecuada a metotrexato), ensayo III (pacientes con respuesta inadecuada a un antagonista del TNF), y ensayo VI (pacientes que no habían recibido metotrexato) se muestra en la Tabla 3.

Entre los pacientes que recibieron abatacept en los ensayos II y III, se observó una mejoría estadísticamente significativa en la respuesta ACR 20 frente a placebo después de la administración de la primera dosis (día 15), y esta mejoría continuó siendo significativa durante la duración de los ensayos. En el ensayo VI, se observó una mejoría estadísticamente significativa a los 29 días en la respuesta ACR 20 en los pacientes tratados con abatacept más metotrexato frente a los pacientes tratados con metotrexato más placebo, que se mantuvo a lo largo de la duración del ensayo. En el ensayo II, el 43% de los pacientes que no habían alcanzado una respuesta ACR 20 a los 6 meses desarrollaron una respuesta ACR 20 a los 12 meses.

Tabla 3: Respuestas clínicas en ensayos controlados

	Porcentaje de pacientes					
	MTX-naive		Respuesta inadecuada a metotrexato (MTX)		Respuesta inadecuada a antagonista del TNF	
	Ensayo VI		Ensayo II		Ensayo III	
Tasa de respuesta	Abatacept ^a +MTX n = 256	Placebo +MTX n = 253	Abatacept ^a +MTX n = 424	Placebo +MTX n = 214	Abatacept ^a +FAMEs ^b n = 256	Placebo +FAMEs ^b n = 133
ACR 20						
Día 15	24%	18%	23%*	14%	18%**	5%
Mes 3	64%††	53%	62%***	37%	46%***	18%
Mes 6	75%†	62%	68%***	40%	50%***	20%
Mes 12	76%‡	62%	73%***	40%	ND ^d	ND ^d
ACR 50						
Mes 3	40%‡	23%	32%***	8%	18%**	6%
Mes 6	53%‡	38%	40%***	17%	20%***	4%
Mes 12	57%‡	42%	48%***	18%	ND ^d	ND ^d
ACR 70						
Mes 3	19%†	10%	13%***	3%	6%††	1%
Mes 6	32%†	20%	20%***	7%	10%**	2%
Mes 12	43%‡	27%	29%***	6%	ND ^d	ND ^d
Respuesta clínica principal^c	27%‡	12%	14%***	2%	ND ^d	ND ^d
Remisión DAS28-PCR^e						
Mes 6	28%‡	15%	ND	ND	ND	ND
Mes 12	41%‡	23%	ND	ND	ND	ND

* p < 0,05, abatacept frente a placebo.

** p < 0,01, abatacept frente a placebo.

*** p < 0,001, abatacept frente a placebo.

† p < 0,01, abatacept más MTX frente a MTX más placebo

‡ p < 0,001, abatacept más MTX frente a MTX más placebo

†† p < 0,05, abatacept más MTX frente a MTX más placebo

^a Dosis fija de aproximadamente 10 mg/kg (ver sección 4.2).

^b Los FAME simultáneos incluían uno o más de los siguientes: metotrexato, cloroquina/ hidroxicloroquina, sulfasalazina, leflunomida, azatioprina, oro, y anakinra.

^c La respuesta clínica principal se define como la obtención de una respuesta ACR 70 durante un periodo continuo de 6 meses.

^d Despues de 6 meses, se dio a los pacientes la oportunidad de participar en un ensayo con diseño abierto.

^e Remisión DAS28-PCR se define como puntuación DAS28-PCR < 2,6

En la fase de extensión abierta de los ensayos I, II, III y VI, se observaron respuestas ACR 20, 50 y 70 duraderas y sostenidas durante 7 años, 5 años, 5 años y 2 años, respectivamente, de tratamiento con abatacept. En el Ensayo I, se evaluaron las respuestas ACR a los 7 años en 43 pacientes con respuestas ACR 20 en el 72%, respuestas ACR 50 en el 58%, y respuestas ACR 70 en el 44%. En el Ensayo II, se evaluaron respuestas ACR a los 5 años en 270 pacientes con respuestas ACR 20 en el 84%, respuestas ACR 50 en el 61%, y respuestas ACR 70 en el 40%. En el Ensayo III, se evaluaron respuestas ACR a 5 años en 91 pacientes con respuestas ACR 20 en el 74%, respuestas ACR 50 en el 51%, y respuestas ACR 70 en el 23%. En el Ensayo VI, se evaluaron respuestas ACR a los 2 años en 232 pacientes con respuestas ACR 20 en el 85%, respuestas ACR 50 en el 74%, y respuestas ACR 70 en el 54%.

Se observaron mejorías mayores con abatacept que con placebo en otras medidas de actividad de la enfermedad en artritis reumatoide no incluidas en los criterios de respuesta de ACR, tales como la rigidez matinal.

Respuesta DAS28

La actividad de la enfermedad también se evaluó utilizando la Puntuación de la Actividad de la Enfermedad 28. Hubo una mejoría significativa en el DAS en los ensayos II, III, V, y VI comparado con placebo o con un comparador.

En el ensayo VI, que sólo incluía adultos, una proporción de pacientes significativamente más alta (41%) del grupo de abatacept más metotrexato alcanzó en el año 1 una remisión definida por DAS28 (PCR) (puntuación < 2,6) frente al grupo placebo más metotrexato (23%). La respuesta al año 1 del grupo de abatacept se mantuvo durante el año 2.

En el subestudio del ensayo VI, los pacientes que habían alcanzado la remisión a los 2 años (DAS 28 VSG < 2,6) y después de al menos 1 año de tratamiento con abatacept en el ensayo VI se consideraron apropiados para entrar en un subestudio. En el subestudio se aleatorizaron 108 pacientes 1:1 con un diseño doble ciego para recibir abatacept a dosis de aproximadamente 10 mg/kg (ABA 10) ó 5 mg/kg (ABA 5). Después de 1 año de tratamiento, el mantenimiento de la remisión se evaluó mediante la reactivación de la enfermedad. El tiempo y la proporción de pacientes con reactivación de la enfermedad observados entre los dos grupos fue similar.

Ensayo V: abatacept o infliximab versus placebo

Se realizó un ensayo doble ciego, aleatorizado, para evaluar la seguridad y eficacia de abatacept o infliximab versus placebo en pacientes con respuesta inadecuada a metotrexato (ensayo V). La variable primaria del ensayo fue el cambio medio en la actividad de la enfermedad en pacientes tratados con abatacept comparado con los pacientes tratados con placebo a los 6 meses con una posterior evaluación doble ciego de la seguridad y eficacia de abatacept e infliximab a los 12 meses. Se observó una mejoría mayor ($p < 0,001$) en el DAS28 en los grupos de abatacept e infliximab comparado con el grupo placebo a los seis meses en la parte del ensayo controlado con placebo; los resultados entre los grupos de abatacept e infliximab fueron similares. Las respuestas ACR del ensayo V fueron compatibles con la puntuación del DAS28. Se observó una mejoría mayor a los 12 meses con abatacept. A los 6 meses, la frecuencia de Acontecimientos Adversos (AA) por infecciones fue del 48,1% (75), 52,1% (86), y 51,8% (57) y la frecuencia de AA graves por infecciones fue del 1,3% (2), 4,2% (7), y 2,7% (3) para los grupos de abatacept, infliximab y placebo, respectivamente. A los 12 meses, la frecuencia de AA por infecciones fue del 59,6% (93), 68,5% (113), y la frecuencia de AA graves por infecciones fue del 1,9% (3) y 8,5% (14) para los grupos de abatacept e infliximab, respectivamente. El periodo abierto del ensayo proporcionó una evaluación de la capacidad de abatacept para mantener la eficacia en pacientes originariamente aleatorizados a abatacept y la respuesta de eficacia de aquellos pacientes que cambiaron a abatacept después de ser tratados con infliximab. La reducción, desde la basal en la puntuación media DAS28 en el día 365 (-3,06), se mantuvo hasta el día 729 (-3,34) en aquellos pacientes que continuaron con abatacept. En los pacientes que recibieron inicialmente infliximab y después fueron cambiados a abatacept, la reducción desde la basal en la puntuación media DAS28 fue de 3,29 en el día 729 y 2,48 en el día 365.

Ensayo SC-II: abatacept versus adalimumab

Se realizó un ensayo de no inferioridad, aleatorizado, simple ciego (investigador), para evaluar la seguridad y eficacia de abatacept subcutáneo (SC) semanal sin dosis de carga intravenosa (IV), frente a adalimumab subcutáneo cada dos semanas, ambos en combinación con MTX, en pacientes con respuesta inadecuada a metotrexato (ensayo SC-II). La variable principal de evaluación demostró la no inferioridad (margen predefinido del 12%) de respuesta ACR 20 después de 12 meses de tratamiento, 64,8% (206/318) para el grupo de abatacept subcutáneo y 63,4% (208/328) para el grupo de adalimumab subcutáneo; la diferencia de tratamientos fue de un 1,8% [intervalo de confianza del 95 % (CI): -5,6, 9,2], con respuestas comparables a lo largo del período de 24 meses. Los valores correspondientes a ACR 20 a los 24 meses fueron del 59,7 % (190/318) para el grupo de abatacept SC y del 60,1% (197/328) para el grupo de adalimumab SC. Los valores correspondientes a ACR 50 y ACR 70 a los 12 y 24 meses fueron consistentes y similares para abatacept y adalimumab. Los

cambios medios ajustados (error estándar; SE) desde los valores basales del DAS28-PCR fueron -2,35 (SE 0,08) [IC 95%: -2,51, -2,19] y -2,33 (SE 0,08) [IC 95%: -2,50, -2,17] en el grupo de abatacept SC y de adalimumab SC, respectivamente, a los 24 meses, con cambios similares en el tiempo. A los 24 meses, el 50,6 % (127/251) [IC 95%: 44,4, 56,8] de pacientes en el grupo abatacept y el 53,3 % (130/244) [IC 95%: 47,0, 59,5] de pacientes en el grupo adalimumab alcanzó DAS 28 <2,6. La mejoría respecto al momento basal medida por HAQ-DI a los 24 meses y a lo largo del tiempo fue también similar entre abatacept SC y adalimumab SC.

Se realizaron evaluaciones de la seguridad y el daño estructural al año y a los dos años. El perfil de seguridad general en relación a las reacciones adversas fue similar entre los dos grupos durante el período de 24 meses. Después de 24 meses, se notificaron reacciones adversas en el 41,5% (132/318) de los pacientes tratados con abatacept y en el 50% (164/328) de los pacientes tratados con adalimumab, y se notificaron reacciones adversas graves en el 3,5% (11/318) y en el 6,1% (20/328) en el grupo respectivo. A los 24 meses, el 20,8% (66/318) de los pacientes tratados con abatacept y el 25,3% (83/328) de los pacientes tratados con adalimumab había interrumpido el tratamiento. En el Ensayo SC-II, se notificaron infecciones graves en el 3,8% (12/318) de los pacientes tratados con abatacept SC semanal, ninguna de las cuales dio lugar a interrupción del tratamiento y en un 5,8% (19/328) de los pacientes tratados con adalimumab SC cada dos semanas, resultando en 9 interrupciones del tratamiento durante el periodo de 24 meses.

La frecuencia de reacciones en el lugar de inyección fue de un 3,8% (12/318) y de un 9,1% (30/328) a los 12 meses ($p=0,006$) y de un 4,1% (13/318) y un 10,4% (34/328) a los 24 meses para abatacept SC y adalimumab SC, respectivamente. Durante el periodo de estudio de 2 años, un 3,8% (12/318) y un 1,5% (5/328) de los pacientes tratados con abatacept SC y adalimumab SC respectivamente se notificaron alteraciones autoinmunes de leves a moderadas en gravedad (ej: psoriasis, fenómeno de Raynaud, eritema nodoso).

Ensayo SC-III: Inducción de la remisión en pacientes con AR no tratados previamente con metotrexato

Un estudio aleatorizado y doble ciego evaluó abatacept SC en combinación con metotrexato (abatacept + MTX), abatacept SC en monoterapia, o metotrexato en monoterapia (grupo MTX) en la inducción de la remisión después de 12 meses de tratamiento, y el mantenimiento de la remisión sin tratamiento tras la retirada completa del medicamento en pacientes adultos no tratados previamente con MTX con artritis reumatoide temprana con alta actividad con factores de mal pronóstico. La retirada completa del medicamento resultó en una pérdida de remisión (vuelta a la actividad de la enfermedad) en los tres grupos de tratamiento (abatacept con metotrexato, abatacept o metotrexato solo) en la mayoría de los pacientes (Tabla 4).

Tabla 4: Tasas de remisión al final del tratamiento y fases de retirada del medicamento en el ensayo SC-III

Número de pacientes	Abatacept SC+ MTX n = 119	MTX n = 116	Abatacept SC n = 116
Proporción de pacientes aleatorizados con inducción de la remisión después de 12 meses de tratamiento			
Remisión-DAS28 ^a	60,9%	45,2%	42,5%
Odds Ratio (IC 95%) vs. MTX	2,01 (1,18; 3,43)	N/A	0,92 (0,55; 1,57)
Valor de P	0,010	N/A	N/A
Remisión Clínica SDAI ^b	42,0%	25,0%	29,3%
Estimación de la diferencia (IC 95%) vs. MTX	17,02 (4,30; 29,73)	N/A	4,31 (-7,98; 16,61)
Remisión Clínica Booleana	37,0%	22,4%	26,7%
Estimación de la diferencia (IC 95%) vs. MTX	14,56 (2,19; 26,94)	N/A	4,31 (-7,62; 16,24)
Proporción de pacientes aleatorizados en remisión a los 12 meses y a los 18 meses (6 meses de retirada completa del medicamento)			
Remisión-DAS28 ^a	14,8%	7,8%	12,4%
Odds Ratio (IC 95%) vs. MTX	2,51 (1,02; 6,18)	N/A	2,04 (0,81; 5,14)
Valor de P	0,045	N/A	N/A

^a Remisión definida por DAS28 (DAS28-PCR <2,6)

^b Criterio SDAI (SDAI ≤ 3,3)

En el Ensayo SC-III los perfiles de seguridad de los tres grupos de tratamiento (abatacept + MTX, abatacept en monoterapia, grupo MTX) fueron en general similares. Durante el período de tratamiento de 12 meses, se notificaron reacciones adversas en el 44,5% (53/119), en el 41,4% (48/116), y en el 44,0% (51/116) y se notificaron reacciones adversas graves en el 2,5% (3/119), en el 2,6% (3/116) y en el 0,9% (1/116) de los pacientes tratados en los tres grupos de tratamiento, respectivamente. Se notificaron infecciones graves en el 0,8% (1/119), en el 3,4% (4/116) y en el 0% (0/116) de los pacientes.

Respuesta radiográfica

El daño articular estructural se evaluó radiográficamente durante un periodo de dos años en los ensayos II, y VI. Los resultados se midieron usando la puntuación total de Sharp modificada por Genant (TSS) y sus componentes, la puntuación de las erosiones y la puntuación del estrechamiento del espacio articular (JSN).

En el ensayo II, la mediana basal del TSS fue de 31,7 en pacientes tratados con abatacept y 33,4 en pacientes tratados con placebo. Abatacept/metotrexato redujo la tasa de progresión del daño estructural comparado con placebo/metotrexato después de 12 meses de tratamiento como se muestra en la Tabla 5. La tasa de progresión del daño estructural en el 2º año fue significativamente más baja que la del primer año para los pacientes aleatorizados a abatacept ($p < 0,0001$). Los sujetos que entraron en la extensión a largo plazo después de 1 año de tratamiento doble ciego recibieron todos tratamiento con abatacept y se estudió la progresión radiográfica hasta el año 5. Los datos se analizaron con un análisis de casos observados utilizando la media de cambio de la puntuación total desde la visita anual anterior. El cambio medio fue, 0,41 y 0,74 desde el año 1 al año 2 ($n=290, 130$), 0,37 y 0,68 desde el año 2 al año 3 ($n=293, 130$), 0,34 y 0,43 desde el año 3 al año 4 ($n=290, 128$) y el cambio fue de 0,26 y 0,29 ($n=233, 114$) desde el año 4 al año 5 para los pacientes originariamente aleatorizados a abatacept más MTX y placebo más MTX respectivamente.

Tabla 5: Cambios radiográficos medios durante 12 meses en el ensayo II

Parámetro	Abatacept/MTX n = 391	Placebo/MTX n = 195	Valor P ^a
Puntuación total de Sharp	1,21	2,32	0,0120
Puntuación de erosión	0,63	1,14	0,029
Puntuación JSON	0,58	1,18	0,009

^a Basado en análisis no paramétricos

En el ensayo VI, el cambio medio del TSS a los 12 meses fue significativamente más bajo en los pacientes tratados con abatacept más metotrexato comparado con los pacientes tratados con metotrexato más placebo. A los 12 meses el 61% (148/242) de los pacientes tratados con abatacept más metotrexato y el 53% (128/242) de los pacientes tratados con metotrexato más placebo no presentaron progresión (TSS ≤ 0). La progresión del daño estructural fue menor en pacientes que recibieron tratamiento con abatacept más metotrexato de forma ininterrumpida (durante 24 meses) comparado con los pacientes que recibieron inicialmente metotrexato más placebo (durante 12 meses) y cambiaron a abatacept más metotrexato durante los siguientes 12 meses. Entre los pacientes que participaron en el periodo abierto de 12 meses, el 59% (125/213) de los pacientes que recibieron tratamiento continuo con abatacept más metotrexato y el 48% (92/192) de los pacientes que inicialmente recibieron metotrexato y fueron cambiados a tratamiento combinado con abatacept no presentaron progresión.

En el ensayo SC-III, se evaluó el daño articular estructural por RM. El grupo de abatacept + MTX tuvo menos progresión en el daño estructural en comparación con el grupo MTX como se reflejó por la diferencia media de tratamiento del grupo abatacept + MTX frente al grupo MTX (Tabla 6).

Tabla 6: Evaluación estructural e inflamatoria RM en el ensayo SC-III

Diferencia media de tratamiento entre abatacept SC+MTX vs. MTX a los 12 meses (IC 95%)*

Puntuación RM Erosión	-1,22 (-2,20; -0,25)
Puntuación RM Osteitis/Edema Óseo	-1,43 (-2,68; -0,18)
Puntuación RM Sinovitis	-1,60 (-2,42; -0,78)

* n = 119 para abatacept SC + MTX; n = 116 para MTX

Respuesta de la función física

La mejoría de la función física se midió por el Índice de Discapacidad del Cuestionario de Evaluación de la Salud (HAQ-ID) en los ensayos II, III, IV, V, y VI y por el HAQ-ID modificado en el ensayo I. Los resultados de los ensayos II, III y VI se presentan en la Tabla 7.

Tabla 7: Mejoría de la función física en ensayos controlados

	Metotrexato-naive		Respuesta inadecuada a metotrexato		Respuesta inadecuada a antagonista TNF	
	Ensayo VI		Ensayo II		Ensayo III	
Indice de discapacidad HAQ ^c	Abatacept ^a +MTX	Placebo+MTX	Abatacept ^a +MTX	Placebo+MTX	Abatacept ^a +FAMES ^b	Placebo+FAMES ^b
Inicio (media)	1,7 (n=254)	1,7 (n=251)	1,69 (n=422)	1,69 (n=212)	1,83 (n=249)	1,82 (n=130)
Mejoría media desde el inicio						
Mes 6	0,85 (n=250)	0,68 (n=249)	0,59*** (n=420)	0,40 (n=211)	0,45*** (n=249)	0,11 (n=130)
Mes 12	0,96 (n=254)	0,76 (n=251)	0,66*** (n=422)	0,37 (n=212)	ND ^e	ND ^e
Proporción de pacientes con una mejoría clínicamente significativa ^d						
Mes 6	72% [†]	63%	61%***	45%	47%***	23%
Mes 12	72% [†]	62%	64%***	39%	ND ^e	ND ^e

*** p < 0,001, abatacept frente a placebo.

[†] p < 0,05, abatacept más MTX frente MTX más placebo

^a Dosis fija de aproximadamente 10 mg/kg (ver sección 4.2).

^b Los FAME simultáneos incluían uno o más de los siguientes: metotrexato, cloroquina/ hidroxicloroquina, sulfasalazina, leflunomida, azatioprina, oro, y anakinra.

^c Cuestionario de evaluación de la salud; 0 = el mejor, 3 = el peor; 20 preguntas; 8 categorías: vestirse y arreglarse, levantarse, comer, caminar, higiene, alcance, agarre y actividad.

^d Reducción en el HAQ-DI de ≥ 0,3 unidades desde el inicio.

^e Después de 6 meses, se ofreció a los pacientes la oportunidad de entrar en un ensayo de diseño abierto.

En el ensayo II, entre los pacientes que presentaban una mejoría clínicamente significativa a los 12 meses, un 88% mantuvo la respuesta a los 18 meses y un 85% mantuvo la respuesta a los 24 meses. Durante los períodos abiertos de los ensayos I, II, III, y VI la mejoría de la función física se ha mantenido durante 7 años, 5 años, 5 años y 2 años, respectivamente.

En el ensayo SC-III, la proporción de pacientes con una respuesta HAQ medida como una mejoría clínicamente significativa de la función física (reducción desde el momento basal en la puntuación HAQ-DI > 0,3) fue mayor en el grupo abatacept + MTX que en el grupo MTX en el mes 12 (65,5% frente al 44,0%, respectivamente; la diferencia de tratamiento frente al grupo MTX fue del 21,6% [IC 95 %: 8,3, 34,9]).

Calidad de vida y resultados relacionados con la salud

La calidad de vida relacionada con la salud se evaluó mediante el cuestionario SF-36 a los 6 meses en los ensayos I, II y III y a los 12 meses en los Ensayos I y II. En estos ensayos, se observaron mejorías clínica y estadísticamente significativas en el grupo tratado con abatacept en comparación con el grupo placebo en las 8 dimensiones del SF-36 (4 dimensiones físicas: función física, rol físico, dolor corporal, salud general; y 4 dimensiones mentales: vitalidad, función social, rol emocional, salud mental), así como el Resumen del Componente Físico (RCF) y el Resumen del Componente Mental (RCM). En el ensayo VI, se observó una mejoría a los 12 meses en el grupo de abatacept más metotrexato comparado con el grupo de metotrexato más placebo tanto en el RCF como en el RCM, y se mantuvo durante 2 años.

Ensayo VII: Seguridad de abatacept en pacientes con o sin periodo de lavado previo al tratamiento con agente antagonista del TNF

Se realizó un estudio abierto de abatacept con terapia de base con FAMEs no biológicos en pacientes con AR activa que presentaron una respuesta inadecuada al tratamiento previo (periodo de lavado durante al menos 2 meses; n=449) o en curso (sin periodo de lavado; n=597) a antagonistas del TNF (ensayo VII). El resultado principal, la incidencia de AAs, AAGs, e interrupciones debidas a AAs durante 6 meses de tratamiento, fue similar entre los pacientes que participaron en el estudio tratados previamente con antagonistas del TNF y los pacientes en tratamiento actual, como lo fue la frecuencia de infecciones graves.

Eficacia clínica y seguridad en adultos con artritis psoriásica

Se evaluaron la eficacia y seguridad de abatacept en dos estudios aleatorizados, doble ciego, controlados con placebo (estudios PsA-I y PsA-II) en pacientes adultos, de 18 años y más. Los pacientes presentaban APs activa (≥ 3 articulaciones inflamadas y ≥ 3 articulaciones dolorosas) a pesar del tratamiento previo con FAME, y tenían una lesión cutánea psoriásica de al menos 2 cm de diámetro.

En el estudio PsA-I, 170 pacientes recibieron placebo o abatacept por vía intravenosa en los días 1, 15, 29, y a partir de entonces cada 28 días como doble ciego durante 24 semanas, seguido de tratamiento abierto con abatacept intravenoso 10 mg/kg cada 28 días. Los pacientes fueron aleatorizados para recibir placebo o abatacept 3 mg/kg, 10 mg/kg, o dos dosis de 30 mg/kg seguidas de 10 mg/kg, sin abandono durante 24 semanas, seguido de tratamiento abierto con abatacept intravenoso 10 mg/kg mensual. Durante el estudio, a los pacientes se les permitía recibir como medicación concomitante dosis estables de metotrexato, corticosteroides a bajas dosis (equivalente a ≤ 10 mg de prednisona) y/o AINEs .

En el estudio PsA-II, 424 pacientes fueron aleatorizados 1:1 para recibir dosis semanales de placebo o abatacept 125 mg subcutáneo (SC) como doble ciego y sin dosis de carga durante 24 semanas, seguido de abatacept 125 mg subcutáneo semanal en abierto. A los pacientes se les permitía recibir dosis estables de metotrexato, sulfasalazina, leflunomida, hidroxicloroquina, corticosteroides a bajas dosis (equivalente a ≤ 10 mg de prednisona) y/o AINEs concomitantes durante el estudio. Los pacientes que no habían alcanzado al menos un 20% de mejoría desde la basal en sus recuentos de articulaciones inflamadas y dolorosas en la semana 16 pasaban a tratamiento abierto con abatacept subcutáneo 125 mg semanal.

La variable principal tanto para el PsA-I como para el PsA-II era la proporción de pacientes que alcanzaron respuesta ACR 20 en la semana 24 (día 169).

Respuesta clínica

Signos y síntomas

El porcentaje de pacientes que alcanzaron respuestas ACR 20, 50, ó 70 a la dosis recomendada de abatacept en los Estudios PsA-I (10 mg/kg intravenoso) y PsA-II (125 mg subcutáneo) se presentan a continuación en la Tabla 8.

Tabla 8: Proporción de pacientes con Respuestas ACR en la semana 24 en los Estudios PsA-I y PsA-II

	PsA-I ^a			PsA-II ^{b,c}		
	Abatacept 10 mg/kg IV N=40	Placebo N=42	Estimación de la diferencia (IC 95%)	Abatacept 125 mg SC N=213	Placebo N=211	Estimación de la diferencia (IC 95%)
ACR 20	47,5%*	19,0%	28,7 (9,4; 48,0)	39,4%*	22,3%	17,2 (8,7; 25,6)
ACR 50	25,0%	2,4%	22,7 (8,6; 36,9)	19,2%	12,3%	6,9 (0,1; 13,7)
ACR 70	12,5%	0%	12,5 (2,3; 22,7)	10,3%	6,6%	3,7 (-1,5; 8,9)

* p < 0,05 vs placebo, valores de p no evaluados para ACR 50 y ACR 70.

^a El 37% de los pacientes fueron previamente tratados con un inhibidor del TNF.

^b El 61% de los pacientes fueron previamente tratados con un inhibidor del TNF.

^c Los pacientes que tenían menos de un 20% de mejoría en los recuentos de articulaciones dolorosas o inflamadas en la semana 16 cumplieron los criterios para el abandono y fueron considerados no-respondedores.

Una proporción significativamente más alta de pacientes alcanzaron una respuesta ACR 20 después del tratamiento con abatacept intravenoso 10 mg/kg en PsA-I ó 125 mg subcutáneo en PsA-II comparado con placebo en la semana 24 en las poblaciones de estudio global. Se observaron respuestas ACR 20 más altas con abatacept vs placebo en ambos estudios independientemente del tratamiento previo con anti-TNF. En el estudio más pequeño PsA-I, las respuestas ACR 20 con abatacept 10 mg/kg intravenoso vs placebo en pacientes naïve a anti-TNF fueron 55,6% vs 20,0%, respectivamente, y en los pacientes que habían sido tratados previamente con anti-TNF fueron 30,8% vs 16,7%, respectivamente. En el estudio PsA-II, las respuestas ACR 20 con abatacept subcutáneo 125 mg vs placebo en pacientes naïve a anti-TNF fueron 44,0% vs 22,2%, respectivamente (21,9 [8,3, 35,6], estimación de la diferencia [IC 95%]), y en los pacientes que habían sido tratados previamente con anti-TNF fueron 36,4% vs 22,3%, respectivamente (14,0 [3,3, 24,8], estimación de la diferencia [IC 95%]).

En el estudio PsA-II se observaron respuestas ACR 20 más altas con abatacept subcutáneo 125 mg vs placebo independientemente del tratamiento concomitante con FAME no biológico. Las respuestas ACR 20 con abatacept subcutáneo 125 mg vs placebo en pacientes que no habían utilizado FAMES no biológicos fueron 27,3% vs 12,1%, respectivamente, (15,15 [1,83, 28,47], estimación de la diferencia [IC 95%]), y en los pacientes que habían utilizado FAMES no biológicos fueron 44,9% vs 26,9%, respectivamente, (18,00 [7,20, 28,81], estimación de la diferencia [IC 95%]). En los estudios PsA-I y PsA-II, las respuestas clínicas se mantuvieron o continuaron mejorando hasta un año.

Respuesta estructural

En el estudio PsA-II, la proporción de no progresores radiográficos (cambio ≤ 0 desde la basal) en el índice radiológico total de Sharp-van der Heijde modificado para la APs en la semana 24 fue mayor con abatacept subcutáneo 125 mg (42,7%) que con placebo (32,7%) (10,0 [1,0, 19,1] estimación de la diferencia [IC 95%]).

Respuesta de la función física

En el estudio PsA-I, la proporción de pacientes con una reducción de ≥ 0,30 desde la basal en la puntuación HAQ-DI fue de 45,0% con abatacept intravenoso vs 19,0% con placebo (26,1 [6,8, 45,5], estimación de la diferencia [IC 95%]) en la semana 24. En el estudio PsA-II, la proporción de pacientes con al menos una reducción de ≥ 0,35 desde la basal en la puntuación HAQ-DI fue 31,0% con abatacept vs 23,7% con placebo (7,2 [-1,1, 15,6], estimación de la diferencia [IC 95%]). La mejoría en la puntuación HAQ-DI fue mantenida o mejoró hasta 1 año con tratamiento continuado con abatacept en ambos estudios PsA-I y PsA-II.

En el tratamiento con abatacept durante las 24 semanas del periodo de doble ciego no se observaron cambios significativos en la puntuación PASI. Los pacientes que entraron en los dos estudios de APs tenían psoriasis de leve a moderada con una puntuación media PASI de 8,6 en PsA-I y 4,5 en PsA-II. En el estudio PsA-I, la proporción de pacientes que alcanzó una respuesta PASI 50 fue de un 28,6% con abatacept vs un 14,3% con placebo (14,3 [-15,3, 43,9], estimación de la diferencia [IC 95%]), y la proporción de pacientes que alcanzó una respuesta PASI 75 fue de un 14,3% con abatacept vs 4,8% con placebo (9,5 [-13,0, 32,0], estimación de la diferencia [IC 95%]). En el estudio PsA-II, la proporción de pacientes que alcanzó una respuesta PASI 50 fue de un 26,7% con abatacept vs un 19,6% con placebo (7,3 [-2,2, 16,7], estimación de la diferencia [IC 95%]), y la proporción de pacientes que alcanzó una respuesta PASI 75 fue de un 16,4% con abatacept vs 10,1% con placebo (6,4 [-1,3, 14,1], estimación de la diferencia [IC 95%]).

Población pediátrica con artritis idiopática juvenil poliarticular

Se incluyeron niños y adolescentes con AIJp activa de moderada a severa, de edades entre 6 a 17 años con una respuesta inadecuada o intolerancia a al menos un FAME, que pudiera haber incluido agentes biológicos. Se evaluó la seguridad y la eficacia de abatacept intravenoso en un estudio de tres fases. El Período A fue una fase abierta inicial de 4 meses – diseñada para inducir respuesta ACR Pedi 30. Los pacientes que alcanzaron al menos una respuesta ACR Pedi 30 al final del Período A fueron aleatorizados a una fase doble ciego de retirada (Período B), y recibieron tanto abatacept como placebo durante 6 meses o hasta el brote de AIJp tal y como se definió en el estudio. A no ser que hubieran abandonado por motivos de seguridad, a todos los pacientes que finalizaron, o tuvieron un brote durante el Período B o no respondieron en el Período A se les ofreció participar en el Período C, la fase de extensión abierta, que evaluaba la seguridad y eficacia a largo plazo.

En el Período A, todos pacientes recibieron 10 mg/kg de abatacept durante los días 1, 15, 29, 57 y 85 fueron evaluados el día 113. Durante el período A, el 74% tomaba metotrexato (la dosis media al comienzo del estudio, 13,2 mg/m²/semana) así, el 26% de los pacientes recibió abatacept en monoterapia durante el Período A. De los 190 pacientes que participaron en el estudio, 57 (el 30%) habían sido tratados previamente con antagonistas del TNF.

Los pacientes que tuvieron una respuesta ACR Pedi 30 al final de Período A fueron aleatorizados al Período B, la fase doble ciego, de retirada, para recibir tanto abatacept como placebo durante 6 meses o hasta que el brote de la enfermedad AIJ.

El término brote se definió como:

- ≥ 30% de empeoramiento en al menos 3 de las 6 variables principales comunes de la AIJp
- ≥ 30% mejoría en no más de 1 de las 6 variables principales comunes de la AIJp
- Deben presentarse ≥ 2 cm (posible hasta 10 cm) de empeoramiento si la Valoración Global del Médico o de los padres se utiliza para definir el brote.
- Debe presentarse un empeoramiento en ≥ 2 articulaciones si para definir el brote se utiliza el número de articulaciones activas o articulaciones con movimiento limitado.

Los pacientes que participaron en el ensayo tenían una media de 12,4 años de edad con una duración media de la enfermedad de 4,4 años. Presentaban enfermedad activa, con media del recuento basal de articulaciones activas de 16 y media de articulaciones limitadas de 16; y niveles elevados de proteína C-reactiva (PCR) (media, 3,2 mg/dl) y VSG (media, 32 mm/h). Los subtipos de AIJp en el inicio de la enfermedad fueron: Oligoarticular (16%), poliarticular (64%; el 20% del total fueron factor reumatoideo positivo), y sistémica (20%).

De los 190 pacientes incluidos en el estudio, 170 completaron el Período A, 65% (123/190) alcanzaron una respuesta ACR Pedi 30, y 122 fueron aleatorizados al Período B. Las respuestas fueron similares en todos los subtipos de AIJp estudiados y para los pacientes con o sin uso de metotrexato. De los 133 (70%) pacientes no tratados previamente con antagonistas del TNF, 101 (76%) alcanzaron al menos una respuesta ACR Pedi 30; de los 57 pacientes que habían recibido previamente tratamiento con antagonistas del TNF, 22 (39%) alcanzaron al menos una respuesta ACR Pedi 30.

Durante el Período B, el tiempo hasta la aparición del brote para los pacientes aleatorizados a placebo fue significativamente más corto que para los aleatorizados a abatacept (variable principal, $p=0,0002$; log-rank test). Durante el Período B, de forma significativa más pacientes del grupo placebo presentaron brotes (33/62; 53%) respecto a los pacientes que recibieron abatacept (12/60; 20%; chi-cuadrado $p<0,001$). El riesgo de aparición de un brote en pacientes que continuaron con abatacept fue menor de un tercio que para los pacientes tratados con placebo (coeficiente de riesgo estimado= 0,31; 95% CI 0,16, 0,59).

La mayoría de los pacientes aleatorizados en el Período B (58/60 receptores de abatacept en el Período B; 59/62 receptores de placebo en el Período B), así como 36 de los 47 no respondedores en el Período A ($n=153$ pacientes totales), Entraron en el Período C.

Las tasas de respuesta al final de Período A, al final del Período B y después de 5 años en el Período C, se resumen en la Tabla 9:

Tabla 9: Proporción (%) de pacientes con AIJ poliarticular con respuestas ACR o enfermedad inactiva

	Fin del Período A (día 113)	Fin del Período B ^a (día 169)		Período C ^b (día 1765)		
	Abatacept	Abatacept	Placebo	Grupo Abatacept en el Período B	Grupo Placebo en el Período B	No respondedor en el Período A
	n= 190	n= 58	n= 59	n= 33	n= 30	n= 13
ACR30	65	85	68	97	87	69
ACR50	50	79	53	94	80	69
ACR70	28	55	31	79	63	54
ACR90	13	41	15	67	40	39
Enfermedad inactiva	No evaluado	31	10	52	33	31

^a día 169 Last Observation Carried Forward (LOCF) para pacientes tratados en el Período C

^b Observado

Los participantes del Período C en el día 1765 incluían 33 de los 58 receptores de abatacept en el Período B, 30 de los 59 receptores de placebo del Período B, y 13 de los 36 no respondedores del Período A. La duración media del tratamiento con abatacept en el Período C fue de 1815 días (rango 57-2.415 días; casi 61 meses). Ciento dos (67%) pacientes en el Período C habían recibido al menos 1.080 días (~ 36 meses) de tratamiento con abatacept en el Período C. En el Período A, todos los pacientes recibieron al menos 4 meses de tratamiento previo con abatacept en la fase abierta.

La formulación subcutánea de abatacept se ha estudiado en pacientes con AIJp activa de moderada a grave, de edades entre 2 a 17 años con una respuesta inadecuada o intolerancia a al menos un FAME, que pudiera haber incluido agentes biológicos. La seguridad y eficacia de abatacept en el estudio subcutáneo en marcha fueron consistentes con los resultados con abatacept en el estudio IV (ver sección 5.1 de la Ficha Técnica de ORENCIA solución inyectable en jeringa precargada en lo relativo a la descripción y resultados completos del estudio).

5.2 Propiedades farmacocinéticas

Artritis reumatoide en adultos

Después de múltiples perfusiones intravenosas (días 1, 15, 30 y posteriormente cada 4 semanas), la farmacocinética de abatacept en pacientes con artritis reumatoide mostró incrementos proporcionales de C_{max} y AUC sobre el intervalo de dosis de 2 mg/kg a 10 mg/kg. A la dosis de 10 mg/kg, el promedio de vida media terminal fue de 13,1 días, oscilando desde 8 hasta 25 días. El volumen de distribución medio (Vss) fue de 0,07 l/kg y osciló desde 0,02 hasta 0,13 l/kg. El aclaramiento

sistémico fue de aproximadamente 0,22 ml/h/kg. Las concentraciones valle medias en estado estacionario fueron de aproximadamente 25 microgramos (mcg)/ml, y los valores de la C_{max} media fueron de aproximadamente 290 microgramos (mcg)/ml. No se produjo acumulación sistémica de abatacept al continuar con el tratamiento repetido con 10 mg/kg a intervalos mensuales en pacientes con artritis reumatoide.

Los análisis poblacionales farmacocinéticos revelaron una tendencia hacia un mayor aclaramiento de abatacept a medida que se incrementa el peso corporal. La edad y el sexo (después de la corrección por peso corporal), no influyeron sobre el aclaramiento. Se observó que el metotrexato, los AINEs, los corticosteroides y los antagonistas del TNF no influían sobre el aclaramiento de abatacept. No se han realizado ensayos para examinar los efectos del deterioro renal o hepático sobre la farmacocinética de abatacept.

Artritis psoriásica en adultos

En PsA-I, los pacientes fueron aleatorizados para recibir placebo o abatacept intravenoso 3 mg/kg (3/3 mg/kg), 10 mg/kg (10/10 mg/kg), o dos dosis de 30 mg/kg seguidas de 10 mg/kg (30/10 mg/kg), en el día 1, 15, 29, y a partir de entonces cada 28 días. En este estudio, las concentraciones de abatacept en el estado de equilibrio estaban relacionadas con la dosis. La media geométrica (CV%) de la C_{min} en el día 169 fue 7,8 microgramos (mcg)/ml (56,3%) para el régimen 3/3 mg/kg, 24,3 microgramos (mcg)/ml (40,8%) para el régimen 10/10 mg/kg, y 26,6 microgramos (mcg)/ml (39,0%) para el régimen 30/10 mg/kg.

En el estudio PsA-II después de la administración semanal de abatacept subcutáneo 125 mg, el estado de equilibrio de abatacept se alcanzó en el Día 57 con la media geométrica (CV%) de la C_{min} en un rango desde 22,3 (54,2%) a 25,6 (47,7%) microgramos (mcg)/ml en los días 57 a 169, respectivamente.

De acuerdo con los resultados observados previamente en pacientes con AR, los análisis farmacocinéticos de la población de abatacept en pacientes con APs revelaron que había una tendencia hacia un mayor aclaramiento (l/h) de abatacept con el incremento de peso corporal.

Población pediátrica

El análisis farmacocinético de las concentraciones séricas de abatacept en la población de pacientes con AIJp de 6 a 17 años después de la administración de 10 mg/kg de abatacept intravenoso, revelaron que el aclaramiento estimado de abatacept, una vez normalizado según el peso corporal basal, era más alto en pacientes con AIJp (0,4 ml/h/kg para un niño de 40 kg de peso) respecto a pacientes adultos con artritis reumatoide. La estimación típica para el volumen de distribución y la vida media de eliminación fue de 0,12 l/kg y 11,4 días, respectivamente, para un niño de 40 kg de peso. Como consecuencia del peso corporal más elevado y aclaramiento y volumen de distribución normalizados en pacientes con AIJp, las exposiciones sistémicas de abatacept pronosticadas y observadas fueron inferiores a las observadas en adultos, de manera que la media observada (rango) y las concentraciones máximas y mínimas fueron 204 (66 a 595) microgramos (mcg)/ml y 10,6 (0,15 a 44,2) microgramos (mcg)/ml, respectivamente, en pacientes que pesan menos de 40 kg, y 229 (58 a 700) microgramos (mcg)/ml y 13,1 (0,34 a 44,6) microgramos (mcg)/ml, respectivamente, en pacientes que pesan 40 kg o más.

5.3 Datos preclínicos sobre seguridad

No se observó mutagenicidad ni clastogenicidad con abatacept en una batería de estudios *in vitro*. En un estudio de carcinogenicidad en ratones, se produjeron aumentos en la incidencia de linfomas malignos o tumores de las glándulas mamarias (en las hembras). El aumento de la incidencia de linfomas y tumores mamarios observado en ratones tratados con abatacept puede haber estado asociado con una disminución del control del virus de la leucemia murino y del virus del tumor mamario en el ratón, respectivamente, en presencia de inmunomodulación prolongada. En un estudio de toxicidad a un año en monos cynomolgus, abatacept no se asoció a ninguna toxicidad importante. Los efectos farmacológicos reversibles consistieron en mínimos descensos transitorios en la IgG sérica y depleción linfoide de mínima a severa de los centros germinales en el bazo y/o los ganglios

linfáticos. Dentro del marco temporal de este estudio, no se observaron indicios de linfomas ni cambios morfológicos preneoplásicos a pesar de la presencia del virus linfocryptovirus, que se sabe provoca estas lesiones en monos inmunodeprimidos. Se desconoce la relevancia que estos hallazgos puedan tener en el uso clínico de abatacept.

En ratas, abatacept no tuvo efectos no deseados sobre la fertilidad de machos o hembras. Se realizaron estudios de desarrollo embriofetal con abatacept en ratones, ratas y conejos a dosis de hasta 20 a 30 veces la dosis de 10 mg/kg en humanos y no se observaron efectos no deseados en las crías. En ratas y conejos, la exposición a abatacept fue hasta 29 veces la dosis de 10 mg/kg en humanos basada en el AUC. Se ha demostrado que abatacept atraviesa la placenta en ratas y conejos. En un estudio de desarrollo prenatal y posnatal con abatacept en ratas, no se observaron efectos no deseados en las crías de madres que recibieron abatacept a dosis de hasta 45 mg/kg, lo que representa 3 veces la dosis de 10 mg/kg en humanos basada en el AUC. A una dosis de 200 mg/kg, que representa una dosis de 11 veces la dosis de 10 mg/kg en humanos basada en el AUC, se observaron cambios limitados en la función inmunitaria (un aumento de 9 veces en la respuesta media de anticuerpos dependientes de linfocitos T en crías hembras e inflamación del tiroides, en 1 cría hembra de entre 10 crías machos y 10 crías hembras evaluadas a esta dosis).

Estudios no clínicos relevantes para el uso en la población pediátrica

Los estudios en ratas expuestas a abatacept mostraron anomalías en el sistema inmunológico incluyendo una incidencia baja de infecciones mortales (ratas jóvenes). Además, se observó con frecuencia una inflamación del tiroides y del páncreas tanto en ratas jóvenes como en adultas expuestas a abatacept. Las ratas jóvenes parecieron ser más sensibles a la inflamación linfocítica del tiroides. Los estudios en ratones y monos adultos no demostraron conclusiones similares. Es probable que el incremento de sensibilidad a las infecciones oportunistas observadas en ratas jóvenes esté asociada con la exposición a abatacept antes del desarrollo de respuestas memoria. Se desconoce la importancia de estos resultados en humanos.

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1 Lista de excipientes

Maltosa
Dihidrógeno fosfato sódico monohidrato
Cloruro sódico

6.2 Incompatibilidades

En ausencia de estudios de compatibilidad, este medicamento no debe mezclarse con otros. OREN CIA no se debe administrar simultáneamente con otros medicamentos en la misma vía intravenosa. OREN CIA NO debe usarse con jeringuillas siliconizadas (ver sección 6.6).

6.3 Periodo de validez

Vial cerrado

3 años

Tras la reconstitución

Se ha demostrado la estabilidad química y física en uso durante 24 horas entre 2°C - 8°C. Desde un punto de vista microbiológico, la solución reconstituida debe diluirse inmediatamente.

Tras la dilución

Se ha demostrado que cuando la solución reconstituida se diluye inmediatamente, la estabilidad química y física en uso de la solución de perfusión diluida se mantiene durante 24 horas entre 2°C - 8°C. Desde un punto de vista microbiológico, el producto debe usarse inmediatamente.

6.4 Precauciones especiales de conservación

Conservar en nevera (entre 2°C y 8°C).

Conservar en el embalaje original para protegerlo de la luz.

Para las condiciones de conservación tras la reconstitución y dilución del medicamento, ver sección 6.3.

6.5 Naturaleza y contenido del envase

Polvo en un vial (vidrio Tipo I 15 ml) con un tapón (caucho-butilo) y precinto flip off (aluminio).

Envase de 1 vial y 1 jeringuilla sin silicona, (polietileno) y envases múltiples con 2 ó 3 viales y 2, ó 3 jeringuillas sin silicona (2 ó 3 envases de 1).

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

6.6 Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

La reconstitución y dilución se deben realizar conforme a las reglas de buenas prácticas, en particular en lo que a asepsia se refiere.

Reconstitución

1. Determinar la dosis y el número de viales de OREN CIA necesarios (ver sección 4.2).
2. En condiciones asépticas, reconstituir cada vial con 10 ml de agua para preparaciones inyectables, utilizando la **jeringuilla desechable sin silicona que se incluye con cada vial** (ver sección 6.2) y una aguja de calibre 18-21.
 - Retirar el tapón del vial y limpiar la parte superior con un algodón humedecido en alcohol.
 - Insertar la aguja de la jeringuilla en el vial a través del centro del tapón de caucho y dirigir el chorro de agua para inyectable a la pared de vidrio del vial.
 - No usar el vial si no hay vacío.
 - Extraer la jeringuilla y la aguja después de inyectar 10 ml de agua para preparaciones inyectables en el vial.
 - Para minimizar la formación de espuma en las soluciones de OREN C IA, debe girarse el vial con movimientos en espiral hasta que el contenido esté completamente disuelto. **No agitar.** Evitar la agitación prolongada o vigorosa.
 - Una vez disuelto el polvo, debe extraerse el aire del vial con una aguja para disipar la espuma que pudiera estar presente.
 - Después de la reconstitución la solución debe ser transparente y entre incolora y amarillo pálido. No usar si se observan partículas opacas, cambios de color u otras partículas extrañas.

Dilución

3. Inmediatamente después de la reconstitución, el concentrado debe diluirse hasta 100 ml con cloruro de sodio 9 mg/ml (0,9%) solución inyectable.
 - Extraer de una bolsa o frasco de perfusión de 100 ml, un volumen de cloruro de sodio 9 mg/ml (0,9%) solución inyectable igual al volumen de los viales reconstituidos.
 - Añadir lentamente la solución reconstituida de OREN C IA reconstituida de cada vial a la bolsa o frasco de perfusión utilizando la misma **jeringuilla sin silicona que se incluye con cada vial**.

- Mezclar con cuidado. La concentración final de abatacept en la bolsa o frasco dependerá de la cantidad de principio activo añadido, pero no será superior a 10 mg/ml.
 - Cualquier cantidad no utilizada que quede en los viales debe eliminarse inmediatamente de acuerdo con las normativas locales.
4. Cuando la reconstitución y la dilución se realizan en condiciones asépticas, la solución de perfusión de OREN CIA puede usarse inmediatamente o en el plazo de 24 horas si se conserva en nevera entre 2°C y 8°C. Antes de la administración, la solución de OREN C IA debe inspeccionarse visualmente para detectar la presencia de partículas y cambios de color. Eliminar la solución si se observan partículas o cambios de color.
- No conservar la porción no utilizada de la solución de perfusión para reutilizar.

La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él, se realizará de acuerdo con la normativa local.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

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

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/07/389/001-003

9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN

Fecha de la primera autorización: 21 Mayo 2007

Fecha de la última renovación: 21 Mayo 2012

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

8 de abril de 2019

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos <http://www.ema.europa.eu>.

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

ORENCIA 50 mg solución inyectable en jeringa precargada
ORENCIA 87,5 mg solución inyectable en jeringa precargada
ORENCIA 125 mg solución inyectable en jeringa precargada

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

ORENCIA 50 mg solución inyectable en jeringa precargada

Cada jeringa precargada contiene 50 mg de abatacept en 0,4 ml.

ORENCIA 87,5 mg solución inyectable en jeringa precargada

Cada jeringa precargada contiene 87,5 mg de abatacept en 0,7 ml.

ORENCIA 125 mg solución inyectable en jeringa precargada

Cada jeringa precargada contiene 125 mg de abatacept en un ml.

Abatacept es una proteína de fusión que se obtiene mediante tecnología de ADN recombinante en células de ovario de hámster chino.

Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección 6.1.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Solución inyectable (inyectable).

La solución es transparente, de incolora a amarillo pálido con un pH de 6,8 a 7,4.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1 Indicaciones terapéuticas

Artritis reumatoide

ORENCIA, en combinación con metotrexato, está indicado para:

- el tratamiento de la artritis reumatoide (AR) activa de moderada a grave en pacientes adultos con respuesta inadecuada a un tratamiento previo con uno o más fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad (FAMEs) incluyendo metotrexato (MTX) o un inhibidor del factor de necrosis tumoral (TNF)-alfa.
- el tratamiento de la enfermedad progresiva y con alta actividad en pacientes adultos con artritis reumatoide no tratados previamente con metotrexato.

Se ha demostrado una reducción en la progresión del daño articular y una mejoría de la función física durante el tratamiento con abatacept en combinación con metotrexato.

Artritis psoriásica

ORENCIA, solo o en combinación con metotrexato (MTX), está indicado para el tratamiento de la artritis psoriásica (APs) activa en pacientes adultos con respuesta inadecuada a un tratamiento previo con FAMEs incluyendo MTX, y que no requieran tratamiento sistémico adicional para las lesiones cutáneas psoriásicas.

Artritis idiopática juvenil poliarticular

ORENCIA en combinación con metotrexato está indicado para el tratamiento de la artritis idiopática juvenil poliarticular (AIJp) activa de moderada a grave, en pacientes pediátricos de 2 años o más que han presentado una respuesta inadecuada al tratamiento previo con FAMEs.

ORENCIA puede administrarse en monoterapia en caso de intolerancia a metotrexato o cuando el tratamiento con metotrexato sea inapropiado.

4.2 Posología y forma de administración

El tratamiento debe ser iniciado y supervisado por especialistas con experiencia en el diagnóstico y tratamiento de la artritis reumatoide.

Si no se produce respuesta a abatacept durante 6 meses de tratamiento, se debe reconsiderar la continuación del tratamiento (ver sección 5.1).

Posología

Arthritis reumatoide

Adultos

ORENCIA subcutáneo (SC) se debe iniciar con o sin dosis de carga intravenosa (IV). ORENCIA SC se debe administrar semanalmente a una dosis de 125 mg de abatacept mediante inyección subcutánea independientemente del peso (ver sección 5.1). Si se administra una perfusión IV única para iniciar el tratamiento (dosis de carga IV antes de la administración SC), los primeros 125 mg de abatacept SC se deben administrar en el plazo de un día desde la perfusión IV, seguidos de las inyecciones SC semanales de abatacept 125 mg (para la posología de la dosis de carga intravenosa, por favor consulte la sección 4.2 de ORENCIA 250 mg polvo para concentrado para solución para perfusión).

Los pacientes que cambien de terapia intravenosa con abatacept a administración subcutánea deben administrarse la primera dosis subcutánea en lugar de la siguiente dosis intravenosa programada.

No es necesario ajustar la dosis cuando se utiliza en combinación con otros FAMEs, corticosteroides, salicilatos, antiinflamatorios no esteroideos (AINEs), o analgésicos.

Arthritis psoriásica

Adultos

ORENCIA debe administrarse semanalmente a una dosis de 125 mg mediante inyección subcutánea (SC) sin necesidad de una dosis de carga intravenosa (IV).

Los pacientes que cambien de terapia intravenosa con ORENCIA a administración subcutánea deben administrarse la primera dosis en lugar de la siguiente dosis intravenosa programada.

Población pediátrica

Artritis idiopática juvenil poliarticular

La dosis semanal recomendada de ORENCIA solución inyectable en jeringa precargada para pacientes de 2 a 17 años de edad con artritis idiopática juvenil poliarticular se debe iniciar sin una dosis de carga por vía intravenosa y administrarse utilizando una dosis basada en el peso tal como se especifica en la tabla a continuación:

Tabla 1: Dosis semanal de ORENCEA

Peso del paciente	Dosis
10 kg a menos de 25 kg	50 mg
25 kg a menos de 50 kg	87,5 mg
a partir de 50 kg	125 mg

Los pacientes que cambien de tratamiento con abatacept por vía intravenosa a administración por vía subcutánea se deben administrar la primera dosis por vía subcutánea en lugar de la siguiente dosis programada por vía intravenosa.

ORENCIA polvo para concentrado para solución para perfusión para administración intravenosa está disponible para niños a partir de 6 años de edad para el tratamiento de la artritis idiopática juvenil poliarticular (ver Ficha Técnica de ORENCEA polvo para concentrado para solución para perfusión).

Dosis omitida

Si un paciente omite la administración de una inyección de abatacept y está dentro del plazo de tres días de la fecha prevista, se le debe indicar que se administre la dosis omitida inmediatamente, y permanezca en la pauta semanal original. Si la dosis se omite durante más de tres días, se debe instruir al paciente acerca de cuándo administrarse la siguiente dosis de acuerdo con el juicio médico (estado del paciente, estado de la actividad de la enfermedad, etc.).

Poblaciones especiales

Pacientes de edad avanzada

No se necesita ajuste de dosis (ver sección 4.4).

Insuficiencia renal y hepática

ORENCIA no se ha estudiado en estas poblaciones de pacientes. No pueden hacerse recomendaciones de dosis.

Población pediátrica

No se ha establecido la seguridad y eficacia de ORENCEA en niños menores de 2 años. No se dispone de datos.

El uso de ORENCEA en niños menores de dos años no es relevante.

Forma de administración

Para vía subcutánea.

ORENCIA está pensada para uso bajo la dirección de un profesional sanitario. Después de una formación adecuada en la técnica de inyección subcutánea, un paciente o cuidador puede ainyectar ORENCEA si un médico/profesional sanitario determina que es adecuado.

El contenido total de la jeringa precargada debe administrarse como inyección subcutánea exclusivamente; los lugares de inyección deben ir rotando y las inyecciones nunca deben administrarse en zonas donde la piel se encuentre, con hematomas, roja o dura.

En el prospecto se incluyen instrucciones amplias para la preparación y administración de ORENCEA en una jeringa precargada e "Instrucciones importantes para su uso".

4.3 Contraindicaciones

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1.

Infecciones graves y no controladas como septicemia e infecciones oportunistas (ver sección 4.4).

4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo

Combinación con antagonistas del TNF

La experiencia con el uso de abatacept en combinación con antagonistas del TNF es limitada (ver sección 5.1). En ensayos clínicos controlados con placebo, los pacientes que recibieron la combinación de un antagonista del TNF con abatacept experimentaron un aumento de infecciones en general y de infecciones graves en comparación con los pacientes tratados con antagonistas del TNF y placebo (ver sección 4.5). No se recomienda el uso de abatacept en combinación con antagonistas del TNF.

Mientras se lleva a cabo la transición del tratamiento con un antagonista del TNF a ORENCEA, los pacientes deben estar bajo vigilancia por si hubiera signos de infección (ver sección 5.1, ensayo VII).

Reacciones alérgicas

Las reacciones alérgicas con la administración de abatacept en ensayos clínicos, en los cuales no se requirió que los pacientes fueran pretratados para prevenir reacciones alérgicas, se han notificado poco frecuentemente (ver sección 4.8). Después de la primera infusión puede producirse anafilaxia o reacciones anafilactoides que pueden ser potencialmente mortales. En la experiencia post-comercialización, se ha notificado un caso de anafilaxia mortal tras la primera infusión de ORENCEA. Si se produce cualquier reacción alérgica o anafiláctica grave, se debe interrumpir inmediatamente el tratamiento con ORENCEA intravenoso o subcutáneo e iniciarse un tratamiento apropiado, y se debe suspender el uso de ORENCEA de forma permanente (ver sección 4.8).

Efectos sobre el sistema inmunitario

Los medicamentos que afectan al sistema inmunitario, incluido ORENCEA, pueden afectar a las defensas del huésped frente a infecciones y neoplasias malignas, así como a las respuestas a las vacunas.

La administración conjunta de ORENCEA con agentes biológicos inmunodepresores o inmunomoduladores podría potenciar los efectos de abatacept sobre el sistema inmunitario (ver sección 4.5).

Infecciones

Se han notificado infecciones graves con abatacept, incluyendo septicemia y neumonía (ver sección 4.8). Algunas de estas infecciones han sido mortales. Muchas de las infecciones graves se han producido en pacientes en tratamiento concomitante con inmunosupresores que además de su enfermedad subyacente, podrían predisponerlos a ellas. No debe iniciarse el tratamiento con ORENCEA en pacientes con infecciones activas hasta que no estén controladas. Los médicos deben tener precaución al considerar el uso de ORENCEA en pacientes con antecedentes de infecciones recurrentes o afecciones subyacentes que puedan predisponerles a las infecciones. Los pacientes que desarrollen una infección nueva mientras reciben tratamiento con ORENCEA deben ser monitorizados estrechamente. Si un paciente desarrolla una infección grave, debe interrumpirse la administración de ORENCEA.

En los ensayos pivotales controlados con placebo no se observó aumento de tuberculosis; sin embargo, a todos los pacientes que recibieron ORENCEA se les hizo la prueba de la tuberculosis. Se desconoce la seguridad de ORENCEA en individuos con tuberculosis latente. Se han notificado casos de tuberculosis en pacientes que reciben ORENCEA (ver sección 4.8). Los pacientes deben ser examinados para descartar tuberculosis latente, antes de iniciar el tratamiento con ORENCEA. También se deben tener en cuenta las guías clínicas vigentes.

Los tratamientos antirreumáticos se han asociado con la reactivación de hepatitis B. Por lo tanto, se debe realizar una detección sistemática de la hepatitis viral de acuerdo con las guías clínicas publicadas antes de comenzar un tratamiento con ORENCEA.

El tratamiento con terapia inmunosupresora, como ORENCIA, puede asociarse con leucoencefalopatía multifocal progresiva (LMP). Si durante el tratamiento con ORENCIA se producen síntomas neurológicos sugestivos de LMP, se debe interrumpir el tratamiento con ORENCIA e iniciar medidas diagnósticas adecuadas.

Neoplasias malignas

En los ensayos clínicos controlados con placebo, las frecuencias de neoplasias malignas en los pacientes tratados con abatacept y con placebo fueron de 1,2% y 0,9%, respectivamente (ver sección 4.8). En estos ensayos clínicos no se incluyeron pacientes con neoplasias malignas conocidas. En estudios de carcinogenicidad en ratones, se observó un aumento de linfomas y tumores mamarios. Se desconoce la importancia clínica de esta observación (ver sección 5.3). Se desconoce el posible papel de abatacept en el desarrollo de neoplasias malignas, incluido el linfoma, en seres humanos. Se han notificado casos de cáncer de piel no melanoma en pacientes que reciben ORENCIA (ver sección 4.8). Se recomienda realizar una revisión periódica de la piel en todos los pacientes, especialmente en aquellos pacientes con factores de riesgo de cáncer de piel.

Vacunas

Los pacientes tratados con ORENCIA pueden recibir vacunas de forma concomitante, excepto vacunas vivas. No deben administrarse vacunas vivas simultáneamente con abatacept o antes de 3 meses desde su interrupción. Los medicamentos que afectan al sistema inmunitario, incluido abatacept, pueden atenuar la efectividad de algunas inmunizaciones (ver sección 4.5).

Pacientes de edad avanzada

Un total de 404 pacientes mayores de 65 años, entre los que había 67 pacientes mayores de 75 años, recibieron abatacept intravenoso en ensayos clínicos controlados con placebo. Un total de 270 pacientes de 65 años o más, entre los que había 46 pacientes de 75 años o más, recibieron abatacept subcutáneo en ensayos clínicos controlados. En comparación con el placebo, las frecuencias de infecciones graves y neoplasias malignas entre los pacientes tratados con abatacept intravenoso mayores de 65 años fueron mayores que entre los pacientes menores de 65 años. Del mismo modo, la frecuencia de infecciones graves y neoplasias malignas entre los pacientes tratados con abatacept subcutáneo mayores de 65 años fue mayor que entre los menores de 65 años. Debido a la mayor incidencia de infecciones y neoplasias malignas en la población anciana en general, se debe tener precaución al tratar a los pacientes de edad avanzada (ver sección 4.8).

Procesos autoinmunes

Existe una preocupación teórica de que el tratamiento con abatacept pueda incrementar el riesgo de procesos autoinmunes en adultos y niños, por ejemplo empeoramiento de la esclerosis múltiple. En los ensayos clínicos controlados con placebo, el tratamiento con abatacept no provocó aumento en la formación de autoanticuerpos, como anticuerpos antinucleares y anti-DNAdS, en comparación con el placebo (ver secciones 4.8 y 5.3).

Pacientes con ingesta controlada de sodio

Este medicamento contiene menos de 1 mmol de sodio (23 mg) por jeringa precargada, esto es, esencialmente “exento de sodio”.

4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Combinación con antagonistas del TNF

La experiencia con el uso de abatacept en combinación con antagonistas del TNF es limitada (ver sección 5.1). Aunque los antagonistas del TNF no influyeron en el aclaramiento de abatacept, en los ensayos clínicos controlados con placebo, los pacientes que recibían tratamiento concomitante con abatacept y antagonistas del TNF presentaron más infecciones e infecciones graves que los pacientes

tratados sólo con antagonistas del TNF. Por lo tanto, no se recomienda el tratamiento concomitante de abatacept con un antagonista del TNF.

Combinación con otros medicamentos

En los análisis farmacocinéticos poblacionales no se detectó ningún efecto del metotrexato, los AINEs y los corticosteroides sobre el aclaramiento de abatacept (ver sección 5.2).

No se identificaron problemas de seguridad importantes con el uso de abatacept en combinación con sulfasalazina, hidroxicloroquina, o leflunomida.

Combinación con otros medicamentos que afectan al sistema inmunitario y a las vacunas.

La administración conjunta de abatacept con agentes biológicos inmunodepresores o inmunomoduladores podría potenciar los efectos de abatacept sobre el sistema inmunitario. No existe evidencia suficiente que determine la seguridad y eficacia de abatacept en combinación con anakinra o rituximab (ver sección 4.4).

Vacunas

No deben administrarse vacunas vivas simultáneamente con abatacept o antes de que pasen 3 meses desde su interrupción. No se dispone de datos sobre la transmisión secundaria de infección de personas que recibieron vacunas vivas a pacientes que recibían abatacept. Los medicamentos que afectan al sistema inmunitario, incluyendo abatacept, pueden atenuar la efectividad de algunas inmunizaciones (ver secciones 4.4 y 4.6).

Estudios exploratorios para evaluar el efecto de abatacept sobre la respuesta de anticuerpos a las vacunas en pacientes sanos, así como la respuesta de anticuerpos a las vacunas contra influenza y neumococo en pacientes con artritis reumatoide, sugirieron que abatacept puede interferir en la eficacia de la respuesta inmune, pero sin inhibir de forma considerable la capacidad de desarrollar una respuesta inmune positiva o clínicamente significativa.

Abatacept fue evaluado en un estudio abierto en pacientes con artritis reumatoide a los que se les administró la vacuna neumocócica 23-valente. Después de la vacuna neumocócica, 62 de los 112 pacientes tratados con abatacept fueron capaces de desarrollar una respuesta inmune adecuada al menos 2 veces superior en las titulaciones de anticuerpos a la vacuna neumocócica polisacárida.

Abatacept también fue evaluado en un estudio abierto en pacientes con artritis reumatoide a los que se les administró la vacuna trivalente estacional del virus de la influenza. Después de la vacuna de la gripe, 73 de 119 pacientes tratados con abatacept sin niveles de anticuerpos protectores basales fueron capaces de desarrollar una respuesta inmune adecuada al menos 4 veces los títulos de anticuerpos a la vacuna trivalente de la gripe.

4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo y mujeres en edad fértil

No hay datos suficientes sobre el uso de abatacept en mujeres embarazadas. En estudios pre-clínicos del desarrollo embriofetal no se observaron efectos adversos a dosis de hasta 29 veces la dosis de 10 mg/kg en humanos, según el AUC. En un estudio de desarrollo prenatal y postnatal en ratas, con dosis 11 veces más altas que la dosis de 10 mg/kg en humanos, se observaron cambios limitados en la función inmunitaria según el AUC (ver sección 5.3).

No se debe usar OREN CIA durante el embarazo a menos que la situación clínica de la mujer requiera tratamiento con abatacept. Las mujeres en edad fértil deben utilizar métodos anticonceptivos efectivos durante el tratamiento y hasta 14 semanas después de la última dosis de abatacept.

Abatacept podría atravesar la placenta y llegar a la sangre de los niños nacidos de mujeres tratadas con abatacept durante el embarazo. Por consiguiente, estos niños podrían tener un mayor riesgo de infección. Se desconoce la seguridad de la administración de vacunas vivas a niños expuestos a

abatacept *en útero*. No se recomienda la administración de vacunas vivas en niños expuestos a abatacept *en útero* durante 14 semanas después de la última administración de abatacept de la madre durante el embarazo.

Lactancia

Se ha demostrado que abatacept se detecta en la leche de la rata.

Se desconoce si abatacept se excreta en la leche materna.

No se puede excluir el riesgo en recién nacidos/lactantes.

Debe interrumpirse la lactancia durante el tratamiento con OREN CIA y hasta 14 semanas después de la última dosis de tratamiento con abatacept.

Fertilidad

No se han realizado estudios formales del posible efecto de abatacept sobre la fertilidad humana. En ratas, abatacept no tuvo efectos adversos sobre la fertilidad de los machos o las hembras (ver sección 5.3).

4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

Teniendo en cuenta su mecanismo de acción, la influencia de abatacept sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es nula o insignificante. Sin embargo, se han notificado casos de mareos y disminución de agudeza visual como reacciones adversas frecuentes y poco frecuentes respectivamente, en pacientes tratados con OREN C IA, por lo tanto si un paciente experimenta estos síntomas, se debe evitar la conducción y el uso de máquinas.

4.8 Reacciones adversas

Resumen del perfil de seguridad en artritis reumatoide

Abatacept se ha estudiado en pacientes con artritis reumatoide activa en ensayos clínicos controlados con placebo (2.653 pacientes con abatacept, 1.485 con placebo).

En los ensayos clínicos con abatacept controlados con placebo, se notificaron reacciones adversas (RAs) en un 49,4% de los pacientes tratados con abatacept y en un 45,8% de los pacientes tratados con placebo. Las reacciones adversas notificadas con mayor frecuencia ($\geq 5\%$) entre los pacientes tratados con abatacept fueron cefaleas, náuseas e infecciones de las vías respiratorias superiores (que incluyen sinusitis). La proporción de pacientes que suspendieron el tratamiento debido a RAs fue del 3,0% en el caso de los pacientes tratados con abatacept y del 2,0% en el de los pacientes tratados con placebo.

Lista tabulada de reacciones adversas

En la Tabla 2 se enumeran las reacciones adversas observadas en ensayos clínicos y experiencias post-comercialización presentadas mediante el sistema de clasificación de órganos y por frecuencia, utilizando las siguientes categorías: muy frecuentes ($\geq 1/10$); frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$); poco frecuentes ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$); raras ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$); muy raras ($< 1/10.000$). Las reacciones adversas se presentan en orden decreciente de gravedad dentro de cada intervalo de frecuencia.

Tabla 2:**Reacciones adversas**

Infecciones e infestaciones	Muy frecuentes	Infección de las vías respiratorias superiores (incluyendo traqueítis, nasofaringitis, y sinusitis)
	Frecuentes	Infección de las vías respiratorias inferiores (incluyendo bronquitis), infección de las vías urinarias, infecciones por herpes (incluyendo herpes simple, herpes oral y herpes zoster), neumonía, gripe
	Poco frecuentes	Infección dental, onicomicosis, septicemia, infecciones musculoesqueléticas, úlceras cutáneas, pielonefritis, rinitis, infección de oído
	Raras	Tuberculosis, bacteriemia, infección gastrointestinal, enfermedad inflamatoria pélvica
Neoplasias benignas, malignas y no especificadas (incl. quistes y pólipos)	Poco frecuentes	Carcinoma de células basales, papiloma cutáneo
	Raros	Linfoma, neoplasia pulmonar maligna, carcinoma de células escamosas
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Poco frecuentes	Trombocitopenia, leucopenia
Trastornos del sistema inmunológico	Poco frecuentes	Hipersensibilidad
Trastornos psiquiátricos	Poco frecuentes	Depresión, ansiedad, alteración del sueño (incluyendo insomnio)
Trastornos del sistema nervioso	Frecuentes	Cefaleas, mareos
	Poco frecuentes	Migraña, parestesia
Trastornos oculares	Poco frecuentes	Conjuntivitis, ojo seco, disminución de la agudeza visual
Trastornos del oído y el laberinto	Poco frecuentes	Vértigo
Trastornos cardiacos	Poco frecuentes	Palpitaciones, taquicardia, bradicardia
Trastornos vasculares	Frecuentes	Hipertensión, aumento de la presión arterial
	Poco frecuentes	Hipotensión, sofocos, rubor, vasculitis, disminución de la presión arterial
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Frecuentes	Tos
	Poco frecuentes	Enfermedad pulmonar obstructiva crónica exacerbada, broncoespasmo, sibilancias, disnea, dolor de garganta
Trastornos gastrointestinales	Frecuentes	Dolor abdominal, diarrea, náuseas, dispepsia, úlceras bucales, estomatitis aftosa, vómitos
	Poco frecuentes	Gastritis

Trastornos hepatobiliares	Frecuentes	Pruebas de función hepática anormales (incluyendo aumento de transaminasas)
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Frecuentes	Erupción cutánea (incluyendo dermatitis),
	Poco frecuentes	Aumento de tendencia a la aparición de cardenales, piel seca, alopecia, prurito, urticaria, psoriasis, acné, eritema, hiperhidrosis
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	Poco frecuentes	Artralgia, dolor en las extremidades
Trastornos del aparato reproductor y de la mama	Poco frecuentes	Amenorrea, menorragia
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Frecuentes	Fatiga, astenia, reacciones locales en el lugar de la inyección, reacciones sistémicas relacionadas con la inyección*
	Poco frecuentes	Síndrome pseudogripal, aumento de peso

*(ej: prurito, tirantez de garganta, disnea)

Descripción de las reacciones adversas seleccionadas

Infecciones

En los ensayos clínicos controlados con placebo con abatacept, se notificaron infecciones como al menos posiblemente relacionadas con el tratamiento en un 22,7% de los pacientes tratados con abatacept y en un 20,5% de los pacientes tratados con placebo.

Se notificaron infecciones graves como al menos posiblemente relacionadas con el tratamiento en un 1,5% de los pacientes tratados con abatacept y en un 1,1% de los pacientes tratados con placebo. El tipo de infecciones graves fue similar entre los grupos de tratamiento de abatacept y placebo (ver sección 4.4).

Las tasas de incidencia (IC del 95%) de las infecciones graves fueron 3,0 (2,3, 3,8) por 100 pacientes-año para los pacientes tratados con abatacept y 2,3 (1,5, 3,3) por 100 pacientes-año para los pacientes tratados con placebo en los ensayos clínicos doble ciego.

En el período acumulado en ensayos clínicos en 7.044 pacientes tratados con abatacept durante 20.510 pacientes-año, la tasa de incidencia de infecciones graves fue del 2,4 por 100 pacientes-año, y la tasa de incidencia anualizada permaneció estable.

Neoplasias malignas

En ensayos clínicos controlados con placebo, se notificaron neoplasias malignas en un 1,2% (31/2.653) de los pacientes tratados con abatacept, y en 0,9% (14, 1.485) de los pacientes tratados con placebo. Las tasas de incidencia de neoplasias malignas fueron 1,3 (0,9, 1,9) por 100 pacientes-año para los pacientes tratados con abatacept y 1,1 (0,6, 1,9) por 100 pacientes-año para los pacientes tratados con placebo.

En el período acumulado 7.044 pacientes tratados con abatacept durante 21.011 pacientes-año (de los cuales más de 1.000 fueron tratados con abatacept durante más de 5 años), la tasa de incidencia de neoplasias malignas fue de 1,2 (1,1, 1,4) por 100 pacientes-año, y las tasas de incidencia anualizadas permanecieron estables.

La neoplasia maligna notificada con mayor frecuencia en los ensayos clínicos controlados con placebo fue cáncer de piel no-melanoma; 0,6 (0,3, 1,0) por 100 pacientes-año para los pacientes tratados con

abatacept y 0,4 (0,1, 0,9) por 100 pacientes-año para los pacientes tratados con placebo y 0,5 (0,4, 0,6) por 100 pacientes-año en el período acumulado.

El cáncer de órgano sólido notificado con mayor frecuencia en los ensayos clínicos controlados con placebo fue el carcinoma de pulmón (0,17 (0,05, 0,43) por 100 pacientes-año para los pacientes tratados con abatacept, 0 para los pacientes tratados con placebo y 0,12 (0,08, 0,17) por 100 pacientes-año en el período acumulado. La neoplasia hematológica más común fue el linfoma 0,04 (0, 0,24) por 100 pacientes-año para los pacientes tratados con abatacept y 0 para los pacientes tratados con placebo y 0,06 (0,03, 0,1) por 100 pacientes-año en el período acumulado.

Reacciones adversas en pacientes con enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC)

En el ensayo IV, hubo 37 pacientes con EPOC tratados con abatacept intravenoso y 17 tratados con placebo. Los pacientes con EPOC tratados con abatacept desarrollaron reacciones adversas con más frecuencia que los tratados con placebo (51,4% frente a 47,1%, respectivamente). Los trastornos respiratorios se produjeron con más frecuencia en los pacientes tratados con abatacept que en los pacientes tratados con placebo (10,8% frente a 5,9%, respectivamente); dichos trastornos incluían reagudización de la EPOC y disnea. Un mayor porcentaje de pacientes con EPOC tratados con abatacept que con placebo desarrolló una reacción adversa grave (5,4% frente a 0%), incluyendo reagudización de la EPOC (1 de 37 pacientes [2,7%]) y bronquitis (1 de 37 pacientes [2,7%]).

Procesos autoinmunes

El tratamiento con abatacept no provocó aumento en la formación de autoanticuerpos en comparación con el placebo.

La tasa de incidencia de alteraciones autoinmunes en los pacientes tratados con abatacept durante el periodo doble ciego fue 8,8 (7,6, 10,1) por 100 pacientes-año de exposición y para los pacientes tratados con placebo fue 9,6 (7,9, 11,5) por 100 pacientes-año de exposición. La tasa de incidencia en los pacientes tratados con abatacept fue 3,8 por 100 pacientes-año en el período acumulado. Las alteraciones autoinmunes más frecuentemente notificadas distintas a la indicación en estudio durante el período acumulado fueron psoriasis, nódulo reumatoide, y síndrome de Sjögren.

Inmunogenicidad en adultos tratados con abatacept intravenoso

Se valoraron los anticuerpos dirigidos contra la molécula abatacept mediante ensayos ELISA en 3.985 pacientes con artritis reumatoide tratados durante períodos de hasta 8 años con abatacept. Ciento ochenta y siete de 3.877 (4,8%) pacientes desarrollaron anticuerpos frente a abatacept durante el tratamiento. En los pacientes en los que se evaluaron los anticuerpos frente a abatacept después de interrumpir el abatacept (> 42 días después de la última dosis), 103 de 1.888 (5,5%) fueron seropositivos.

Se evaluaron muestras con actividad de unión a CTLA-4 confirmada para determinar la presencia de anticuerpos neutralizantes. Veintidós de 48 pacientes evaluables demostraron actividad neutralizante significativa. No se conoce la posible relevancia clínica de la formación de anticuerpos neutralizantes.

En conjunto, no hubo correlación aparente entre el desarrollo de anticuerpos y la respuesta clínica o las reacciones adversas. Sin embargo, el número de pacientes que desarrollaron anticuerpos fue demasiado limitado para poder hacer una valoración definitiva. Debido a que los análisis de inmunogenicidad son específicos de producto, la comparación de tasas de anticuerpos con las de otros productos no es adecuada.

Inmunogenicidad en adultos tratados con abatacept subcutáneo

En el Ensayo SC-I se comparó la inmunogenicidad a abatacept después de la administración subcutánea o intravenosa mediante la evaluación con un ensayo ELISA. Durante el período inicial doble ciego de 6 meses (período a corto plazo), la frecuencia de inmunogenicidad global frente a abatacept fue del 1,1% (8/725) y del 2,3% (16/710) en los grupos de tratamiento subcutáneo e intravenoso, respectivamente. La tasa es coherente con la experiencia previa y no hubo efecto de la inmunogenicidad sobre la farmacocinética, la seguridad o la eficacia.

Se evaluó la inmunogenicidad a abatacept después de la administración subcutánea a largo plazo mediante una nueva valoración con electroquimioluminiscencia (ECL). La comparación de las tasas de incidencia entre los diferentes ensayos no es adecuada, porque la valoración ECL se desarrolló para ser más sensible y tolerante a los fármacos que la valoración ELISA previa. La frecuencia acumulada de inmunogenicidad frente a abatacept en la valoración mediante ECL con al menos una muestra positiva en los períodos combinados a corto y largo plazo fue del 15,7% (215/1369) mientras recibían abatacept, con una duración media de exposición de 48,8 meses y del 17,3% (194/1121) después de la suspensión (> 21 días hasta 168 días después de la última dosis). La tasa de incidencia ajustada de exposición (expresada como 100 pacientes-año) permaneció estable durante la duración del tratamiento.

De forma coherente con la experiencia previa, los títulos y la persistencia de las respuestas a anticuerpos fueron generalmente bajos y no aumentaron al continuar la administración (el 6,8% de los sujetos fueron seropositivos en 2 visitas consecutivas) y no hubo correlación aparente del desarrollo de anticuerpos con la respuesta clínica, los acontecimientos adversos o la farmacocinética.

En el ensayo SC-III, se observaron tasas similares de inmunogenicidad en el grupo de pacientes en tratamiento con abatacept+MTX, y en el de abatacept en monoterapia (2,9% (3/103) y 5,0% (5/101), respectivamente) durante el período doble ciego de 12 meses. Al igual que en el ensayo SC-I, no hubo ningún efecto de inmunogenicidad sobre la seguridad ni la eficacia.

Inmunogenicidad y seguridad de abatacept tras la retirada y el reinicio del tratamiento

En el programa de desarrollo clínico subcutáneo, se realizó un estudio para investigar el efecto sobre la inmunogenicidad de la retirada (tres meses) y el reinicio del tratamiento subcutáneo con abatacept. Tras la retirada del tratamiento con abatacept subcutáneo, el aumento de la tasa de inmunogenicidad fue coherente con el observado después de la retirada de abatacept administrado por vía intravenosa. Al reiniciar el tratamiento, no hubo reacciones a la inyección y no hubo otras preocupaciones de seguridad en los pacientes a los que se retiró el tratamiento subcutáneo durante un periodo de hasta 3 meses respecto a los que permanecieron en tratamiento subcutáneo, ya se reintrodujera el tratamiento con o sin una dosis de carga intravenosa. La seguridad observada en el grupo de tratamiento que reinició el tratamiento sin una dosis de carga intravenosa fue también coherente con la observada en los otros estudios.

En el Ensayo SC-III, se observaron tasas aumentadas de inmunogenicidad en los pacientes durante 6 meses desde la retirada completa del medicamento en los grupos de abatacept + MTX y en el de abatacept en monoterapia (37,7% [29/77] y 44,1% [27/59], respectivamente) con respuestas de anticuerpos generalmente de bajo título. No se detectó impacto clínico de estas respuestas de anticuerpos, y no se observaron problemas de seguridad tras el reinicio del tratamiento con abatacept.

Reacciones de la inyección en pacientes adultos tratados con abatacept subcutáneo

En el Ensayo SC-I se comparó la seguridad de abatacept, incluidas las reacciones en el lugar de inyección, después de la administración subcutánea o intravenosa. La frecuencia global de reacciones en el lugar de la inyección fue del 2,6% (19/736) y del 2,5% (18/721) en el grupo de abatacept subcutáneo y en el grupo de placebo subcutáneo (abatacept intravenoso), respectivamente. Todas las reacciones en el lugar de la inyección se describieron como leves a moderadas (hematoma, prurito o eritema) y generalmente no precisaron suspensión del fármaco. Durante el período acumulado del estudio cuando se incluyeron todos los pacientes tratados con abatacept en 7 estudios con la formulación SC, la frecuencia de reacciones en el lugar de la inyección fue del 4,6% (116/2.538) con una tasa de incidencia de 1,32 por 100 pacientes-año.

Se han recibido informes post-comercialización de reacciones sistémicas relacionadas con la inyección después del uso de OREN CIA subcutáneo (ej. prurito, tirantez de garganta, disnea).

Información de seguridad según la clase farmacológica

Abatacept es el primer modulador selectivo de la co-estimulación. La información sobre la seguridad relativa en un ensayo clínico versus infliximab se resume en la sección 5.1.

Resumen del perfil de seguridad en artritis psoriásica

Abatacept se ha estudiado en pacientes con artritis psoriásica activa en dos ensayos clínicos controlados con placebo (341 pacientes con abatacept, 253 pacientes con placebo) (ver sección 5.1). Durante el periodo de 24 semanas controlado con placebo en el estudio más grande PsA-II, la proporción de pacientes con reacciones adversas fue similar en los grupos de tratamiento de abatacept y placebo (15,5% y 11,4%, respectivamente). No hubo ninguna reacción adversa que se produjera en un porcentaje $\geq 2\%$ en ningún grupo de tratamiento durante el periodo de 24 semanas controlado con placebo. El perfil de seguridad global fue comparable entre los estudios PsA-I y PsA-II y coherente con el perfil de seguridad en artritis reumatoide (Tabla 2).

Población pediátrica

Abatacept se ha estudiado en pacientes con AIJp en dos ensayos clínicos (estudio AIJp SC y estudio fase IV AIJp). El estudio AIJp SC incluyó 46 pacientes de una cohorte de edad entre 2 y 5 años, y 176 pacientes de una cohorte de edad entre 6 y 17 años. El estudio fase IV AIJp incluyó 190 pacientes de una cohorte de edad entre 6 y 17 años. Durante el periodo abierto de los primeros 4 meses, el perfil global de seguridad en estos 409 pacientes fue similar al observado en la población con artritis reumatoide con las siguientes excepciones en los pacientes con AIJp:

- Reacciones adversas frecuentes: pirexia.
- Reacciones adversas poco frecuentes: hematuria, otitis (media y externa).

Descripción de las reacciones adversas seleccionadas

Infecciones

Las infecciones fueron los efectos adversos más frecuentes notificados en pacientes con AIJp. Los tipos de infecciones fueron coherentes con los observados de manera frecuente en la población pediátrica ambulatoria. Durante el periodo de tratamiento de 4 meses de abatacept por vía intravenosa y subcutánea en 409 pacientes con AIJp, las reacciones adversas más frecuentes fueron nasofaringitis (3,7% de los pacientes) e infecciones del tracto respiratorio superior (2,9% de los pacientes). Se notificaron dos infecciones graves (varicela y sepsis) durante los 4 primeros meses de tratamiento con abatacept.

Reacciones a la inyección

De los 219 pacientes con AIJp tratados con abatacept subcutáneo durante el primer tratamiento de 4 meses con abatacept, la frecuencia de reacciones locales a la inyección fue del 4,6% (10/219); el dolor y eritema en la zona de inyección fueron las reacciones a la inyección notificadas de manera más frecuente. No se notificaron reacciones sistémicas de hipersensibilidad.

Inmunogenicidad en pacientes con AIJ tratados con abatacept subcutáneo

Los anticuerpos dirigidos contra la molécula completa de abatacept o a la porción CTLA-4 de abatacept fueron evaluados con ELC en pacientes con AIJp después del tratamiento repetido con ORENCEA subcutáneo. La tasa de seropositividad cuando los pacientes recibieron abatacept fue del 1,8% (4/218) durante el periodo de tratamiento de los primeros 4 meses y 3,7% (8/218) durante el periodo acumulado. En los pacientes en los que se evaluaron los anticuerpos frente a abatacept después de interrumpir el abatacept (> 28 días después de la última dosis), 8 de 50 (16%) fueron seropositivos. Los anticuerpos anti-abatacept fueron por lo general transitorios y de título bajo. La ausencia de metotrexato concomitante no pareció estar asociada con una tasa más alta de seropositividad. La presencia de anticuerpos no se asoció con reacciones adversas ni cambios en la eficacia ó concentraciones de abatacept en suero.

Periodo de extensión a largo plazo

Durante el periodo de extensión de los estudios AIJp (20 meses en el estudio AIJp SC y 5 años en el estudio fase IV AIJp), el perfil de seguridad en los pacientes AIJp de entre 6 y 17 años fue comparable al observado en pacientes adultos. Un paciente fue diagnosticado de esclerosis múltiple durante el periodo de extensión del estudio fase IV AIJp. Las datos de seguridad a largo plazo en niños entre 2 y

5 años son limitados, pero los datos existentes no revelan ningún problema de seguridad nuevo en la población pediátrica más joven.

Notificación de sospechas de reacciones adversas:

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del Sistema Español de Farmacovigilancia de Medicamentos de Uso Humano: www.notificaRAM.es.

4.9 Sobredosis

Por vía intravenosa se han administrado dosis de hasta 50 mg/kg sin efectos tóxicos aparentes. En caso de sobredosis, se recomienda monitorizar al paciente para observar cualquier signo o síntoma de reacciones adversas y aplicar el tratamiento sintomático adecuado.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: Inmunosupresores, inmunosupresores selectivos, código ATC: L04AA24

Abatacept es una proteína de fusión formada por el dominio extracelular del antígeno 4 (CTLA-4) asociado al linfocito-T citotóxico humano unido a un fragmento modificado Fc de la inmunoglobulina humana G1 (IgG1). Abatacept se obtiene mediante tecnología de ADN recombinante en células de ovario de hámster chino.

Mecanismo de acción

Abatacept modula selectivamente una señal coestimuladora clave que es necesaria para la activación completa de los linfocitos T que expresan CD28. La activación completa de los linfocitos T requiere dos señales proporcionadas por las células presentadoras de antígeno: el reconocimiento de un antígeno específico por un receptor del linfocito T (señal 1) y una segunda señal coestimuladora. Una vía de coestimulación mayor implica la unión de moléculas CD80 y CD86 sobre la superficie del antígeno presentador de células al receptor de CD28 en los linfocitos T (señal 2). Abatacept inhibe selectivamente esta vía de coestimulación mediante su unión específica a CD80 y CD86. Algunos estudios indican que abatacept afecta más a las respuestas de los linfocitos T vírgenes que a las respuestas de los linfocitos T de memoria.

Estudios *in vitro* y en modelos en animales demostraron que abatacept modula las respuestas a anticuerpos dependientes de linfocitos T y la inflamación. *In vitro*, abatacept atenúa la activación de los linfocitos T humanos medida por la disminución de la proliferación y la producción de citocina. Abatacept disminuye la producción de TNF α específico de antígeno, interferón- γ e interleucina-2 por los linfocitos T.

Efectos farmacodinámicos

Se observaron reducciones dependientes de la dosis con abatacept en las concentraciones séricas del receptor de interleucina-2 soluble, un marcador de la activación de los linfocitos T; interleucina-6 sérica, un producto de macrófagos sinoviales activados y sinoviocitos fibroblastoides en la artritis reumatoide; factor reumatoide, un autoanticuerpo producido por las células plasmáticas; y proteína C-reactiva, un reactante de la inflamación de fase aguda. Además, disminuyeron las concentraciones séricas de metaloproteinasa-3 de matriz, que da lugar a la destrucción del cartílago y remodelación tisular. También se observaron reducciones en el TNF α sérico.

Eficacia clínica y seguridad en adultos con artritis reumatoide

La eficacia y la seguridad de abatacept intravenoso fueron evaluadas en ensayos clínicos aleatorizados, doble ciego y controlados con placebo en pacientes adultos con artritis reumatoide activa diagnosticada según los criterios del Colegio Americano de Reumatología (ACR). En los Ensayos I, II, III, V y VI se requería que los pacientes refiriesen al menos dolor en 12 articulaciones y presentasen signos inflamatorios en 10 articulaciones inflamadas en el momento de la aleatorización. El Ensayo IV no requirió ningún número específico de articulaciones inflamadas ni de dolores en las articulaciones. El Ensayo SC-I fue un estudio aleatorizado, doble ciego, con doble enmascaramiento, de no inferioridad, realizado en pacientes estratificados por peso corporal (< 60 kg, 60 a 100 kg, > 100 kg) en el que se comparó la eficacia y la seguridad de abatacept administrado por vía subcutánea e intravenosa en pacientes con artritis reumatoide (AR) que recibían tratamiento de fondo con metotrexato (MTX) y habían experimentado una respuesta inadecuada al MTX (MTX-IR).

En los ensayos I, II, y V se evaluaron la eficacia y seguridad de abatacept comparado con el placebo en pacientes con respuesta inadecuada al metotrexato y que continuaron en tratamiento con una dosis estable de metotrexato. Además, el ensayo V investigó la seguridad y eficacia de abatacept o infliximab en relación al placebo. En el ensayo III se evaluaron la eficacia y seguridad de abatacept en pacientes con respuesta inadecuada a un antagonista del TNF, tras la interrupción del tratamiento con el mismo previa a la aleatorización; se permitió el uso de otros FAMEs. El Ensayo IV evaluó principalmente la seguridad en pacientes con artritis reumatoide activa que, a pesar del tratamiento con FAMEs no biológicos y/o biológicos, requerían intervención adicional. Todos los FAMEs utilizados en el momento de la inclusión se mantuvieron. En el ensayo VI, se evaluaron la eficacia y seguridad de abatacept en pacientes con artritis reumatoide precoz erosiva (duración de la enfermedad ≤ 2 años), que no habían recibido tratamiento previo con metotrexato y presentaban Factor Reumatoide (FR) y/o anti-Péptido Citrulinado Cíclico 2 (anti-CCP2) positivo que fueron aleatorizados para recibir abatacept más metotrexato o metotrexato más placebo. En el ensayo SC-I, el objetivo era demostrar la no inferioridad de la eficacia y la comparabilidad de la seguridad de abatacept subcutáneo en relación con abatacept intravenoso en sujetos con AR de moderada a gravemente activa y que experimentan una respuesta inadecuada al MTX. El Ensayo SC-II investigó la eficacia y seguridad relativas de abatacept y adalimumab, administrados por vía subcutánea ambos en combinación con MTX y sin dosis de carga intravenosa, en pacientes con AR activa de moderada a grave y respuesta inadecuada a un tratamiento previo con MTX. En el ensayo SC-III, se evaluó abatacept subcutáneo en combinación con metotrexato (MTX), o en monoterapia, y se comparó con MTX en monoterapia en la inducción de la remisión después de 12 meses de tratamiento, y el posible mantenimiento de la remisión sin tratamiento tras la retirada completa del medicamento, en pacientes adultos con artritis reumatoide temprana con alta actividad no tratados previamente con MTX, (media DAS28-CRP-PCR de 5,4; duración media del síntoma menos de 6,7 meses) con factores de mal pronóstico para la enfermedad rápidamente progresiva (ej: anticuerpos antiproteínas citrulinadas [ACPA +], medidos mediante determinación anti-CCP2, y/o FR +, erosiones de las articulaciones en el momento basal).

En el ensayo I los pacientes fueron aleatorizados para recibir 2 ó 10 mg/kg de abatacept o placebo durante 12 meses. En los ensayos II, III, IV y VI los pacientes fueron aleatorizados para recibir una dosis fija de aproximadamente 10 mg/kg de abatacept o placebo durante 12 (ensayos II, IV y VI) ó 6 meses (ensayo III). La dosis de abatacept fue de 500 mg para los pacientes con peso inferior a 60 kg, 750 mg para los pacientes que pesaban de 60 a 100 kg, y 1.000 mg para los pacientes que pesaban más de 100 kg. En el ensayo SC-I, abatacept se administró por vía subcutánea a pacientes después de una dosis de carga única de abatacept intravenoso y luego cada semana en adelante. Los pacientes siguieron recibiendo su dosis actual de MTX desde el día de la aleatorización. En el ensayo V los pacientes fueron aleatorizados para recibir esta misma dosis fija de abatacept o 3 mg/kg de infliximab o placebo durante 6 meses. El Ensayo V continuó durante un período adicional de 6 meses con los grupos de abatacept e infliximab solamente.

Los ensayos I, II, III, IV, V, VI, SC-I, SC-II, y SC-III evaluaron 339, 638, 389, 1.441, 431, 509, 1.371, 646, y 351 pacientes adultos, respectivamente.

Respuesta clínica

Respuesta ACR

El porcentaje de pacientes tratados con abatacept que alcanzaron respuestas ACR 20, 50 y 70 en el ensayo II (pacientes con respuesta inadecuada a metotrexato), ensayo III (pacientes con respuesta inadecuada a un antagonista del TNF), Ensayo VI (pacientes que no habían recibido metotrexato) y ensayo SC-I (abatacept subcutáneo) se muestra en la Tabla 3.

Entre los pacientes que recibieron abatacept en los ensayos II y III, se observó una mejoría estadísticamente significativa en la respuesta ACR 20 frente a placebo después de la administración de la primera dosis (día 15), y esta mejoría continuó siendo significativa durante la duración de los ensayos. En el ensayo VI, se observó una mejoría estadísticamente significativa a los 29 días en la respuesta ACR 20 en los pacientes tratados con abatacept más metotrexato frente a los pacientes tratados con metotrexato más placebo, que se mantuvo a lo largo de la duración del ensayo. En el ensayo II, el 43% de los pacientes que no habían alcanzado una respuesta ACR 20 a los 6 meses desarrollaron una respuesta ACR 20 a los 12 meses.

En el ensayo SC-I, abatacept administrado por vía subcutánea (SC) fue no inferior en relación con las perfusiones intravenosas (IV) de abatacept con respecto a las respuestas ACR 20 durante 6 meses de tratamiento. Los pacientes tratados con abatacept subcutáneo también alcanzaron respuestas ACR 50 y 70 similares a los pacientes que recibieron abatacept por vía intravenosa a los 6 meses. No se observó diferencia en la respuesta clínica entre abatacept subcutáneo e intravenoso entre los 3 grupos de peso. En SC-I, las tasas de respuesta ACR 20 en el día 169 para abatacept subcutáneo e intravenoso fueron 78,3% (472/603 SC) y 76,0% (456/600 IV) respectivamente en pacientes < 65 años, frente al 61,1% (55/90 SC) y 74,4% (58/78 IV) en pacientes \geq 65 años.

Tabla 3: Respuestas clínicas en ensayos controlados

	Porcentaje de pacientes							
	Administración intravenosa				Administración subcutánea			
	MTX-naive	Respuesta inadecuada a metotrexato (MTX)	Respuesta inadecuada a antagonista del TNF		Respuesta inadecuada a metotrexato (MTX)			
	Ensayo VI	Ensayo II	Ensayo III		Ensayo SC-I			
Tasa de respuesta	Abatacept ^a +MTX n = 256	Placebo +MTX n = 253	Abatacept ^a +MTX n = 424	Placebo +MTX n = 214	Abatacept ^a +FAMEs ^b n = 256	Placebo +FAMEs ^b n = 133	Abatacept ^f SC +MTX n = 693	Abatacept ^f IV +MTX n = 678
ACR 20								
Día 15	24%	18%	23%*	14%	18%**	5%	25%	25%
Mes 3	64%††	53%	62%***	37%	46%***	18%	68%	69%
Mes 6	75%†	62%	68%***	40%	50%***	20%	76%§	76%
Mes 12	76%‡	62%	73%***	40%	ND ^d	ND ^d	ND	ND
ACR 50								
Mes 3	40%‡	23%	32%***	8%	18%**	6%	33%	39%
Mes 6	53%‡	38%	40%***	17%	20%***	4%	52%	50%
Mes 12	57%‡	42%	48%***	18%	ND ^d	ND ^d	ND	ND
ACR 70								
Mes 3	19%†	10%	13%***	3%	6%††	1%	13%	16%
Mes 6	32%†	20%	20%***	7%	10%**	2%	26%	25%
Mes 12	43%‡	27%	29%***	6%	ND ^d	ND ^d	ND	ND
Respuesta clínica mayor^c								
	27%‡	12%	14%***	2%	ND ^d	ND ^d	ND	ND
Remisión DAS28-PCR^e								
Mes 6	28%‡	15%	ND	ND	ND	ND	24%§§	25%
Mes 12	41%‡	23%	ND	ND	ND	ND	ND	ND

* p < 0,05, abatacept frente a placebo.

** p < 0,01, abatacept frente a placebo.

*** p < 0,001, abatacept frente a placebo.

† p < 0,01, abatacept más MTX frente a MTX más placebo

‡ p < 0,001, abatacept más MTX frente a MTX más placebo

†† p < 0,05, abatacept más MTX frente a MTX más placebo

§ IC del 95%: -4,2, 4,8 (basada en el margen preespecificado de no inferioridad de -7,5%)

§§ En la tabla se presentan datos ITT

^a Dosis fija de aproximadamente 10 mg/kg (ver sección 4.2).

^b Los FAME simultáneos incluían uno o más de los siguientes: metotrexato, cloroquina/hidroxicloroquina, sulfasalazina, leflunomida, azatioprina, oro, y anakinra.

^c La respuesta clínica principal se define como la obtención de una respuesta ACR 70 durante un periodo continuo de 6 meses.

^d Despues de 6 meses, se dio a los pacientes la oportunidad de participar en un ensayo con diseño abierto.

^e Remisión DAS28-PCR se define como puntuación DAS28-PCR < 2,6

^f En la tabla se presentan los datos por protocolo Por ITT; n=736, 721 para abatacept subcutáneo (SC) e intravenoso (IV), respectivamente

En la fase de extensión abierta de los ensayos I, II, III, VI, y SC-I se observaron respuestas ACR 20, 50 y 70 duraderas y sostenidas durante 7 años, 5 años, 5 años, 2 años, y 5 años,

respectivamente, de tratamiento con abatacept. En el Ensayo I, se evaluaron las respuestas ACR a los 7 años en 43 pacientes con respuestas ACR 20 en el 72%, respuestas ACR 50 en el 58%, y respuestas ACR 70 en el 44%. En el Ensayo II, se evaluaron respuestas ACR a los 5 años en 270 pacientes con respuestas ACR 20 en el 84%, respuestas ACR 50 en el 61%, y respuestas ACR 70 en el 40%. En el Ensayo III, se evaluaron respuestas ACR a 5 años en 91 pacientes con respuestas ACR 20 en el 74%, respuestas ACR 50 en el 51%, y respuestas ACR 70 en el 23%. En el Ensayo VI, se evaluaron respuestas ACR a los 2 años en 232 pacientes con respuestas ACR 20 en el 85%, respuestas ACR 50 en el 74%, y respuestas ACR 70 en el 54%. En el ensayo SC-I, se evaluaron respuestas ACR a 5 años con respuestas ACR 20 en el 85% (356/421), respuestas ACR 50 en el 66% (277/423), y respuestas ACR 70 en el 45% (191/425).

Se observaron mejorías mayores con abatacept que con placebo en otras medidas de actividad de la enfermedad en artritis reumatoide no incluidas en los criterios de respuesta de ACR, tales como la rigidez matinal.

Respuesta DAS28

La actividad de la enfermedad también se evaluó utilizando la Puntuación de la Actividad de la Enfermedad 28. Hubo una mejoría significativa en el DAS en los ensayos II, III, V, y VI comparado con placebo o con un comparador.

En el ensayo VI, que sólo incluía adultos, una proporción de pacientes significativamente más alta (41%) del grupo de abatacept más metotrexato alcanzó en el año 1 una remisión definida por DAS28 (PCR) (puntuación < 2,6) frente al grupo placebo más metotrexato (23%). La respuesta al año 1 del grupo de abatacept se mantuvo durante el año 2.

Ensayo V: abatacept o infliximab versus placebo

Se realizó un ensayo doble ciego, aleatorizado, para evaluar la seguridad y eficacia de abatacept o infliximab versus placebo en pacientes con respuesta inadecuada a metotrexato (ensayo V). La variable primaria del ensayo fue el cambio medio en la actividad de la enfermedad en pacientes tratados con abatacept comparado con los pacientes tratados con placebo a los 6 meses con una posterior evaluación doble ciego de la seguridad y eficacia de abatacept e infliximab a los 12 meses. Se observó una mejoría mayor ($p < 0,001$) en el DAS28 en los grupos de abatacept e infliximab comparado con el grupo placebo a los seis meses en la parte del ensayo controlado con placebo; los resultados entre los grupos de abatacept e infliximab fueron similares. Las respuestas ACR del ensayo V fueron compatibles con la puntuación del DAS28. Se observó una mejoría mayor a los 12 meses con abatacept. A los 6 meses, la frecuencia de Acontecimientos Adversos (AA) por infecciones fue del 48,1% (75), 52,1% (86), y 51,8% (57) y la frecuencia de AA graves por infecciones fue del 1,3% (2), 4,2% (7), y 2,7% (3) para los grupos de abatacept, infliximab y placebo, respectivamente. A los 12 meses, la frecuencia de AA por infecciones fue del 59,6% (93), 68,5% (113), y la frecuencia de AA graves por infecciones fue del 1,9% (3) y 8,5% (14) para los grupos de abatacept e infliximab, respectivamente. El periodo abierto del ensayo proporcionó una evaluación de la capacidad de abatacept para mantener la eficacia en pacientes originariamente aleatorizados a abatacept y la respuesta de eficacia de aquellos pacientes que cambiaron a abatacept después de ser tratados con infliximab. La reducción, desde la basal en la puntuación media DAS28 en el día 365 (-3,06), se mantuvo hasta el día 729 (-3,34) en aquellos pacientes que continuaron con abatacept. En los pacientes que recibieron inicialmente infliximab y después fueron cambiados a abatacept, la reducción desde la basal en la puntuación media DAS28 fue de 3,29 en el día 729 y 2,48 en el día 365.

Ensayo SC-II: abatacept versus adalimumab

Se realizó un ensayo de no inferioridad, aleatorizado, simple ciego (investigador), para evaluar la seguridad y eficacia de abatacept subcutáneo (SC) semanal sin dosis de carga intravenosa (IV), frente a adalimumab subcutáneo cada dos semanas, ambos en combinación con MTX, en pacientes con respuesta inadecuada a metotrexato (ensayo SC-II). La variable principal de evaluación demostró la no inferioridad (margen predefinido del 12%) de respuesta ACR 20 después de 12 meses de tratamiento, 64,8% (206/318) para el grupo de abatacept subcutáneo y 63,4% (208/328) para el grupo de adalimumab subcutáneo; la diferencia de tratamiento fue de un 1,8% [intervalo de confianza del 95 % (CI): -5,6, 9,2], con respuestas comprables a lo largo del período de 24 meses. Los valores

correspondientes para ACR 20 en 24 meses fueron del 59,7 % (190/318) para el grupo de abatacept SC y del 60,1% (197/328) para el grupo de adalimumab SC. Los valores correspondientes a ACR 50 y ACR 70 a los 12 y 24 meses fueron consistentes y similares para abatacept y adalimumab. Los cambios medios ajustados (error estándar; SE) desde la basal de la DAS28-PCR fueron -2,35 (SE 0,08) [IC 95%: -2,51, -2,19] y -2,33 (SE 0,08) [IC 95%: -2,50, -2,17] en el grupo de abatacept SC y de adalimumab, respectivamente, a los 24 meses, con cambios similares en el tiempo. A los 24 meses, el 50,6 % (127/251) [IC 95%: 44,4, 56,8] de pacientes en el grupo abatacept y el 53,3 % (130/244) [IC 95%: 47,0, 59,5] de pacientes en el grupo adalimumab alcanzó DAS 28 <2,6. La mejoría respecto al momento basal medida por la HAQ-DI a los 24 meses y con el tiempo fue también similar entre abatacept SC y adalimumab SC.

Se realizaron ensayos de seguridad y daño estructural al año y a los dos años. El perfil de seguridad general en relación a las reacciones adversas fue similar entre los dos grupos durante el período de 24 meses. Después de 24 meses, se notificaron reacciones adversas en el 41,5% (132/318) de los pacientes tratados con abatacept y en el 50% (164/328) de los pacientes tratados con adalimumab. Se notificaron reacciones adversas graves en el 3,5% (11/318) y en el 6,1% (20/328) del grupo correspondiente. A los 24 meses, el 20,8% (66/318) de los pacientes tratados con abatacept y el 25,3% (83/328) de los pacientes tratados con adalimumab había abandonado.

En el Ensayo SC-II, se notificaron infecciones graves en el 3,8% (12/318) de los pacientes tratados con abatacept SC semanalmente, ninguno de los cuales produjo una discontinuación y en un 5,8% (19/328) de los pacientes tratados con adalimumab SC cada dos semanas, resultando en 9 discontinuaciones durante el periodo de 24 meses.

La frecuencia de reacciones en el lugar de inyección fue de un 3,8% (12/318) y de un 9,1% (30/328) a los 12 meses ($p=0,006$) y de un 4,1% (13/318) y un 10,4% (34/328) a los 24 meses para abatacept SC y adalimumab SC, respectivamente. Durante el periodo de estudio de 2 años, un 3,8% (12/318) y un 1,5% (5/328) de los pacientes tratados con abatacept SC y adalimumab SC respectivamente se notificaron alteraciones autoinmunes de leves a moderadas en gravedad (ej: psoriasis, fenómeno de Raynaud, eritema nodoso).

Ensayo SC-III: Inducción de la remisión en pacientes con AR no tratados previamente con metotrexato

Un estudio aleatorizado y doble ciego evaluó abatacept SC en combinación con metotrexato (abatacept + MTX), abatacept SC en monoterapia, o metotrexato en monoterapia (grupo MTX) en la inducción de la remisión después de 12 meses de tratamiento, y el mantenimiento de la remisión sin tratamiento tras la retirada completa del medicamento en pacientes adultos no tratados previamente con MTX con artritis reumatoide temprana con alta actividad con factores de mal pronóstico. La retirada completa del medicamento resultó en una pérdida de remisión (vuelta a la actividad de la enfermedad) en los tres grupos de tratamiento (abatacept con metotrexato, abatacept o metotrexato solo) en la mayoría de los pacientes (Tabla 4).

Tabla 4: Tasas de remisión al final del tratamiento y fases de retirada del medicamento en el ensayo SC-III

Número de pacientes	Abatacept SC+ MTX n = 119	MTX n = 116	Abatacept SC n = 116
Proporción de pacientes aleatorizados con inducción de la remisión después de 12 meses de tratamiento			
Remisión-DAS28 ^a	60,9%	45,2%	42,5%
Odds Ratio (IC 95%) vs. MTX	2,01 (1,18; 3,43)	N/A	0,92 (0,55; 1,57)
Valor de P	0,010	N/A	N/A
Remisión Clínica SDAI ^b	42,0%	25,0%	29,3%
Estimación de la diferencia (IC 95%) vs. MTX	17,02 (4,30; 29,73)	N/A	4,31 (-7,98; 16,61)
Remisión Clínica Booleana	37,0%	22,4%	26,7%
Estimación de la diferencia (IC 95%) vs. MTX	14,56 (2,19; 26,94)	N/A	4,31 (-7,62; 16,24)
Proporción de pacientes aleatorizados en remisión a los 12 meses y a los 18 meses (6 meses de retirada completa del medicamento)			
Remisión-DAS28 ^a	14,8%	7,8%	12,4%
Odds Ratio (IC 95%) vs. MTX	2,51 (1,02; 6,18)	N/A	2,04 (0,81; 5,14)
Valor de P	0,045	N/A	N/A

^a Remisión definida por DAS28 (DAS28-PCR <2,6)

^b Criterio SDAI (SDAI ≤ 3,3)

En el Ensayo SC-III los perfiles de seguridad de los tres grupos de tratamiento (abatacept + MTX, abatacept en monoterapia, grupo MTX) fueron en general similares. Durante el período de tratamiento de 12 meses, se notificaron reacciones adversas en el 44,5% (53/119), en el 41,4% (48/116), y en el 44,0% (51/116) y se notificaron reacciones adversas graves en el 2,5% (3/119), en el 2,6% (3/116) y en el 0,9% (1/116) de los pacientes tratados en los tres grupos de tratamiento, respectivamente. Se notificaron infecciones graves en el 0,8% (1/119), en el 3,4% (4/116) y en el 0% (0/116) de los pacientes.

Respuesta radiográfica

El daño articular estructural se evaluó radiográficamente durante un periodo de dos años en los ensayos II, VI y SC-II. Los resultados se midieron usando la puntuación total de Sharp modificada por Genant (TSS) y sus componentes, la puntuación de las erosiones y la puntuación del estrechamiento del espacio articular (JSN).

En el ensayo II, la mediana basal del TSS fue de 31,7 en pacientes tratados con abatacept y 33,4 en pacientes tratados con placebo. Abatacept/metotrexato redujo la tasa de progresión del daño estructural comparado con placebo/metotrexato después de 12 meses de tratamiento como se muestra en la Tabla 5. La tasa de progresión del daño estructural en el 2º año fue significativamente más baja que la del primer año para los pacientes aleatorizados a abatacept ($p < 0,0001$). Los sujetos que entraron en la extensión a largo plazo después de 1 año de tratamiento doble ciego recibieron todos tratamiento con abatacept y se estudió la progresión radiográfica hasta el año 5. Los datos se analizaron con un análisis de casos observados utilizando la media de cambio de la puntuación total desde la visita anual anterior. El cambio medio fue, 0,41 y 0,74 desde el año 1 al año 2 (n=290, 130), 0,37 y 0,68 desde el año 2 al año 3 (n=293, 130), 0,34 y 0,43 desde el año 3 al año 4 (n=290, 128) y el cambio fue de 0,26 y 0,29 (n=233, 114) desde el año 4 al año 5 para los pacientes originariamente aleatorizados a abatacept más MTX y placebo más MTX respectivamente.

Tabla 5: Cambios radiográficos medios durante 12 meses en el ensayo II

Parámetro	Abatacept/MTX n = 391	Placebo/MTX n = 195	Valor P ^a
Puntuación total de Sharp	1,21	2,32	0,012
Puntuación de erosión	0,63	1,14	0,029
Puntuación JSON	0,58	1,18	0,009

^a Basado en análisis no paramétricos

En el ensayo VI, el cambio medio del TSS a los 12 meses fue significativamente más bajo en los pacientes tratados con abatacept más metotrexato comparado con los pacientes tratados con metotrexato más placebo. A los 12 meses el 61% (148/242) de los pacientes tratados con abatacept más metotrexato y el 53% (128/242) de los pacientes tratados con metotrexato más placebo no presentaron progresión (TSS ≤ 0). La progresión del daño estructural fue menor en pacientes que recibieron tratamiento con abatacept más metotrexato de forma ininterrumpida (durante 24 meses) comparado con los pacientes que recibieron inicialmente metotrexato más placebo (durante 12 meses) y cambiaron a abatacept más metotrexato durante los siguientes 12 meses. Entre los pacientes que participaron en el periodo abierto de 12 meses, el 59% (125/213) de los pacientes que recibieron tratamiento continuo con abatacept más metotrexato y el 48% (92/192) de los pacientes que inicialmente recibieron metotrexato y fueron cambiados a tratamiento combinado con abatacept no presentaron progresión.

En el ensayo SC-II, se evaluó radiográficamente el daño articular estructural y se expresó como un cambio desde basal en el índice de Sharp modificado por van der Heijde (mTSS) y sus componentes. Se observó una inhibición similar en ambos grupos de tratamiento hasta los 24 meses (mTSS (media ± desviación estándar [SD] = 0,89 ± 4,13 vs 1,13 ± 8,66), puntuación de la erosión (0,41 ± 2,57 vs 0,41 ± 5,04), y estrechamiento del espacio articular (JSON) (0,48 ± 2,18 vs 0,72 ± 3,81)) para el grupo abatacept (n=257) y adalimumab (n=260), respectivamente.

En el ensayo SC-III, se evaluó el daño articular estructural por RM. El grupo de abatacept + MTX tuvo menos progresión en el daño estructural en comparación con el grupo MTX como se reflejó por la diferencia media de tratamiento del grupo abatacept + MTX frente al grupo MTX (Tabla 6).

Tabla 6: Evaluación estructural e inflamatoria RM en el ensayo SC-III

Diferencia media de tratamiento entre abatacept SC+MTX vs. MTX a los 12 meses (IC 95%)*

Puntuación RM Erosión	-1,22 (-2,20; -0,25)
Puntuación RM Osteitis/Edema Óseo	-1,43 (-2,68; -0,18)
Puntuación RM Sinovitis	-1,60 (-2,42; -0,78)

* n = 119 para abatacept SC + MTX; n = 116 para MTX

Respuesta de la función física

La mejoría de la función física se midió por el Indice de Discapacidad del Cuestionario de Evaluación de la Salud (HAQ-ID) en los ensayos II, III, IV, V, y VI y por el HAQ-ID modificado en el ensayo I. En el ensayo SC-I, la mejoría respecto al momento basal medida por la HAQ-DI a los 6 meses y con el tiempo fue similar entre la administración subcutánea e intravenosa. Los resultados de los ensayos II, III y VI se presentan en la Tabla 7.

Tabla 7: Mejoría de la función física en ensayos controlados

	Metotrexato-naïve		Respuesta inadecuada a metotrexato		Respuesta inadecuada a antagonista del TNF	
	Ensayo VI		Ensayo II		Ensayo III	
Indice de discapacidad HAQ ^c	Abatacept ^a +MTX	Placebo+MTX	Abatacept ^a +MTX	Placebo+MTX	Abatacept ^a +FAMES ^b	Placebo+FAMES ^b
Inicio (media)	1,7 (n=254)	1,7 (n=251)	1,69 (n=422)	1,69 (n=212)	1,83 (n=249)	1,82 (n=130)
Mejoría media desde el inicio						
Mes 6	0,85 (n=250)	0,68 (n=249)	0,59*** (n=420)	0,40 (n=211)	0,45*** (n=249)	0,11 (n=130)
Mes 12	0,96 (n=254)	0,76 (n=251)	0,66*** (n=422)	0,37 (n=212)	ND ^e	ND ^e
Proporción de pacientes con una mejoría clínicamente significativa ^d						
Mes 6	72% [†]	63%	61%***	45%	47%***	23%
Mes 12	72% [†]	62%	64%***	39%	ND ^e	ND ^e

*** p < 0,001, abatacept frente a placebo.

[†] p < 0,05, abatacept más MTX frente MTX más placebo

^a Dosis fija de aproximadamente 10 mg/kg (ver sección 4.2).

^b Los FAME simultáneos incluían uno o más de los siguientes: metotrexato, cloroquina/hidroxicloroquina, sulfasalazina, leflunomida, azatioprina, oro, y anakinra.

^c Cuestionario de evaluación de la salud; 0 = el mejor, 3 = el peor; 20 preguntas; 8 categorías: vestirse y arreglarse, levantarse, comer, caminar, higiene, alcance, agarre y actividad.

^d Reducción en el HAQ-DI de ≥ 0,3 unidades desde el inicio.

^e Después de 6 meses, se ofreció a los pacientes la oportunidad de entrar en un ensayo de diseño abierto.

En el ensayo II, entre los pacientes que presentaban una mejoría clínicamente significativa a los 12 meses, un 88% mantuvo la respuesta a los 18 meses y un 85% mantuvo la respuesta a los 24 meses. Durante los períodos abiertos de los ensayos I, II, III, y VI la mejoría de la función física se ha mantenido durante 7 años, 5 años, 5 años y 2 años, respectivamente.

En el ensayo SC-III, la proporción de pacientes con una respuesta HAQ medida como una mejoría clínicamente significativa de la función física (reducción desde el momento basal en la puntuación HAQ-DI > 0,3) fue mayor en el grupo abatacept + MTX que en el grupo MTX en el mes 12 (65,5% frente al 44,0%, respectivamente; la diferencia de tratamiento frente al grupo MTX fue del 21,6% [IC 95 %: 8,3, 34,9]).

Calidad de vida y resultados relacionados con la salud

La calidad de vida relacionada con la salud se evaluó mediante el cuestionario SF-36 a los 6 meses en los ensayos I, II y III y a los 12 meses en los ensayos I y II. En estos ensayos, se observaron mejorías clínica y estadísticamente significativas en el grupo tratado con abatacept en comparación con el grupo placebo en las 8 dimensiones del SF-36 (4 dimensiones físicas: función física, rol físico, dolor corporal, salud general; y 4 dimensiones mentales: vitalidad, función social, rol emocional, salud mental), así como el Resumen del Componente Físico (RCF) y el Resumen del Componente Mental (RCM). En el ensayo VI, se observó una mejoría a los 12 meses en el grupo de abatacept más metotrexato comparado con el grupo de metotrexato más placebo tanto en el RCF como en el RCM, y se mantuvo durante 2 años.

Ensayo VII: Seguridad de abatacept en pacientes con o sin periodo de lavado previo al tratamiento con agente antagonista del TNF

Se realizó un estudio abierto de abatacept intravenoso con terapia de base con FAMEs no biológicos en pacientes con AR activa que presentaron una respuesta inadecuada al tratamiento previo (periodo de lavado durante al menos 2 meses; n=449) o en curso (sin periodo de lavado; n=597) a antagonistas del TNF (ensayo VII). El resultado principal, la incidencia de AAs, AAGs, e interrupciones debidas a AAs durante 6 meses de tratamiento, fue similar entre los pacientes que participaron en el estudio tratados previamente con antagonistas del TNF y los pacientes en tratamiento actual, como lo fue la frecuencia de infecciones graves.

Eficacia clínica y seguridad en adultos con artritis psoriásica

Se evaluaron la eficacia y seguridad de abatacept en dos estudios aleatorizados, doble ciego, controlados con placebo (estudios PsA-I y PsA-II) en pacientes adultos, de 18 años y más. Los pacientes presentaban APs activa (≥ 3 articulaciones inflamadas y ≥ 3 articulaciones dolorosas) a pesar del tratamiento previo con FAME, y tenían una lesión cutánea psoriásica de al menos 2 cm de diámetro.

En el estudio PsA-I, 170 pacientes recibieron placebo o abatacept por vía intravenosa (IV) en el día 1, 15, 29, y a partir de entonces cada 28 días como doble ciego durante 24 semanas, seguido de tratamiento abierto con abatacept intravenoso 10 mg/kg cada 28 días. Los pacientes fueron aleatorizados para recibir placebo o abatacept 3 mg/kg, 10 mg/kg, o dos dosis de 30 mg/kg seguidas de 10 mg/kg, sin abandono durante 24 semanas, seguido de tratamiento abierto con abatacept intravenoso 10 mg/kg mensual. Durante el estudio, a los pacientes se les permitía recibir como medicación concomitante dosis estables de metotrexato, corticosteroides a bajas dosis (equivalente a ≤ 10 mg de prednisona) y/o AINEs .

En el estudio PsA-II, 424 pacientes fueron aleatorizados 1:1 para recibir dosis semanales de placebo o abatacept 125 mg subcutáneo (SC) como doble ciego y sin dosis de carga durante 24 semanas, seguido de abatacept 125 mg subcutáneo semanal en abierto. A los pacientes se les permitía recibir dosis estables de metotrexato, sulfasalazina, leflunomida, hidroxicloroquina, corticosteroides a bajas dosis (equivalente a ≤ 10 mg de prednisona) y/o AINEs concomitantes durante el estudio. Los pacientes que no habían alcanzado al menos un 20% de mejoría desde la basal en sus recuentos de articulaciones inflamadas y dolorosas en la semana 16 pasaban a tratamiento abierto con 125 mg de abatacept subcutáneosemanal.

La variable principal tanto para el PsA-I como para el PsA-II era la proporción de pacientes que alcanzaron respuesta ACR 20 en la semana 24 (día 169).

Respuesta clínica

Signos y síntomas

El porcentaje de pacientes que alcanzaron respuestas ACR 20, 50, ó 70 a la dosis recomendada de abatacept en los estudios PsA-I (10 mg/kg intravenoso) y PsA-II (125 mg subcutáneo) se presentan a continuación en la Tabla 8.

Tabla 8: Proporción de pacientes con Respuestas ACR en la semana 24 en los Estudios PsA-I y PsA-II

	PsA-I ^a			PsA-II ^{b,c}		
	Abatacept 10 mg/kg IV N=40	Placebo N=42	Estimación de la diferencia (IC 95%)	Abatacept 125 mg SC N=213	Placebo N=211	Estimación de la diferencia (IC 95%)

Tabla 8: Proporción de pacientes con Respuestas ACR en la semana 24 en los Estudios PsA-I y PsA-II

	PsA-I ^a			PsA-II ^{b,c}		
ACR 20	47,5%*	19,0%	28,7 (9,4; 48,0)	39,4%*	22,3%	17,2 (8,7; 25,6)
ACR 50	25,0%	2,4%	22,7 (8,6; 36,9)	19,2%	12,3%	6,9 (0,1; 13,7)
ACR 70	12,5%	0%	12,5 (2,3; 22,7)	10,3%	6,6%	3,7 (-1,5; 8,9)

* p < 0,05 vs placebo, valores de p no evaluados para ACR 50 y ACR 70.

^a El 37% de los pacientes fueron previamente tratados con un inhibidor del TNF.

^b El 61% de los pacientes fueron previamente tratados con un inhibidor del TNF.

^c Los pacientes que tenían menos de un 20% de mejoría en los recuentos de articulaciones dolorosas o inflamadas en la semana 16 cumplieron los criterios para el abandono y fueron considerados no-respondedores.

Una proporción significativamente más alta de pacientes alcanzaron una respuesta ACR 20 después del tratamiento con abatacept intravenoso 10 mg/kg en PsA-I ó 125 mg subcutáneo en PsA-II comparado con placebo en la semana 24 en las poblaciones de estudio global. Se observaron respuestas ACR 20 más altas con abatacept vs placebo en ambos estudios independientemente del tratamiento previo con anti-TNF. En el estudio más pequeño PsA-I, las respuestas ACR 20 con abatacept 10 mg/kg intravenoso vs placebo en pacientes naïve a anti-TNF fueron 55,6% vs 20,0%, respectivamente, y en los pacientes que habían sido tratados previamente con anti-TNF fueron 30,8% vs 16,7%, respectivamente. En el estudio PsA-II, las respuestas ACR 20 con abatacept subcutáneo 125 mg vs placebo en pacientes naïve a anti-TNF fueron 44,0% vs 22,2%, respectivamente (21,9 [8,3, 35,6], estimación de la diferencia [IC 95%]), y en los pacientes que habían sido tratados previamente con anti-TNF fueron 36,4% vs 22,3%, respectivamente (14,0 [3,3, 24,8], estimación de la diferencia [IC 95%]).

En el estudio PsA-II se observaron respuestas ACR 20 más altas con abatacept subcutáneo 125 mg vs placebo independientemente del tratamiento concomitante con FAME no biológico. Las respuestas ACR 20 con abatacept subcutáneo 125 mg vs placebo en pacientes que no habían utilizado FAMEs no biológicos fueron 27,3% vs 12,1%, respectivamente, (15,15 [1,83, 28,47], estimación de la diferencia [IC 95%]), y en los pacientes que habían utilizado FAMEs no biológicos fueron 44,9% vs 26,9%, respectivamente, (18,00 [7,20, 28,81], estimación de la diferencia [IC 95%]). En los estudios PsA-I y PsA-II, las respuestas clínicas se mantuvieron o continuaron mejorando hasta un año.

Respuesta estructural

En el estudio PsA-II, la proporción de no progresores radiográficos (cambio ≤ 0 desde la basal) en el índice radiológico total de Sharp-van der Heijde modificado para la APs en la semana 24 fue mayor con abatacept subcutáneo 125 mg (42,7%) que con placebo (32,7%) (10,0 [1,0, 19,1] estimación de la diferencia [IC 95%]).

Respuesta de la función física

En el estudio PsA-I, la proporción de pacientes con una reducción de ≥ 0,30 desde la basal en la puntuación HAQ-DI fue de 45,0% con abatacept intravenoso vs 19,0% con placebo (26,1 [6,8, 45,5], estimación de la diferencia [IC 95%]) en la semana 24. En el estudio PsA-II, la proporción de pacientes con al menos una reducción de ≥ 0,35 desde la basal en la puntuación HAQ-DI fue 31,0% con abatacept vs 23,7% con placebo (7,2 [-1,1, 15,6], estimación de la diferencia [IC 95%]). La mejoría en la puntuación HAQ-DI fue mantenida o mejoró hasta 1 año con tratamiento continuado con abatacept en ambos estudios PsA-I y PsA-II.

En el tratamiento con abatacept durante las 24 semanas del periodo de doble ciego no se observaron cambios significativos en la puntuación PASI. Los pacientes que entraron en los dos estudios de APs tenían psoriasis de leve a moderada con una puntuación media PASI de 8,6 en PsA-I y 4,5 en PsA-II. En el estudio PsA-I, la proporción de pacientes que alcanzó una respuesta PASI 50 fue de un 28,6% con abatacept vs un 14,3% con placebo (14,3 [-15,3, 43,9], estimación de la diferencia [IC 95%]), y la

proporción de pacientes que alcanzó una respuesta PASI 75 fue de un 14,3% con abatacept vs 4,8% con placebo (9,5 [-13,0, 32,0], estimación de la diferencia [IC 95%]). En el estudio PsA-II, la proporción de pacientes que alcanzó una respuesta PASI 50 fue de un 26,7% con abatacept vs un 19,6% con placebo (7,3 [-2,2, 16,7], estimación de la diferencia [IC 95%]), y la proporción de pacientes que alcanzó una respuesta PASI 75 fue de un 16,4% con abatacept vs 10,1% con placebo (6,4 [-1,3, 14,1], estimación de la diferencia [IC 95%]).

Población pediátrica con artritis idiopática juvenil poliarticular

Subcutáneo

La eficacia de abatacept subcutáneo en niños de 2 a 17 años de edad está basada en los análisis farmacocinéticos y la extrapolación de la eficacia establecida de abatacept intravenoso en pacientes AIJp y abatacept subcutáneo en pacientes adultos con AR, y apoyada por los datos de un ensayo clínico en marcha. En este estudio en niños y adolescentes con AIJp activa de moderada a grave, de entre 2 y 17 años (46 pacientes en la cohorte de 2-5 años y 173 pacientes en la cohorte 6-17 años) con una respuesta inadecuada o intolerancia al menos a un FAME, que pudiera haber incluido agentes biológicos. La seguridad y eficacia de abatacept subcutáneo fueron evaluadas en un estudio abierto de un solo brazo diseñado con una variable primaria de las concentraciones valle medias en estado estacionario (c_{min}) a los 4 meses (periodo a corto plazo) en la cohorte de edad entre 6 y 17 años. Los pacientes continuaron en tratamiento continuo con abatacept en la extensión abierta, y se les evaluó la seguridad y eficacia a largo plazo durante 20 meses adicionales.

En el momento basal, 79% de los 219 pacientes incluidos y tratados en el estudio tomaron metotrexato (dosis media al entrar en el estudio, 12,3 mg/m²/semana) y 21% de los pacientes recibieron monoterapia con abatacept. De los 219 pacientes que entraron en el estudio, 56 (25,6%) habían sido tratados previamente con tratamiento FAME biológico (incluidos anti-TNFs y tocilizumab).

Los pacientes que participaron en el ensayo tenían una media de 10,6 años de edad con una duración media de la enfermedad de 2,4 años. Presentaban enfermedad activa, con media del recuento basal de articulaciones activas de 11,8 y media de articulaciones limitadas de 10,3; y niveles elevados de proteína C-reactiva (PCR) de 1,24 mg/dl en el momento basal.

De los 219 pacientes tratados, 205 completaron el periodo a corto plazo y 200 entraron en el periodo de extensión a largo plazo en marcha. En la cohorte de 2-5 años, 24 pacientes completaron 2 años y 15 pacientes están en marcha en el periodo de 2 años. En la cohorte de 6-17 años, 132 pacientes completaron los 2 años.

Las tasas de respuesta al final de la exposición a corto plazo se resumen en la Tabla 9:

Tabla 9: Proporción (%) de pacientes con AIJ poliarticular con respuestas ACRP o enfermedad inactiva el final del periodo a corto plazo (4 meses)

Edades entre 2 y 17 años	
$n = 219$	
ACRP30	84,5%
ACRP50	75,3%
ACRP70	57,1%
ACRP90	34,7%
ACRP100	20,1%
Enfermedad inactiva*	34,2%

* Sin articulaciones activas, evaluación global del médico sobre la gravedad de la enfermedad ≤ 10 mm y PCR $\leq 0,6$ mg/dL.

Los resultados de respuestas ACRP y enfermedad inactiva se mantuvieron durante 2 años.

Intravenoso

Se incluyeron niños y adolescentes con AIJp activa de moderada a grave, de edades entre 6 a 17 años con una respuesta inadecuada o intolerancia a al menos un FAME, que pudiera haber incluído agentes biológicos. Se evaluó la seguridad y la eficacia de abatacept intravenoso en un estudio de tres fases. El Período A fue una fase abierta inicial de 4 meses – diseñada para inducir respuesta ACR Pedi 30. Los pacientes que alcanzaron al menos una respuesta ACR Pedi 30 al final del Período A fueron aleatorizados a una fase doble ciego de retirada (Período B), y recibieron tanto abatacept como placebo durante 6 meses o hasta el brote de AIJp tal y como se definió en el estudio. A no ser que hubieran abandonado por motivos de seguridad, a todos los pacientes que finalizaron, o tuvieron un brote durante el Período B o no respondieron en el Período A se les ofreció participar en el Período C, la fase de extensión abierta, que evaluaba la seguridad y eficacia a largo plazo.

En el Período A, todos pacientes recibieron 10 mg/kg de abatacept durante los días 1, 15, 29, 57 y 85 fueron evaluados el día 113. Durante el período A, el 74% tomaba metotrexato (la dosis media al comienzo del estudio, 13,2 mg/m²/semana) así, el 26% de los pacientes recibió abatacept en monoterapia durante el Período A. De los 190 pacientes que participaron en el estudio, 57 (el 30%) habían sido tratados previamente con antagonistas del TNF.

Los pacientes que tuvieron una respuesta ACR Pedi 30 al final de Período A fueron aleatorizados al Período B, la fase doble ciego, de retirada, para recibir tanto abatacept como placebo durante 6 meses o hasta que el brote de la enfermedad AIJ.

El término brote se definió como:

- ≥ 30% de empeoramiento en al menos 3 de las 6 variables principales comunes de la AIJp
- ≥ 30% mejoría en no más de 1 de las 6 variables principales comunes de la AIJp
- Deben presentar un empeoramiento ≥ 2 cm (posible hasta 10 cm) si la Valoración Global del Médico o de los padres se utiliza para definir el brote.
- Debe presentar un empeoramiento ≥ 2 articulaciones si para definir el brote se utiliza el número de articulaciones activas o articulaciones con movimiento limitado.

Los pacientes que participaron en el ensayo tenían una media de 12,4 años de edad con una duración media de la enfermedad de 4,4 años. Presentaban enfermedad activa, con media del recuento basal de articulaciones activas de 16 y media de articulaciones limitadas de 16; y niveles elevados de proteína C-reactiva (PCR) (media, 3,2 mg/dl) y VSG (media, 32 mm/h). Los subtipos de AIJ en el inicio de la enfermedad fueron: oligoarticular (16%), poliarticular (64%; el 20% del total fueron factor reumatoideo positivo), y sistémica (20%).

De los 190 pacientes incluidos en el estudio, 170 completaron el Período A, 65% (123/190) alcanzaron una respuesta ACR Pedi 30, y 122 fueron aleatorizados al Período B. Las respuestas fueron similares en todos los subtipos de AIJp estudiados y para los pacientes con o sin uso de metotrexato. De los 133 (70%) pacientes no tratados previamente con antagonistas del TNF, 101 (76%) alcanzaron al menos una respuesta ACR Pedi 30; de los 57 pacientes que habían recibido previamente tratamiento con antagonistas del TNF, 22 (39%) alcanzaron al menos una respuesta ACR Pedi 30.

Durante el Período B, el tiempo hasta la aparición del brote para los pacientes aleatorizados a placebo fue significativamente más corto que para los aleatorizados a abatacept (variable principal, p=0,0002; log-rank test). Durante el Período B, de forma significativa más pacientes del grupo placebo presentaron brotes (33/62; 53%) respecto a los pacientes que recibieron abatacept (12/60; 20%; chi-cuadrado p<0,001). El riesgo de aparición de un brote en pacientes que continuaron con abatacept fue menor de un tercio que para los pacientes tratados con placebo (coeficiente de riesgo estimado= 0,31; 95% del IC 0,16, 0,59).

La mayoría de los pacientes aleatorizados en el Período B (58/60 receptores de abatacept en el Período B; 59/62 receptores de placebo en el Período B), así como 36 de los 47 no respondedores en el Período A (n=153 pacientes totales).

Las tasas de respuesta al final de Período A, al final del Período B y después de 5 años en el Período C, se resumen en la Tabla 10:

Tabla 10: Proporción (%) de pacientes con AIJ poliarticular con respuestas ACR o enfermedad inactiva

	Fin del Período A (día 113)	Fin del Período B ^a (día 169)		Período C ^b (día 1765)		
	Abatacept	Abatacept	Placebo	Grupo Abatacept en el Período B	Grupo Placebo en el Período B	No respondedor en el Período A
	n= 190	n= 58	n= 59	n= 33	n= 30	n= 13
ACR30	65	85	68	97	87	69
ACR50	50	79	53	94	80	69
ACR70	28	55	31	79	63	54
ACR90	13	41	15	67	40	39
Enfermedad inactiva	No evaluado	31	10	52	33	31

^a día 169 Última observación considerada (LOCF, por sus siglas en inglés) para pacientes tratados en el Período C

^b Observado

Los participantes del Período C en el día 1765 incluían 33 de los 58 receptores de abatacept en el Período B, 30 de los 59 receptores de placebo del Período B, y 13 de los 36 no respondedores del Período A. La duración media del tratamiento con abatacept en el Período C fue de 1815 días (rango 57-2.415 días; casi 61 meses). Ciento dos (67%) pacientes en el Período C habían recibido al menos 1.080 días (~ 36 meses) de tratamiento con abatacept en el Período C. Todos los pacientes habían recibido al menos 4 meses de tratamiento previo abierto con abatacept en el Período A.

5.2 Propiedades farmacocinéticas

Artritis reumatoide en adultos

La estimación de la media geométrica (intervalo de confianza del 90%) para la biodisponibilidad de abatacept después de la administración subcutánea en relación con la administración intravenosa es del 78,6% 64,7%, 95,6%). La media (intervalo) de la C_{\min} y la C_{\max} en el equilibrio observada después de 85 días de tratamiento fue de 32,5 mcg/l (6,6 a 113,8 mcg/ml) y 48,1 mcg/ml (9,8 a 132,4 mcg/ml), respectivamente. Las estimaciones medias del aclaramiento sistémico (0,28 ml/h/kg), el volumen de distribución (0,11 l/kg) y la semivida terminal (14,3 días) fueron comparables entre la administración subcutánea y la intravenosa.

Se realizó un estudio único para determinar el efecto del uso de monoterapia con abatacept sobre la inmunogenicidad después de la administración subcutánea sin una carga intravenosa. Cuando no se administró la dosis de carga intravenosa, se alcanzó una concentración valle media de 12,6 mcg/ml después de 2 semanas de administración. La respuesta en eficacia a lo largo del tiempo en este estudio parecía coherente con estudios que incluyeron una dosis de carga intravenosa; sin embargo, no se ha estudiado formalmente el efecto de la ausencia de carga intravenosa sobre la aparición de la eficacia.

De forma coherente con los datos intravenosos, los análisis poblacionales farmacocinéticos con abatacept subcutáneo en pacientes con AR revelaron una tendencia hacia un mayor aclaramiento de abatacept a medida que se incrementa el peso corporal. La edad y el sexo (después de la corrección por peso corporal), no influyeron sobre el aclaramiento aparente. El MTX, los AINEs, los corticosteroides y los antagonistas del TNF concomitantes no influían sobre el aclaramiento aparente de abatacept.

Artritis psoriásica en adultos

En PsA-I, los pacientes fueron aleatorizados para recibir placebo o abatacept intravenoso 3 mg/kg (3/3 mg/kg), 10 mg/kg (10/10 mg/kg), o dos dosis de 30 mg/kg seguidas de 10 mg/kg (30/10 mg/kg), en el día 1, 15, 29, y a partir de entonces cada 28 días. En este estudio, las concentraciones de abatacept en

el estado de equilibrio estaban relacionadas con la dosis. La media geométrica (CV%) de la Cmin en el día 169 fue 7,8 microgramos (mcg)/ml (56,3%) para el régimen 3/3 mg/kg, 24,3 microgramos (mcg)/ml (40,8%) para el régimen 10/10 mg/kg, y 26,6 microgramos (mcg)/ml (39,0%) para el régimen 30/10 mg/kg.

En el estudio PsA-II después de la administración semanal de abatacept subcutáneo 125 mg, el estado de equilibrio de abatacept se alcanzó en el Día 57 con la media geométrica (CV%) de la Cmin en un rango desde 22,3 (54,2%) a 25,6 (47,7%) microgramos (mcg)/ml en los días 57 a 169, respectivamente.

De acuerdo con los resultados observados previamente en pacientes con AR, los análisis farmacocinéticos de la población de abatacept en pacientes con APs revelaron que había una tendencia hacia un mayor aclaramiento (l/h) de abatacept con el incremento de peso corporal.

Población pediátrica AIJp

La farmacocinética de abatacept para inyección subcutánea se ha estudiado en pacientes de 2 a 17 años de edad.

El estado estacionario de abatacept se consiguió en el día 85 seguido de una dosis semanal de abatacept por vía subcutánea adaptada al peso corporal. Se consiguieron concentraciones comparables a lo largo de los rangos de peso y grupos de edad para la pauta de administración subcutánea en función del peso corporal. La media (rango) de la concentración de abatacept en el día 113 fue de 46,2 mcg/ml (13,4 a 96,2 mcg/ml), 48,0 mcg/ml (22,4 a 122,1 mcg/ml), y 38,5 mcg/ml (9,3 a 73,2 mcg/ml) en pacientes pediátricos con AIJp en pesos entre 10 y <25 kg, 25 a <50 kg, y ≥50 kg, respectivamente.

La farmacocinética de abatacept es similar en pacientes adultos con AR y pacientes pediátricos con AIJp excepto para la absorción SC mayor en pacientes AIJp. La biodisponibilidad (F) aumentó un 28% y la constante de la tasa de absorción (KA, por sus siglas en inglés) era mayor en los pacientes AIJp que en los pacientes RA.

De forma coherente con los datos para la vía intravenosa, los análisis de farmacocinética poblacional con abatacept subcutáneo en pacientes con AIJp revelaron una tendencia hacia un mayor aclaramiento de abatacept a medida que se incrementa el peso corporal. La edad y el sexo (después de la corrección por peso corporal), no influían sobre el aclaramiento aparente. El MTX, los AINEs, los corticosteroides y los antagonistas del TNF concomitantes no influían sobre el aclaramiento aparente de abatacept.

5.3 Datos preclínicos sobre seguridad

No se observó mutagenicidad ni clastogenicidad con abatacept en una batería de estudios *in vitro*. En un estudio de carcinogenicidad en ratones, se produjeron aumentos en la incidencia de linfomas malignos o tumores de las glándulas mamarias (en las hembras). El aumento de la incidencia de linfomas y tumores mamarios observado en ratones tratados con abatacept puede haber estado asociado con una disminución del control del virus de la leucemia murino y del virus del tumor mamario en el ratón, respectivamente, en presencia de inmunomodulación prolongada. En un estudio de toxicidad a un año en monos cynomolgus, abatacept no se asoció a ninguna toxicidad importante. Los efectos farmacológicos reversibles consistieron en mínimos descensos transitorios en la IgG sérica y depleción linfoide de mínima a severa de los centros germinales en el bazo y/o los ganglios linfáticos. Dentro del marco temporal de este estudio, no se observaron indicios de linfomas ni cambios morfológicos preneoplásicos a pesar de la presencia del virus linfocryptovirus, que se sabe provoca estas lesiones en monos inmunodeprimidos. Se desconoce la relevancia que estos hallazgos puedan tener en el uso clínico de abatacept.

En ratas, abatacept no tuvo efectos no deseados sobre la fertilidad de machos o hembras. Se realizaron estudios de desarrollo embrionario fetal con abatacept en ratones, ratas y conejos a dosis de hasta 20 a 30 veces la dosis de 10 mg/kg en humanos y no se observaron efectos no deseados en las crías. En ratas y conejos, la exposición a abatacept fue hasta 29 veces la dosis de 10 mg/kg en humanos basada

en el AUC. Se ha demostrado que abatacept atraviesa la placenta en ratas y conejos. En un estudio de desarrollo prenatal y posnatal con abatacept en ratas, no se observaron efectos no deseados en las crías de madres que recibieron abatacept a dosis de hasta 45 mg/kg, lo que representa 3 veces la dosis de 10 mg/kg en humanos basada en el AUC. A una dosis de 200 mg/kg, que representa una dosis de 11 veces la dosis de 10 mg/kg en humanos basada en el AUC, se observaron cambios limitados en la función inmunitaria (un aumento de 9 veces en la respuesta media de anticuerpos dependientes de linfocitos T en crías hembras e inflamación del tiroides, en 1 cría hembra de entre 10 crías machos y 10 crías hembras evaluadas a esta dosis).

Estudios no clínicos relevantes para el uso en la población pediátrica

Los estudios en ratas expuestas a abatacept mostraron anormalidades en el sistema inmunológico incluyendo una incidencia baja de infecciones mortales (ratas jóvenes). Además, se observó con frecuencia una inflamación del tiroides y del páncreas tanto en ratas jóvenes como en adultas expuestas a abatacept. Las ratas jóvenes parecieron ser más sensibles a la inflamación linfocítica del tiroides. Los estudios en ratones y monos adultos no demostraron conclusiones similares. Es probable que el incremento de sensibilidad a las infecciones oportunistas observadas en ratas jóvenes esté asociada con la exposición a abatacept antes del desarrollo de respuestas memoria. Se desconoce la importancia de estos resultados en humanos.

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1 Lista de excipientes

Sacarosa
Poloxamero 188
Dihidrógeno fosfato sódico monohidrato
Fosfato disódico anhídrico
Agua para preparaciones inyectables

6.2 Incompatibilidades

En ausencia de estudios de compatibilidad, este medicamento no debe mezclarse con otros.

6.3 Periodo de validez

2 años

6.4 Precauciones especiales de conservación

Conservar en nevera (entre 2°C y 8°C). No congelar.
Conservar en el embalaje original para protegerlo de la luz.

6.5 Naturaleza y contenido del envase

ORENCIA 50 mg solución inyectable en jeringa precargada

Jeringa precargada de 0,4 ml (vidrio tipo I) con un protector de seguridad de aguja automático y extensores de aleta.(émbolo blanco).
Envases de 4 jeringas precargadas con protector de aguja.

ORENCIA 87,5 mg solución inyectable en jeringa precargada

Jeringa precargada de 0,7 ml (vidrio tipo I) con un protector de seguridad de aguja automático y extensores de aleta (émbolo azul claro).
Envases de 4 jeringas precargadas con protector de aguja.

ORENCIA 125 mg solución inyectable en jeringa precargada

Jeringa precargada de 1 ml (vidrio Tipo I) con extensores de aleta o jeringa precargada de un ml con un protector de seguridad de aguja pasivo y extensores de aleta (émbolo naranja).

Envases de 1 ó 4 jeringas precargadas y envase múltiple con 12 jeringas precargadas (3 envases de 4). Envases de 1, 3 ó 4 jeringas precargadas con protector de aguja y envase múltiple con 12 jeringas precargadas con protector de aguja (3 envases de 4).

La jeringa de vidrio de tipo I tiene un tapón recubierto de bromobutilo y una aguja fija de acero inoxidable cubierta con un protector de aguja rígido.

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

6.6 Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

El medicamento es para un sólo uso. Después de extraer la jeringa precargada de la nevera, se debe dejar que alcance temperatura ambiente, esperando 30 minutos antes de inyectar ORENCEA. No debe agitarse la jeringa.

La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él, se realizará de acuerdo con la normativa local.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

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

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

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

9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN

Fecha de la primera autorización: 21 Mayo 2007
Fecha de la última renovación: 21 Mayo 2012

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

8 de abril de 2019.

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos <http://www.ema.europa.eu>.

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

ORENCIA 125 mg solución inyectable en pluma precargada

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada pluma precargada contiene 125 mg de abatacept en un ml.

Abatacept es una proteína de fusión que se obtiene mediante tecnología de ADN recombinante en células de ovario de hámster chino.

Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección 6.1.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Solución inyectable (inyectable) en pluma precargada (ClickJect).

La solución es transparente, de incolora a amarillo pálido con un pH de 6,8 a 7,4.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1 Indicaciones terapéuticas

Artritis reumatoide

ORENCIA, en combinación con metotrexato, está indicado para:

- el tratamiento de la artritis reumatoide (AR) activa de moderada a grave en pacientes adultos con respuesta inadecuada a un tratamiento previo con uno o más fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad (FAMEs) incluyendo metotrexato (MTX) o un inhibidor del factor de necrosis tumoral (TNF)-alfa.
- el tratamiento de la enfermedad progresiva y con alta actividad en pacientes adultos con artritis reumatoide no tratados previamente con metotrexato.

Se ha demostrado una reducción en la progresión del daño articular y una mejoría de la función física durante el tratamiento con abatacept en combinación con metotrexato.

Artritis psoriásica

ORENCIA, solo o en combinación con metotrexato (MTX), está indicado para el tratamiento de la artritis psoriásica (APs) activa en pacientes adultos con respuesta inadecuada a un tratamiento previo con FAMEs incluyendo MTX, y que no requieran tratamiento sistémico adicional para las lesiones cutáneas psoriásicas.

4.2 Posología y forma de administración

El tratamiento debe ser iniciado y supervisado por especialistas con experiencia en el diagnóstico y tratamiento de la artritis reumatoide.

Si no se produce respuesta a abatacept durante 6 meses de tratamiento, se debe reconsiderar la continuación del tratamiento (ver sección 5.1).

Posología

Artritis reumatoide

Adultos

ORENCIA subcutáneo (SC) se debe iniciar con o sin dosis de carga intravenosa (IV). ORENCIA SC se debe administrar semanalmente a una dosis de 125 mg mediante inyección subcutánea independientemente del peso (ver sección 5.1). Si se administra una perfusión IV única para iniciar el tratamiento (dosis de carga IV antes de la administración SC), los primeros 125 mg de abatacept SC se deben administrar en el plazo de un día desde la perfusión IV, seguidos de las inyecciones SC semanales de abatacept 125 mg (para la posología de la dosis de carga intravenosa, por favor consulte la sección 4.2 de ORENCIA 250 mg polvo para concentrado para solución para perfusión).

Los pacientes que cambien de terapia intravenosa con ORENCIA a administración subcutánea deben administrarse la primera dosis subcutánea en lugar de la siguiente dosis intravenosa programada.

No es necesario ajustar la dosis cuando se utiliza en combinación con otros FAMEs, corticosteroides, salicilatos, antiinflamatorios no esteroideos (AINEs), o analgésicos.

Artritis psoriásica

Adultos

ORENCIA debe administrarse semanalmente a una dosis de 125 mg mediante inyección subcutánea (SC) sin necesidad de una dosis de carga intravenosa (IV).

Los pacientes que cambien de terapia intravenosa con ORENCIA a administración subcutánea deben administrarse la primera dosis en lugar de la siguiente dosis intravenosa programada.

Dosis omitida

Si un paciente omite la administración de una inyección de ORENCIA y está dentro del plazo de tres días de la fecha prevista, se le debe indicar que se administre la dosis omitida inmediatamente, y permanezca en la pauta semanal original. Si la dosis se omite durante más de tres días, se debe instruir al paciente acerca de cuándo administrarse la siguiente dosis de acuerdo con el juicio médico (estado del paciente, estado de la actividad de la enfermedad, etc.).

Poblaciones especiales

Pacientes de edad avanzada

No se necesita ajuste de dosis (ver sección 4.4).

Insuficiencia renal y hepática

ORENCIA no se ha estudiado en estas poblaciones de pacientes. No pueden hacerse recomendaciones de dosis.

Población pediátrica

No se ha establecido la seguridad y eficacia de ORENCIA solución inyectable en pluma precargada para administración subcutánea en niños menores de 18 años. No se dispone de datos.

ORENCIA polvo para concentrado para solución para perfusión para uso intravenoso está disponible para niños a partir de 6 años de edad para el tratamiento de la artritis idiopática juvenil poliarticular (ver Ficha Técnica de ORENCIA polvo para concentrado para solución para perfusión).

ORENCIA solución inyectable en jeringa precargada para uso subcutáneo está disponible para niños a partir de 2 años de edad para el tratamiento de la artritis idiopática juvenil poliarticular (ver Ficha Técnica de ORENCIA solución inyectable en jeringa precargada).

Forma de administración

Para vía subcutánea.

ORENCIA está pensada para uso bajo la dirección de un profesional sanitario. Después de una formación adecuada en la técnica de inyección subcutánea, un paciente puede auto-inyectarse ORENCIA si un médico/profesional sanitario determina que es adecuado.

El contenido total (1 ml) de la pluma precargada debe administrarse como inyección subcutánea exclusivamente; los lugares de inyección deben ir rotando y las inyecciones nunca deben administrarse en zonas donde la piel se encuentre, con hematomas, roja o dura.

En el prospecto y en las "Instrucciones importantes de uso" se incluyen instrucciones amplias para la preparación y administración de ORENCIA en una pluma precargada . Para consultar las instrucciones de preparación del medicamento antes de la administración, ver sección 6.6.

4.3 Contraindicaciones

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1.

Infecciones graves y no controladas como septicemia e infecciones oportunistas (ver sección 4.4).

4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo

Combinación con antagonistas del TNF

La experiencia con el uso de abatacept en combinación con antagonistas del TNF es limitada (ver sección 5.1). En ensayos clínicos controlados con placebo, los pacientes que recibieron la combinación de un antagonista del TNF con abatacept experimentaron un aumento de infecciones en general y de infecciones graves en comparación con los pacientes tratados con antagonistas del TNF y placebo (ver sección 4.5). No se recomienda el uso de abatacept en combinación con antagonistas del TNF.

Mientras se lleva a cabo la transición del tratamiento con un antagonista del TNF a ORENCIA, los pacientes deben estar bajo vigilancia por si hubiera signos de infección (ver sección 5.1, ensayo VII).

Reacciones alérgicas

Las reacciones alérgicas con la administración de abatacept en ensayos clínicos, en los cuales no se requirió que los pacientes fueran pretratados para prevenir reacciones alérgicas, se han notificado poco frecuentemente (ver sección 4.8). Después de la primera infusión puede producirse anafilaxia o reacciones anafilactoides que pueden ser potencialmente mortales. En la experiencia post-comercialización, se ha notificado un caso de anafilaxia mortal tras la primera infusión de ORENCIA. Si se produce cualquier reacción alérgica o anafiláctica grave, se debe interrumpir inmediatamente el tratamiento con ORENCIA intravenoso o subcutáneo e iniciarse un tratamiento apropiado, y se debe suspender el uso de ORENCIA de forma permanente (ver sección 4.8).

Efectos sobre el sistema inmunitario

Los medicamentos que afectan al sistema inmunitario, incluido ORENCIA, pueden afectar a las defensas del huésped frente a infecciones y neoplasias malignas, así como a las respuestas a las vacunas.

La administración conjunta de ORENCIA con agentes biológicos inmunodepresores o inmunomoduladores podría potenciar los efectos de abatacept sobre el sistema inmunitario (ver sección 4.5).

Infecciones

Se han notificado infecciones graves con abatacept, incluyendo septicemia y neumonía (ver sección 4.8). Algunas de estas infecciones han sido mortales. Muchas de las infecciones graves se han producido en pacientes en tratamiento concomitante con inmunosupresores que además de su enfermedad subyacente, podrían predisponerlos a ellas. No debe iniciarse el tratamiento con ORENCIA en pacientes con infecciones activas hasta que no estén controladas. Los médicos deben tener precaución al considerar el uso de ORENCIA en pacientes con antecedentes de infecciones

recurrentes o afecciones subyacentes que puedan predisponerles a las infecciones. Los pacientes que desarrollen una infección nueva mientras reciben tratamiento con ORENCIA deben ser monitorizados estrechamente. Si un paciente desarrolla una infección grave, debe interrumpirse la administración de ORENCIA.

En los ensayos pivotales controlados con placebo no se observó aumento de tuberculosis; sin embargo, a todos los pacientes que recibieron ORENCIA se les hizo la prueba de la tuberculosis. Se desconoce la seguridad de ORENCIA en individuos con tuberculosis latente. Se han notificado casos de tuberculosis en pacientes que reciben ORENCIA (ver sección 4.8). Los pacientes deben ser examinados para descartar tuberculosis latente, antes de iniciar el tratamiento con ORENCIA. También se deben tener en cuenta las guías clínicas vigentes.

Los tratamientos antirreumáticos se han asociado con la reactivación de hepatitis B. Por lo tanto, se debe realizar una detección sistemática de la hepatitis viral de acuerdo con las guías clínicas publicadas antes de comenzar un tratamiento con ORENCIA.

El tratamiento con terapia inmunosupresora, como ORENCIA, puede asociarse con leucoencefalopatía multifocal progresiva (LMP). Si durante el tratamiento con ORENCIA se producen síntomas neurológicos sugestivos de LMP, se debe interrumpir el tratamiento con ORENCIA e iniciar medidas diagnósticas adecuadas.

Neoplasias malignas

En los ensayos clínicos controlados con placebo, las frecuencias de neoplasias malignas en los pacientes tratados con abatacept y con placebo fueron de 1,2% y 0,9%, respectivamente (ver sección 4.8). En estos ensayos clínicos no se incluyeron pacientes con neoplasias malignas conocidas. En estudios de carcinogenicidad en ratones, se observó un aumento de linfomas y tumores mamarios. Se desconoce la importancia clínica de esta observación (ver sección 5.3). Se desconoce el posible papel de abatacept en el desarrollo de neoplasias malignas, incluido el linfoma, en seres humanos. Se han notificado casos de cáncer de piel no melanoma en pacientes que reciben ORENCIA (ver sección 4.8). Se recomienda realizar una revisión periódica de la piel en todos los pacientes, especialmente en aquellos pacientes con factores de riesgo de cáncer de piel.

Vacunas

Los pacientes tratados con ORENCIA pueden recibir vacunas de forma concomitante, excepto vacunas vivas. No deben administrarse vacunas vivas simultáneamente con abatacept o antes de 3 meses desde su interrupción. Los medicamentos que afectan al sistema inmunitario, incluido abatacept, pueden atenuar la efectividad de algunas inmunizaciones (ver sección 4.5).

Pacientes de edad avanzada

Un total de 404 pacientes mayores de 65 años, entre los que había 67 pacientes mayores de 75 años, recibieron abatacept intravenoso en ensayos clínicos controlados con placebo. Un total de 270 pacientes de 65 años o más, entre los que había 46 pacientes de 75 años o más, recibieron abatacept subcutáneo en ensayos clínicos controlados. En comparación con el placebo, las frecuencias de infecciones graves y neoplasias malignas entre los pacientes tratados con abatacept intravenoso mayores de 65 años fueron mayores que entre los pacientes menores de 65 años. Del mismo modo, la frecuencia de infecciones graves y neoplasias malignas entre los pacientes tratados con abatacept subcutáneo mayores de 65 años fue mayor que entre los menores de 65 años. Debido a la mayor incidencia de infecciones y neoplasias malignas en la población anciana en general, se debe tener precaución al tratar a los pacientes de edad avanzada (ver sección 4.8).

Procesos autoinmunes

Existe una preocupación teórica de que el tratamiento con abatacept pueda incrementar el riesgo de procesos autoinmunes en adultos y niños, por ejemplo empeoramiento de la esclerosis múltiple. En los ensayos clínicos controlados con placebo, el tratamiento con abatacept no provocó aumento en la

formación de autoanticuerpos, como anticuerpos antinucleares y anti-DNAds, en comparación con el placebo (ver secciones 4.8 y 5.3).

Pacientes con ingesta controlada de sodio

Este medicamento contiene 0,014 mmol de sodio (0,322 mg) por pluma precargada, esto es, esencialmente “exento de sodio”.

4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Combinación con antagonistas del TNF

La experiencia con el uso de abatacept en combinación con antagonistas del TNF es limitada (ver sección 5.1). Aunque los antagonistas del TNF no influyeron en el aclaramiento de abatacept, en los ensayos clínicos controlados con placebo, los pacientes que recibían tratamiento concomitante con abatacept y antagonistas del TNF presentaron más infecciones e infecciones graves que los pacientes tratados sólo con antagonistas del TNF. Por lo tanto, no se recomienda el tratamiento concomitante de abatacept con un antagonista del TNF.

Combinación con otros medicamentos

En los análisis farmacocinéticos poblacionales no se detectó ningún efecto del metotrexato, los AINEs y los corticosteroides sobre el aclaramiento de abatacept (ver sección 5.2).

No se identificaron problemas de seguridad importantes con el uso de abatacept en combinación con sulfasalazina, hidroxicloroquina, o leflunomida.

Combinación con otros medicamentos que afectan al sistema inmunitario y a las vacunas.

La administración conjunta de abatacept con agentes biológicos inmunodepresores o inmunomoduladores podría potenciar los efectos de abatacept sobre el sistema inmunitario. No existe evidencia suficiente que determine la seguridad y eficacia de abatacept en combinación con anakinra o rituximab (ver sección 4.4).

Vacunas

No deben administrarse vacunas vivas simultáneamente con abatacept o antes de que pasen 3 meses desde su interrupción. No se dispone de datos sobre la transmisión secundaria de infección de personas que recibieron vacunas vivas a pacientes que recibían abatacept. Los medicamentos que afectan al sistema inmunitario, incluyendo abatacept, pueden atenuar la efectividad de algunas inmunizaciones (ver secciones 4.4 y 4.6).

Estudios exploratorios para evaluar el efecto de abatacept sobre la respuesta de anticuerpos a las vacunas en pacientes sanos, así como la respuesta de anticuerpos a las vacunas contra influenza y neumococo en pacientes con artritis reumatoide, sugirieron que abatacept puede interferir en la eficacia de la respuesta inmune, pero sin inhibir de forma considerable la capacidad de desarrollar una respuesta inmune positiva o clínicamente significativa.

Abatacept fue evaluado en un estudio abierto en pacientes con artritis reumatoide a los que se les administró la vacuna neumocócica 23-valente. Después de la vacuna neumocócica, 62 de los 112 pacientes tratados con abatacept fueron capaces de desarrollar una respuesta inmune adecuada al menos 2 veces superior en las titulaciones de anticuerpos a la vacuna neumocócica polisacárida.

Abatacept también fue evaluado en un estudio abierto en pacientes con artritis reumatoide a los que se les administró la vacuna trivalente estacional del virus de la influenza. Después de la vacuna de la gripe, 73 de 119 pacientes tratados con abatacept sin niveles de anticuerpos protectores basales fueron capaces de desarrollar una respuesta inmune adecuada al menos 4 veces los títulos de anticuerpos a la vacuna trivalente de la gripe.

4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo y mujeres en edad fértil

No hay datos suficientes sobre el uso de abatacept en mujeres embarazadas. En estudios pre-clínicos del desarrollo embriofetal no se observaron efectos adversos a dosis de hasta 29 veces la dosis de 10 mg/kg en humanos, según el AUC. En un estudio de desarrollo prenatal y postnatal en ratas, con dosis 11 veces más altas que la dosis de 10 mg/kg en humanos, se observaron cambios limitados en la función inmunitaria según el AUC (ver sección 5.3).

No se debe usar ORENCEA durante el embarazo a menos que la situación clínica de la mujer requiera tratamiento con abatacept.

Las mujeres en edad fértil deben utilizar métodos anticonceptivos efectivos durante el tratamiento con ORENCEA y hasta 14 semanas después de la última dosis de abatacept.

Abatacept podría atravesar la placenta y llegar a la sangre de los niños nacidos de mujeres tratadas con abatacept durante el embarazo. Por consiguiente, estos niños podrían tener un mayor riesgo de infección. Se desconoce la seguridad de la administración de vacunas vivas a niños expuestos a abatacept *en útero*. No se recomienda la administración de vacunas vivas en niños expuestos a abatacept *en útero* durante 14 semanas después de la última administración de abatacept de la madre durante el embarazo.

Lactancia

Se ha demostrado que abatacept se detecta en la leche de la rata.

Se desconoce si abatacept se excreta en la leche materna.

No se puede excluir el riesgo en recién nacidos/lactantes.

Debe interrumpirse la lactancia durante el tratamiento con ORENCEA y hasta 14 semanas después de la última dosis de tratamiento con abatacept.

Fertilidad

No se han realizado estudios formales del posible efecto de abatacept sobre la fertilidad humana.

En ratas, abatacept no tuvo efectos adversos sobre la fertilidad de los machos o las hembras (ver sección 5.3).

4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

Teniendo en cuenta su mecanismo de acción, la influencia de abatacept sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es nula o insignificante. Sin embargo, se han notificado casos de mareos y disminución de agudeza visual como reacciones adversas frecuentes y poco frecuentes respectivamente, en pacientes tratados con ORENCEA, por lo tanto si un paciente experimenta estos síntomas, se debe evitar la conducción y el uso de máquinas.

4.8 Reacciones adversas

Resumen del perfil de seguridad en artritis reumatoide

Abatacept se ha estudiado en pacientes con artritis reumatoide activa en ensayos clínicos controlados con placebo (2.653 pacientes con abatacept, 1.485 con placebo).

En los ensayos clínicos con abatacept controlados con placebo, se notificaron reacciones adversas (RAs) en un 49,4% de los pacientes tratados con abatacept y en un 45,8% de los pacientes tratados con placebo. Las reacciones adversas notificadas con mayor frecuencia ($\geq 5\%$) entre los pacientes tratados con abatacept fueron cefaleas, náuseas e infecciones de las vías respiratorias superiores (que incluyen sinusitis). La proporción de pacientes que suspendieron el tratamiento debido a RAs fue del 3,0% en el caso de los pacientes tratados con abatacept y del 2,0% en el de los pacientes tratados con placebo.

Lista tabulada de reacciones adversas

En la Tabla 1 se enumeran las reacciones adversas observadas en ensayos clínicos y experiencias post-comercialización presentadas mediante el sistema de clasificación de órganos y por frecuencia, utilizando las siguientes categorías: muy frecuentes ($\geq 1/10$); frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$); poco frecuentes ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$); raras ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$); muy raras ($< 1/10.000$). Las reacciones adversas se presentan en orden decreciente de gravedad dentro de cada intervalo de frecuencia.

Tabla 1: **Reacciones adversas**

Infecciones e infestaciones	Muy frecuentes	Infección de las vías respiratorias superiores (incluyendo traqueítis, nasofaringitis, y sinusitis)
	Frecuentes	Infección de las vías respiratorias inferiores (incluyendo bronquitis), infección de las vías urinarias, infecciones por herpes (incluyendo herpes simple, herpes oral y herpes zoster), neumonía, gripe
	Poco frecuentes	Infección dental, onicomicosis, septicemia, infecciones musculoesqueléticas, úlceras cutáneas, pielonefritis, rinitis, infección de oído
	Raras	Tuberculosis, bacteriemia, infección gastrointestinal, enfermedad inflamatoria pélvica
Neoplasias benignas, malignas y no especificadas (incl. quistes y pólipos)	Poco frecuentes	Carcinoma de células basales, papiloma cutáneo
	Raros	Linfoma, neoplasia pulmonar maligna, carcinoma de células escamosas
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Poco frecuentes	Trombocitopenia, leucopenia
Trastornos del sistema inmunológico	Poco frecuentes	Hipersensibilidad

Trastornos psiquiátricos	Poco frecuentes	Depresión, ansiedad, alteración del sueño (incluyendo insomnio)
Trastornos del sistema nervioso	Frecuentes	Cefaleas, mareos
	Poco frecuentes	Migraña, parestesia
Trastornos oculares	Poco frecuentes	Conjuntivitis, ojo seco, disminución de la agudeza visual
Trastornos del oído y el laberinto	Poco frecuentes	Vértigo
Trastornos cardiacos	Poco frecuentes	Palpitaciones, taquicardia, bradicardia
Trastornos vasculares	Frecuentes	Hipertensión, aumento de la presión arterial
	Poco frecuentes	Hipotensión, sofocos, rubor, vasculitis, disminución de la presión arterial
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Frecuentes	Tos
	Poco frecuentes	Enfermedad pulmonar obstructiva crónica exacerbada, broncoespasmo, sibilancias, disnea, dolor de garganta
Trastornos gastrointestinales	Frecuentes	Dolor abdominal, diarrea, náuseas, dispepsia, úlceras bucales, estomatitis aftosa, vómitos
	Poco frecuentes	Gastritis
Trastornos hepatobiliares	Frecuentes	Pruebas de función hepática anormales (incluyendo aumento de transaminasas)
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Frecuentes	Erupción cutánea (incluyendo dermatitis),
	Poco frecuentes	Aumento de tendencia a la aparición de cardenales, piel seca, alopecia, prurito, urticaria, psoriasis, acné, eritema, hiperhidrosis
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	Poco frecuentes	Artralgia, dolor en las extremidades
Trastornos del aparato reproductor y de la mama	Poco frecuentes	Amenorrea, menorragia
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Frecuentes	Fatiga, astenia, reacciones locales en el lugar de la inyección, reacciones sistémicas relacionadas con la inyección*
	Poco frecuentes	Síndrome pseudogripal, aumento de peso

*(ej: prurito, tirantez de garganta, disnea)

Descripción de las reacciones adversas seleccionadas

Infecciones

En los ensayos clínicos controlados con placebo con abatacept, se notificaron infecciones como al menos posiblemente relacionadas con el tratamiento en un 22,7% de los pacientes tratados con abatacept y en un 20,5% de los pacientes tratados con placebo.

Se notificaron infecciones graves como al menos posiblemente relacionadas con el tratamiento en un 1,5% de los pacientes tratados con abatacept y en un 1,1% de los pacientes tratados con placebo. El tipo de infecciones graves fue similar entre los grupos de tratamiento de abatacept y placebo (ver sección 4.4).

Las tasas de incidencia (IC del 95%) de las infecciones graves fueron 3,0 (2,3, 3,8) por 100 pacientes-año para los pacientes tratados con abatacept y 2,3 (1,5, 3,3) por 100 pacientes-año para los pacientes tratados con placebo en los ensayos clínicos doble ciego.

En el período acumulado en ensayos clínicos en 7.044 pacientes tratados con abatacept durante 20.510 pacientes-año, la tasa de incidencia de infecciones graves fue del 2,4 por 100 pacientes-año, y la tasa de incidencia anualizada permaneció estable.

Neoplasias malignas

En ensayos clínicos controlados con placebo, se notificaron neoplasias malignas en un 1,2% (31/2.653) de los pacientes tratados con abatacept, y en 0,9% (14, 1.485) de los pacientes tratados con placebo. Las tasas de incidencia de neoplasias malignas fueron 1,3 (0,9, 1,9) por 100 pacientes-año para los pacientes tratados con abatacept y 1,1 (0,6, 1,9) por 100 pacientes-año para los pacientes tratados con placebo.

En el período acumulado 7.044 pacientes tratados con abatacept durante 21.011 pacientes-año (de los cuales más de 1.000 fueron tratados con abatacept durante más de 5 años), la tasa de incidencia de neoplasias malignas fue de 1,2 (1,1, 1,4) por 100 pacientes-año, y las tasas de incidencia anualizadas permanecieron estables.

La neoplasia maligna notificada con mayor frecuencia en los ensayos clínicos controlados con placebo fue cáncer de piel no-melanoma; 0,6 (0,3, 1,0) por 100 pacientes-año para los pacientes tratados con abatacept y 0,4 (0,1, 0,9) por 100 pacientes-año para los pacientes tratados con placebo y 0,5 (0,4, 0,6) por 100 pacientes-año en el período acumulado.

El cáncer de órgano sólido notificado con mayor frecuencia en los ensayos clínicos controlados con placebo fue el carcinoma de pulmón (0,17 (0,05, 0,43) por 100 pacientes-año para los pacientes tratados con abatacept y 0 para los pacientes tratados con placebo, y 0,12 (0,08, 0,17) por 100 pacientes-año en el período acumulado. La neoplasia hematológica más común fue el linfoma 0,04 (0, 0,24) por 100 pacientes-año para los pacientes tratados con abatacept y 0 para los pacientes tratados con placebo y 0,06 (0,03, 0,1) por 100 pacientes-año en el período acumulado.

Reacciones adversas en pacientes con enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC)

En el ensayo IV, hubo 37 pacientes con EPOC tratados con abatacept intravenoso y 17 tratados con placebo. Los pacientes con EPOC tratados con abatacept desarrollaron reacciones adversas con más frecuencia que los tratados con placebo (51,4% frente a 47,1%, respectivamente). Los trastornos respiratorios se produjeron con más frecuencia en los pacientes tratados con abatacept que en los pacientes tratados con placebo (10,8% frente a 5,9%, respectivamente); dichos trastornos incluían reagudización de la EPOC y disnea. Un mayor porcentaje de pacientes con EPOC tratados con abatacept que con placebo desarrolló una reacción adversa grave (5,4% frente a 0%), incluyendo reagudización de la EPOC (1 de 37 pacientes [2,7%]) y bronquitis (1 de 37 pacientes [2,7%]).

Procesos autoinmunes

El tratamiento con abatacept no provocó aumento en la formación de autoanticuerpos en comparación con el placebo.

La tasa de incidencia de alteraciones autoinmunes en los pacientes tratados con abatacept durante el período doble ciego fue 8,8 (7,6, 10,1) por 100 pacientes-año de exposición y para los pacientes tratados con placebo fue 9,6 (7,9, 11,5) por 100 pacientes-año de exposición. La tasa de incidencia en los pacientes tratados con abatacept fue 3,8 por 100 pacientes-año en el período acumulado. Las alteraciones autoinmunes más frecuentemente notificadas distintas a la indicación en estudio durante el período acumulado fueron psoriasis, nódulo reumatoide, y síndrome de Sjögren.

Inmunogenicidad en adultos tratados con abatacept intravenoso

Se valoraron los anticuerpos dirigidos contra la molécula abatacept mediante ensayos ELISA en 3.985 pacientes con artritis reumatoide tratados durante períodos de hasta 8 años con abatacept. Ciento ochenta y siete de 3.877 (4,8%) pacientes desarrollaron anticuerpos frente a abatacept durante el tratamiento. En los pacientes en los que se evaluaron los anticuerpos frente a abatacept después de interrumpir el abatacept (> 42 días después de la última dosis), 103 de 1.888 (5,5%) fueron seropositivos.

Se evaluaron muestras con actividad de unión a CTLA-4 confirmada para determinar la presencia de anticuerpos neutralizantes. Veintidós de 48 pacientes evaluables demostraron actividad neutralizante significativa. No se conoce la posible relevancia clínica de la formación de anticuerpos neutralizantes.

En conjunto, no hubo correlación aparente entre el desarrollo de anticuerpos y la respuesta clínica o las reacciones adversas. Sin embargo, el número de pacientes que desarrollaron anticuerpos fue demasiado limitado para poder hacer una valoración definitiva. Debido a que los análisis de inmunogenicidad son específicos de producto, la comparación de tasas de anticuerpos con las de otros productos no es adecuada.

Inmunogenicidad en adultos tratados con abatacept subcutáneo

En el Ensayo SC-I se comparó la inmunogenicidad a abatacept después de la administración subcutánea o intravenosa mediante la evaluación con un ensayo ELISA. Durante el período inicial de 6 meses doble ciego (período a corto plazo), la frecuencia de inmunogenicidad global frente a abatacept fue del 1,1% (8/725) y del 2,3% (16/710) en los grupos de tratamiento subcutáneo e intravenoso, respectivamente. La tasa es coherente con la experiencia previa y no hubo efecto de la inmunogenicidad sobre la farmacocinética, la seguridad o la eficacia.

Se evaluó la inmunogenicidad a abatacept después de la administración subcutánea a largo plazo mediante una nueva valoración con electroquimioluminescencia (ECL). La comparación de las tasas de incidencia entre los diferentes ensayos no es adecuada, porque la valoración ECL se desarrolló para ser más sensible y tolerante a los fármacos que la valoración ELISA previa. La frecuencia acumulada de inmunogenicidad frente a abatacept en la valoración mediante ECL con al menos una muestra positiva en los períodos combinados a corto y largo plazo fue del 15,7% (215/1369) mientras recibían abatacept, con una duración media de exposición de 48,8 meses y del 17,3% (194/1121) después de la suspensión (> 21 días hasta 168 días después de la última dosis). La tasa de incidencia ajustada de exposición (expresada como 100 pacientes-año) permaneció estable durante la duración del tratamiento.

De forma coherente con la experiencia previa, los títulos y la persistencia de las respuestas a anticuerpos fueron generalmente bajos y no aumentaron al continuar la administración (el 6,8% de los sujetos fueron seropositivos en 2 visitas consecutivas) y no hubo correlación aparente del desarrollo de anticuerpos con la respuesta clínica, los acontecimientos adversos o la farmacocinética.

En el ensayo SC-III, se observaron tasas similares de inmunogenicidad en el grupo de pacientes en tratamiento con abatacept+MTX, y en el de abatacept en monoterapia (2,9% (3/103) y 5,0% (5/101), respectivamente) durante el período doble ciego de 12 meses. Al igual que en el ensayo SC-I, no hubo ningún efecto de inmunogenicidad sobre la seguridad ni la eficacia.

Inmunogenicidad y seguridad de abatacept tras la retirada y el reinicio del tratamiento

En el programa de desarrollo clínico subcutáneo, se realizó un estudio para investigar el efecto sobre la inmunogenicidad de la retirada (tres meses) y el reinicio del tratamiento subcutáneo con abatacept. Tras la retirada del tratamiento con abatacept subcutáneo, el aumento de la tasa de inmunogenicidad fue coherente con el observado después de la retirada de abatacept administrado por vía intravenosa. Al reiniciar el tratamiento, no hubo reacciones a la inyección y no hubo otras preocupaciones de seguridad en los pacientes a los que se retiró el tratamiento subcutáneo durante un período de hasta 3 meses respecto a los que permanecieron en tratamiento subcutáneo, ya se reintrodujera el tratamiento con o sin una dosis de carga intravenosa. La seguridad observada en el grupo de

tratamiento que reinició el tratamiento sin una dosis de carga intravenosa fue también coherente con la observada en los otros estudios.

En el Ensayo SC-III, se observaron tasas aumentadas de inmunogenicidad en los pacientes durante 6 meses desde la retirada completa del medicamento en los grupos de abatacept + MTX y en el de abatacept en monoterapia (37,7% [29/77] y 44,1% [27/59], respectivamente) con respuestas de anticuerpos generalmente de bajo título. No se detectó impacto clínico de estas respuestas de anticuerpos, y no se observaron problemas de seguridad tras el reinicio del tratamiento con abatacept.

Reacciones de la inyección en pacientes adultos tratados con abatacept subcutáneo

En el Ensayo SC-I se comparó la seguridad de abatacept, incluidas las reacciones en el lugar de inyección, después de la administración subcutánea o intravenosa. La frecuencia global de reacciones en el lugar de la inyección fue del 2,6% (19/736) y del 2,5% (18/721) en el grupo de abatacept subcutáneo y en el grupo de placebo subcutáneo (abatacept intravenoso), respectivamente. Todas las reacciones en el lugar de la inyección se describieron como leves a moderadas (hematoma, prurito o eritema) y generalmente no precisaron suspensión del fármaco. Durante el período acumulado del estudio cuando se incluyeron todos los pacientes tratados con abatacept en 7 estudios con la formulación SC, la frecuencia de reacciones en el lugar de la inyección fue del 4,6% (116/2.538) con una tasa de incidencia de 1,32 por 100 pacientes-año. Se han recibido informes post-comercialización de reacciones sistémicas relacionadas con la inyección después del uso de OREN CIA subcutáneo (ej. prurito, tirantez de garganta, disnea).

Información de seguridad según la clase farmacológica

Abatacept es el primer modulador selectivo de la co-estimulación. La información sobre la seguridad relativa en un ensayo clínico versus infliximab se resume en la sección 5.1.

Resumen del perfil de seguridad en artritis psoriásica

Abatacept se ha estudiado en pacientes con artritis psoriásica activa en dos ensayos clínicos controlados con placebo (341 pacientes con abatacept, 253 pacientes con placebo) (ver sección 5.1). Durante el período de 24 semanas controlado con placebo en el estudio más grande PsA-II, la proporción de pacientes con reacciones adversas fue similar en los grupos de tratamiento de abatacept y placebo (15,5% y 11,4%, respectivamente). No hubo ninguna reacción adversa que se produjera en un porcentaje $\geq 2\%$ en ningún grupo de tratamiento durante el período de 24 semanas controlado con placebo. El perfil de seguridad global fue comparable entre los estudios PsA-I y PsA-II y coherente con el perfil de seguridad en artritis reumatoide (Tabla 1).

Notificación de sospechas de reacciones adversas:

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del Sistema Español de Farmacovigilancia de Medicamentos de Uso Humano: www.notificaRAM.es.

4.9 Sobredosis

Por vía intravenosa se han administrado dosis de hasta 50 mg/kg sin efectos tóxicos aparentes. En caso de sobredosis, se recomienda monitorizar al paciente para observar cualquier signo o síntoma de reacciones adversas y aplicar el tratamiento sintomático adecuado.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: Inmunosupresores, inmunosupresores selectivos, código ATC: L04AA24

Abatacept es una proteína de fusión formada por el dominio extracelular del antígeno 4 (CTLA-4) asociado al linfocito-T citotóxico humano unido a un fragmento modificado Fc de la inmunoglobulina humana G1 (IgG1). Abatacept se obtiene mediante tecnología de ADN recombinante en células de ovario de hámster chino.

Mecanismo de acción

Abatacept modula selectivamente una señal coestimuladora clave que es necesaria para la activación completa de los linfocitos T que expresan CD28. La activación completa de los linfocitos T requiere dos señales proporcionadas por las células presentadoras de antígeno: el reconocimiento de un antígeno específico por un receptor del linfocito T (señal 1) y una segunda señal coestimuladora. Una vía de coestimulación mayor implica la unión de moléculas CD80 y CD86 sobre la superficie del antígeno presentador de células al receptor de CD28 en los linfocitos T (señal 2). Abatacept inhibe selectivamente esta vía de coestimulación mediante su unión específica a CD80 y CD86. Algunos estudios indican que abatacept afecta más a las respuestas de los linfocitos T vírgenes que a las respuestas de los linfocitos T de memoria.

Estudios *in vitro* y en modelos en animales demostraron que abatacept modula las respuestas a anticuerpos dependientes de linfocitos T y la inflamación. *In vitro*, abatacept atenúa la activación de los linfocitos T humanos medida por la disminución de la proliferación y la producción de citocina. Abatacept disminuye la producción de TNF α específico de antígeno, interferón- γ e interleucina-2 por los linfocitos T.

Efectos farmacodinámicos

Se observaron reducciones dependientes de la dosis con abatacept en las concentraciones séricas del receptor de interleucina-2 soluble, un marcador de la activación de los linfocitos T; interleucina-6 sérica, un producto de macrófagos sinoviales activados y sinoviocitos fibroblastoides en la artritis reumatoide; factor reumatoide, un autoanticuerpo producido por las células plasmáticas; y proteína C-reactiva, un reactante de la inflamación de fase aguda. Además, disminuyeron las concentraciones séricas de metaloproteinasa-3 de matriz, que da lugar a la destrucción del cartílago y remodelación tisular. También se observaron reducciones en el TNF α sérico.

Eficacia clínica y seguridad en adultos con artritis reumatoide

La eficacia y la seguridad de abatacept intravenoso fueron evaluadas en ensayos clínicos aleatorizados, doble ciego y controlados con placebo en pacientes adultos con artritis reumatoide activa diagnosticada según los criterios del Colegio Americano de Reumatología (ACR). En los Ensayos I, II, III, V y VI se requería que los pacientes refiriesen al menos dolor en 12 articulaciones y presentasen signos inflamatorios en 10 articulaciones inflamadas en el momento de la aleatorización. El Ensayo IV no requirió ningún número específico de articulaciones inflamadas ni de dolores en las articulaciones. El ensayo SC-I fue un estudio aleatorizado, doble ciego, con doble enmascaramiento, de no inferioridad, realizado en pacientes estratificados por peso corporal (< 60 kg, 60 a 100 kg, > 100 kg) en el que se comparó la eficacia y la seguridad de abatacept administrado por vía subcutánea e intravenosa en pacientes con artritis reumatoide (AR) que recibían tratamiento de fondo con metotrexato (MTX) y habían experimentado una respuesta inadecuada al MTX (MTX-IR).

En los ensayos I, II, y V se evaluaron la eficacia y seguridad de abatacept comparado con el placebo en pacientes con respuesta inadecuada al metotrexato y que continuaron en tratamiento con una dosis estable de metotrexato. Además, el ensayo V investigó la seguridad y eficacia de abatacept o infliximab en relación al placebo. En el ensayo III se evaluaron la eficacia y seguridad de abatacept en pacientes con respuesta inadecuada a un antagonista del TNF, tras la interrupción del tratamiento con el mismo previa a la aleatorización; se permitió el uso de otros FAMEs. El Ensayo IV evaluó principalmente la seguridad en pacientes con artritis reumatoide activa que, a pesar del tratamiento con FAMEs no biológicos y/o biológicos, requerían intervención adicional. Todos los FAMEs utilizados en el momento de la inclusión se mantuvieron. En el ensayo VI, se evaluaron la eficacia y seguridad de abatacept en pacientes con artritis reumatoide precoz erosiva (duración de la enfermedad \leq 2 años),

que no habían recibido tratamiento previo con metotrexato y presentaban Factor Reumatoide (FR) y/o anti-Péptido Citrulinado Cíclico 2 (anti-CCP2) positivo que fueron aleatorizados para recibir abatacept más metotrexato o metotrexato más placebo. En el ensayo SC-I, el objetivo era demostrar la no inferioridad de la eficacia y la comparabilidad de la seguridad de abatacept subcutáneo en relación con abatacept intravenoso en sujetos con AR de moderada a gravemente activa y que experimentan una respuesta inadecuada al MTX. El Ensayo SC-II investigó la eficacia y seguridad relativas de abatacept y adalimumab, administrados por vía subcutánea ambos en combinación con MTX y sin dosis de carga intravenosa, en pacientes con AR activa de moderada a grave y respuesta inadecuada a un tratamiento previo con MTX. En el ensayo SC-III, se evaluó abatacept subcutáneo en combinación con metotrexato (MTX), o en monoterapia, y se comparó con MTX en monoterapia en la inducción de la remisión después de 12 meses de tratamiento, y el posible mantenimiento de la remisión sin tratamiento tras la retirada completa del medicamento, en pacientes adultos con artritis reumatoide temprana con alta actividad no tratados previamente con MTX, (media DAS28-CRP-PCR de 5,4; duración media del síntoma menos de 6,7 meses) con factores de mal pronóstico para la enfermedad rápidamente progresiva (ej: anticuerpos antiproteínas citrulinadas [ACPA +], medidos mediante determinación anti-CCP2, y/o FR +, erosiones de las articulaciones en el momento basal).

En el ensayo I los pacientes fueron aleatorizados para recibir 2 ó 10 mg/kg de abatacept o placebo durante 12 meses. En los ensayos II, III, IV y VI los pacientes fueron aleatorizados para recibir una dosis fija de aproximadamente 10 mg/kg de abatacept o placebo durante 12 (ensayos II, IV y VI) ó 6 meses (Ensayo III). La dosis de abatacept fue de 500 mg para los pacientes con peso inferior a 60 kg, 750 mg para los pacientes que pesaban de 60 a 100 kg, y 1.000 mg para los pacientes que pesaban más de 100 kg. En el ensayo SC-I, abatacept se administró por vía subcutánea a pacientes después de una dosis de carga única de abatacept intravenoso y luego cada semana en adelante. Los pacientes siguieron recibiendo su dosis actual de MTX desde el día de la aleatorización. En el ensayo V los pacientes fueron aleatorizados para recibir esta misma dosis fija de abatacept o 3 mg/kg de infliximab o placebo durante 6 meses. El Ensayo V continuó durante un período adicional de 6 meses con los grupos de abatacept e infliximab solamente.

Los ensayos I, II, III, IV, V, VI, SC-I, SC-II, y SC-III evaluaron 339, 638, 389, 1.441, 431, 509, 1.371, 646, y 351 pacientes adultos, respectivamente.

Respuesta clínica

Respuesta ACR

El porcentaje de pacientes tratados con abatacept que alcanzaron respuestas ACR 20, 50 y 70 en el Ensayo II (pacientes con respuesta inadecuada a metotrexato), Ensayo III (pacientes con respuesta inadecuada a un antagonista del TNF), Ensayo VI (pacientes que no habían recibido metotrexato) y Ensayo SC-I (abatacept subcutáneo) se muestra en la Tabla 2.

Entre los pacientes que recibieron abatacept en los ensayos II y III, se observó una mejoría estadísticamente significativa en la respuesta ACR 20 frente a placebo después de la administración de la primera dosis (día 15), y esta mejoría continuó siendo significativa durante la duración de los ensayos. En el ensayo VI, se observó una mejoría estadísticamente significativa a los 29 días en la respuesta ACR 20 en los pacientes tratados con abatacept más metotrexato frente a los pacientes tratados con metotrexato más placebo, que se mantuvo a lo largo de la duración del ensayo. En el ensayo II, el 43% de los pacientes que no habían alcanzado una respuesta ACR 20 a los 6 meses desarrollaron una respuesta ACR 20 a los 12 meses.

En el ensayo SC-I, abatacept administrado por vía subcutánea (SC) fue no inferior en relación con las perfusiones intravenosas (IV) de abatacept con respecto a las respuestas ACR 20 durante 6 meses de tratamiento. Los pacientes tratados con abatacept subcutáneo también alcanzaron respuestas ACR 50 y 70 similares a los pacientes que recibieron abatacept por vía intravenosa a los 6 meses.

No se observó diferencia en la respuesta clínica entre abatacept subcutáneo e intravenoso entre los 3 grupos de peso. En SC-I, las tasas de respuesta ACR 20 en el día 169 para abatacept subcutáneo e intravenoso fueron 78,3% (472/603 SC) y 76,0% (456/600 IV) respectivamente en pacientes < 65 años, frente al 61,1% (55/90 SC) y 74,4% (58/78 IV) en pacientes ≥ 65 años.

Tabla 2: Respuestas clínicas en ensayos controlados

	Porcentaje de pacientes							
	Administración intravenosa				Administración subcutánea			
	MTX-naive	Respuesta inadecuada a metotrexato (MTX)	Respuesta inadecuada a antagonista del TNF		Respuesta inadecuada a metotrexato (MTX)			
	Ensayo VI	Ensayo II	Ensayo III		Ensayo SC-I			
Tasa de respuesta	Abatacept ^a +MTX n = 256	Placebo +MTX n = 253	Abatacept ^a +MTX n = 424	Placebo +MTX n = 214	Abatacept ^a +FAMEs ^b n = 256	Placebo +FAMEs ^b n = 133	Abatacept ^f SC +MTX n = 693	Abatacept ^f IV +MTX n = 678
ACR 20								
Día 15	24%	18%	23%*	14%	18%**	5%	25%	25%
Mes 3	64%††	53%	62%***	37%	46%***	18%	68%	69%
Mes 6	75%†	62%	68%***	40%	50%***	20%	76%§	76%
Mes 12	76%‡	62%	73%***	40%	ND ^d	ND ^d	ND	ND
ACR 50								
Mes 3	40%‡	23%	32%***	8%	18%**	6%	33%	39%
Mes 6	53%‡	38%	40%***	17%	20%***	4%	52%	50%
Mes 12	57%‡	42%	48%***	18%	ND ^d	ND ^d	ND	ND
ACR 70								
Mes 3	19%†	10%	13%***	3%	6%††	1%	13%	16%
Mes 6	32%†	20%	20%***	7%	10%**	2%	26%	25%
Mes 12	43%‡	27%	29%***	6%	ND ^d	ND ^d	ND	ND
Respuesta clínica mayor^c								
	27%‡	12%	14%***	2%	ND ^d	ND ^d	ND	ND
Remisión DAS28-PCR^e								
Mes 6	28%‡	15%	ND	ND	ND	ND	24%§§	25%
Mes 12	41%‡	23%	ND	ND	ND	ND	ND	ND

* p < 0,05, abatacept frente a placebo.

** p < 0,01, abatacept frente a placebo.

*** p < 0,001, abatacept frente a placebo.

† p < 0,01, abatacept más MTX frente a MTX más placebo

‡ p < 0,001, abatacept más MTX frente a MTX más placebo

†† p < 0,05, abatacept más MTX frente a MTX más placebo

§ IC del 95%: -4,2, 4,8 (basada en el margen preespecificado de no inferioridad de -7,5%)

§§ En la tabla se presentan datos ITT

^a Dosis fija de aproximadamente 10 mg/kg (ver sección 4.2).

^b Los FAME simultáneos incluían uno o más de los siguientes: metotrexato, cloroquina/hidroxicloroquina, sulfasalazina, leflunomida, azatioprina, oro, y anakinra.

^c La respuesta clínica principal se define como la obtención de una respuesta ACR 70 durante un periodo continuo de 6 meses.

^d Despues de 6 meses, se dio a los pacientes la oportunidad de participar en un ensayo con diseño abierto.

^e Remisión DAS28-PCR se define como puntuación DAS28-PCR < 2,6

^f En la tabla se presentan los datos por protocolo Por ITT; n=736, 721 para abatacept subcutáneo (SC) e intravenoso (IV), respectivamente

En la fase de extensión abierta de los ensayos I, II, III, VI, y SC-I se observaron respuestas ACR 20, 50 y 70 duraderas y sostenidas durante 7 años, 5 años, 5 años, 2 años, y 5 años,

respectivamente, de tratamiento con abatacept. En el Ensayo I, se evaluaron las respuestas ACR a los 7 años en 43 pacientes con respuestas ACR 20 en el 72%, respuestas ACR 50 en el 58%, y respuestas ACR 70 en el 44%. En el Ensayo II, se evaluaron respuestas ACR a los 5 años en 270 pacientes con respuestas ACR 20 en el 84%, respuestas ACR 50 en el 61%, y respuestas ACR 70 en el 40%. En el Ensayo III, se evaluaron respuestas ACR a 5 años en 91 pacientes con respuestas ACR 20 en el 74%, respuestas ACR 50 en el 51%, y respuestas ACR 70 en el 23%. En el Ensayo VI, se evaluaron respuestas ACR a los 2 años en 232 pacientes con respuestas ACR 20 en el 85%, respuestas ACR 50 en el 74%, y respuestas ACR 70 en el 54%. En el ensayo SC-I, se evaluaron respuestas ACR a 5 años con respuestas ACR 20 en el 85% (356/421), respuestas ACR 50 en el 66% (277/423), y respuestas ACR 70 en el 45% (191/425).

Se observaron mejorías mayores con abatacept que con placebo en otras medidas de actividad de la enfermedad en artritis reumatoide no incluidas en los criterios de respuesta de ACR, tales como la rigidez matinal.

Respuesta DAS28

La actividad de la enfermedad también se evaluó utilizando la Puntuación de la Actividad de la Enfermedad 28. Hubo una mejoría significativa en el DAS en los ensayos II, III, V, y VI comparado con placebo o con un comparador.

En el ensayo VI, que sólo incluía adultos, una proporción de pacientes significativamente más alta (41%) del grupo de abatacept más metotrexato alcanzó en el año 1 una remisión definida por DAS28 (PCR) (puntuación < 2,6) frente al grupo placebo más metotrexato (23%). La respuesta al año 1 del grupo de abatacept se mantuvo durante el año 2.

Ensayo V: abatacept o infliximab versus placebo

Se realizó un ensayo doble ciego, aleatorizado, para evaluar la seguridad y eficacia de abatacept o infliximab versus placebo en pacientes con respuesta inadecuada a metotrexato (ensayo V). La variable primaria del ensayo fue el cambio medio en la actividad de la enfermedad en pacientes tratados con abatacept comparado con los pacientes tratados con placebo a los 6 meses con una posterior evaluación doble ciego de la seguridad y eficacia de abatacept e infliximab a los 12 meses. Se observó una mejoría mayor ($p < 0,001$) en el DAS28 en los grupos de abatacept e infliximab comparado con el grupo placebo a los seis meses en la parte del ensayo controlado con placebo; los resultados entre los grupos de abatacept e infliximab fueron similares. Las respuestas ACR del ensayo V fueron compatibles con la puntuación del DAS28. Se observó una mejoría mayor a los 12 meses con abatacept. A los 6 meses, la frecuencia de Acontecimientos Adversos (AA) por infecciones fue del 48,1% (75), 52,1% (86), y 51,8% (57) y la frecuencia de AA graves por infecciones fue del 1,3% (2), 4,2% (7), y 2,7% (3) para los grupos de abatacept, infliximab y placebo, respectivamente. A los 12 meses, la frecuencia de AA por infecciones fue del 59,6% (93), 68,5% (113), y la frecuencia de AA graves por infecciones fue del 1,9% (3) y 8,5% (14) para los grupos de abatacept e infliximab, respectivamente. El periodo abierto del ensayo proporcionó una evaluación de la capacidad de abatacept para mantener la eficacia en pacientes originariamente aleatorizados a abatacept y la respuesta de eficacia de aquellos pacientes que cambiaron a abatacept después de ser tratados con infliximab. La reducción, desde la basal en la puntuación media DAS28 en el día 365 (-3,06), se mantuvo hasta el día 729 (-3,34) en aquellos pacientes que continuaron con abatacept. En los pacientes que recibieron inicialmente infliximab y después fueron cambiados a abatacept, la reducción desde la basal en la puntuación media DAS28 fue de 3,29 en el día 729 y 2,48 en el día 365.

Ensayo SC-II: abatacept versus adalimumab

Se realizó un ensayo de no inferioridad, aleatorizado, simple ciego (investigador), para evaluar la seguridad y eficacia de abatacept subcutáneo (SC) semanal sin dosis de carga intravenosa (IV), frente a adalimumab subcutáneo cada dos semanas, ambos en combinación con MTX, en pacientes con respuesta inadecuada a metotrexato (ensayo SC-II). La variable principal de evaluación demostró la no inferioridad (margen predefinido del 12%) de respuesta ACR 20 después de 12 meses de tratamiento, 64,8% (206/318) para el grupo de abatacept subcutáneo y 63,4% (208/328) para el grupo de adalimumab subcutáneo; la diferencia de tratamiento fue de un 1,8% [intervalo de confianza del 95 % (CI): -5,6, 9,2], con respuestas comprables a lo largo del período de 24 meses. Los valores

correspondientes para ACR 20 en 24 meses fueron del 59,7 % (190/318) para el grupo de abatacept SC y del 60,1% (197/328) para el grupo de adalimumab SC. Los valores correspondientes a ACR 50 y ACR 70 a los 12 y 24 meses fueron consistentes y similares para abatacept y adalimumab. Los cambios medios ajustados (error estándar; SE) desde los valores basales del DAS28-PCR fueron -2,35 (SE 0,08) [IC 95%: -2,51, -2,19] y -2,33 (SE 0,08) [IC 95%: -2,50, -2,17] en el grupo de abatacept SC y de adalimumab SC, respectivamente, a los 24 meses, con cambios similares en el tiempo. A los 24 meses, el 50,6 % (127/251) [IC 95%: 44,4, 56,8] de pacientes en el grupo abatacept y el 53,3 % (130/244) [IC 95%: 47,0, 59,5] de pacientes en el grupo adalimumab alcanzó DAS 28 <2,6. La mejoría respecto al momento basal medida por la HAQ-DI a los 24 meses y con el tiempo fue también similar entre abatacept SC y adalimumab SC.

Se realizaron ensayos de seguridad y daño estructural al año y a los dos años. El perfil de seguridad general en relación a las reacciones adversas fue similar entre los dos grupos durante el período de 24 meses. Después de 24 meses, se notificaron reacciones adversas en el 41,5% (132/318) de los pacientes tratados con abatacept y en el 50% (164/328) de los pacientes tratados con adalimumab. Se notificaron reacciones adversas graves en el 3,5% (11/318) y en el 6,1% (20/328) del grupo correspondiente. A los 24 meses, el 20,8% (66/318) de los pacientes tratados con abatacept y el 25,3% (83/328) de los pacientes tratados con adalimumab había abandonado.

En el Ensayo SC-II, se notificaron infecciones graves en el 3,8% (12/318) de los pacientes tratados con abatacept SC semanalmente, ninguno de los cuales produjo una discontinuación y en un 5,8% (19/328) de los pacientes tratados con adalimumab SC cada dos semanas, resultando en 9 discontinuaciones durante el periodo de 24 meses.

La frecuencia de reacciones en el lugar de inyección fue de un 3,8% (12/318) y de un 9,1% (30/328) a los 12 meses ($p=0,006$) y de un 4,1% (13/318) y un 10,4% (34/328) a los 24 meses para abatacept SC y adalimumab SC, respectivamente. Durante el periodo de estudio de 2 años, un 3,8% (12/318) y un 1,5% (5/328) de los pacientes tratados con abatacept SC y adalimumab SC respectivamente se notificaron alteraciones autoinmunes de leves a moderadas en gravedad (ej: psoriasis, fenómeno de Raynaud, eritema nodoso).

Ensayo SC-III: Inducción de la remisión en pacientes con AR no tratados previamente con metotrexato

Un estudio aleatorizado y doble ciego evaluó abatacept SC en combinación con metotrexato (abatacept + MTX), abatacept SC en monoterapia, o metotrexato en monoterapia (grupo MTX) en la inducción de la remisión después de 12 meses de tratamiento, y el mantenimiento de la remisión sin tratamiento tras la retirada completa del medicamento en pacientes adultos no tratados previamente con MTX con artritis reumatoide temprana con alta actividad con factores de mal pronóstico. La retirada completa del medicamento resultó en una pérdida de remisión (vuelta a la actividad de la enfermedad) en los tres grupos de tratamiento (abatacept con metotrexato, abatacept o metotrexato solo) en la mayoría de los pacientes (Tabla 3).

Tabla 3: Tasas de remisión al final del tratamiento y fases de retirada del medicamento en el ensayo SC-III

Número de pacientes	Abatacept SC+ MTX n = 119	MTX n = 116	Abatacept SC n = 116
Proporción de pacientes aleatorizados con inducción de la remisión después de 12 meses de tratamiento			
Remisión-DAS28 ^a	60,9%	45,2%	42,5%
Odds Ratio (IC 95%) vs. MTX	2,01 (1,18; 3,43)	N/A	0,92 (0,55; 1,57)
Valor de P	0,010	N/A	N/A
Remisión Clínica SDAI ^b	42,0%	25,0%	29,3%
Estimación de la diferencia (IC 95%) vs. MTX	17,02 (4,30; 29,73)	N/A	4,31 (-7,98; 16,61)
Remisión Clínica Booleana	37,0%	22,4%	26,7%
Estimación de la diferencia (IC 95%) vs. MTX	14,56 (2,19; 26,94)	N/A	4,31 (-7,62; 16,24)
Proporción de pacientes aleatorizados en remisión a los 12 meses y a los 18 meses (6 meses de retirada completa del medicamento)			
Remisión-DAS28 ^a	14,8%	7,8%	12,4%
Odds Ratio (IC 95%) vs. MTX	2,51 (1,02; 6,18)	N/A	2,04 (0,81; 5,14)
Valor de P	0,045	N/A	N/A

^a Remisión definida por DAS28 (DAS28-PCR <2,6)

^b Criterio SDAI (SDAI ≤ 3,3)

En el Ensayo SC-III los perfiles de seguridad de los tres grupos de tratamiento (abatacept + MTX, abatacept en monoterapia, grupo MTX) fueron en general similares. Durante el período de tratamiento de 12 meses, se notificaron reacciones adversas en el 44,5% (53/119), en el 41,4% (48/116), y en el 44,0% (51/116) y se notificaron reacciones adversas graves en el 2,5% (3/119), en el 2,6% (3/116) y en el 0,9% (1/116) de los pacientes tratados en los tres grupos de tratamiento, respectivamente. Se notificaron infecciones graves en el 0,8% (1/119), en el 3,4% (4/116) y en el 0% (0/116) de los pacientes.

Respuesta radiográfica

El daño articular estructural se evaluó radiográficamente durante un periodo de dos años en los ensayos II, VI y SC-II. Los resultados se midieron usando la puntuación total de Sharp modificada por Genant (TSS) y sus componentes, la puntuación de las erosiones y la puntuación del estrechamiento del espacio articular (JSN).

En el ensayo II, la mediana basal del TSS fue de 31,7 en pacientes tratados con abatacept y 33,4 en pacientes tratados con placebo. Abatacept/metotrexato redujo la tasa de progresión del daño estructural comparado con placebo/metotrexato después de 12 meses de tratamiento como se muestra en la Tabla 4. La tasa de progresión del daño estructural en el 2º año fue significativamente más baja que la del primer año para los pacientes aleatorizados a abatacept ($p < 0,0001$). Los sujetos que entraron en la extensión a largo plazo después de 1 año de tratamiento doble ciego recibieron todos tratamiento con abatacept y se estudió la progresión radiográfica hasta el año 5. Los datos se analizaron con un análisis de casos observados utilizando la media de cambio de la puntuación total desde la visita anual anterior. El cambio medio fue, 0,41 y 0,74 desde el año 1 al año 2 ($n=290, 130$), 0,37 y 0,68 desde el año 2 al año 3 ($n=293, 130$), 0,34 y 0,43 desde el año 3 al año 4 ($n=290, 128$) y el cambio fue de 0,26 y 0,29 ($n=233, 114$) desde el año 4 al año 5 para los pacientes originariamente aleatorizados a abatacept más MTX y placebo más MTX respectivamente.

Tabla 4: Cambios radiográficos medios durante 12 meses en el ensayo II

Parámetro	Abatacept/MTX n = 391	Placebo/MTX n = 195	Valor P ^a
Puntuación total de Sharp	1,21	2,32	0,0120
Puntuación de erosión	0,63	1,14	0,029
Puntuación JSON	0,58	1,18	0,009

^a Basado en análisis no paramétricos

En el ensayo VI, el cambio medio del TSS a los 12 meses fue significativamente más bajo en los pacientes tratados con abatacept más metotrexato comparado con los pacientes tratados con metotrexato más placebo. A los 12 meses el 61% (148/242) de los pacientes tratados con abatacept más metotrexato y el 53% (128/242) de los pacientes tratados con metotrexato más placebo no presentaron progresión (TSS ≤ 0). La progresión del daño estructural fue menor en pacientes que recibieron tratamiento con abatacept más metotrexato de forma ininterrumpida (durante 24 meses) comparado con los pacientes que recibieron inicialmente metotrexato más placebo (durante 12 meses) y cambiaron a abatacept más metotrexato durante los siguientes 12 meses. Entre los pacientes que participaron en el periodo abierto de 12 meses, el 59% (125/213) de los pacientes que recibieron tratamiento continuo con abatacept más metotrexato y el 48% (92/192) de los pacientes que inicialmente recibieron metotrexato y fueron cambiados a tratamiento combinado con abatacept no presentaron progresión.

En el ensayo SC-II, se evaluó radiográficamente el daño articular estructural y se expresó como un cambio desde basal en el índice de Sharp modificado por van der Heijde (mTSS) y sus componentes. Se observó una inhibición similar en ambos grupos de tratamiento hasta los 24 meses (mTSS (media ± desviación estándar [SD] = 0,89 ± 4,13 vs 1,13 ± 8,66), puntuación de la erosión (0,41 ± 2,57 vs 0,41 ± 5,04), y estrechamiento del espacio articular (JSON) (0,48 ± 2,18 vs 0,72 ± 3,81)) para el grupo abatacept (n=257) y adalimumab (n=260), respectivamente.

En el ensayo SC-III, se evaluó el daño articular estructural por RM. El grupo de abatacept + MTX tuvo menos progresión en el daño estructural en comparación con el grupo MTX como se reflejó por la diferencia media de tratamiento del grupo abatacept + MTX frente al grupo MTX (Tabla 5).

Tabla 5: Evaluación estructural e inflamatoria RM en el ensayo SC-III

Diferencia media de tratamiento entre abatacept SC+MTX vs. MTX a los 12 meses (IC 95%)*

Puntuación RM Erosión	-1,22 (-2,20; -0,25)
Puntuación RM Osteitis/Edema Óseo	-1,43 (-2,68; -0,18)
Puntuación RM Sinovitis	-1,60 (-2,42; -0,78)

* n = 119 para abatacept SC + MTX; n = 116 para MTX

Respuesta de la función física

La mejoría de la función física se midió por el Indice de Discapacidad del Cuestionario de Evaluación de la Salud (HAQ-ID) en los ensayos II, III, IV, V, y VI y por el HAQ-ID modificado en el ensayo I. En el ensayo SC-I, la mejoría respecto al momento basal medida por la HAQ-DI a los 6 meses y con el tiempo fue similar entre la administración subcutánea e intravenosa. Los resultados de los Ensayos II, III y VI se presentan en la Tabla 6.

Tabla 6: Mejoría de la función física en ensayos controlados

	Metotrexato-naive		Respuesta inadecuada a metotrexato		Respuesta inadecuada a antagonista del TNF	
	Ensayo VI		Ensayo II		Ensayo III	
Indice de discapacidad HAQ ^c	Abatacept ^a +MTX	Placebo+MTX	Abatacept ^a +MTX	Placebo+MTX	Abatacept ^a +FAMES ^b	Placebo+FAMES ^b
Inicio (media)	1,7 (n=254)	1,7 (n=251)	1,69 (n=422)	1,69 (n=212)	1,83 (n=249)	1,82 (n=130)
Mejoría media desde el inicio						
Mes 6	0,85 (n=250)	0,68 (n=249)	0,59*** (n=420)	0,40 (n=211)	0,45*** (n=249)	0,11 (n=130)
Mes 12	0,96 (n=254)	0,76 (n=251)	0,66*** (n=422)	0,37 (n=212)	ND ^e	ND ^e
Proporción de pacientes con una mejoría clínicamente significativa ^d						
Mes 6	72% [†]	63%	61%***	45%	47%***	23%
Mes 12	72% [†]	62%	64%***	39%	ND ^e	ND ^e

*** p < 0,001, abatacept frente a placebo.

[†] p < 0,05, abatacept más MTX frente MTX más placebo

^a Dosis fija de aproximadamente 10 mg/kg (ver sección 4.2).

^b Los FAME simultáneos incluían uno o más de los siguientes: metotrexato, cloroquina/hidroxicloroquina, sulfasalazina, leflunomida, azatioprina, oro, y anakinra.

^c Cuestionario de evaluación de la salud; 0 = el mejor, 3 = el peor; 20 preguntas; 8 categorías: vestirse y arreglarse, levantarse, comer, caminar, higiene, alcance, agarre y actividad.

^d Reducción en el HAQ-DI de ≥ 0,3 unidades desde el inicio.

^e Después de 6 meses, se ofreció a los pacientes la oportunidad de entrar en un ensayo de diseño abierto.

En el ensayo II, entre los pacientes que presentaban una mejoría clínicamente significativa a los 12 meses, un 88% mantuvo la respuesta a los 18 meses y un 85% mantuvo la respuesta a los 24 meses. Durante los períodos abiertos de los ensayos I, II, III, y VI la mejoría de la función física se ha mantenido durante 7 años, 5 años, 5 años y 2 años, respectivamente.

En el ensayo SC-III, la proporción de pacientes con una respuesta HAQ medida como una mejoría clínicamente significativa de la función física (reducción desde el momento basal en la puntuación HAQ-DI > 0,3) fue mayor en el grupo abatacept + MTX que en el grupo MTX en el mes 12 (65,5% frente al 44,0%, respectivamente; la diferencia de tratamiento frente al grupo MTX fue del 21,6% [IC 95 %: 8,3, 34,9]).

Calidad de vida y resultados relacionados con la salud

La calidad de vida relacionada con la salud se evaluó mediante el cuestionario SF-36 a los 6 meses en los ensayos I, II y III y a los 12 meses en los ensayos I y II. En estos ensayos, se observaron mejorías clínica y estadísticamente significativas en el grupo tratado con abatacept en comparación con el grupo placebo en las 8 dimensiones del SF-36 (4 dimensiones físicas: función física, rol físico, dolor corporal, salud general; y 4 dimensiones mentales: vitalidad, función social, rol emocional, salud mental), así como el Resumen del Componente Físico (RCF) y el Resumen del Componente Mental (RCM). En el ensayo VI, se observó una mejoría a los 12 meses en el grupo de abatacept más metotrexato comparado con el grupo de metotrexato más placebo tanto en el RCF como en el RCM, y se mantuvo durante 2 años.

Ensayo VII: Seguridad de abatacept en pacientes con o sin periodo de lavado previo al tratamiento con agente antagonista del TNF

Se realizó un estudio abierto de abatacept intravenoso con terapia de base con FAMEs no biológicos en pacientes con AR activa que presentaron una respuesta inadecuada al tratamiento previo (periodo de lavado durante al menos 2 meses; n=449) o en curso (sin periodo de lavado; n=597) a antagonistas del TNF (ensayo VII). El resultado principal, la incidencia de AAs, AAGs, e interrupciones debidas a AAs durante 6 meses de tratamiento, fue similar entre los pacientes que participaron en el estudio tratados previamente con antagonistas del TNF y los pacientes en tratamiento actual, como lo fue la frecuencia de infecciones graves.

Estudio SC-I: Subestudio con pluma precargada

A los pacientes del subestudio (n=117) del estudio abierto de extensión SC-I se les administraron 125 mg de abatacept subcutáneo semanalmente con jeringa precargada durante al menos 4 meses, y después se les cambió para administrarles 125 mg de abatacept SC administrados semanalmente con pluma precargada durante 12 semanas. La media geométrica ajustada de abatacept en la concentración mínima del estado estacionario (Cmin) fue de 25,3 mcg/ml para la pluma precargada SC y 27,8 mcg/ml para la jeringa precargada subcutánea con una tasa de 0,91 [intervalo de confianza 90 %: 0,83, 1,00]. Durante el período del subestudio de 12 semanas con la pluma precargada, no hubo ninguna muerte ni AAGs relacionados. Tres pacientes tuvieron AAGs (infección postoperatoria de la herida, virus de la gripe H1N1, e isquemia de miocardio en 1 paciente de cada) que no se consideraron relacionados con el medicamento en estudio. Durante este período, se produjeron seis interrupciones totales sólo uno de ellos fue debido a un AA (el AAG por infección postoperatoria de la herida). Dos pacientes (2/117, 1,7 %) que utilizaron la pluma precargada SC experimentaron reacciones locales en el lugar de la inyección.

Eficacia clínica y seguridad en adultos con artritis psoriásica

Se evaluaron la eficacia y seguridad de abatacept en dos estudios aleatorizados, doble ciego, controlados con placebo (estudios PsA-I y PsA-II) en pacientes adultos, de 18 años y más. Los pacientes presentaban APs activa (≥ 3 articulaciones inflamadas y ≥ 3 articulaciones dolorosas) a pesar del tratamiento previo con FAME, y tenían una lesión cutánea psoriásica de al menos 2 cm de diámetro.

En el estudio PsA-I, 170 pacientes recibieron placebo o abatacept por vía intravenosa (IV) en el Día 1, 15, 29, y a partir de entonces cada 28 días como doble ciego durante 24 semanas, seguido de tratamiento abierto con abatacept intravenoso 10 mg/kg cada 28 días. Los pacientes fueron aleatorizados para recibir placebo o abatacept 3 mg/kg, 10 mg/kg, o dos dosis de 30 mg/kg seguidas de 10 mg/kg, sin abandono durante 24 semanas, seguido de tratamiento abierto con abatacept intravenoso 10 mg/kg mensual. Durante el estudio, a los pacientes se les permitía recibir como medicación concomitante dosis estables de metotrexato, corticosteroides a bajas dosis (equivalente a ≤ 10 mg de prednisona) y/o AINEs .

En el estudio PsA-II, 424 pacientes fueron aleatorizados 1:1 para recibir dosis semanales de placebo o abatacept 125 mg subcutáneo (SC) como doble ciego y sin dosis de carga durante 24 semanas, seguido de abatacept 125 mg subcutáneo semanal en abierto. A los pacientes se les permitía recibir dosis estables de metotrexato, sulfasalazina, leflunomida, hidroxicloroquina, corticosteroides a bajas dosis (equivalente a ≤ 10 mg de prednisona) y/o AINEs concomitantes durante el estudio. Los pacientes que no habían alcanzado al menos un 20% de mejoría desde la basal en sus recuentos de articulaciones inflamadas y dolorosas en la semana 16 pasaban a tratamiento abierto con 125 mg de abatacept subcutáneosemanal.

La variable principal tanto para el PsA-I como para el PsA-II era la proporción de pacientes que alcanzaron respuesta ACR 20 en la semana 24 (día 169).

Respuesta clínica

Signos y síntomas

El porcentaje de pacientes que alcanzaron respuestas ACR 20, 50, ó 70 a la dosis recomendada de abatacept en los Estudios PsA-I (10 mg/kg intravenoso) y PsA-II (125 mg subcutáneo) se presentan a continuación en la Tabla 8.

Tabla 7: Proporción de pacientes con Respuestas ACR en la semana 24 en los Estudios PsA-I y PsA-II

	PsA-I ^a			PsA-II ^{b,c}		
	Abatacept 10 mg/kg IV N=40	Placebo N=42	Estimación de la diferencia (IC 95%)	Abatacept 125 mg SC N=213	Placebo N=211	Estimación de la diferencia (IC 95%)
ACR 20	47,5%*	19,0%	28,7 (9,4; 48,0)	39,4%*	22,3%	17,2 (8,7; 25,6)
ACR 50	25,0%	2,4%	22,7 (8,6; 36,9)	19,2%	12,3%	6,9 (0,1; 13,7)
ACR 70	12,5%	0%	12,5 (2,3; 22,7)	10,3%	6,6%	3,7 (-1,5; 8,9)

* p < 0,05 vs placebo, valores de p no evaluados para ACR 50 y ACR 70.

^a El 37% de los pacientes fueron previamente tratados con un inhibidor del TNF.

^b El 61% de los pacientes fueron previamente tratados con un inhibidor del TNF.

^c Los pacientes que tenían menos de un 20% de mejoría en los recuentos de articulaciones dolorosas o inflamadas en la semana 16 cumplieron los criterios para el abandono y fueron considerados no-respondedores.

Una proporción significativamente más alta de pacientes alcanzaron una respuesta ACR 20 después del tratamiento con abatacept intravenoso 10 mg/kg en PsA-I ó 125 mg subcutáneo en PsA-II comparado con placebo en la semana 24 en las poblaciones de estudio global. Se observaron respuestas ACR 20 más altas con abatacept vs placebo en ambos estudios independientemente del tratamiento previo con anti-TNF. En el estudio más pequeño PsA-I, las respuestas ACR 20 con abatacept 10 mg/kg intravenoso vs placebo en pacientes naïve a anti-TNF fueron 55,6% vs 20,0%, respectivamente, y en los pacientes que habían sido tratados previamente con anti-TNF fueron 30,8% vs 16,7%, respectivamente. En el estudio PsA-II, las respuestas ACR 20 con abatacept subcutáneo 125 mg vs placebo en pacientes naïve a anti-TNF fueron 44,0% vs 22,2%, respectivamente (21,9 [8,3, 35,6], estimación de la diferencia [IC 95%]), y en los pacientes que habían sido tratados previamente con anti-TNF fueron 36,4% vs 22,3%, respectivamente (14,0 [3,3, 24,8], estimación de la diferencia [IC 95%]).

En el estudio PsA-II se observaron respuestas ACR 20 más altas con abatacept subcutáneo 125 mg vs placebo independientemente del tratamiento concomitante con FAME no biológico. Las respuestas ACR 20 con abatacept SC 125 mg vs placebo en pacientes que no habían utilizado FAMEs no biológicos fueron 27,3% vs 12,1%, respectivamente, (15,15 [1,83, 28,47], estimación de la diferencia [IC 95%]), y en los pacientes que habían utilizado FAMES no biológicos fueron 44,9% vs 26,9%, respectivamente, (18,00 [7,20, 28,81], estimación de la diferencia [IC 95%]). En los estudios PsA-I y PsA-II, las respuestas clínicas se mantuvieron o continuaron mejorando hasta un año.

Respuesta estructural

En el estudio PsA-II, la proporción de no progresores radiográficos (cambio ≤ 0 desde la basal) en el índice radiológico total de Sharp-van der Heijde modificado para la APs en la semana 24 fue mayor con abatacept subcutáneo 125 mg (42,7%) que con placebo (32,7%) (10,0 [1,0, 19,1] estimación de la diferencia [IC 95%]).

Respuesta de la función física

En el estudio PsA-I, la proporción de pacientes con una reducción de ≥ 0,30 desde la basal en la puntuación HAQ-DI fue de 45,0% con abatacept intravenoso vs 19,0% con placebo (26,1 [6,8, 45,5],

estimación de la diferencia [IC 95%]) en la semana 24. En el estudio PsA-II, la proporción de pacientes con al menos una reducción de $\geq 0,35$ desde la basal en la puntuación HAQ-DI fue 31,0% con abatacept vs 23,7% con placebo (7,2 [-1,1, 15,6], estimación de la diferencia [IC 95%]). La mejoría en la puntuación HAQ-DI se mantuvo o mejoró hasta 1 año con tratamiento continuado con abatacept en ambos estudios PsA-I y PsA-II.

En el tratamiento con abatacept durante las 24 semanas del periodo de doble ciego no se observaron cambios significativos en la puntuación PASI. Los pacientes que entraron en los dos estudios de APs tenían psoriasis de leve a moderada con una puntuación media PASI de 8,6 en PsA-I y 4,5 en PsA-II. En el estudio PsA-I, la proporción de pacientes que alcanzó una respuesta PASI 50 fue de un 28,6% con abatacept vs un 14,3% con placebo (14,3 [-15,3, 43,9], estimación de la diferencia [IC 95%]), y la proporción de pacientes que alcanzó una respuesta PASI 75 fue de un 14,3% con abatacept vs 4,8% con placebo (9,5 [-13,0, 32,0], estimación de la diferencia [IC 95%]). En el estudio PsA-II, la proporción de pacientes que alcanzó una respuesta PASI 50 fue de un 26,7% con abatacept vs un 19,6% con placebo (7,3 [-2,2, 16,7], estimación de la diferencia [IC 95%]), y la proporción de pacientes que alcanzó una respuesta PASI 75 fue de un 16,4% con abatacept vs 10,1% con placebo (6,4 [-1,3, 14,1], estimación de la diferencia [IC 95%]).

Población pediátrica

ORENCIA polvo para concentrado para solución para perfusión y ORENCIA solución inyectable en jeringa precargada están aprobados en pacientes pediátricos con AIJp. Consultar las Fichas Técnicas de ORENCIA 250 mg polvo para concentrado para solución para perfusión y ORENCIA solución inyectable en jeringa precargada de 125 mg, 87,5 mg y 50 mg.

5.2 Propiedades farmacocinéticas

Artritis reumatoide en adultos

La estimación de la media geométrica (intervalo de confianza del 90%) para la biodisponibilidad de abatacept después de la administración subcutánea en relación con la administración intravenosa es del 78,6% 64,7%, 95,6%). La media (intervalo) de la C_{\min} y la C_{\max} en el equilibrio observada después de 85 días de tratamiento fue de 32,5 mcg (l (6,6 a 113,8 mcg/ml) y 48,1 mcg/ml (9,8 a 132,4 mcg/ml), respectivamente. Las estimaciones medias del aclaramiento sistémico (0,28 ml/h/kg), el volumen de distribución (0,11 l/kg) y la semivida terminal (14,3 días) fueron comparables entre la administración subcutánea y la intravenosa.

Se realizó un estudio único para determinar el efecto del uso de monoterapia con abatacept sobre la inmunogenicidad después de la administración subcutánea sin una carga intravenosa. Cuando no se administró la dosis de carga intravenosa, se alcanzó una concentración valle media de 12,6 mcg/ml después de 2 semanas de administración. La respuesta en eficacia a lo largo del tiempo en este estudio parecía coherente con estudios que incluyeron una dosis de carga intravenosa; sin embargo, no se ha estudiado formalmente el efecto de la ausencia de carga intravenosa sobre la aparición de la eficacia.

De forma coherente con los datos intravenosos, los análisis poblacionales farmacocinéticos con abatacept subcutáneo en pacientes con AR revelaron una tendencia hacia un mayor aclaramiento de abatacept a medida que se incrementa el peso corporal. La edad y el sexo (después de la corrección por peso corporal), no influyeron sobre el aclaramiento aparente. El MTX, los AINEs, los corticosteroides y los antagonistas del TNF concomitantes no influían sobre el aclaramiento aparente de abatacept.

Artritis psoriásica en adultos

En PsA-I, los pacientes fueron aleatorizados para recibir placebo o abatacept intravenoso 3 mg/kg (3/3 mg/kg), 10 mg/kg (10/10 mg/kg), o dos dosis de 30 mg/kg seguidas de 10 mg/kg (30/10 mg/kg), en el día 1, 15, 29, y a partir de entonces cada 28 días. En este estudio, las concentraciones de abatacept en el estado de equilibrio estaban relacionadas con la dosis. La media geométrica (CV%) de la C_{\min} en el día 169 fue 7,8 microgramos (mcg)/ml (56,3%) para el régimen 3/3 mg/kg, 24,3 microgramos

(mcg)/ml (40,8%) para el régimen 10/10 mg/kg, y 26,6 microgramos (mcg)/ml (39,0%) para el régimen 30/10 mg/kg.

En el estudio PsA-II después de la administración semanal de abatacept subcutáneo 125 mg, el estado de equilibrio de abatacept se alcanzó en el Día 57 con la media geométrica (CV%) de la Cmin en un rango desde 22,3 (54,2%) a 25,6 (47,7%) microgramos (mcg)/ml en los días 57 a 169, respectivamente.

De acuerdo con los resultados observados previamente en pacientes con AR, los análisis farmacocinéticos de la población de abatacept en pacientes con APs revelaron que había una tendencia hacia un mayor aclaramiento (l/h) de abatacept con el incremento de peso corporal.

5.3 Datos preclínicos sobre seguridad

No se observó mutagenicidad ni clastogenicidad con abatacept en una batería de estudios *in vitro*. En un estudio de carcinogenicidad en ratones, se produjeron aumentos en la incidencia de linfomas malignos o tumores de las glándulas mamarias (en las hembras). El aumento de la incidencia de linfomas y tumores mamarios observado en ratones tratados con abatacept puede haber estado asociado con una disminución del control del virus de la leucemia murino y del virus del tumor mamario en el ratón, respectivamente, en presencia de inmunomodulación prolongada. En un estudio de toxicidad a un año en monos cynomolgus, abatacept no se asoció a ninguna toxicidad importante. Los efectos farmacológicos reversibles consistieron en mínimos descensos transitorios en la IgG sérica y depleción linfoide de mínima a severa de los centros germinales en el bazo y/o los ganglios linfáticos. Dentro del marco temporal de este estudio, no se observaron indicios de linfomas ni cambios morfológicos preneoplásicos a pesar de la presencia del virus linfocryptovirus, que se sabe provoca estas lesiones en monos inmunodeprimidos. Se desconoce la relevancia que estos hallazgos puedan tener en el uso clínico de abatacept.

En ratas, abatacept no tuvo efectos no deseados sobre la fertilidad de machos o hembras. Se realizaron estudios de desarrollo embrionariofetal con abatacept en ratones, ratas y conejos a dosis de hasta 20 a 30 veces la dosis de 10 mg/kg en humanos y no se observaron efectos no deseados en las crías. En ratas y conejos, la exposición a abatacept fue hasta 29 veces la dosis de 10 mg/kg en humanos basada en el AUC. Se ha demostrado que abatacept atraviesa la placenta en ratas y conejos. En un estudio de desarrollo prenatal y posnatal con abatacept en ratas, no se observaron efectos no deseados en las crías de madres que recibieron abatacept a dosis de hasta 45 mg/kg, lo que representa 3 veces la dosis de 10 mg/kg en humanos basada en el AUC. A una dosis de 200 mg/kg, que representa una dosis de 11 veces la dosis de 10 mg/kg en humanos basada en el AUC, se observaron cambios limitados en la función inmunitaria (un aumento de 9 veces en la respuesta media de anticuerpos dependientes de linfocitos T en crías hembras e inflamación del tiroides, en 1 cría hembra de entre 10 crías machos y 10 crías hembras evaluadas a esta dosis).

Estudios no clínicos relevantes para el uso en la población pediátrica

Los estudios en ratas expuestas a abatacept mostraron anomalías en el sistema inmunológico incluyendo una incidencia baja de infecciones mortales (ratas jóvenes). Además, se observó con frecuencia una inflamación del tiroides y del páncreas tanto en ratas jóvenes como en adultas expuestas a abatacept. Las ratas jóvenes parecieron ser más sensibles a la inflamación linfocítica del tiroides. Los estudios en ratones y monos adultos no demostraron conclusiones similares. Es probable que el incremento de sensibilidad a las infecciones oportunistas observadas en ratas jóvenes esté asociada con la exposición a abatacept antes del desarrollo de respuestas memoria. Se desconoce la importancia de estos resultados en humanos.

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1 Lista de excipientes

Sacarosa
Poloxamero 188

Dihidrógeno fosfato sódico monohidrato
Fosfato disódico anhidro
Agua para preparaciones inyectables

6.2 Incompatibilidades

En ausencia de estudios de compatibilidad, este medicamento no debe mezclarse con otros.

6.3 Periodo de validez

2 años

6.4 Precauciones especiales de conservación

Conservar en nevera (entre 2°C y 8°C). No congelar.
Conservar en el embalaje original para protegerlo de la luz.

6.5 Naturaleza y contenido del envase

Jeringa precargada de un ml (vidrio Tipo I) en una pluma precargada . La jeringa de vidrio de tipo I tiene un tapón y una aguja fija de acero inoxidable cubierta con un protector de aguja rígido.

Envase de 4 plumas precargadas y envase múltiple con 12 plumas precargadas (3 envases de 4).

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

6.6 Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

El medicamento es para un sólo uso. Después de extraer la pluma precargada de la nevera, se debe dejar que alcance temperatura ambiente, esperando 30 minutos antes de inyectar OREN CIA. No debe agitarse la pluma.

La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él, se realizará de acuerdo con la normativa local.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

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

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/07/389/011-012

9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN

Fecha de la primera autorización: 21 Mayo 2007
Fecha de la última renovación: 21 Mayo 2012

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

8 de abril de 2019.

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos <http://www.ema.europa.eu>.