



*Ministerio de Salud  
Secretaría de Políticas,  
Regulación e Institutos  
A.N.M.A.T.*

DISPOSICIÓN N° **0201**

BUENOS AIRES, **11** ENE 2012

VISTO el Expediente N° 1-0047-0000-019255-11-5 del Registro de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica; y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones la firma BRISTOL-MYERS SQUIBB ARGENTINA S.R.L. representante en Argentina de BRISTOL-MYERS SQUIBB CO., solicita la aprobación de nuevos proyectos de prospectos para la Especialidad Medicinal denominada ORENCIA / ABATACEPT, Forma farmacéutica y concentración: POLVO LIOFILIZADO PARA INFUSIÓN INTRAVENOSA, 250 mg, aprobada por Certificado N° 53.470.

Que los proyectos presentados se encuadran dentro de los alcances de las normativas vigentes, Ley de Medicamentos 16.463, Decreto 150/92 y la Disposición N°: 5904/96.

Que los procedimientos para las modificaciones y/o rectificaciones de los datos característicos correspondientes a un certificado de Especialidad Medicinal otorgado en los términos de la Disposición ANMAT N° 5755/96, se encuentran establecidos en la Disposición ANMAT N° 6077/97.

*Handwritten initials*



*Ministerio de Salud  
Secretaría de Políticas,  
Regulación e Institutos  
A.N.M.A.T.*

DISPOSICIÓN Nº **0201**

Que a fojas 330 obra el informe técnico favorable de la Dirección de Evaluación de Medicamentos.

Que se actúa en virtud de las facultades conferidas por los Decretos Nros.: 1.490/92 y 425/10.

Por ello:

EL INTERVENTOR DE LA ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE  
MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA

DISPONE:

ARTICULO 1º. - Autorízase el cambio de prospectos presentado para la Especialidad Medicinal denominada ORENCIA / ABATACEPT, Forma farmacéutica y concentración: POLVO LIOFILIZADO PARA INFUSIÓN INTRAVENOSA, 250 mg, aprobada por Certificado Nº 53.470 y Disposición Nº 7583/06, propiedad de la firma BRISTOL-MYERS SQUIBB ARGENTINA S.R.L. representante en Argentina de BRISTOL-MYERS SQUIBB CO., cuyos textos constan de fojas 214 a 326.

ARTICULO 2º. - Sustitúyase en el Anexo II de la Disposición autorizante ANMAT Nº 7583/06 los prospectos autorizados por las fojas 214 a 251, de las aprobadas en el artículo 1º, los que integrarán en el Anexo I de la presente.

5,

7  
4



*Ministerio de Salud  
Secretaría de Políticas,  
Regulación e Institutos  
A.N.M.A.T.*

DISPOSICIÓN Nº

**0201**

ARTICULO 3º. - Acéptase el texto del Anexo de Autorización de modificaciones el cual pasa a formar parte integrante de la presente disposición y el que deberá agregarse al Certificado Nº 53.470 en los términos de la Disposición ANMAT Nº 6077/97.

ARTICULO 4º. - Regístrese; por mesa de entradas notifíquese al interesado, haciéndole entrega de la copia autenticada de la presente disposición conjuntamente con los prospectos y Anexo, gírese al Departamento de Registro a los fines de adjuntar al legajo correspondiente, Cumplido, Archívese.

EXPEDIENTE Nº 1-0047-0000-019255-11-5

DISPOSICIÓN Nº

nc

**0201**

Dr. OTTO A. ORSINGER  
SUB-INTERVENTOR  
A.N.M.A.T.

Handwritten marks: a vertical line and a stylized signature.



*Ministerio de Salud  
Secretaría de Políticas,  
Regulación e Institutos  
A.N.M.A.T.*

**ANEXO DE AUTORIZACIÓN DE MODIFICACIONES**

El Interventor de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT), autorizó mediante Disposición N° **0201** a los efectos de su anexo en el Certificado de Autorización de Especialidad Medicinal N° 53.470 y de acuerdo a lo solicitado por la firma BRISTOL-MYERS SQUIBB ARGENTINA S.R.L. representante en Argentina de BRISTOL-MYERS SQUIBB CO., del producto inscripto en el registro de Especialidades Medicinales (REM) bajo:

Nombre comercial / Genérico/s: ORENCIA / ABATACEPT, Forma farmacéutica y concentración: POLVO LIOFILIZADO PARA INFUSIÓN INTRAVENOSA, 250 mg.-

Disposición Autorizante de la Especialidad Medicinal N° 7583/06.-

S,

Tramitado por expediente N° 1-47-0000-020912-06-5.-

DATO A MODIFICAR	DATO AUTORIZADO HASTA LA FECHA	MODIFICACION AUTORIZADA
Prospectos.	Anexo de Disposición N° 6068/09.-	Prospectos de fs. 214 a 326, corresponde desglosar de fs. 214 a 251.-

El presente sólo tiene valor probatorio anexo al certificado de Autorización antes mencionado.

*M*  
*G*



*Ministerio de Salud  
Secretaría de Políticas,  
Regulación e Institutos  
A.N.M.A.T.*

Se extiende el presente Anexo de Autorización de Modificaciones del REM a la firma BRISTOL-MYERS SQUIBB ARGENTINA S.R.L. representante en Argentina de BRISTOL-MYERS SQUIBB CO., Titular del Certificado de Autorización N° 53.470 en la Ciudad de Buenos Aires, a los días ....., del mes de ..... **11 ENE 2012**

Expediente N° 1-0047-0000-019255-11-5

DISPOSICIÓN N°

nc

**0201**

Dr. OTTO A. ORSINGER  
SUB-INTERVENTOR  
A.N.M.A.T.

0201



## PROYECTO DE PROSPECTO

# ORENCIA\*

## (abatacept)

**Polvo Liofilizado para Solución Inyectable Intravenosa**

### FÓRMULA CUALICUANTITATIVA:

Cada vial de dosis única de ORENCIA contiene:

Abatacept 250 mg. Excipientes: maltosa 500 mg, fosfato monobásico de sodio 17,2 mg, cloruro de sodio 14,6 mg.

### ACCIÓN TERAPÉUTICA:

Agente inmunosupresor selectivo

**Nota: Se omitieron en este prospecto/inserto algunas secciones, subsecciones y/o tablas numeradas porque no aplican para este producto.**

## 1 INDICACIONES Y USO

### 1.1 Artritis Reumatoidea del Adulto (AR)

ORENCIA\* está indicado para reducir los signos y síntomas, inducir una respuesta clínica importante, inhibir la progresión del daño estructural y mejorar la función física en pacientes adultos con artritis reumatoidea activa de grado moderado a grave. ORENCIA puede usarse como monoterapia o concomitantemente con drogas modificadoras de la artritis reumatoidea (DMARs) que no sean antagonistas del factor de necrosis tumoral (TNF).

\* Marca Registrada

  
Bristol-Myers Squibb Argentina S.R.L.  
MARÍA BELÉN PONT  
Apoderada

  
Bristol Myers Squibb Argentina S.R.L.  
ADRIANA P. PUIGJABELLO CALVO  
Farmacéutica  
Director Técnico



## 1.2 Artritis Idiopática Juvenil

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

## 1.3 Limitaciones Importantes de Uso

ORENCIA no debe administrarse concomitantemente con antagonistas del TNF. No se recomienda administrar ORENCIA concomitantemente con otros tratamientos biológicos de la artritis reumatoidea (AR), como la anakinra.

## 2 POSOLOGÍA/DOSIS Y ADMINISTRACIÓN

### 2.1 Artritis Reumatoidea del Adulto

En pacientes adultos con AR, ORENCIA debe administrarse mediante una infusión intravenosa a lo largo de 30 minutos, calculando la dosis en función del peso de la forma indicada en la Tabla 1. Después de la administración de la dosis inicial, ORENCIA debe administrarse 2 y 4 semanas después de la primera infusión y, posteriormente, cada 4 semanas. ORENCIA puede usarse como monoterapia o concomitantemente con DMARs que no sean antagonistas del TNF.

Para la artritis idiopática juvenil, se utiliza una dosificación calculada en función del peso de cada paciente [ver *Posología/Dosis y Administración (2.2)*].

**Tabla 1: Dosificación de ORENCIA en AR del Adulto**

Peso del Paciente	Dosis	Número de Viales <sup>a</sup>
<60 kg	500 mg	2
60 a 100 kg	750 mg	3
>100 kg	1 gramo	4

<sup>a</sup> Cada vial de ORENCIA contiene 250 mg de abatacept para administración.

Bristol-Myers Squibb Argentina S.R.L.  
MARÍA BELÉN PONT  
Apoderada

Bristol Myers Squibb Argentina S.R.L.  
ADRIANA P. PUGLIARELLO CALVO  
Farmacéutica  
Directora Técnica  
Page 2 of 38

0201



## 2.2 Artritis Idiopática Juvenil

La dosis recomendada de ORENCIA para pacientes de 6 a 17 años de edad con artritis idiopática juvenil cuyo peso sea menos de 75 kg es de 10 mg/kg y se calcula en función del peso del paciente al momento de cada administración. Los pacientes pediátricos que pesen 75 kg o más deberán recibir ORENCIA de acuerdo con el régimen de dosificación para adultos, sin exceder la dosis máxima de 1000 mg. ORENCIA debe administrarse mediante infusión por vía intravenosa durante 30 minutos. Después de la administración inicial, ORENCIA debe administrarse nuevamente a las 2 y 4 semanas y luego cada 4 semanas. La porción no utilizada en los viales debe ser descartada inmediatamente.

## 2.3 Instrucciones para la Preparación y Administración

*Utilice la técnica aséptica.*

ORENCIA se presenta bajo la forma de polvo liofilizado en viales de un solo uso, sin preservantes. Cada vial de ORENCIA contiene 250 mg de abatacept. El polvo de ORENCIA en cada vial debe ser reconstituido con 10 mL de Agua Estéril para Inyección, usando **SÓLO LA JERINGA DESCARTABLE SIN SILICONA INCLUIDA EN EL EMPAQUE DEL PRODUCTO** y una aguja de calibre 18-21. Después de la reconstitución, la concentración de abatacept en el vial debe ser 25 mg/mL. Si el polvo de ORENCIA es accidentalmente reconstituido usando una jeringa siliconada, la solución puede desarrollar partículas translúcidas, por lo tanto, elimine cualquier solución preparada con jeringas siliconadas.

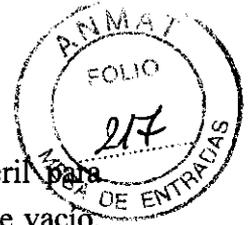
Durante la reconstitución, para minimizar la formación de espuma en las soluciones de ORENCIA, el vial deberá ser agitado suavemente con movimientos giratorios hasta que el contenido esté completamente disuelto. Evite la agitación prolongada o vigorosa. **NO AGITE**. Una vez terminada la disolución del polvo liofilizado, el vial debe ventilarse con una aguja para disipar cualquier espuma que pueda estar presente. La solución debe ser transparente, de incolora a color amarillo pálido. No la utilice si observa partículas opacas, decoloración u otras partículas extrañas.

- 1) Para reconstituir el polvo de ORENCIA, retire la sobretapa del vial y limpie el tapón de goma con algodón con alcohol. Inserte la aguja de la jeringa en el vial

Bristol-Myers Squibb Argentina S.R.L.  
MARÍA BELÉN PONT  
Apoderada

  
Bristol Myers Squibb Argentina S.R.L.  
ADRIANA P. PUGLIARI  
Farmacéutica  
Director Técnico

0207



por el centro del tapón de caucho y dirija la corriente del Agua Estéril para Inyección, hacia la pared de vidrio del vial. No utilice el vial si no existe vacío. Agite suavemente el vial con movimientos giratorios hasta que el contenido esté completamente disuelto.

- 2) Una vez terminada la disolución del polvo liofilizado, el vial debe ventilarse con una aguja para disipar cualquier espuma que pueda estar presente. Después de la reconstitución, cada mililitro contiene 25 mg de abatacept (250 mg/10 mL).
- 3) La solución de ORENCIA reconstituida debe diluirse posteriormente a 100 mL conforme se indica a continuación. De una bolsa o un vial de infusión de 100 mL, retire un volumen de Solución Inyectable de Cloruro de Sodio al 0,9% igual al volumen de solución de ORENCIA reconstituida necesaria para la dosis del paciente. Añada lentamente la solución de ORENCIA reconstituida de cada vial a la bolsa o al frasco de infusión utilizando la misma JERINGA DESCARTABLE SIN SILICONA INCLUIDA EN EL EMPAQUE DEL PRODUCTO. Mezcle suavemente. NO AGITE LA BOLSA O EL FRASCO. La concentración final de abatacept en la bolsa o el frasco dependerá de la cantidad de medicación agregada, pero no deberá ser más de 10 mg/mL. La porción no utilizada en los viales debe ser eliminada inmediatamente.
- 4) Antes de la administración, la solución de ORENCIA debe someterse a una inspección visual para determinar si existe material particulado y/o decoloración. Elimine la solución si se detecta algún material particulado y/o decoloración.
- 5) Toda la solución de ORENCIA totalmente diluida debe administrarse durante un período de 30 minutos, utilizando un equipo de infusión y un **FILTRO ESTÉRIL, NO PIROGÉNICO, DE BAJA UNIÓN A PROTEÍNAS** (tamaño de poro de 0,2 µm a 1,2 µm).
- 6) La infusión conteniendo la solución totalmente diluida de ORENCIA debe ser administrada dentro de las 24 horas de la reconstitución de los viales de ORENCIA. La solución diluida de ORENCIA puede ser almacenada a temperatura ambiente (20° C a 25° C) o refrigerada entre los 2° C a 8° C antes de su uso.

Bristol-Myers Squibb Argentina S.R.L.  
MARÍA BELÉN PONT  
Apoderada

Page 4 of 38  
Bristol Myers Squibb Argentina S.R.L.  
ADRIANA P. PUGLIARELLO CALVO  
Farmacéutica  
Director Técnico

02011



7) ORENCIA no debe administrarse mediante infusión en la misma línea intravenosa junto con otros agentes. No han sido realizados estudios de compatibilidad física o bioquímica para evaluar la coadministración de ORENCIA con otros agentes.

### 3 FORMAS FARMACÉUTICAS Y CONCENTRACIONES

Vial de dosis única de 250 mg

### 4 CONTRAINDICACIONES

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

### 5 ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

#### 5.1 Uso Concomitante con Antagonistas del TNF

En estudios clínicos controlados en pacientes con AR del adulto, los pacientes tratados concomitantemente con ORENCIA y antagonistas del TNF sufrieron más infecciones (63%) e infecciones serias (4,4%) que los pacientes tratados sólo con antagonistas del TNF (43% y 0,8%, respectivamente)[ver *Reacciones Adversas (6.1)*]. En estos estudios no se logró demostrar que la eficacia mejorara significativamente con la administración concomitante de ORENCIA y antagonistas del TNF; por lo tanto, no se recomienda el tratamiento concomitante con ORENCIA y un antagonista del TNF. Durante la transición del tratamiento con un antagonista del TNF al tratamiento con ORENCIA se deberá monitorear a los pacientes para detectar cualquier signo de infección.

#### 5.2 Hipersensibilidad

De 2688 pacientes con AR del adulto tratados con ORENCIA en los estudios clínicos, se registraron dos casos de anafilaxis o reacciones anafilactoides. Se registraron otros eventos posiblemente asociados con hipersensibilidad al fármaco, tales como hipotensión, urticaria y disnea, cada uno de ellos en menos del 0,9% de los pacientes tratados con ORENCIA. De los 190 pacientes con artritis idiopática juvenil tratados con ORENCIA en estudios clínicos, hubo un caso de reacción de hipersensibilidad (0,5%). Se debe contar con los medios apropiados para brindar tratamiento médico

Bristol-Myers Squibb Argentina S.R.L.  
MARÍA BELEN PONT  
Apoderada

  
Bristol Myers Squibb Argentina S.R.L.  
ADRIANA P. PUIG  
Farmacéutica  
Director Técnico

0201



0201

de soporte ante el eventual caso de que se presenten reacciones de hipersensibilidad [ver *Reacciones Adversas* (6.1, 6.2)].

### 5.3 Infecciones

Se han informado infecciones serias, incluidas sepsis y neumonía, en pacientes que recibieron ORENCIA. Algunas de estas infecciones han tenido un desenlace fatal. Muchas de las infecciones serias se han producido en pacientes bajo tratamiento inmunosupresor concomitante, el cual, sumado a la enfermedad de base, pudo haberlos predispuesto a las infecciones. Los médicos deben tener precaución cuando consideren tratar con ORENCIA a pacientes con antecedentes de infecciones recurrentes, afecciones de base que pudieran predisponer a las infecciones, o infecciones crónicas, latentes o localizadas. Los pacientes que desarrollen una nueva infección durante el tratamiento con ORENCIA deben ser monitoreados exhaustivamente. Se debe suspender la administración de ORENCIA si el paciente desarrolla una infección seria [ver *Reacciones Adversas* (6.1)]. Se ha observado un aumento de la tasa de infecciones serias entre los pacientes con AR del adulto tratados concomitantemente con antagonistas del TNF y ORENCIA [ver *Advertencias y Precauciones* (5.1)].

Antes de iniciar el tratamiento con un inmunomodulador, incluido ORENCIA, se debe evaluar a los pacientes para detectar la presencia de tuberculosis latente a través de una prueba cutánea de la tuberculina. ORENCIA no ha sido estudiado en pacientes con un análisis de detección de la tuberculosis positivo, y se desconoce la seguridad de ORENCIA en pacientes con tuberculosis latente. Los pacientes con un análisis de detección de la tuberculosis positivo deben ser tratados de la manera habitual antes de comenzar el tratamiento con ORENCIA.

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

Bristol-Myers Squibb Argentina S.R.L.  
MARÍA BELEN PONT  
Apoderada

  
Bristol Myers Squibb Argentina S.R.L.  
ADRIANA P. PUGLIARELLO CALVO  
Farmacéutica  
Director Técnico

0201



#### 5.4 Vacunas

No se deben administrar vacunas a virus vivo concurrentemente con ORENCIA o dentro de los 3 meses posteriores a la finalización del tratamiento. No se dispone de datos sobre la transmisión secundaria de la infección entre las personas que reciben vacunas a virus vivo y los pacientes tratados con ORENCIA. Se desconoce la eficacia de las vacunas que se apliquen a los pacientes durante el tratamiento con ORENCIA. Con base en su mecanismo de acción, ORENCIA podría inactivar la eficacia de algunas vacunas.

Se recomienda que los pacientes con artritis idiopática juvenil tengan actualizadas sus vacunas de acuerdo con las directivas de vacunación vigentes, antes de comenzar el tratamiento con ORENCIA.

#### 5.5 Uso en Pacientes con Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica (EPOC)

Los pacientes adultos con EPOC tratados con ORENCIA desarrollaron eventos adversos con una frecuencia mayor a la que se observó en los pacientes tratados con placebo, incluyendo exacerbaciones de la EPOC, tos, roncus y disnea. El tratamiento con ORENCIA en pacientes con AR y EPOC debe administrarse con precaución y se deberá monitorear a los pacientes para detectar signos de empeoramiento de la afección respiratoria [ver *Reacciones Adversas (6.1)*].

#### 5.6 Inmunosupresión

Existe la posibilidad de que los fármacos que inhiben la activación de las células T, incluido ORENCIA, afecten las defensas del huésped contra las infecciones y las malignidades ya que las células T participan en las respuestas inmunitarias celulares. No se comprende con claridad cuál es el impacto del tratamiento con ORENCIA sobre el desarrollo y la evolución de las malignidades [ver *Reacciones Adversas (6.1)*]. En los estudios clínicos en pacientes con AR del adulto, se observó una tasa de infecciones mayor entre los pacientes tratados con ORENCIA en comparación con los pacientes tratados con placebo [ver *Reacciones Adversas (6.1)*].

Bristol-Myers Squibb Argentina S.R.L.  
MARÍA BELÉN PONT  
Apoderada

Bristol Myers Squibb Argentina S.R.L.  
ADRIANA F. PUGLIARELO CALVO  
Farmacéutica  
Director Técnico

0201



## 6 REACCIONES ADVERSAS

### 6.1 Experiencia en Estudios Clínicos en AR del Adulto

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

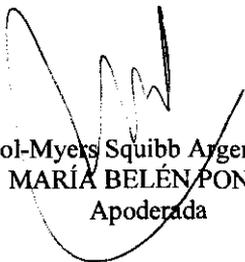
Los datos aquí descritos reflejan la exposición a ORENCIA en pacientes con AR activa en estudios controlados con placebo (1955 tratados con ORENCIA, 989 tratados con placebo). Los estudios tuvieron un período doble ciego, controlado con placebo, de 6 meses (258 tratados con ORENCIA, 133 tratados con placebo) o de 1 año (1697 pacientes tratados con ORENCIA, 856 tratados con placebo). Un subgrupo de estos pacientes recibió tratamiento concomitante con un DMAR biológico, como por ejemplo un agente anti-TNF (204 pacientes tratados con ORENCIA, 134 tratados con placebo).

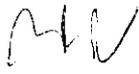
La mayoría de los pacientes que participaron en los estudios clínicos de AR recibieron uno o más de los siguientes medicamentos concomitantes con ORENCIA: MTX, antiinflamatorios no esteroideos (AINEs), corticosteroides, agentes anti-TNF, azatioprina, cloroquina, oro, hidroxicloroquina, leflunomida, sulfasalazina, y anakinra.

Las reacciones adversas más serias fueron las infecciones y las malignidades.

Los eventos adversos que se informaron más comúnmente (en  $\geq 10\%$  de los pacientes tratados con ORENCIA) fueron cefalea, infección respiratoria alta, nasofaringitis y náuseas.

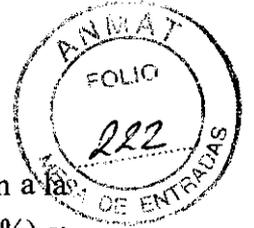
Los eventos adversos que más frecuentemente requirieron intervención clínica (interrupción o suspensión del tratamiento con ORENCIA) fueron a causa de infecciones. Las infecciones informadas con mayor frecuencia que dieron origen a la interrupción del tratamiento fueron infección respiratoria alta (1,0%), bronquitis

  
Bristol-Myers Squibb Argentina S.R.L.  
MARÍA BELÉN PONT  
Apoderada

  
Bristol Myers Squibb Argentina S.R.L.  
ADRIANA P. PUGLIARELLO CALVO  
Farmacéuta  
Director Técnico



0201



(0,7%) y herpes zoster (0,7%). Las infecciones más frecuentes que dieron origen a la suspensión del tratamiento fueron neumonía (0,2%), infección localizada (0,2%) y bronquitis (0,1%).

### **Infecciones**

En los estudios controlados con placebo, se informaron infecciones en el 54% de los pacientes tratados con ORENCIA y en el 48% de los pacientes tratados con placebo. Las infecciones que se informaron más comúnmente (en el 5-13% de los pacientes) fueron: infección respiratoria alta, nasofaringitis, sinusitis, infección urinaria, gripe y bronquitis. Otras infecciones informadas en menos del 5% de los pacientes con una mayor frecuencia (>0,5%) en los pacientes tratados con ORENCIA en comparación con el grupo de placebo fueron rinitis, herpes simplex y neumonía [ver *Advertencias y Precauciones (5.3)*].

Se informaron infecciones serias en el 3,0% de los pacientes tratados con ORENCIA y en el 1,9% de los pacientes tratados con placebo. Las infecciones serias más comunes (0,2-0,5%) que se informaron con ORENCIA fueron neumonía, celulitis, infección urinaria, bronquitis, diverticulitis y pielonefritis aguda [ver *Advertencias y Precauciones (5.3)*].

### **Malignidades**

En la fase controlada con placebo de los estudios clínicos (1955 pacientes tratados con ORENCIA durante una mediana de 12 meses), la frecuencia general de malignidades fue similar en ambos grupos (ORENCIA y placebo, 1,3% y 1,1%, respectivamente). No obstante, se observaron más casos de cáncer de pulmón en los pacientes tratados con ORENCIA (4, 0,2%) que en los pacientes tratados con placebo (0). En los estudios clínicos acumulados realizados con ORENCIA (controlados y no controlados con placebo, abiertos) se informó un total de 8 casos de cáncer de pulmón (0,21 casos cada 100 pacientes-años) y 4 linfomas (0,10 casos cada 100 pacientes-años) en 2688 pacientes (3827 pacientes-años). La tasa de linfomas observada es aproximadamente 3,5 veces superior a la esperada en una población general de similar edad y sexo según la Base de datos de Farmacovigilancia, Epidemiología y Resultados Finales [*Surveillance, Epidemiology, and End Results Database*].<sup>1</sup> Los

Bristol-Myers Squibb Argentina S.R.L.  
MARÍA BELÉN PONT  
Apoderada

ADRIANA P. PUGLIARELLO CALVO  
Farmacéutica  
Director Técnico  
Page 9 of 38



pacientes con AR, en particular aquéllos que tienen una enfermedad sumamente activa, tienen un mayor riesgo de desarrollar linfomas. Otras malignidades observadas fueron: cánceres de piel, mama, conductos biliares, vejiga, cervical, endometrial, linfoma, melanoma, síndrome mielodisplásico, cáncer de ovario, próstata, renal, tiroides, y útero [ver *Advertencias y Precauciones (5.6)*]. Se desconoce cuál es la posible participación de ORENCIA en el desarrollo de malignidades en seres humanos.

### **Reacciones Relacionadas con la Infusión y Reacciones de Hipersensibilidad**

Los eventos agudos relacionados con la infusión (reacciones adversas producidas dentro de la hora posterior al comienzo de la infusión) en los Estudios III, IV y V [ver *Estudios Clínicos (14.1)*] fueron más comunes entre los pacientes tratados con ORENCIA que entre los pacientes tratados con placebo (9% con ORENCIA, 6% con el placebo). Los eventos adversos informados con mayor frecuencia (1-2%) fueron mareos, cefalea e hipertensión.

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

De 2688 pacientes tratados con ORENCIA en los estudios clínicos, se registraron dos casos de anafilaxis o reacciones anafilactoides. Se registraron otros eventos posiblemente asociados con hipersensibilidad al fármaco, tales como hipotensión, urticaria y disnea, en menos del 0,9% de los pacientes tratados con ORENCIA. Estos eventos se observaron generalmente dentro de las 24 horas posteriores a la infusión de ORENCIA. Se debe contar con los medios apropiados para brindar tratamiento médico de soporte de inmediato ante el eventual caso de que se presenten reacciones de hipersensibilidad [ver *Advertencias y Precauciones (5.2)*].

Bristol-Myers Squibb Argentina S.R.L.  
MARÍA BELEN PONT  
Apoderada

  
Bristol Myers Squibb Argentina S.R.L.  
ADRIANA P. PUGLIARELLO CALVO  
Farmacéutica  
Director Técnico

24

82011



### Reacciones Adversas en Pacientes con EPOC

En el Estudio V [ver *Estudios Clínicos (14.1)*], hubo 37 pacientes con enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) que recibieron tratamiento con ORENCIA y 17 pacientes con EPOC tratados con placebo. Los pacientes con EPOC tratados con ORENCIA desarrollaron eventos adversos con mayor frecuencia que los pacientes tratados con placebo (97% y 88%, respectivamente). Los trastornos respiratorios, entre los que se incluyen exacerbación de la EPOC, tos, roncus y disnea, fueron más frecuentes en los pacientes tratados con ORENCIA que en los pacientes tratados con placebo (43% y 24%, respectivamente). El porcentaje de eventos adversos serios fue mayor en los pacientes tratados con ORENCIA que en los pacientes tratados con placebo (27% y 6%), entre los que se incluyen exacerbación de la EPOC (3 de 37 pacientes [8%]) y neumonía (1 de 37 pacientes [3%]) [ver *Advertencias y Precauciones (5.5)*].

### Otras Reacciones Adversas

En la Tabla 2 se resumen los eventos adversos que se observaron en el 3% o más de los pacientes y al menos con una frecuencia 1% mayor en los pacientes tratados con ORENCIA que participaron en los estudios controlados con placebo en AR.

**Tabla 2: Eventos Adversos que se Observaron en el 3% o Más de los Pacientes y al Menos con una Frecuencia un 1% Mayor en los Pacientes Tratados con ORENCIA que Participaron en los Estudios Controlados con Placebo en AR**

Evento Adverso (Término Preferido)	ORENCIA (n=1955) <sup>a</sup> Porcentaje	Placebo (n=989) <sup>b</sup> Porcentaje
Cefalea	18	13
Nasofaringitis	12	9
Mareos	9	7
Tos	8	7
Dolor de espalda	7	6
Hipertensión	7	4
Dispepsia	6	4
Infección urinaria	6	5
Rash	4	3
Dolor de extremidades	3	2

<sup>a</sup> Incluye 204 pacientes tratados concomitantemente con DMARs biológicos (adalimumab, anakinra, etanercept, o infliximab).

<sup>b</sup> Incluye 134 pacientes tratados concomitantemente con DMARs biológicos (adalimumab, anakinra, etanercept, o infliximab).

Bristol-Myers Squibb Argentina S.R.L.  
MARÍA BELEN PONT  
Apoderada

*[Handwritten signature]*  
Bristol Myers Squibb Argentina S.R.L.  
ADRIANA P. PUGLIARELLLO  
Farmacéutica  
Director Técnico  
Page 11 of 38

*[Handwritten mark]*

0201



### Inmunogenicidad

Se analizaron los anticuerpos dirigidos contra la totalidad de la molécula de abatacept o a la porción CTLA-4 del abatacept mediante ensayos ELISA en pacientes con AR durante un máximo de dos años después del tratamiento repetido con ORENCIA. Treinta y cuatro de 1993 (1,7%) pacientes desarrollaron anticuerpos de unión a toda la molécula de abatacept o a la porción CTLA-4 del abatacept. Como los niveles mínimos de abatacept pueden afectar los resultados de los ensayos, se realizó un análisis de subgrupos. En este análisis se observó que 9 de 154 (5,8%) pacientes que habían interrumpido el tratamiento con ORENCIA durante más de 56 días desarrollaron anticuerpos.

Se evaluaron las muestras con actividad confirmada de unión al CTLA-4 con el fin de detectar la presencia de anticuerpos neutralizantes en un ensayo celular de gen marcador de luciferasa. Seis de los 9 (67%) pacientes evaluables tenían anticuerpos neutralizantes.

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

Los datos reflejan el porcentaje de pacientes con resultado positivo en los análisis de anticuerpos al abatacept en ensayos específicos. La incidencia de anticuerpos (incluso de anticuerpos neutralizantes) positivos que se observó en un ensayo puede tener la influencia de diversos factores, tales como la sensibilidad y especificidad del estudio, la metodología del estudio, manipulación de la muestra, tiempo de recolección de la muestra, medicamentos concomitantes y enfermedad de base. Por estas razones, la comparación de la incidencia de anticuerpos al abatacept y la incidencia de anticuerpos a otros productos puede ser equívoca.

### Experiencia Clínica en Pacientes Sin Tratamiento Previo con MTX

El estudio VI fue un ensayo clínico con control activo en pacientes sin tratamiento previo con MTX [ver *Estudios Clínicos (14.1)*]. La experiencia de seguridad en estos pacientes fue coherente con los estudios I-V.

  
Bristol-Myers Squibb Argentina S.R.L.  
MARÍA BELÉN PONT  
Apoderada

  
Bristol Myers Squibb Argentina S.R.L.  
ADRIANA P. PUGLIARELLO CALVO  
Farmacéutica  
Director Técnico





## 6.2 Experiencia en Estudios Clínicos en Artritis Idiopática Juvenil

En general, los eventos adversos en pacientes pediátricos fueron similares en frecuencia y características a los observados en adultos [ver *Advertencias y Precauciones (5)*, *Reacciones Adversas (6)*].

ORENCIA se ha estudiado en 190 pacientes pediátricos, de 6 a 17 años de edad, con artritis idiopática juvenil poliarticular. La frecuencia general de eventos adversos en la fase abierta de preselección de cuatro meses del estudio fue de 70%, y la frecuencia de infecciones fue de 36% [ver *Estudios Clínicos (14.2)*]. Las infecciones más comunes fueron las infecciones respiratorias altas y nasofaringitis. Las infecciones se resolvieron sin secuelas y los tipos de infecciones eran coherentes con las que se ven normalmente en poblaciones pediátricas que reciben atención ambulatoria. Otros eventos que ocurrieron con una prevalencia de al menos 5% fueron cefalea, náuseas, diarrea, tos, pirexia y dolor abdominal.

Se informaron un total de 6 eventos adversos serios (leucemia linfocítica aguda, quiste de ovario, infección de varicela, exacerbación de la enfermedad [2] y desgaste de las articulaciones) durante los 4 meses iniciales del tratamiento con ORENCIA.

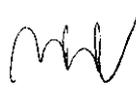
De los 190 pacientes con artritis idiopática juvenil tratados con ORENCIA en estudios clínicos, hubo un caso de hipersensibilidad (0,5%). Durante los períodos A, B y C, las reacciones agudas relacionadas con la infusión ocurrieron con una frecuencia de 4%, 2% y 3%, respectivamente y fueron consistentes con los tipos de eventos reportados en adultos.

Durante el tratamiento continuo del período de extensión abierta, los tipos de eventos adversos fueron similares en frecuencia y tipo a los observados en adultos, excepto por un solo paciente al que se le diagnosticó esclerosis múltiple en el tratamiento de fase abierta.

### Immunogenicidad

Los anticuerpos dirigidos contra la molécula completa de abatacept o la porción CTLA-4 de abatacept se evaluaron por medio de ensayos ELISA en pacientes con artritis idiopática juvenil después del tratamiento repetido con ORENCIA durante la

Bristol-Myers Squibb Argentina S.R.L.  
MARÍA BELÉN PONT  
Apoderada

  
Bristol Myers Squibb Argentina S.R.L.  
ADRIANA P. PUGA  
Farmacéutica  
Director Técnico

fase abierta del estudio. Para los pacientes que se retiraron del tratamiento por hasta 6 meses durante la fase doble ciego, la tasa de formación de anticuerpos de la porción CTLA-4 de la molécula fue 41% (22/54), mientras que para aquellos que permanecieron en tratamiento la tasa fue 13% (7/54).

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

### 6.3 Experiencia Posterior a la Comercialización

Se han informado reacciones adversas durante el uso de ORENCIA posterior a la aprobación.

Debido a que estas reacciones son reportadas en forma voluntaria por una población de tamaño incierto, no siempre es posible estimar en forma precisa su frecuencia ni establecer una relación causal con ORENCIA. Sobre la base de la experiencia posterior a la comercialización del producto en pacientes con AR del adulto, se ha identificado la siguiente reacción adversa durante el uso de ORENCIA posterior a la aprobación:

- Vasculitis (incluida vasculitis cutánea y vasculitis leucocitoclástica)

## 7 INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS

### 7.1 Antagonistas del TNF

La administración concomitante de antagonistas del TNF y ORENCIA estuvo asociada con un aumento del riesgo de infecciones serias sin que aumentara significativamente la eficacia respecto del tratamiento sólo con antagonistas del TNF. El tratamiento concomitante con ORENCIA y antagonistas del TNF no está recomendado [ver *Advertencias y Precauciones (5.1)*].

Bristol-Myers Squibb Argentina S.R.L.  
MARÍA BELÉN FONT  
Apoderada

  
Bristol-Myers Squibb Argentina S.R.L.  
ADRIANA P. PUGLIANELLO CALVO  
Farmacéutica  
Director Técnico

0201



## 7.2 Otros Tratamientos Biológicos para la AR

La experiencia no es suficiente para evaluar la seguridad y la eficacia de ORENCIA administrado concomitantemente con otro tratamiento biológico para la AR, como la anakinra; por lo tanto, esta asociación no está recomendada.

## 7.3 Prueba de Glucosa en Sangre

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

## 8 USO EN POBLACIONES ESPECÍFICAS

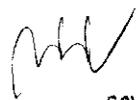
### 8.1 Embarazo

No existen estudios adecuados y bien controlados sobre el uso de ORENCIA en mujeres embarazadas. Se ha demostrado que abatacept atraviesa la barrera placentaria en animales y en estudios de reproducción animal ocurrieron alteraciones en la función inmunitaria. ORENCIA debe usarse durante el embarazo sólo si el beneficio potencial de la madre justifica el riesgo potencial del feto.

El abatacept no fue teratogénico cuando se administró a hembras preñadas de ratones en dosis de hasta 300 mg/kg y en hembras preñadas de ratas y conejos en dosis de hasta 200 mg/kg diarios, que representa aproximadamente 29 veces la exposición asociada a la dosis máxima recomendada en humanos (MRHD) de 10 mg/kg sobre la base del ABC (área bajo la curva de concentración-tiempo).

La administración de abatacept a ratas hembra cada tres días durante las etapas tempranas de la gestación y durante el período de lactancia no produjo efectos

Bristol-Myers Squibb Argentina S.R.L.  
MARÍA BELEN PONT  
Apoderada

  
Bristol Myers Squibb Argentina S.R.L.  
ADRIANA P. PUGLIARELLO  
Farmacéutica  
Director Técnico



adversos en las crías en dosis de hasta 45 mg/kg, lo que representa 3 veces la exposición asociada con el MRHD de 10 mg/kg sobre la base del ABC. Sin embargo, con dosis de 200 mg/kg, 11 veces la exposición de la MRHD, se observaron alteraciones en la función inmunológica, que consistieron en un aumento de 9 veces en la respuesta de anticuerpos dependiente de las células T en crías hembras e inflamación de la tiroides en una cría hembra. Se desconoce si estos hallazgos indican riesgo de desarrollar enfermedades autoinmunes en seres humanos expuestos a abatacept *in utero*. Sin embargo, la exposición al abatacept en ratas jóvenes, que puede ser más representativo del estado del sistema inmune fetal en humanos, provocó anormalidades en el sistema inmune, que incluyeron inflamación de la tiroides y el páncreas [ver *Toxicología No Clínica (13.2)*].

### 8.3 Lactancia

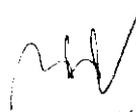
Se desconoce si ORENCIA se excreta en la leche materna humana o si se absorbe sistémicamente después de su ingesta por el lactante. Sin embargo, el abatacept se excretó en la leche de ratas. Como muchos fármacos se excretan en la leche humana y debido a las posibles reacciones adversas serias para el lactante, se deberá tomar la decisión de suspender la lactancia o el tratamiento con ORENCIA, teniendo en cuenta la importancia del fármaco para la madre.

### 8.4 Uso Pediátrico

ORENCIA está indicado para reducir los signos y síntomas de la artritis idiopática juvenil poliarticular activa moderada a severa en pacientes pediátricos de 6 años o más. ORENCIA puede usarse como monoterapia o concomitantemente con MTX.

Los estudios en ratas jóvenes expuestas a ORENCIA antes de que el sistema inmune alcance la madurez han demostrado anormalidades en el sistema inmune que incluyen un aumento en la incidencia de infecciones que llevan a la muerte y a la inflamación de la tiroides y el páncreas [ver *Toxicología No Clínica (13)*]. Los estudios en ratones y monos adultos no han demostrado hallazgos similares. Dado que el sistema inmune de las ratas no está completamente desarrollado durante las primeras semanas de nacidas, se desconoce la importancia de estos resultados en humanos mayores de 6 años de edad (cuando el sistema inmune está desarrollado casi completamente).

  
Bristol-Myers Squibb Argentina S.R.L.  
MARÍA BELÉN PONT  
Apoderada

  
Bristol Myers Squibb Argentina S.R.L.  
ADRIANA P. PUGLIESE  
Farmacóloga  
Director Técnico

0201



La seguridad y eficacia de ORENCIA en pacientes pediátricos menores de 6 años de edad no se ha establecido. Por lo tanto, no se recomienda el uso de ORENCIA en pacientes menores de 6 años.

La seguridad y eficacia de ORENCIA en pacientes pediátricos para indicaciones distintas de la artritis idiopática juvenil no se han establecido.

### 8.5 Uso Geriátrico

En los estudios clínicos se administró ORENCIA a un total de 323 pacientes de 65 años o más, incluyendo 53 pacientes de 75 años o más. No se observaron diferencias generales en cuanto a la seguridad o la eficacia entre estos pacientes y los pacientes más jóvenes, pero estas cifras son demasiado bajas como para descartar la posibilidad de que existan diferencias. La frecuencia de infecciones y malignidades serias entre los pacientes mayores de 65 años tratados con ORENCIA fue superior a la que se observó en los pacientes menores de 65. Como existe una mayor incidencia de infecciones y malignidades en la población geriátrica, el tratamiento deberá administrarse con precaución a los pacientes de edad avanzada.

## 10 SOBREDOSIFICACIÓN

ORENCIA se administra en forma de infusión intravenosa en condiciones clínicamente controladas. Se administraron dosis de hasta 50 mg/kg sin efectos tóxicos aparentes. En caso de sobredosificación, se recomienda monitorear al paciente para detectar signos o síntomas de reacciones adversas y administrar el tratamiento sintomático apropiado.

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

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

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

Bristol-Myers Squibb Argentina S.R.L.  
MARÍA BELÉN PONT  
Apoderada

Bristol Myers Squibb Argentina S.R.L.  
ADRIANA P. FUGLIARELLO CALVO  
Farmacéutica  
Director Técnico

021



## 11 DESCRIPCIÓN

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

ORENCIA se presenta en forma de polvo liofilizado estéril, de color blanco, sin preservantes, para administración por vía parenteral. Una vez reconstituida con 10 mL de Agua Estéril para Inyección, la solución de ORENCIA adquiere una apariencia transparente, incolora o de color amarillo pálido, con un pH de 7,2 a 7,8.

## 12 FARMACOLOGÍA CLÍNICA

### 12.1 Mecanismo de Acción

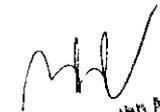
El abatacept, un modulador selectivo de la coestimulación, inhibe la activación de las células T (linfocitos T) uniéndose a los ligandos CD80 y CD86, con el consiguiente bloqueo de la interacción con la molécula CD28. Esta interacción proporciona una señal coestimuladora necesaria para la activación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

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

### 12.2 Farmacodinamia

En estudios clínicos realizados con ORENCIA en dosis aproximadamente de 10 mg/kg, se observó una reducción de los niveles séricos de receptor soluble de

Bristol-Myers Squibb Argentina S.R.L.  
MARÍA BELÉN PONT  
Apodetada

  
Bristol Myers Squibb Argentina S.R.L.  
ADRIANA P. PUGLIARELO CALVO  
Farmacéutica  
Director Técnico





interleuquina-2 (sIL-2R), interleuquina-6 (IL-6), factor reumatoideo (FR), proteína C reactiva (PCR), metaloproteinasas -3 de matriz (MMP3), y TNF $\alpha$ . Se desconoce la relación entre estos marcadores de la respuesta biológica y los mecanismos por los cuales ORENCIA actúa sobre la AR.

### 12.3 Farmacocinética

#### Adultos Sanos y AR del Adulto

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

**Tabla 3: Parámetros Farmacocinéticos (Media, Intervalo) en Sujetos Sanos y en Pacientes con AR Después de la Administración de una Infusión Única o Infusiones Múltiples Intravenosas de 10 mg/kg**

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

<sup>a</sup> Se administraron infusiones múltiples intravenosas los días 1, 15, 30 y posteriormente en forma mensual.

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

Los análisis farmacocinéticos en la población de pacientes con AR indicaron que hubo una tendencia a que la depuración de abatacept fuera mayor a medida que el peso corporal aumentaba. La edad y el sexo (corregidos en función del peso corporal)

Bristol-Myers Squibb Argentina S.R.L.  
MARÍA BELÉN PONT  
Apoderada

Page 19 of 38  
Bristol Myers Squibb Argentina S.R.L.  
ADRIANA P. PUGLIARELLO CALVO  
Farmacéutica  
Director Técnico

no afectaron la depuración. La administración concomitante de MTX, AINEs, corticosteroides y agentes anti-TNF no afectó la depuración de abatacept.

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

### Artritis Idiopática Juvenil

En pacientes de 6 a 17 años de edad, la media (rango) de las concentraciones séricas máximas y mínimas en estado de equilibrio de abatacept fueron 217 (57 a 700) y 11,9 (0,15 a 44,6) mcg/mL. Los datos obtenidos por medio del análisis de farmacocinética en la población de la concentración sérica mostraron que el clearance de abatacept aumentó con el peso basal. El clearance medio (rango) estimado de abatacept en pacientes con artritis idiopática juvenil fue de 0,4 (0,20 a 1,12) mL/h/kg. Además del efecto del peso corporal, el clearance de abatacept no se vio afectado por la edad o el género. La administración concomitante de metotrexato, corticoesteroides y AINEs tampoco mostró influencias en el clearance de abatacept.

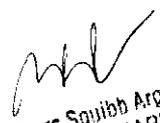
## 13 TOXICOLOGÍA NO CLÍNICA

### 13.1 Carcinogénesis, Mutagénesis, Trastornos de la Fertilidad

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



Bristol-Myers Squibb Argentina S.R.L.  
MARÍA BELÉN PONT  
Apoderada



Bristol Myers Squibb Argentina S.R.L.  
ADRIANA P. PUGLIARELLI CALVO  
Farmacéutica  
Director Técnico  
Page 20 of 38



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

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

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

### 13.2 Toxicología y/o Farmacología Animal

Un estudio en animales jóvenes se realizó en ratas de 4 a 94 días de edad con dosis de abatacept. En él se observó un aumento en la incidencia de infecciones que llevó a la muerte en todas las dosis en comparación con los controles. Se observaron subgrupos alterados de células T que incluyeron un aumento de células T coadyuvantes y una reducción de las células T regulatorias. Además, se observó una inhibición de respuestas de anticuerpos dependiente de células T. Durante el seguimiento de los animales en la adultez, se observó una inflamación linfocítica de los islotes tiroides y pancreáticos.

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

Bristol-Myers Squibb Argentina S.R.L.  
MARÍA BELÉN PONT  
Apoderada

Bristol Myers Squibb Argentina S.R.L.  
ADRIANA P. PUGLIARELLO CALVO  
Farmacéutica  
Director Técnico



## 14 ESTUDIOS CLÍNICOS

### 14.1 Artritis Reumatoidea del Adulto

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

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

A los pacientes del Estudio I se los randomizó para recibir una de tres dosis de ORENCIA (0,5, 2 ó 10 mg/kg) o placebo hasta la semana 8. A los pacientes del Estudio II se los randomizó para recibir ORENCIA en dosis de 2 ó 10 mg/kg o placebo durante 12 meses. A los pacientes de los Estudios III, IV, V y VI se los randomizó para recibir una dosis de ORENCIA basada en el intervalo de peso o

Bristol-Myers Squibb Argentina S.R.L.  
MARÍA BELÉN PONT  
Apoderada

Bristol-Myers Squibb Argentina S.R.L.  
ADRIANA P. PUGLIARELLO CALVO  
Farmacéutica  
Director Técnico



placebo durante 12 meses (Estudios III, V y VI) o 6 meses (Estudio IV). Las dosis de ORENCIA que se utilizaron fueron: 500 mg para los pacientes de menos de 60 kg, 750 mg para los pacientes con un peso entre 60 y 100 kg y 1000 mg para los pacientes de más de 100 kg de peso.

### Respuesta Clínica

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

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

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

Bristol-Myers Squibb Argentina S.R.L.  
MARÍA BELÉN PONT  
Apoderada

Bristol Myers Squibb Argentina S.R.L.  
ADRIANA P. PUGLIAHELLO CALVO  
Farmaceutica  
Director Técnico

023


**Tabla 4: Respuestas Clínicas Obtenidas en los Estudios Controlados**

	Porcentaje de Pacientes							
	Respuesta Inadecuada a los DMARs		Respuesta Inadecuada al MTX		Respuesta Inadecuada al Agente anti-TNF		Sin Tratamiento Previo con MTX	
	Estudio I		Estudio III		Estudio IV		Estudio VI	
Tasa de Respuesta	ORN <sup>a</sup> n=32	PBO n=32	ORN <sup>b</sup> +MTX n=424	PBO +MTX n=214	ORN <sup>b</sup> +DMARs n=256	PBO +DMARs n=133	ORN <sup>b</sup> +MTX n=256	PBO +MTX n=253
<b>ACR 20</b>								
Mes 3	53%	31%	62%***	37%	46%***	18%	64%*	53%
Mes 6	ND	ND	68%***	40%	50%***	20%	75%**	62%
Mes 12	ND	ND	73%***	40%	ND	ND	76%***	62%
<b>ACR 50</b>								
Mes 3	16%	6%	32%***	8%	18%**	6%	40%***	23%
Mes 6	ND	ND	40%***	17%	20%***	4%	53%***	38%
Mes 12	ND	ND	48%***	18%	ND	ND	57%***	42%
<b>ACR 70</b>								
Mes 3	6%	0	13%***	3%	6%*	1%	19%**	10%
Mes 6	ND	ND	20%***	7%	10%**	2%	32%**	20%
Mes 12	ND	ND	29%***	6%	ND	ND	43%***	27%
<b>Respuesta Clínica Importante<sup>c</sup></b>	ND	ND	14%***	2%	ND	ND	27%***	12%
<b>DAS28-CRP &lt;2,6<sup>d</sup></b>								
Mes 12	ND	ND	ND	ND	ND	ND	41%***	23%

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

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

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

<sup>a</sup> 10 mg/kg.

<sup>b</sup> Dosis basada en el intervalo de peso [ver *Posología/Dosis y Administración (2.1)*].

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

<sup>d</sup> Consultar el texto para obtener una descripción adicional de la actividad de las articulaciones restante.

ND = Dato no disponible

En la Tabla 5 se observan los resultados de los componentes de los criterios para determinar la respuesta ACR de los Estudios III y IV. En los pacientes tratados con ORENCIA se observó una mejoría en todos los componentes de los criterios para

Bristol-Myers Squibb Argentina S.R.L.  
MARÍA BELÉN PONT  
Apoderada

Bristol-Myers Squibb Argentina S.R.L.  
ADRIANA P. PUGLIARELLO CALVO  
Farmacéutica  
Pag. 3 de 38  
Día 31 de 38

determinar la respuesta ACR durante 6 y 12 meses superior a la observada en los pacientes tratados con placebo.

**Tabla 5: Componentes de la Respuesta ACR a los 6 Meses**

Componente (mediana)	Respuesta Inadecuada al MTX				Respuesta Inadecuada al Agente anti-TNF			
	Estudio III				Estudio IV			
	ORENCIA +MTX n=424		Placebo +MTX n=214		ORENCIA +DMARs n=256		Placebo +DMARs n=133	
	Valor inicial	Mes 6	Valor inicial	Mes 6	Valor inicial	Mes 6	Valor inicial	Mes 6
Número de articulaciones con dolor (0-68)	28	7***	31	14	30	13***	31	24
Número de articulaciones inflamadas (0-66)	19	5***	20	11	21	10***	20	14
Dolor <sup>a</sup>	67	27***	70	50	73	43**	74	64
Evaluación global por parte del paciente <sup>a</sup>	66	29***	64	48	71	44***	73	63
Índice de incapacidad <sup>b</sup>	1,75	1,13***	1,75	1,38	1,88	1,38***	2,00	1,75
Evaluación global por parte del médico <sup>a</sup>	69	21***	68	40	71	32***	69	54
CRP (mg/dL)	2,2	0,9***	2,1	1,8	3,4	1,3***	2,8	2,3

\*\* p<0,01, ORENCIA en comparación con placebo, en base al porcentaje medio de cambio respecto del valor inicial.

\*\*\* p<0,001, ORENCIA en comparación con placebo, en base al porcentaje medio de cambio respecto del valor inicial.

<sup>a</sup> Escala visual análoga: 0 = mejor, 100 = peor.

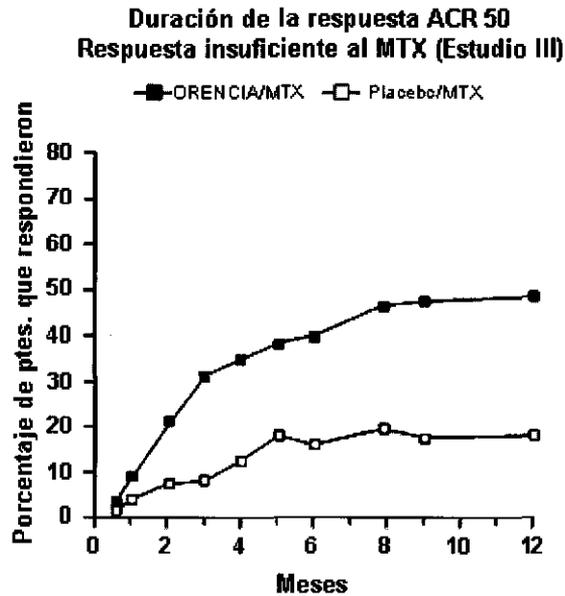
<sup>b</sup> Cuestionario de evaluación de la salud: 0 = mejor, 3 = peor; 20 preguntas; 8 categorías: vestirse y arreglarse, levantarse, comer, caminar, higiene, alcance, agarre y actividades.

En la Figura 1 se muestra el porcentaje de pacientes que alcanzó una respuesta ACR 50 correspondiente al Estudio III por visita. La duración del tiempo para el grupo tratado con ORENCIA en el Estudio VI fue similar a la del Estudio III.

Bristol-Myers Squibb Argentina S.R.L.  
MARÍA BELEN PONT  
Apoderada

Bristol Myers Squibb Argentina S.R.L.  
ADRIANA P. PUGLIARELLO CALVO  
Farmacéutica  
Director Técnico

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



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

Los pacientes tratados con ORENCIA tuvieron una mejoría de la rigidez matinal superior a la que alcanzaron los pacientes tratados con placebo.

### Respuesta Radiográfica

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

Bristol-Myers Squibb Argentina S.R.L.  
MARÍA BELÉN PONT  
Apoderada

Bristol Myers Squibb Argentina S.R.L.  
ADRIANA P. PUGLIELLO CALVO  
Farmacéutica  
Director Técnico



**Tabla 6: Cambios Radiográficos Medios en el Estudio III<sup>a</sup> y Estudio VI<sup>b</sup>**

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

<sup>a</sup> Pacientes con una respuesta inadecuada al MTX.

<sup>b</sup> Pacientes sin tratamiento previo con MTX.

<sup>c</sup> Los pacientes recibieron 1 año de placebo/MTX seguido de 1 año de ORENCIA/MTX.

<sup>d</sup> En base a un modelo ANCOVA no paramétrico.

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

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

Bristol-Myers Squibb Argentina S.R.L.  
MARÍA BELEN PONT  
Apoderada

Bristol Myers Squibb Argentina S.R.L.  
ADRIANA P. PUGLIARELLO CALVO  
Farmacéutica  
Directora Técnica  
Page 27 of 38

progresión, en comparación con lo sucedido en el primer año (65% en comparación con 56%).

**Respuesta de la Función Física y Resultados Relacionados con la Salud**

Se midió la mejoría de la función física mediante el Cuestionario de Evaluación de la Salud - Índice de Incapacidad [*Health Assessment Questionnaire Disability Index (HAQ-DI)*]. En el HAQ-DI, ORENCIA demostró una mejoría mayor respecto del nivel basal en comparación con el placebo en los Estudios II-V y en comparación con el MTX en el Estudio VI. En la Tabla 7 se observan los resultados de los Estudios II y III. Se observaron resultados similares en el Estudio V en comparación con el placebo y en el Estudio VI en comparación con MTX. Durante el período abierto del Estudio II, la mejoría de la función física se mantuvo hasta un máximo de 3 años.

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

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

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

<sup>a</sup> 10 mg/kg.

<sup>b</sup> Dosis basada en el intervalo de peso [ver *Posología/Dosis y Administración (2.1)*].

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

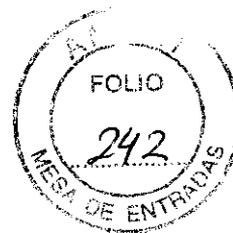
<sup>d</sup> Cuestionario de evaluación de la salud: 0 = mejor, 3 = peor; 20 preguntas; 8 categorías: vestirse y arreglarse, levantarse, comer, caminar, higiene, alcance, agarre y actividades.

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

Bristol-Myers Squibb Argentina S.R.L.  
MARÍA BELÉN PONT  
Apoderada

Bristol Myers Squibb Argentina S.R.L.  
ADRIANA P. PUGLIARELLO CALVO  
Farmacéutica  
Director Técnico  
Page 28 of 38

2011



## 14.2 Artritis Idiopática Juvenil

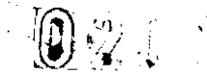
La seguridad y eficacia de ORENCIA se evaluaron en un estudio de tres partes que incluyó una extensión de la fase abierta en niños con artritis idiopática juvenil poliarticular (AIJ).

Se trataron pacientes de 6 a 17 años de edad (n=190) con AIJ poliarticular activa de moderada a severa que no respondieron adecuadamente a uno o más DMARs, tales como MTX o antagonistas del TNF. La duración de la enfermedad fue de aproximadamente 4 años con enfermedad activa de moderada a severa al comienzo del estudio, determinado por el conteo basal de articulaciones activas (media, 16) y articulaciones con pérdida de movimiento (media, 16); los pacientes tenían niveles elevados de proteína C reactiva (PCR) (media, 3,2 mg/dL) y ESR (media, 32 mm/h). Los pacientes enrolados tenían subtipos de AIJ que, al inicio de la enfermedad, incluyeron oligoarticular (16%), poliarticular (64%; 20% fueron positivos para el factor reumatoideo) y sistémica (20%). Al comienzo del estudio, el 74% de los pacientes recibían MTX (dosis media de 13,2 mg/m<sup>2</sup> por semana) y permanecieron en dosis estables de MTX (los que no recibían MTX no iniciaron el tratamiento con MTX durante el estudio).

Durante el Período A (abierto, de preselección), los pacientes recibieron 10 mg/kg (hasta un máximo de 1000 mg por dosis) por vía intravenosa en los días 1, 15, 29 y posteriormente en forma mensual. La respuesta se evaluó por medio de la definición de mejora ACR Pediatric 30, definido como una mejora de  $\geq 30\%$  en al menos 3 de las 6 variables principales de la AIJ y un empeoramiento de  $\geq 30\%$  en no más de 1 de las 6 variables principales de la AIJ. Los pacientes que demostraron respuesta ACR Pedi 30 al final del Período A se randomizaron en la fase doble ciego (Período B) y recibieron ORENCIA o placebo durante 6 meses o hasta que ocurriera una exacerbación de la enfermedad. La exacerbación se define como un empeoramiento de  $\geq 30\%$  en al menos 3 de las 6 variables principales de la AIJ;  $\geq 2$  cm de empeoramiento según la Evaluación Global del Médico o los Padres si se usa como 1 de las 3 variables principales de la AIJ para definir la exacerbación, y un empeoramiento en  $\geq 2$  articulaciones si la cantidad de articulaciones activas o con limitaciones de movimientos era una de las 3 variables principales de la AIJ para definir la exacerbación.

Bristol-Myers Squibb Argentina S.R.L.  
MARÍA BELÉN PONT  
Apoderada

Bristol Myers Squibb Argentina S.R.L.  
ADRIANA P. PUGLIARELLO CALVO  
Farmacéutica  
Factor Técnico  
Page 29 of 38



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

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

## 15 REFERENCIAS

1. Ries LAG, Eisner MP, Kosary CL, et al. SEER Cancer Statistics Review, 1975-2001, National Cancer Institute. Bethesda, MD, [http://seer.cancer.gov/csr/1975\\_2001/](http://seer.cancer.gov/csr/1975_2001/). Accessed 2004.

## 16 PRESENTACIÓN/CONSERVACIÓN

Envase conteniendo 1 frasco vial de 15 mL (dosis única) que contiene 250 mg de abatacept, acompañado de una jeringa descartable sin silicona.

**Válido para Argentina:**

VENTA BAJO RECETA ARCHIVADA – INDUSTRIA NORTEAMERICANA

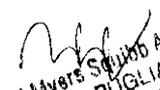
Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.

Certificado N° 53.470

Importado por: Bristol-Myers Squibb Argentina S.R.L. – Monroe 801 – Buenos Aires. Información Médica: Tel.: 0800-666-1179

Director Técnico: Adriana P. Pugliarello Calvo - Farmacéutica

Bristol-Myers Squibb Argentina S.R.L.  
MARÍA BELÉN PONT  
Apoderada

  
Bristol Myers Squibb Argentina S.R.L.  
ADRIANA P. PUGLIARELLO CALVO  
Farmacéutica  
Director Técnico Page 30 of 38

0201



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

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

Disp. N°

Fecha de la última revisión:

### Conservación y Estabilidad

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

## 17 INFORMACIÓN PARA EL PACIENTE

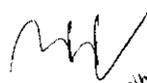
### 17.1 Uso Concomitante con Medicaciones Biológicas para la AR

Los pacientes deben ser informados de que no deben recibir tratamiento con ORENCIA en forma concomitante con un antagonista del TNF, tales como adalimumab, etanercept e infliximab, debido a que ese tratamiento combinado podría aumentar el riesgo de infecciones [ver *Indicaciones y Uso (1.3)*, *Advertencias y Precauciones (5.1)*, e *Interacciones Medicamentosas (7.1)*], y que no deben recibir ORENCIA concomitantemente con otros tratamientos biológicos para la AR, tales como la anakinra, debido a que no hay suficiente información para evaluar la seguridad y eficacia del tratamiento combinado [ver *Indicaciones y Uso (1.3)* e *Interacciones Medicamentosas (7.2)*].

### 17.2 Hipersensibilidad

También deberá instruirse a los pacientes que informen a su profesional de la salud de inmediato si experimentan síntomas de reacción alérgica durante el primer día posterior a la administración de ORENCIA [ver *Advertencias y Precauciones (5.2)*].

Bristol-Myers Squibb Argentina S.R.L.  
MARÍA BELÉN PONT  
Apoderada

  
Bristol Myers Squibb Argentina S.R.L.  
ADRIANA P. PUGLIARELO CALVO  
Farmacéutica  
Director Técnico  
Page 31 of 38

0201



### 17.3 Infecciones

Deberá preguntarse a los pacientes si tienen antecedentes de infecciones recurrentes, condiciones subyacentes que los predispongan a infecciones o padecen infecciones crónicas, latentes o localizadas. Se les debe preguntar a los pacientes si han tenido tuberculosis (TB), si han tenido un resultado positivo en una prueba cutánea de TB o si han estado en contacto reciente con alguien que haya tenido TB.

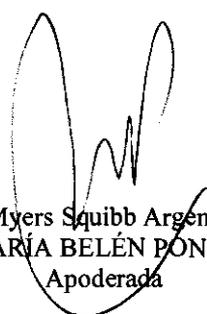
Se les debe indicar a los pacientes que es posible que deban someterse a una prueba de TB antes de recibir ORENCIA. También se les debe indicar que deben informar a sus profesionales de la salud si desarrollan una infección durante el tratamiento con ORENCIA [ver *Advertencias y Precauciones (5.3)*].

### 17.4 Vacunaciones

Se les debe informar a los pacientes que las vacunas a virus vivo no se deben administrar junto con ORENCIA o dentro de 3 meses de su discontinuación. Las personas responsables del cuidado de pacientes con artritis idiopática juvenil deben ser informadas de que el paciente debe estar actualizado con sus vacunaciones, de conformidad con las normas de vacunación vigentes antes de iniciar el tratamiento con ORENCIA. Asimismo, deben hablar con su profesional de la salud para determinar la mejor forma de manejar las futuras vacunaciones una vez que haya comenzado el tratamiento con ORENCIA [ver *Advertencias y Precauciones (5.4)*].

### 17.5 Embarazo y Lactancia

Debe informarse a los pacientes que ORENCIA no se ha estudiado en mujeres embarazadas o en período de lactancia, por lo tanto, se desconocen los efectos de ORENCIA en las mujeres embarazadas o en los lactantes. Se debe indicar a los pacientes que informen a la persona a cargo de su cuidado médico si quedan embarazadas o piensan hacerlo [ver *Uso en Poblaciones Específicas (8.1)*]. También deberá informarse a las pacientes que le reporten a la persona a cargo de su cuidado médico si planean darle de amamantar a su hijo [ver *Uso en Poblaciones Específicas (8.3)*].

  
Bristol-Myers Squibb Argentina S.R.L.  
MARÍA BELÉN PONT  
Apoderada



  
Bristol Myers Squibb Argentina S.R.L.  
ADRIANA P. PUIG  
Farmacéutica  
Director Técnico

## 17.6 Prueba de Glucosa en Sangre

Deberá preguntarse a los pacientes si sufren de diabetes. El contenido de maltosa en ORENCIA puede causar lecturas elevadas falsas de glucosa en sangre con ciertos monitores de glucosa en sangre en el día de infusión de ORENCIA. Si el paciente usa el monitor mencionado, debe indicársele que hable con la persona a cargo de su cuidado médico sobre métodos que no reaccionen con maltosa [ver *Interacciones Medicamentosas* (7.3)].

## *Información para el paciente*

# ORENCIA (abatacept)

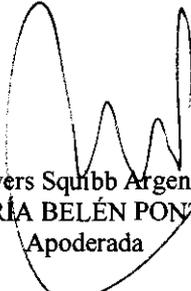
## Polvo Liofilizado para Solución Inyectable Intravenosa

### Información General de ORENCIA:

Lea esta sección de Información para el Paciente antes de comenzar el tratamiento con ORENCIA y en cada ocasión que deba recibir una dosis de ORENCIA. Es posible que la información haya cambiado. Este folleto no reemplaza la consulta médica acerca de su condición médica o su tratamiento.

En ocasiones los medicamentos se recetan para el tratamiento de condiciones que no se mencionan en los folletos de información para el paciente. No use ORENCIA para tratar una condición que no sea aquella para la cual fue recetado.

Este folleto de información para el paciente resume la información más importante que necesita saber acerca de ORENCIA. Si desea recibir más información, hable con su médico.

  
Bristol-Myers Squibb Argentina S.R.L.  
MARÍA BELÉN PONT  
Apoderada

  
Bristol Myers Squibb Argentina S.R.L.  
ADRIANA P. PUGLIARELO  
Farmacéutica  
Director Técnico

64



## ¿Qué es ORENCIA?

ORENCIA es un medicamento recetado que reduce los signos y síntomas en:

- adultos con artritis reumatoidea (AR) moderada a severa; incluso en aquellos que no pudieron beneficiarse adecuadamente con otros medicamentos para la AR. Es posible que ORENCIA prevenga que sus huesos y articulaciones sufran más daños y podría ayudarlo a recuperar su capacidad de realizar sus actividades cotidianas.
- niños y adolescentes de 6 años o más con artritis idiopática juvenil (AIJ) poliarticular moderada a severa.

ORENCIA puede reducir el dolor y la inflamación en casos de AR y AIJ, pero también puede hacer que su sistema inmune sea menos capaz de combatir infecciones. ORENCIA puede hacer que sea más propenso a contraer infecciones o hacer que empeore la infección que tiene. Es importante que le informe a su médico si cree que tiene alguna infección.

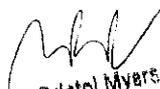
ORENCIA no se ha estudiado en niños menores de 6 años de edad.

## ¿Qué debo informarle a mi médico antes de comenzar el tratamiento con ORENCIA?

Antes de comenzar el tratamiento con ORENCIA debe informarle a su médico todas sus condiciones médicas, incluso en los siguientes casos:

- si tiene algún tipo de infección, aun si es pequeña (como por ejemplo una herida abierta o una llaga), o una infección que afecte a todo el organismo (como por ejemplo gripe). Si Ud. tiene una infección mientras está en tratamiento con ORENCIA, es posible que tenga mayores posibilidades de sufrir efectos colaterales serios.
- si tiene una infección que no desaparecerá o antecedentes de infecciones recurrentes.
- si tuvo tuberculosis (TB), una prueba cutánea de TB con resultado positivo, o si ha estado en contacto reciente con alguien que tiene TB. Si presenta alguno de los síntomas de TB (tos seca que no cede, pérdida de peso, fiebre, sudoración

Bristol-Myers Squibb Argentina S.R.L.  
MARIA BELÉN PONT  
Apoderada

  
Bristol Myers Squibb Argentina S.R.L.  
ADRIANA P. PUGLIARELLO  
Farmacéutica  
Director Técnico



nocturna) llame de inmediato a su médico. Antes de comenzar el tratamiento con ORENCIA, su médico puede realizarle una revisión para detectar signos de TB o realizarle una prueba cutánea.

- si tiene o tuvo hepatitis viral. Antes de utilizar ORENCIA, su médico tiene que examinarlo para detectar si tiene hepatitis.
- si tiene antecedentes de enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC).
- si tiene una cirugía programada.
- si es alérgico a alguno de los ingredientes de ORENCIA. Diríjase al final de este folleto para ver una lista de los ingredientes de ORENCIA.
- si ha recibido recientemente o tiene previsto recibir una vacuna. Si está recibiendo ORENCIA no debe recibir vacunas a virus vivo.
- si tiene diabetes y utiliza un monitor de la glucosa en sangre para controlar sus niveles de glucosa en sangre. ORENCIA contiene maltosa, que es un tipo de azúcar que puede causar resultados falsos de niveles altos de azúcar en sangre con determinados monitores de la glucosa en sangre, en el día de la infusión con ORENCIA. Es posible que su médico le indique que use una forma distinta de controlar sus niveles de azúcar en sangre.
- si está embarazada o planea quedar embarazada. Se desconoce si ORENCIA puede causarle daños al feto.
- si está amamantando. ORENCIA puede pasar a la leche materna. .
- Las mujeres en período de lactancia deben hablar con su médico para saber si deben o no usar ORENCIA.

**Informe a su médico de todos los medicamentos que tome**, lo que incluye los recetados y de venta libre, las vitaminas y los suplementos de hierbas. No comience a tomar medicamentos nuevos sin hablarlo con su médico.

Bristol-Myers Squibb Argentina S.R.L.  
MARÍA BELEN PONT  
Apoderada

  
Bristol Myers Squibb Argentina S.R.L.  
ADRIANA P. PUGLIARELLO CALVO  
Farmacéutica  
Director Técnico



En particular, informe a su médico si toma otros medicamentos biológicos para tratar la AR o AIJ que pudieran afectar su sistema inmune, tales como:

- etanercept
  - adalimumab
  - infliximab
  - anakinra
  - rituximab
- Es posible que tenga más probabilidades de contraer una infección seria si toma ORENCIA junto con otras medicinas biológicas para tratar su AR o AIJ.

Sepa qué medicamentos está tomando. Lleve un registro de sus medicamentos y muéstreselo a su médico y farmacéutico cuando le den una nueva receta.

### ¿Cuáles son los posibles efectos colaterales del tratamiento con ORENCIA?

ORENCIA puede causar efectos colaterales serios, tales como:

- **Infecciones serias.** Los pacientes que reciben ORENCIA tienen mayores probabilidades de contraer infecciones, incluso neumonía y otras infecciones causadas por virus, bacterias u hongos. En raras ocasiones, se ha producido la muerte del paciente debido a estas infecciones. Llame a su médico de inmediato si se siente enfermo o tiene cualquiera de los siguientes síntomas de infección, que pueden ser los primeros signos de una infección seria:
  - fiebre
  - sensación de cansancio extremo
  - tos
  - síntomas similares a los de la gripe
  - calor, enrojecimiento o dolor en la piel

Bristol-Myers Squibb Argentina S.R.L.  
MARÍA BELÉN PONT  
Apoderada

Bristol Myers Squibb Argentina S.R.L.  
ADRIANA P. PUGLIARELLI  
Farmacéutica  
Director Técnico



- **Reacciones alérgicas.** Las reacciones alérgicas pueden ocurrir el mismo día de recibido el tratamiento o al día siguiente de recibir ORENCIA. Informe a su doctor o pida asistencia médica de emergencia si sufre de ronchas, hinchazón del rostro, los párpados, los labios, la lengua, la garganta o dificultad para respirar.
- **Cáncer (malignidades).** Se han informado ciertos tipos de cáncer en pacientes que reciben tratamiento con ORENCIA. Se desconoce si ORENCIA aumenta la posibilidad de contraer ciertos tipos de cáncer.
- **Vacunaciones.** No debe recibir ORENCIA con ciertos tipos de vacunas (vacunas a virus vivo). ORENCIA también podría hacer que algunas vacunas sean menos efectivas. Hable con su médico acerca de sus planes de vacunación.
- **Problemas respiratorios en pacientes con enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC).** Es posible que sufra ciertos problemas respiratorios con más frecuencia si recibe ORENCIA y sufre de EPOC, tales como:
  - empeoramiento de su EPOC
  - neumonía
  - tos
  - dificultad para respirar

**Los efectos colaterales más comunes de ORENCIA en adultos y niños incluyen:**

- dolor de cabeza
- infección respiratoria alta
- dolor de garganta
- náusea

**En niños, otros efectos colaterales podrían incluir:**

- diarrea
- tos
- fiebre
- dolor abdominal

Bristol-Myers Squibb Argentina S.R.L.  
MARÍA BELEN PONT  
Apoderada

  
Bristol Myers Squibb Argentina S.R.L.  
ADRIANA F. PUGLIARELLO CALVO  
Farmacéutica  
Director Técnica

0201



Dígale a su médico si sufre cualquier efecto colateral que lo moleste o que sea persistente.

Esta no es una lista completa de todos los efectos colaterales posibles de ORENCIA.

Para obtener más información, consulte a su médico.

**¿Cómo me administrarán ORENCIA?**

- Un profesional de la salud le administrará ORENCIA por medio de una aguja en una vena (por vía intravenosa o i.v.) en el brazo. Administrarle la dosis completa del medicamento demorará alrededor de 30 minutos.
- Recibirá ORENCIA 2 y 4 semanas después de la primera dosis. Posteriormente, recibirá una dosis cada 4 semanas.
- Si no recibe una dosis de ORENCIA cuando debiera recibirla, pregúntele al médico para cuándo debe programar la próxima dosis.

**¿Cuáles son los ingredientes de ORENCIA?**

Ingrediente activo: abatacept

Excipientes: maltosa, fosfato monobásico de sodio, cloruro de sodio para administración.

**CONSULTE A SU MÉDICO**

Hecho/Fabricado en EEUU por:  
Bristol-Myers Squibb Holdings Pharma, Ltd.  
Manatí, Puerto Rico, EEUU

1251508A2

Septiembre 2011

Bristol-Myers Squibb Argentina S.R.L.  
MARÍA BELEN PONT  
Apoderada

Bristol Myers Squibb Argentina S.R.L.  
ADRIANA P. PUGLIARELLI  
Farmacéutica  
Director Técnico

Page 38 of 38