



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

DISPOSICIÓN N° 0403

BUENOS AIRES,

19 ENE. 2016

VISTO el Expediente N° 1-47-10542-15-6 del Registro de esta ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones la firma BRISTOL MYERS SQUIBB ARGENTINA S.R.L. solicita la autorización de nuevos rótulos, prospectos e información para el paciente, para la especialidad medicinal denominada ORENCIA/ ABATACEPT, forma farmacéutica: POLVO LIOFILIZADO/ SOLUCIÓN INYECTABLE, autorizado por el certificado N° 53.470.

Que la documentación presentada se encuadra dentro de los alcances de las normativas vigentes, Ley de Medicamentos 16.463, Decreto 150/92.

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

Que de fojas 454 a 455 obra el Informe Técnico de evaluación favorable de la Dirección de Evaluación y Registro de Medicamentos.

Que a fojas 457 obra el Informe Técnico de la Dirección de Evaluación y Control de Biológico y Radiofármacos.



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

DISPOSICIÓN N° 0403

Que se actúa en ejercicio de las facultades conferidas por los Decretos Nros. 1490/92 y 101/15 de fecha 16 de diciembre del 2015.

Por ello,

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

DISPONE:

ARTÍCULO 1º. - Autorízase a la firma BRISTOL MYERS SQUIBB ARGENTINA S.R.L. el cambio de rótulos, prospectos e información para el paciente, para la especialidad medicinal denominada ORENCIA/ ABATACEPT, forma farmacéutica: POLVO LIOFILIZADO/SOLUCION INYECTABLE, autorizada por el Certificado N° 53.470, cuyos textos constan de fojas 93 a 182 para prospectos, de fojas 215 a 232 y 241 a 286 para información para el paciente y de fojas 313 a 336 para rótulos, anulando las anteriores, desglosándose fojas 93 a 122, 215 a 220, 241 a 255 y 313 a 320.

ARTÍCULO 2º.- Sustitúyase en el Anexo II de la Disposición autorizante ANMAT N° 7583/06, los rótulos, prospectos e información para el paciente, aprobados en el Artículo 1º.

ARTÍCULO 3º.- Acéptese 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 N° 53.470 en los términos de la Disposición 6077/97.

ARTÍCULO 4º.- Regístrese; por la Mesa de Entradas notifíquese al interesado, haciéndole entrega de la copia autenticada de la presente disposición,



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

DISPOSICIÓN N°

0403

conjuntamente con el rótulo, prospecto, información para el paciente y Anexo,
gírese a la Dirección de Gestión de Información Técnica a sus efectos. Cumplido,
archívese.

EXPEDIENTE N° 1-47-10542-15-6

DISPOSICIÓN N°

0403

Dr. ROBERTO LEDE
Subadministrador Nacional
A.N.M.A.T.



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

ANEXO DE AUTORIZACION DE MODIFICACIONES

El Administrador Nacional de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT), autorizó mediante Disposición N° **0403** a los efectos de su anexo en el Certificado de Autorización de la Especialidad Medicinal N° 53.470 y de acuerdo a lo solicitado por la firma BRISTOL MYERS SQUIBB ARGENTINA S.R.L., la modificación de los datos característicos, que figuran en tabla al pie, del producto inscripto en el Registro de Especialidades Medicinales (REM) bajo:

Nombre comercial/ Genérico/s: ORENCIA/ ABATACEPT

Forma farmacéutica: POLVO LIOFILIZADO/SOLUCION INYECTABLE

Disposición Autorizante de la Especialidad Medicinal N° 7583/06

Tramitado por expediente N° 1-47-20912-06-5

DATO A MODIFICAR	DATO AUTORIZADO HASTA LA FECHA	DATO AUTORIZADO
PROSPECTOS E INFORMACION PARA EL PACIENTE	Anexo de Disposición N° 7877/13	Prospectos: fojas 93 a 182. Se desglosa 93 a 122. Información para el paciente: 215 a 232 y 241 a 285. Se desglosa 215 a 220 y 241 a 255
RÓTULOS	Anexo de Disposición N° 7877/13	Fojas 313 a 336 desglosándose las fojas 313 a 320.



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

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

Se extiende el presente Anexo de Autorización de Modificaciones del REM a la firma BRISTOL MYERS SQUIBB ARGENTINA S.R.L., titular del Certificado de Autorización N° 53.470 en la Ciudad de Buenos Aires, a los.....del mes de...**19 ENE. 2016**.....

Expediente N° 1-47-10542-15-6

DISPOSICION N° **0403**

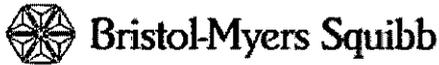
Handwritten initials or mark on the left margin.

Dr. ROBERTO LEDE
Subadministrador Nacional
A.N.M.A.T.

0403



19 ENE. 2016



Información para el Paciente

ORENCIA® ABATACEPT

Polvo Liofilizado para Solución Inyectable Intravenosa
Solución Inyectable para Administración Subcutánea

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 pueda haber nueva información. Este folleto no reemplaza la consulta médica acerca de su condición médica o su tratamiento.

En ocasiones los medicamentos se administran con fines distintos de los que se enumeran en los folletos de Información para el Paciente. No use ORENCIA para tratar una condición que no sea aquella para la cual fue recetado. No suministre ORENCIA a otra persona, aunque tenga los mismos síntomas que usted, ya que podría causarle daño.

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.

Ante cualquier inconveniente con el producto el paciente puede llenar la ficha que está en la Página Web de la ANMAT: <http://www.anmat.gov.ar/farmacovigilancia/Notificar.asp> o llamar a ANMAT responde 0800-333-1234.

¿Qué es ORENCIA?

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

- adultos con artritis reumatoidea (AR) moderada a severa; incluso 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. En los adultos, ORENCIA se puede usar solo o con otros tratamientos para la AR distintos de los antagonistas del factor de necrosis tumoral (TNF).

Bristol-Myers Squibb Argentina S.R.L.
Adriana P. Pugliarelli Calvo
Farmacéutica
Director Técnico

Bristol-Myers Squibb Argentina S.R.L.
Juan Sebastián Gillen
Apoderado

0 4 0 3



- niños y adolescentes de 6 años o más con artritis idiopática juvenil (AIJ) poliarticular moderada a severa. ORENCIA puede usarse como monoterapia o concomitantemente con metotrexato (MTX).

Se desconoce si ORENCIA es seguro y efectivo en niños menores de 6 años de edad.

No se sabe si ORENCIA es seguro y efectivo en los niños para otras afecciones distintas de la artritis idiopática juvenil.

Se desconoce si ORENCIA para administración subcutánea es seguro y efectivo en niños de menos de 18 años de edad.

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

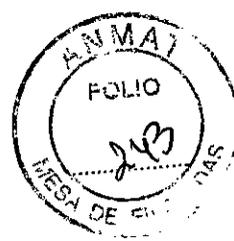
Antes de comenzar el tratamiento con ORENCIA debe informarle a su médico todas sus condiciones médicas, incluso en los siguientes casos:

- 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 es alérgico al abatacept o a cualquiera los ingredientes de ORENCIA. Consulte el final de este folleto para ver una lista de los ingredientes de ORENCIA.
- si tiene o tuvo inflamación del hígado por una infección (hepatitis viral). Antes de utilizar ORENCIA, su médico puede examinarlo para detectar si tiene hepatitis.
- si tuvo una infección pulmonar llamada tuberculosis (TB), una prueba cutánea de TB con resultado positivo, o si ha estado en contacto reciente con alguien que ha tenido TB. Antes de usar ORENCIA, su médico puede realizarle una revisión para detectar signos de TB o realizarle una prueba cutánea. Los síntomas de TB pueden incluir:
 - tos persistente
 - pérdida de peso
 - fiebre
 - sudoración nocturna
- si tiene una cirugía programada.
- si ha recibido recientemente o tiene previsto recibir una vacuna. Si está recibiendo ORENCIA, y durante 3 meses luego del tratamiento con ORENCIA, no debe recibir vacunas a virus vivo.
- si tiene antecedentes de un problema respiratorio llamado enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC).
- si tiene diabetes y utiliza un monitor de la glucosa en sangre para controlar sus niveles de glucosa en sangre. ORENCIA para infusión intravenosa (administrado a través de una aguja colocada en una vena) contiene maltosa, que es un tipo de azúcar, que puede causar

Bristol - Myers Squibb Argentina S.R.L.
Adriana P. Pugliarello Calvo
Farmacéutica
Director Técnico

Bristol-Myers Squibb Argentina S.R.L. 2
Juan Sebastián Gillen
Acondicionado

0403



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.

- ORENCIA para inyección subcutánea (que se inyecta debajo de la piel) no contiene maltosa, por lo que no es necesario que cambie su forma de monitorear el azúcar en sangre si recibe ORENCIA por vía subcutánea.
- si tiene alguna otra afección médica.
- si está embarazada o planea quedar embarazada. Se desconoce si ORENCIA puede causarle daños al feto. Si usted tomó ORENCIA durante su embarazo, consulte con su médico antes de que su bebé reciba cualquier vacuna.
- si está amamantando o planea amamantar. Se desconoce si ORENCIA pasa a la leche materna. Usted debe hablar con su médico para decidir entre usar ORENCIA o amamantar a su hijo, pero no puede hacer ambas cosas.

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.

ORENCIA puede afectar la manera en que actúan otros medicamentos y otros medicamentos pueden afectar la manera en que actúa ORENCIA, lo cual puede causar efectos colaterales serios.

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
- golimumab
- certolizumab pegol
- tocilizumab

Es posible que tenga más probabilidades de contraer una infección seria si se administra 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.

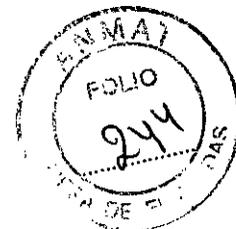
¿Cómo debo usar ORENCIA?

- Un profesional de la salud le podrá administrar ORENCIA por medio de una aguja en una vena (por vía intravenosa o IV) en el brazo. Administrarle la dosis completa del medicamento demorará alrededor de 30 minutos. Luego recibirá ORENCIA 2 y 4 semanas después de la primera dosis, y posteriormente cada 4 semanas.

Bristol-Myers Squibb Argentina S.R.L.
Adriana P. Pugliarello Caive
Farmacéutica
Directora Técnica

Bristol-Myers Squibb Argentina S.R.L.
Juan Sebastián Gillen
Apoderado

0403



- También puede recibir ORENCIA en forma de inyección bajo la piel (subcutánea). Si su médico decide que usted o su cuidador puede administrarle las inyecciones de ORENCIA en su hogar, usted o su cuidador recibirán las instrucciones adecuadas para preparar e inyectar ORENCIA. No intente aplicar la inyección de ORENCIA hasta que su médico le haya indicado la manera correcta de hacerlo.
- Su médico le indicará la cantidad de ORENCIA que debe utilizar y cuándo hacerlo.
- **Lea las Instrucciones de Uso al final de este folleto de Información para el Paciente para obtener instrucciones sobre la manera correcta de preparar y aplicar las inyecciones de ORENCIA en el hogar.**

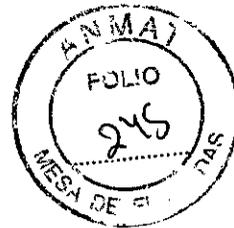
¿Cuáles son los posibles efectos colaterales del tratamiento con ORENCIA?

ORENCIA puede causar efectos colaterales serios, tales como:

- **Infecciones.** ORENCIA puede aumentar sus probabilidades de contraer infecciones o de que empeore una infección ya contraída. Algunos pacientes han muerto debido a estas infecciones. Llame a su médico de inmediato si tiene algún síntoma de infección. Los síntomas de una infección pueden incluir:
 - fiebre
 - sensación de cansancio extremo
 - tos
 - síntomas similares a los de la gripe
 - calor, enrojecimiento o dolor en la piel
- **Reacciones alérgicas.** Las personas que reciben ORENCIA pueden sufrir reacciones alérgicas. Informe a su médico o pida asistencia médica de emergencia si sufre cualquier síntoma de una reacción alérgica. Los síntomas de una reacción alérgica pueden incluir:
 - ronchas
 - hinchazón del rostro, los párpados, los labios o la lengua
 - dificultad para respirar
- **Infección por hepatitis B** en personas que llevan el virus en la sangre. Si usted es portador del virus de la hepatitis B (un virus que afecta el hígado), dicho virus puede activarse mientras usa ORENCIA. Su médico puede realizarle un análisis de sangre antes de iniciar tratamiento con ORENCIA o mientras se encuentra bajo tratamiento.
- **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).** Algunas personas pueden tener ciertos problemas respiratorios con más frecuencia si reciben ORENCIA y sufre de EPOC. Los síntomas de problemas respiratorios incluyen:
 - EPOC o empeoramiento del mismo
 - tos
 - dificultad para respirar

Bristol-Myers Squibb Argentina S.R.L.
Adriana P. Pugliarello Calvo
Farmacéutica
Director Técnico

Bristol-Myers Squibb Argentina S.R.L.
Juan Sebastián Gillen
Apoderado



0403

- **Cáncer (malignidades).** Se han informado ciertos tipos de cáncer en pacientes que reciben tratamiento con ORENCIA. Se desconoce si ORENCIA aumenta la probabilidad de contraer ciertos tipos de cáncer.

Los efectos colaterales más comunes de ORENCIA incluyen:

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

En niños y adolescentes, otros efectos colaterales podrían incluir:

- diarrea
- tos
- fiebre
- dolor abdominal

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 debo conservar ORENCIA?

- Conservar ORENCIA en la heladera a una temperatura entre 2°C a 8°C.
- Mantener ORENCIA en su empaque original y protegido de la luz.
- No congelar.
- Descartar de manera segura el medicamento si está vencido o ya no se necesita.

Mantener ORENCIA y todos los medicamentos fuera del alcance de los niños.

¿Cuáles son los ingredientes de ORENCIA?

Ingrediente activo: abatacept

- Excipientes de la formulación intravenosa: maltosa, fosfato de sodio monobásico, cloruro de sodio.
- Excipientes de la formulación subcutánea: sacarosa, poloxámero 188, fosfato de sodio monobásico monohidrato, fosfato de sodio dibásico anhidro, agua para uso inyectable.

CONSULTE A SU MÉDICO

Hecho/Fabricado en EE.UU. por:
Bristol-Myers Squibb Holdings Pharma, Ltd. Liability Company
Manatí, Puerto Rico, EE.UU.

Bristol-Myers Squibb Argentina S.R.L.
Adriana P. Pugliarello Calvo
Farmacéutica
Director Técnico

Bristol-Myers Squibb Argentina S.R.L.
Juan Sebastián Gillen⁵
Apoderado

0403

Instrucciones de Uso

ORENCIA® ABATACEPT

Jeringa prellenada con guarda-aguja

Lea y siga estas Instrucciones de Uso que se proporcionan junto con ORENCIA Jeringa Prellenada antes de empezar a usarlas y cada vez que reciba una nueva dosis. Antes de usar ORENCIA Jeringa Prellenada por primera vez, asegúrese de que su médico le indique la forma correcta de usarla.

No retire el protector de la aguja (la cubierta) hasta que esté listo para inyectar ORENCIA. No vuelva a colocar la cubierta en la aguja luego de retirarla.

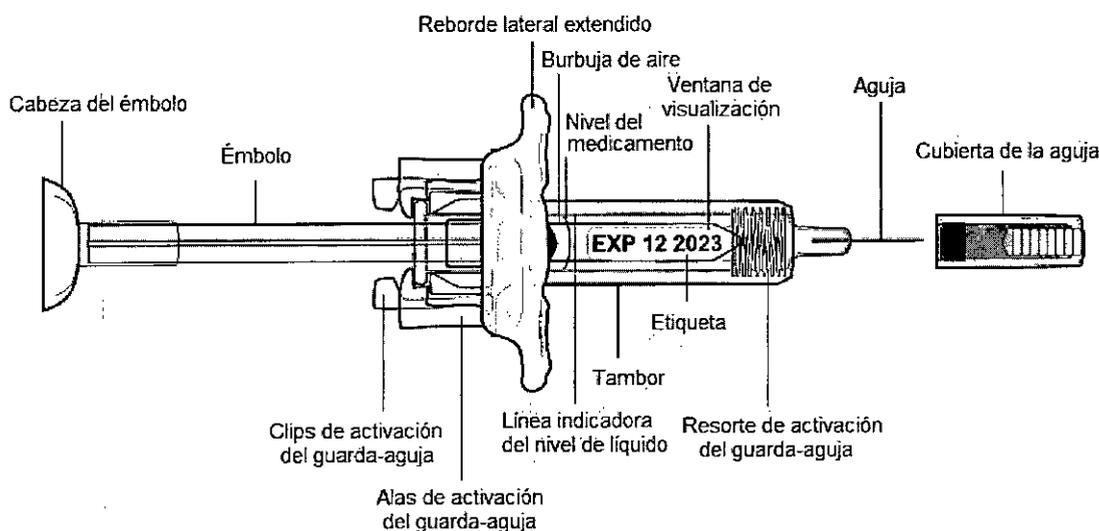


Figura A

- La jeringa prellenada de ORENCIA tiene un reborde lateral extendido que facilita su manejo y la aplicación del contenido. Cuenta con un sistema de seguridad “guarda-aguja” que se extiende automáticamente sobre la aguja tras completar la inyección (véase la Figura A).

Suministros necesarios para ORENCIA Jeringa Prellenada para Inyección (véase la Figura B):

- Nueva jeringa prellenada de ORENCIA
- Algodón o gasa con alcohol*
- Algodón o gasa*
- Apósito adhesivo*
- Recipiente rígido para descartar objetos cortopunzantes*.

B

Adriana P. Pugliarello Calvo
Bristol-Myers Squibb Argentina S.R.L.
Adriana P. Pugliarello Calvo
Farmacéutica
Director Técnico

Bristol-Myers Squibb Argentina S.R.L.
Juan Sebastián Gillen
Apoderado

0403



Nota: *Estos suministros podrían no acompañar al producto. Asegúrese de tenerlos disponible antes de la administración de ORENCIA.

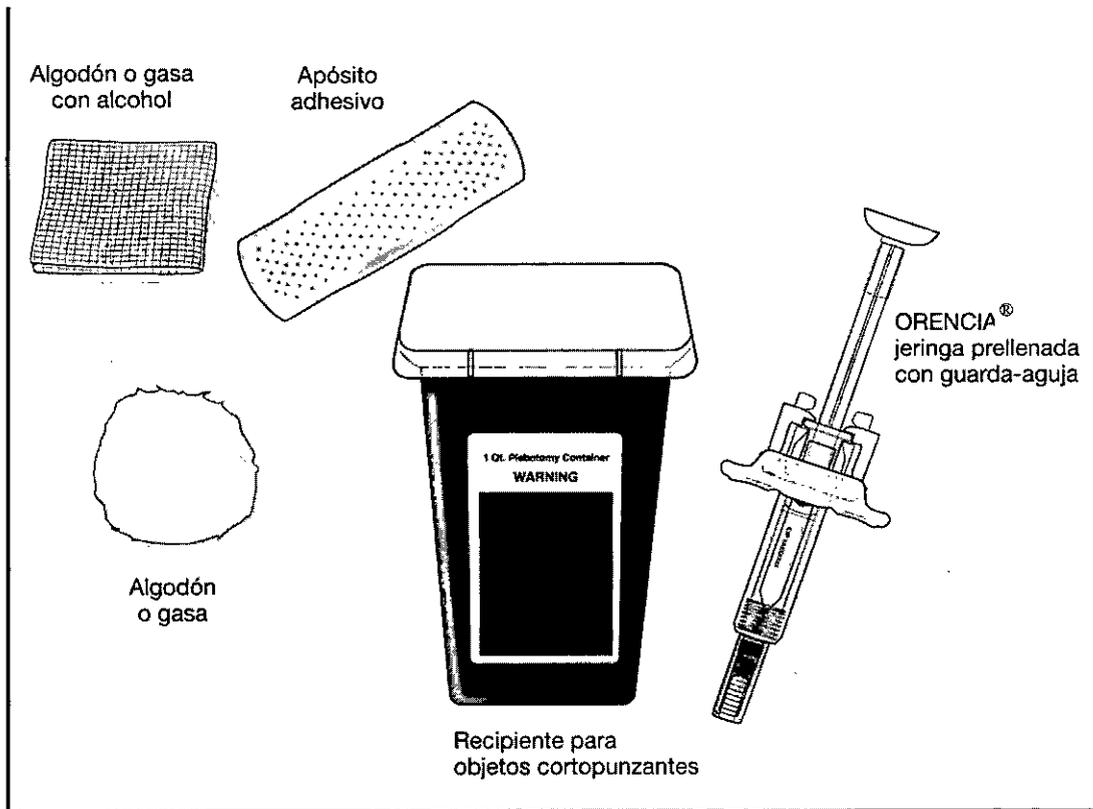


Figura B

PASO 1: Preparación de la inyección de ORENCIA

Procurar un lugar cómodo que cuente con una superficie de trabajo limpia y plana.

- Verificar la fecha de vencimiento de la jeringa prellenada de ORENCIA (véase la **Figura A**). No usarla si ha vencido, descartarla y utilizar una nueva. En caso de necesitar una nueva unidad contáctese con nuestro número de atención gratuita 0800 362 4876.
- Retirar de la heladera 1 jeringa prellenada, que contiene una única dosis de ORENCIA, dejarla reposar durante 30 a 60 minutos hasta que alcance temperatura ambiente.
- No acelerar dicho proceso de ninguna forma, por ejemplo usando un microondas o colocando la jeringa en agua tibia.

Bristol-Myers Squibb Argentina S.R.L.
Auriana P. Pugliarello Calvo
Farmacéutica
Director Técnico

Bristol-Myers Squibb Argentina S.R.L.
Juan Sebastián Gillen
Apoderado

No quitar la cubierta protectora de la aguja mientras se espera que la jeringa prellenada de ORENCIA adquiera temperatura ambiente.

- Conserve las jeringas sin usar en su envase original en la heladera, a una temperatura entre 2°C a 8°C. No congelar.
- Sostenga la jeringa prellenada de ORENCIA por el tambor con la aguja cubierta apuntando hacia abajo (véase la Figura C).

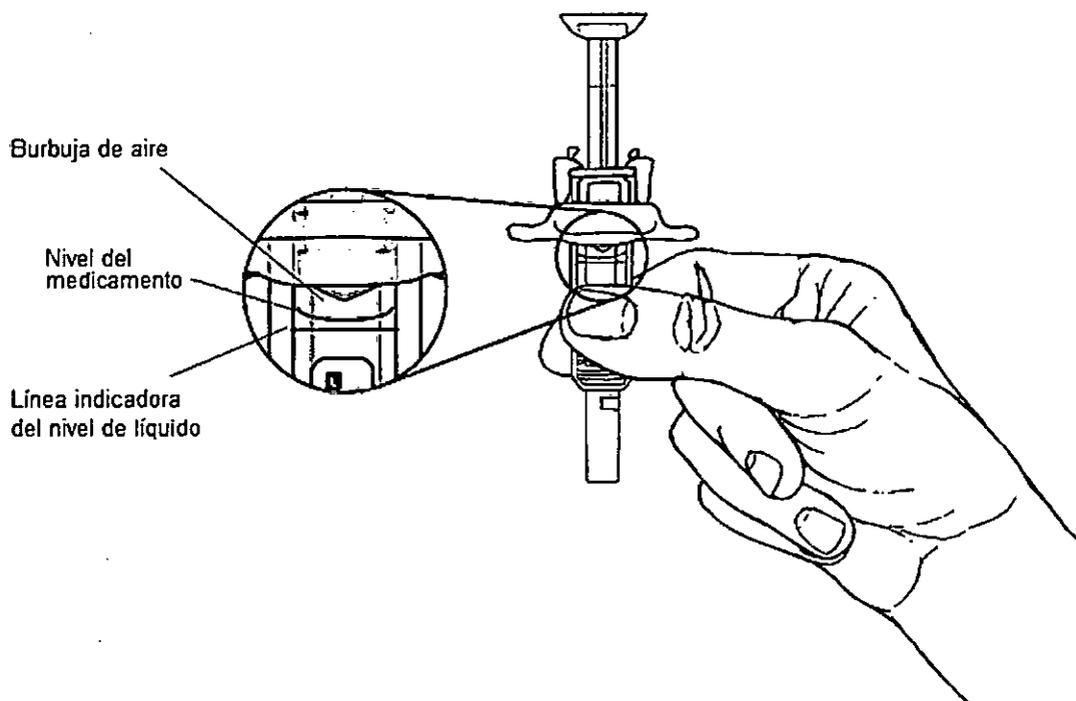


Figura C

- Verifique el líquido dentro de la jeringa prellenada de ORENCIA. Debe ser transparente, entre incoloro a color amarillo pálido. No inyecte ORENCIA si el líquido es turbio, o si presenta decoloración, grumos o partículas. Deseche la jeringa y obtenga una nueva. Contáctese con nuestro número de atención gratuita 0800 362 4876.
- Verifique que la cantidad de líquido en la jeringa prellenada de ORENCIA sea la correcta. Confirme que el nivel del medicamento esté por encima de la línea indicadora del nivel de líquido (véase la Figura C).
- No inyecte ORENCIA si la jeringa no contiene la cantidad correcta de líquido. Deseche la jeringa prellenada de ORENCIA y obtenga una nueva. Contáctese con nuestro número de atención gratuita 0800 362 4876. Es normal observar una burbuja de aire y no hay motivo para removerla.
- Lávese bien las manos con agua y jabón.

M

Adriana P. Pugliarello Calvo
Bristol-Myers Squibb Argentina S.R.L.
Adriana P. Pugliarello Calvo
Farmacéutica
Director Técnico

Juan Sebastián Gillen
Bristol-Myers Squibb Argentina S.R.L.
Juan Sebastián Gillen
Apoderado

0403



PASO 2: Elección y preparación del sitio de inyección

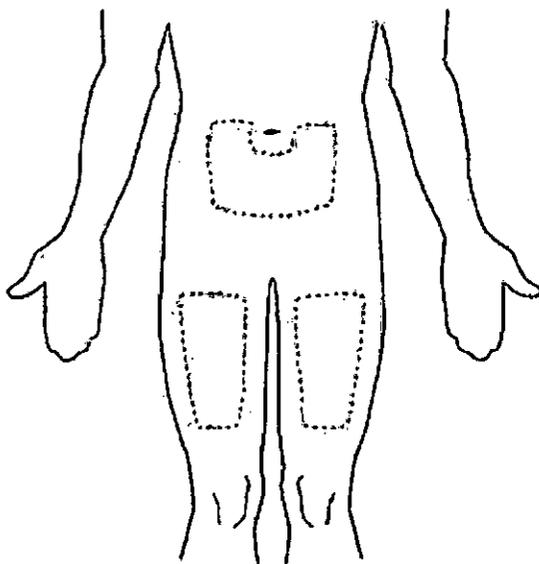
Elija un sitio de inyección

- El área de inyección recomendada es la parte anterior del muslo. Se puede inyectar en el abdomen, excepto en el área que se encuentra 5 cm alrededor del ombligo (véase la Figura D).
- También se puede usar el área externa de la parte superior del brazo, sólo si la inyección es aplicada por un cuidador. No intente aplicarse usted mismo la inyección en la parte superior del brazo (véase la Figura E).

Cambie el sitio de inyección

- Elija un sitio distinto para cada nueva inyección. Puede usar el mismo muslo para las inyecciones semanales, siempre y cuando cada inyección esté separada al menos 3 cm de la última área inyectada.
- No aplique la inyección en áreas donde la piel presente moretones, esté sensibilizada, enrojecida, escamosa o endurecida. Evite áreas con cicatrices o estrías.

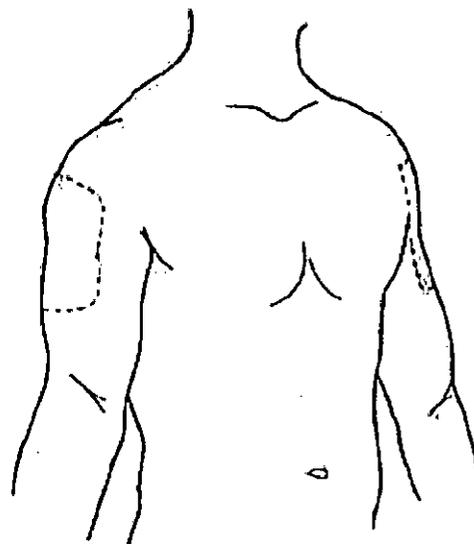
Áreas para inyecciones aplicadas por el mismo paciente o por un cuidador



□ Área de inyección

Figura D

Área adicional para inyecciones aplicadas únicamente por un cuidador



□ Área de inyección

Figura E

Prepare el sitio de inyección

- Limpie el sitio de inyección con un algodón o gasa con alcohol con movimientos circulares y déjelo secar al aire. No toque el sitio de inyección nuevamente antes de la aplicación.

Bristol-Myers Squibb Argentina S.R.L.
Adriana P. Pugliarello Calvo
Farmacéutica
Director Técnico

Bristol-Myers Squibb Argentina S.R.L. 9
Juan Sebastián Gillen
Apodado

0403



- No aplique aire ni sople el área que ha limpiado.

PASO 3: Inyección de ORENCIA

- No quite la cubierta de la aguja hasta que esté listo para aplicar la inyección. Sostenga el tambor de la jeringa prellenada de ORENCIA con una mano y quite la cubierta de la aguja con la otra mano (véase la Figura F). No toque el émbolo cuando retire la cubierta de la aguja.

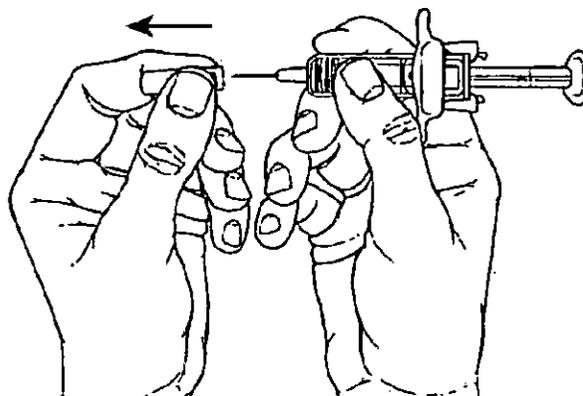


Figura F

- No vuelva a colocar la cubierta en la aguja luego de retirarla. Deseche la cubierta de la aguja junto con los residuos domésticos comunes.
- No use la jeringa prellenada de ORENCIA si la aguja parece dañada o doblada.
- Puede haber una pequeña burbuja de aire en el tambor de la jeringa prellenada de ORENCIA. No es necesario extraerla.
- Puede notar una gota de líquido en la punta de la aguja. Esto es normal y no afectará su dosis.
- No toque la aguja ni permita que toque ninguna superficie.
- No use la jeringa prellenada si se le cae sin tener puesta la cubierta de la aguja.
- Sostenga el tambor de la jeringa prellenada de ORENCIA con una mano, entre el pulgar y el índice (véase la Figura G).

M

Bristol-Myers Squibb Argentina S.R.L.
Adriana P. Pugliarello Galvo
Farmacéutica
Directora Técnica

Bristol-Myers Squibb Argentina S.R.L.
Juan Sebastián Gillen
Apoderado

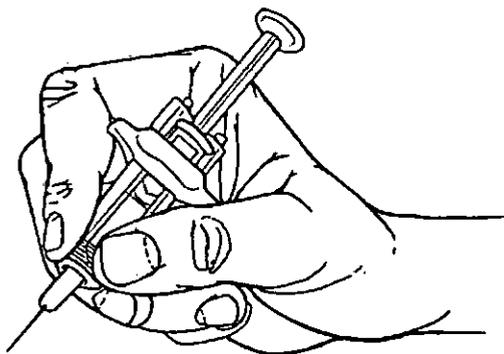


Figura G

- No tire del émbolo de la jeringa hacia atrás.
- Use la otra mano para pellizcar suavemente el área de piel que limpió y sostenga firmemente.
- Inserte la aguja en la piel pellizcada con un movimiento rápido en un ángulo de 45° (véase la Figura H).

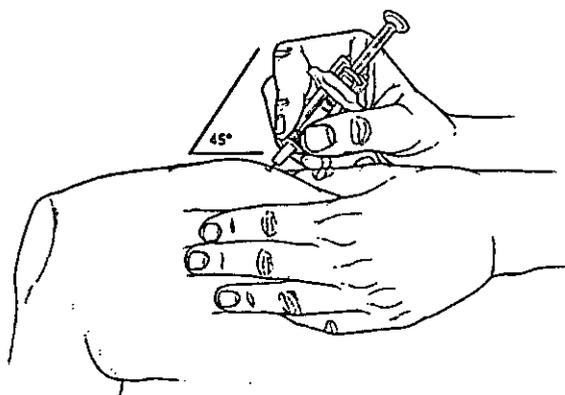


Figura H

- Inyecte todo el medicamento; use el pulgar para empujar la cabeza del émbolo hasta que haga tope (véase la Figura I).

B

Bristol-Myers Squibb Argentina S.R.L.
Adriana P. Pugliarelli Calvo
Farmacéutica
Director Técnico

Bristol-Myers Squibb Argentina S.R.L.
Juan Sebastián Gillen
Apoderado

0403

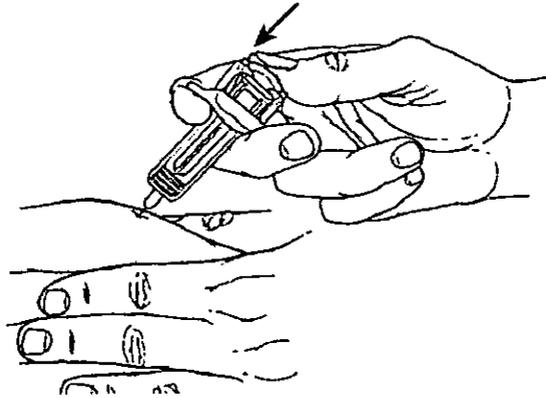
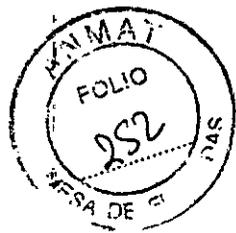


Figura I

- Levante suavemente el pulgar de la cabeza del émbolo. Esto permite que la aguja sea completamente cubierta por el guarda-aguja cuando es retirada de la piel.
- Retire la jeringa prellenada y suelte la piel circundante (véase la Figura J).

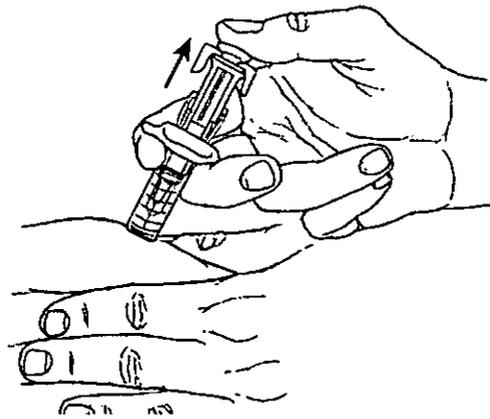


Figura J

Luego de la inyección

- Puede producirse un pequeño sangrado en el sitio de inyección. Coloque un pequeño trozo de algodón o gasa sobre el sitio de la inyección y presione.
- No frote el sitio de la inyección.
- Si es necesario, puede cubrir el sitio de inyección con un pequeño apósito adhesivo.

PASO 4: Desecho y registro

- La jeringa prellenada de ORENCIA no debe volver a utilizarse.
- Coloque la jeringa utilizada dentro del recipiente para objetos cortopunzantes (véase “¿Cómo se desechan las jeringas usadas?”).
- No vuelva a colocar la cubierta de la aguja sobre ésta.

Bristol-Myers Squibb Argentina S.R.L.
Adriana P. Pugliarello Calvo
Farmacéutica
Responsable Técnico

Bristol-Myers Squibb Argentina S.R.L.
Juan Sebastián Gillen
Apoderado



0403

- Si la inyección es aplicada por otra persona, esta persona también debe tener cuidado al retirar la jeringa y desecharla para evitar una punción accidental con la aguja y la eventual transmisión de infecciones.

¿Cómo se desechan las jeringas usadas?

Consulte con su médico o farmacéutico las instrucciones para un adecuado desecho de las jeringas usadas.

- No tirar las jeringas usadas junto con los residuos domésticos ni reciclarlas.
- Colocar las jeringas prellenadas de ORENCIA utilizadas en un recipiente para residuos biopeligrosos hecho específicamente para el desecho de jeringas usadas (recipiente para objetos cortopunzantes) o en un recipiente de plástico duro con tapa a rosca o en un recipiente de metal con tapa de plástico.
- Cuando el recipiente esté lleno, colocar una cinta adhesiva alrededor de la tapa o tapón para asegurar que no se abra.
- Mantener las jeringas prellenadas de ORENCIA y el recipiente para desechos fuera del alcance de los niños.

Registro de la inyección

- Registre la fecha, la hora y la parte específica del cuerpo en la que se aplicó la inyección. También puede ser útil escribir cualquier pregunta o duda sobre la inyección de modo de poder preguntarle a su médico.

Si tiene alguna pregunta o duda con respecto a las jeringas prellenadas de ORENCIA, comuníquese con su médico o llame sin cargo a al 0800 362 4876.

Preguntas frecuentes

Aplicación de la jeringa prellenada de ORENCIA

Siento un poco de ardor o dolor durante la inyección, ¿es normal?

- Cuando usted se aplica una inyección, puede sentir el pinchazo de la aguja. A veces, el medicamento puede causar una leve irritación cerca del sitio de inyección. Cuando esto ocurre, la molestia puede ser entre leve y moderada. Si usted tiene algún efecto secundario, por ejemplo dolor, inflamación o decoloración cerca del sitio de la inyección, comuníquese con su médico.

Bristol-Myers Squibb Argentina S.R.L.
Adriana P. Pugliarello Calvo
Farmacéutica
Directora Técnica

Bristol-Myers Squibb Argentina S.R.L.
Juan Sebastián Gillen
Apoderado

0403



Transporte de las jeringas prellenadas de ORENCIA

¿Cómo debo mantener frías las jeringas prellenadas de ORENCIA mientras viajo?

- Si debe transportar las jeringas prellenadas con usted, consérvelas en un recipiente portátil para transporte en frío a una temperatura entre 2°C a 8°C hasta el momento de usarlas.
- **No congele ORENCIA.**
- Mantenga ORENCIA en el envase original y protegido de la luz. Su médico podrá asesorarlo sobre recipientes especiales para transportar los medicamentos inyectables.

¿Puedo llevar las jeringas prellenadas en avión?

- En caso que viaje en avión, consulte con su médico para que le indique como proceder.
- En general, se permite transportar las jeringas prellenadas de ORENCIA con usted en el avión. **Asegúrese de llevarlas consigo a bordo y no en el equipaje despachado a bodega.** Debe llevar las jeringas prellenadas de ORENCIA con usted en el recipiente portátil para transporte en frío asegurando una temperatura entre 2°C a 8°C hasta su uso.
- Mantenga ORENCIA en el envase original, con sus etiquetas preimpresas originales y protegido de la luz.

¿Qué pasa si la jeringa no permanece refrigerada durante un período de tiempo prolongado? ¿Es peligroso usarla?

- Comuníquese al 0800 362 4876 para obtener detalles.

VENTA BAJO RECETA ARCHIVADA

Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud. Certificado N° 53.470

Importado por: Bristol-Myers Squibb Argentina S.R.L., Av. del Libertador 77 / 101, piso 6°, Vicente López, Pcia. de Buenos Aires.

Información Médica: Tel.: 0800-666-1179 Directora Técnica: Adriana P. Pugliarello Calvo - Farmacéutica

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.

ESTE MEDICAMENTO HA SIDO PRESCRIPTO PARA SU PROBLEMA MÉDICO ACTUAL. NO LO RECOMIENDE A OTRAS PERSONAS.

Disp. N°

Fecha de la última revisión:

MP

Bristol-Myers Squibb Argentina S.R.L.
Adriana P. Pugliarello Calvo
Farmacéutica
Directora Técnica

Bristol-Myers Squibb Argentina S.R.L.
Juan Sebastian Gillen
Apoderado

0403



CONSULTE A SU MÉDICO

Hecho/Fabricado en EE.UU. por:
Bristol-Myers Squibb Holdings Pharma, Ltd. Liability Company
Manatí, Puerto Rico, EE.UU.

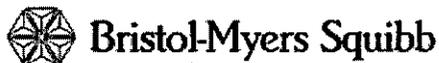
1307045A3

(Abril 2015) Rev. Junio 2015

Bristol-Myers Squibb Argentina S.R.L.
Adriana P. Pugliarello Calvo
Farmacéutica
Directora Técnica

Bristol-Myers Squibb Argentina S.R.L.
Juan Sebastián Gillen
Apoderado

0403



Información para el Paciente

ORENCIA[®] ABATACEPT

**Polvo Liofilizado para Solución Inyectable Intravenosa
Solución Inyectable para Administración Subcutánea**

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 pueda haber nueva información. Este folleto no reemplaza la consulta médica acerca de su condición médica o su tratamiento.

En ocasiones los medicamentos se administran con fines distintos de los que se enumeran en los folletos de Información para el Paciente. No use ORENCIA para tratar una condición que no sea aquella para la cual fue recetado. No suministre ORENCIA a otra persona, aunque tenga los mismos síntomas que usted, ya que podría causarle daño.

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.

Ante cualquier inconveniente con el producto el paciente puede llenar la ficha que está en la Página Web de la ANMAT: <http://www.anmat.gov.ar/farmacovigilancia/Notificar.asp> o llamar a ANMAT responde 0800-333-1234.

¿Qué es ORENCIA?

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

- adultos con artritis reumatoidea (AR) moderada a severa; incluso 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. En los adultos, ORENCIA se puede usar solo o con otros tratamientos para la AR distintos de los antagonistas del factor de necrosis tumoral (TNF).
- niños y adolescentes de 6 años o más con artritis idiopática juvenil (AIJ) poliarticular moderada a severa. ORENCIA puede usarse como monoterapia o concomitantemente con metotrexato (MTX).

Se desconoce si ORENCIA es seguro y efectivo en niños menores de 6 años de edad.

Bristol-Myers Squibb Argentina S.R.L.
Juan Sebastián Giller

Bristol-Myers Squibb Argentina S.R.L.
Adriana P. Pugliarello Calvo
Farmacéutica
Director Técnico

0403



No se sabe si ORENCIA es seguro y efectivo en los niños para otras afecciones distintas de la artritis idiopática juvenil.

Se desconoce si ORENCIA para administración subcutánea es seguro y efectivo en niños de menos de 18 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 es alérgico al abatacept o a cualquiera los ingredientes de ORENCIA. Consulte el final de este folleto para ver una lista de los ingredientes de ORENCIA.
- si tiene o tuvo inflamación del hígado por una infección (hepatitis viral). Antes de utilizar ORENCIA, su médico puede examinarlo para detectar si tiene hepatitis.
- si tuvo una infección pulmonar llamada tuberculosis (TB), una prueba cutánea de TB con resultado positivo, o si ha estado en contacto reciente con alguien que ha tenido TB. Antes de usar ORENCIA, su médico puede realizarle una revisión para detectar signos de TB o realizarle una prueba cutánea. Los síntomas de TB pueden incluir:
 - tos persistente
 - pérdida de peso
 - fiebre
 - sudoración nocturna
- si tiene una cirugía programada.
- si ha recibido recientemente o tiene previsto recibir una vacuna. Si está recibiendo ORENCIA, y durante 3 meses luego del tratamiento con ORENCIA, no debe recibir vacunas a virus vivo.
- si tiene antecedentes de un problema respiratorio llamado enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC).
- si tiene diabetes y utiliza un monitor de la glucosa en sangre para controlar sus niveles de glucosa en sangre. ORENCIA para infusión intravenosa (administrado a través de una aguja colocada en una vena) 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.

Bristol-Myers Squibb Argentina S.R.L.
Adriana P. Pugliarello Calvo
Farmacéutica
Director Técnico

Bristol-Myers Squibb Argentina S.R.L. 2
Juan Sebastián Gillen
Apoderado

0403



- ORENCIA para inyección subcutánea (que se inyecta debajo de la piel) no contiene maltosa, por lo que no es necesario que cambie su forma de monitorear el azúcar en sangre si recibe ORENCIA por vía subcutánea.
- si tiene alguna otra afección médica.
- si está embarazada o planea quedar embarazada. Se desconoce si ORENCIA puede causarle daños al feto. Si usted tomó ORENCIA durante su embarazo, consulte con su médico antes de que su bebé reciba cualquier vacuna.
- si está amamantando o planea amamantar. Se desconoce si ORENCIA pasa a la leche materna. Usted debe hablar con su médico para decidir entre usar ORENCIA o amamantar a su hijo, pero no puede hacer ambas cosas.

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.

ORENCIA puede afectar la manera en que actúan otros medicamentos y otros medicamentos pueden afectar la manera en que actúa ORENCIA, lo cual puede causar efectos colaterales serios.

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
- golimumab
- certolizumab pegol
- tocilizumab

Es posible que tenga más probabilidades de contraer una infección seria si se administra ORENCIA junto con otras medicinas biológicas para tratar su AR o AIJ.

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

¿Cómo debo usar ORENCIA?

- Un profesional de la salud le podrá administrar ORENCIA por medio de una aguja en una vena (por vía intravenosa o IV) en el brazo. Administrarle la dosis completa del medicamento demorará alrededor de 30 minutos. Luego recibirá ORENCIA 2 y 4 semanas después de la primera dosis, y posteriormente cada 4 semanas.
- También puede recibir ORENCIA en forma de inyección bajo la piel (subcutánea). Si su médico decide que usted o su cuidador puede administrarle las inyecciones de ORENCIA en su hogar, usted o su cuidador recibirán las instrucciones adecuadas para preparar e inyectar

Aristol-Myers Bquibb Argentina S.R.L.
Adriana P. Pugliarello Calvo
Farmacéutica
Director Técnico

Aristol-Myers S. Libb Argentina S.R.L.
Juan Sebastián Gillen
Apoderado

0403



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

ESTE MEDICAMENTO HA SIDO PRESCRIPTO PARA SU PROBLEMA MÉDICO ACTUAL. NO LO RECOMIENDE A OTRAS PERSONAS.

Disp. N°

Fecha de la última revisión:

CONSULTE A SU MÉDICO

Hecho/Fabricado en EE.UU. por:
Bristol-Myers Squibb Holdings Pharma, Ltd. Liability Company
Manatí, Puerto Rico, EE.UU.

1251508A7

(Abril 2015) Rev. Junio 2015

MB

Bristol-Myers Squibb Argentina S.R.L.
Adriana P. Pugliarello Calvo
Farmacéutica
Director Técnico

Bristol-Myers Squibb Argentina S.R.L.
Juan Sebastián Gilien
Apoderado



0403
Bristol-Myers Squibb Argentina S.R.L.



ORENCIA IV – PROYECTO DE RÓTULO ENVASE PRIMARIO

**ORENCIA®
ABATACEPT**

Polvo Liofilizado para Solución Inyectable Intravenosa – 250mg/vial

Sólo para Uso Intravenoso

SÓLO UTILICE LA JERINGA DESECHABLE SIN SILICONA QUE SE INCLUYE EN EL EMPAQUE PARA LA RECONSTITUCIÓN

Vial de un solo uso

Fórmula: Cada vial con polvo liofilizado contiene 250 mg de abatacept y excipientes c.s.p., 1 vial. **El polvo liofilizado debe refrigerarse a una temperatura entre los 2°C y 8°C. Protéjase de la luz almacenándolo en el empaque original hasta el momento de su uso. No contiene preservantes. Información Adicional:** Ver inserto/prospecto.

Argentina: Venta bajo receta archivada. Esp. Med. Aut. por el Ministerio de Salud. Certificado N° 53.470

Fabricado en EE.UU por Bristol-Myers Squibb Holdings Pharma, Ltd., Manatí, Puerto Rico, EE.UU

Lote:
Fabr:
Exp:

Chile

Se incluirá la información requerida por la regulación de Chile

Colombia

Se incluirá la información requerida por la regulación de Colombia

Perú

Se incluirá la información requerida por la regulación de Perú

Venezuela

Se incluirá la información requerida por la regulación de Venezuela



Bristol-Myers Squibb

MS

Bristol-Myers Squibb Argentina S.R.L.
Adriana P. Pugliarello Calvo
Farmacéutica
Director Técnico

Bristol-Myers Squibb Argentina S.R.L.
Julián Sebastián Gilen
Aplicación



Bristol-Myers Squibb Argentina S.R.L.

0403



ORENCIA IV – PROYECTO DE RÓTULO ENVASE SECUNDARIO

**ORENCIA®
ABATACEPT**

Polvo Liofilizado para Solución Inyectable Intravenosa – 250mg/vial

Sólo para Uso Intravenoso

SÓLO UTILICE LA JERINGA DESECHABLE SIN SILICONA QUE SE INCLUYE EN EL EMPAQUE PARA LA RECONSTITUCIÓN

Contiene 1 vial y jeringa

Vial de un solo uso

Fórmula: Cada vial con polvo liofilizado contiene 250 mg de abatacept y excipientes c.s.p., 1 vial. **El polvo liofilizado debe refrigerarse a una temperatura entre los 2°C y 8°C. Protéjase de la luz almacenándolo en el empaque original hasta el momento de su uso. Eliminar inmediatamente la parte del producto no utilizada.**

Antes de usarse, el producto debe ser reconstituido y diluido. Para mayor información leer el inserto/prospecto/instructivo del producto en cuanto a la prescripción e instrucciones para su reconstitución, dilución y dosificación. **No contiene preservantes.**

Despegue la parte posterior de la etiqueta para ver las **Instrucciones para la Preparación y Administración.** Si el producto es accidentalmente reconstituido usando una jeringa siliconada, la solución puede desarrollar partículas translúcidas, por lo tanto, elimine cualquier solución preparada con jeringas siliconadas.

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

ORENCIA es una marca registrada de Bristol-Myers Squibb Company.



Bristol-Myers Squibb

Lote:

Fabr:

Exp:

DESPEGAR POR AQUÍ

Se adjuntan instrucciones para la preparación y administración del producto

Instrucciones para la Preparación y Administración. Utilice la técnica aséptica.

ORENCIA® (abatacept) 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 jeringa 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

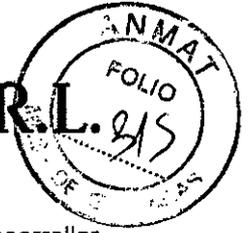
Bristol-Myers Squibb Argentina S.R.L.
Adriana P. Pugliarello Calvo
Farmacéutica
Director Técnico

Bristol-Myers Squibb Argentina S.R.L.
Juan Carlos de la Cruz
Gerente de Negocios

0403



Bristol-Myers Squibb Argentina S.R.L.



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, utilizar 10 mL de agua estéril para uso inyectable. Retirar la sobretapa del vial y limpiar el tapón de goma con algodón con alcohol. Insertar la aguja de la jeringa en el vial por el centro del tapón de caucho y dirigir la corriente del agua estéril para inyección, hacia la pared de vidrio del vial. No utilizar el vial si no existe vacío. Agitar suavemente el vial con movimientos giratorios para minimizar la formación de espuma, hasta que el contenido esté completamente disuelto. No sacudir. Evitar la agitación prolongada o vigorosa.
- 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). La solución debe ser transparente, de incolora a color amarillo pálido. No utilizar si se observan partículas opacas, decoloración u otras partículas extrañas.
- 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 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 detecta algún material particulado 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 PIROGENICO, 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. Descartar la solución diluida si no se administra dentro de las 24 horas.
- 7) ORENCIA no debe administrarse mediante infusión en la misma línea intravenosa junto a otros agentes. No ha sido realizados estudios de compatibilidad física o bioquímica para evaluar la coadministración de ORENCIA con otros agentes.

AP
Bristol-Myers Squibb Argentina S.R.L.
Adriana P. Pugliarello Galv.
Farmacéutica
Directora Técnica

AP
Bristol-Myers Squibb Argentina S.R.L.
Adriana P. Pugliarello Galv.
Farmacéutica



0403
Bristol-Myers Squibb Argentina S.R.L.



ORENCIA IV - PROYECTO DE ESTUCHE

**ORENCIA®
ABATACEPT**

Polvo Liofilizado para Solución Inyectable Intravenosa –250mg/vial

Sólo para Uso Intravenoso

SÓLO UTILICE LA JERINGA DESECHABLE SIN SILICONA QUE SE INCLUYE EN EL EMPAQUE PARA LA RECONSTITUCIÓN

Contiene 1 vial y jeringa

Vial de un solo uso

Fórmula: Cada vial con polvo liofilizado contiene 250 mg de abatacept y excipientes: maltosa, fosfato monobásico de sodio, cloruro de sodio. **El polvo liofilizado debe refrigerarse a una temperatura entre los 2°C y 8°C. Protéjase de la luz almacenándolo en el empaque original hasta el momento de su uso.** Después de reconstituir, la solución mantiene su potencia por 24 horas. **No contiene preservantes.**

Información Adicional: Ver inserto/prospecto/instructivo. **Venta bajo receta médica. Mantener este y todos los medicamentos en su envase original y fuera del alcance de los niños. No utilizar si el sello de seguridad del vial está roto o falta.**

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

Para: Bristol-Myers Squibb Company – EE.UU

ORENCIA es una marca registrada de Bristol-Myers Squibb Company.

Lote:

Fabr:

Exp:

Argentina: Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud. Certificado N° 53.470. Venta bajo receta archivada. Este medicamento debe ser utilizado exclusivamente bajo prescripción y vigilancia médica y no puede repetirse sin una nueva receta médica.

Importado por: Bristol-Myers Squibb Argentina S.R.L. Av. del Libertador 77 / 101, piso 6° - Vicente López – Pcia. de Buenos Aires. Directora Técnica: Adriana P. Pugliarello Calvo – Farmacéutica. **No utilizar si el sello de seguridad del estuche falta o está roto.**

Advertencia: Producto de uso delicado que debe ser administrado bajo estricta vigilancia médica. No se administre durante el embarazo o cuando se sospeche su existencia, ni durante la lactancia a menos que el médico lo indique. No exceda la dosis prescrita. **Contraindicaciones:** Alergia a los componentes de la fórmula.

Bristol-Myers Squibb Argentina S.R.L.
Adriana P. Pugliarello Calvo
Farmacéutica
Directora Técnica

Bristol-Myers Squibb Argentina S.R.L.
Adriana P. Pugliarello Calvo
Farmacéutica
Directora Técnica

0403



Bristol-Myers Squibb Argentina S.R.L.

Chile

Se incluirá la información requerida por la regulación de Chile

Colombia

Se incluirá la información requerida por la regulación de Colombia

Perú

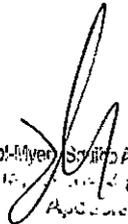
Se incluirá la información requerida por la regulación de Perú

Venezuela

Se incluirá la información requerida por la regulación de Venezuela

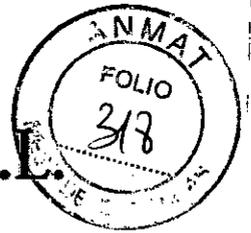
M


Bristol-Myers Squibb Argentina S.R.L.
Adriana P. Pugliarello Calvo
Farmacéutica
Director Técnico


Bristol-Myers Squibb Argentina S.R.L.
Adriana P. Pugliarello Calvo
Farmacéutica



0403
Bristol-Myers Squibb Argentina S.R.L.



ORENCIA SC – PROYECTO DE RÓTULO ENVASE PRIMARIO

ORENCIA® 1mL
ABATACEPT 125mg/mL
Solución Inyectable para Administración Subcutánea
Cert. N° 53.470.
Bristol-Myers Squibb

Lote:

Exp:

Chile

Se incluirá la información requerida por la regulación de Chile

Colombia

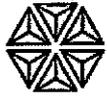
Se incluirá la información requerida por la regulación de Colombia

Venezuela

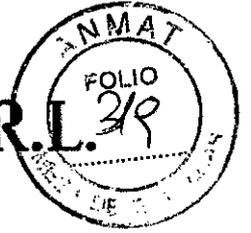
Se incluirá la información requerida por la regulación de Venezuela

Bristol-Myers Squibb Argentina S.R.L.
Adriana P. Pugliarello Calvo
Farmacéutica
Director Técnico

Bristol-Myers Squibb Argentina S.R.L.
Adriana P. Pugliarello Calvo
Farmacéutica



0403
Bristol-Myers Squibb Argentina S.R.L.



ORENCIA SC – PROYECTO DE ESTUCHE

ORENCIA® 125 mg/mL

ABATACEPT

Solución inyectable para Administración Subcutánea

Sólo para Administración Subcutánea

Jeringa Prellenada de Dosis Única con guarda-aguja.

Contiene 4 jeringas Prellenadas de Dosis Única con guarda-aguja.

ADVERTENCIAS: Manténgase fuera del alcance de los niños. Deseche cada jeringa después de su uso.

No utilizar si el sello de seguridad del estuche falta o está roto.

Fórmula: Cada jeringa prellenada de dosis única contiene: Abatacept 125 mg.

Excipientes: fosfato de sodio dibásico anhidro, fosfato de sodio monobásico monohidrato, poloxámero 188, sacarosa y agua para uso inyectable c.s.p. 1 mL.

No contiene preservantes.

Mantener refrigerado a una temperatura entre 2°C a 8°C.

No congelar. Solución estéril de dosis única. No usar después de la fecha de vencimiento que se indica en la jeringa prellenada. Proteja las jeringas de la luz conservándolas dentro del envase original hasta el momento de usarlas. Retirar la jeringa prellenada del sitio de refrigeración **30 a 60 minutos antes de la inyección**

Advertencias: No se administre durante el embarazo o cuando se sospeche su existencia, ni durante la lactancia a menos que el médico lo indique.

Mantener éste y todos los medicamentos en su envase original y fuera del alcance de los niños.

Este medicamento debe ser utilizado exclusivamente bajo prescripción y vigilancia médica y no puede repetirse sin una nueva receta médica.

No exceda la dosis prescrita.

Contraindicaciones: Alergia a los componentes de la fórmula.

Información Adicional: Ver Inserto/Prospecto/Instructivo.

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

Para: Bristol-Myers Squibb Company, EE.UU.

ORENCIA es una marca registrada de Bristol-Myers Squibb Company.

Lote :

Fab:

Exp:

El estuche contiene:

4 jeringas prellenadas de dosis única con guarda-aguja.

Inserto/Prospecto/Instructivo

Bristol-Myers Squibb Argentina S.R.L.
JUR. COM. ARG. N.º 11909
Buenos Aires


Bristol-Myers Squibb Argentina S.R.L.
Adriana P. Puglarello Calvo
Farmacéutica
Director Técnico



0403



Bristol-Myers Squibb Argentina S.R.L.



Bristol-Myers Squibb

Argentina:

Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud, Certificado N° 53.470. Venta bajo receta archivada. Este medicamento debe ser utilizado exclusivamente bajo prescripción y vigilancia médica y no puede repetirse sin una nueva receta médica. Importado por: Bristol-Myers Squibb Argentina S.R.L.- Av. del Libertador 77 / 101, piso 6° - Vicente López - Pcia. de Buenos Aires. Directora Técnica: Adriana P. Pugliarello Calvo - Farmacéutica.

Chile: Se incluirá la información regulatoria correspondiente a Chile

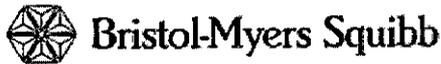
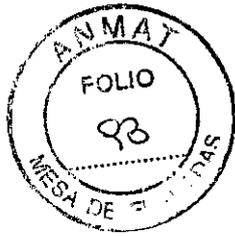
Colombia: Se incluirá la información regulatoria correspondiente a Colombia

Venezuela: Se incluirá la información regulatoria correspondiente a Venezuela


Bristol-Myers Squibb Argentina S.R.L.
Adriana P. Pugliarello Calvo
Farmacéutica
Directora Técnica


Bristol-Myers Squibb Argentina S.R.L.
Adriana P. Pugliarello Calvo
Farmacéutica

0403



ORENCIA®

ABATACEPT

Polvo Liofilizado para Solución Inyectable Intravenosa
Solución Inyectable para Administración Subcutánea

FÓRMULA CUALICUANTITATIVA:

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

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

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

ACCIÓN TERAPÉUTICA:

Agente inmunosupresor selectivo

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

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).

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).

Bristol-Myers Squibb Argentina S.R.L.
Adriana P. Pugliarello Galvo
Farmacéutica
Director Técnico

Bristol-Myers Squibb Argentina S.R.L.
Juan Sebastián Gillen
Apoderado



0403

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 puede administrarse por infusión intravenosa o por inyección subcutánea.

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 corporal de cada paciente [ver *Posología/Dosis y Administración (2.2)*].

Régimen de dosificación intravenosa

ORENCIA intravenoso debe administrarse en forma de infusión intravenosa durante 30 minutos, según el esquema de dosificación basado en el rango de peso que se especifica en la Tabla 1. Luego de la administración intravenosa inicial, se debe administrar una infusión intravenosa a las 2 y 4 semanas después de la primera infusión y, posteriormente, cada 4 semanas.

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

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

^a Cada vial de ORENCIA contiene 250 mg de abatacept para administración.

Régimen de dosificación subcutánea

Luego de una dosis de carga intravenosa única (según las categorías de peso corporal enumeradas en la Tabla 1), se debe administrar la primera inyección subcutánea de 125 mg de ORENCIA dentro del lapso de 1 día, seguida por inyecciones subcutáneas de 125 mg una vez por semana.

Los pacientes que no puedan recibir una infusión pueden iniciar tratamiento con inyecciones subcutáneas semanales de ORENCIA sin dosis de carga intravenosa.

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

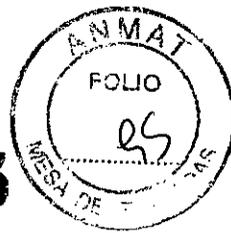
2.2 Artritis Idiopática Juvenil

Régimen de administración intravenosa


Bristol-Myers Squibb Argentina S.R.L.
Adriana P. Pugliarello Calvo
Farmacéutica
Director Técnico


Bristol-Myers Squibb Argentina S.R.L.
Juan Sebastián Gillen
Apoderado

0403



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 por vía intravenosa y se calcula en función del peso corporal 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 intravenosa 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.

Régimen de administración subcutánea

No se ha estudiado la seguridad y la eficacia de ORENCIA por inyección subcutánea en pacientes de menos de 18 años de edad.

2.3 Instrucciones para la Preparación y Administración de la Infusión Intravenosa

Utilizar una técnica aséptica.

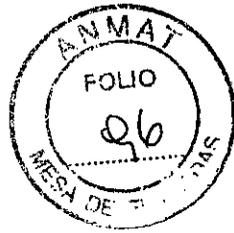
ORENCIA se presenta bajo la forma de polvo liofilizado en viales de un solo uso, sin preservantes. Cada vial de ORENCIA contiene 250 mg de abatacept. El polvo de ORENCIA en cada vial debe ser reconstituido con 10 mL de Agua Estéril para Inyección, usando sólo la jeringa descartable sin silicona proporcionada con cada vial 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, eliminar cualquier solución preparada con jeringas siliconadas.

- 1) Para reconstituir el polvo de ORENCIA, utilizar 10 mL de agua estéril para uso inyectable. Retirar la sobretapa del vial y limpiar el tapón de goma con algodón con alcohol. Insertar la aguja de la jeringa en el vial por el centro del tapón de caucho y dirigir la corriente del Agua Estéril para Inyección, hacia la pared de vidrio del vial. No utilizar el vial si no existe vacío. Agitar suavemente el vial con movimientos giratorios para minimizar la formación de espuma, hasta que el contenido esté completamente disuelto. No sacudir. Evitar la agitación prolongada o vigorosa.
- 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). La solución debe ser transparente, de incolora a color amarillo pálido. No utilizar si se observan partículas opacas, decoloración u otras partículas extrañas.
- 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. Añadir lentamente la solución de ORENCIA reconstituida de cada vial a la bolsa o al frasco de infusión utilizando la misma jeringa descartable sin silicona proporcionada con cada vial. Mezclar suavemente. No agitar la bolsa o el frasco. La concentración final de abatacept en la bolsa o el frasco dependerá de la cantidad de medicación agregada, pero


Cristo-Myers Squibb Argentina S.R.L.
Adriana P. Pugliarello Calvo
Farmacéutica
Directora Técnica


Cristo-Myers Squibb Argentina S.R.L.
Juan Sebastián Gillen
Apoderado

0403



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. Eliminar la solución si se detecta algún material particulado 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. Descartar la solución diluida si no se administra dentro de las 24 horas.
- 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.

2.4 Consideraciones Generales para la Administración Subcutánea

ORENCIA solución inyectable para administración subcutánea 125 mg/mL jeringa, no debe emplearse para infusión intravenosa.

ORENCIA solución inyectable para administración subcutánea debe ser utilizado bajo la supervisión de un médico o enfermero. Tras recibir una instrucción adecuada sobre la técnica de inyección subcutánea, el propio paciente puede inyectarse su dosis de ORENCIA si el médico/enfermero lo considera apropiado. Para obtener más detalles sobre la administración de la medicación, el paciente debe seguir las directivas proporcionadas en Instrucciones de Uso.

Los productos farmacológicos parenterales deben inspeccionarse visualmente antes de su administración para detectar material particulado y/o decoloración, siempre que la solución y el envase lo permitan. No utilice jeringas prellenadas de ORENCIA en las que se observe material particulado o decoloración. ORENCIA debe ser transparente, y entre incoloro y color amarillo pálido.

Los pacientes que usan ORENCIA para administración subcutánea deben inyectarse todo el contenido de la jeringa (1 mL), que proporciona 125 mg de ORENCIA, de acuerdo con las instrucciones dadas en las Instrucciones de Uso.

Los sitios de inyección deben rotarse, y nunca se deben aplicar inyecciones en áreas en las que la piel esté sensible, lastimada, enrojecida o endurecida.

3 FORMAS FARMACÉUTICAS Y CONCENTRACIONES

- **Polvo liofilizado para infusión intravenosa**
 - Vial de dosis única de 250 mg
- **Solución para inyección subcutánea**
 - Jeringa de vidrio prellenada de dosis única de 125 mg/mL


Arista-Myers Squibb Argentina S.R.L.
Adriana P. Pugliarello Calvo
Farmaceutica
Director Técnico


Cristol-Myers Squibb Argentina S.R.L.
Juan Sebastián Gillen
Apoderado

0403



- o Jeringa de vidrio prellenada de dosis única de 125 mg/mL con guarda-aguja

4 CONTRAINDICACIONES

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

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 intravenosa 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

En los ensayos clínicos realizados en 2688 pacientes adultos con AR tratados con ORENCIA por vía intravenosa, hubo dos casos (<0,1%) de anafilaxis o reacciones anafilactoides. Otras reacciones potencialmente asociadas con hipersensibilidad al fármaco, tales como hipotensión, urticaria y disnea, se produjeron, cada una, en menos del 0,9% de los pacientes tratados con ORENCIA. De los 190 pacientes con artritis idiopática juvenil tratados con ORENCIA en los estudios clínicos, hubo un caso de reacción de hipersensibilidad (0,5%). Se debe contar con los medios apropiados para brindar tratamiento médico de soporte ante el eventual caso de que se presenten reacciones de hipersensibilidad [ver *Reacciones Adversas (6.1, 6.3)*]. Se puede producir anafilaxis o reacciones anafilactoides luego de la primera infusión, las cuales pueden ser potencialmente mortales. En la experiencia posterior a la comercialización del producto, se informó un caso de anafilaxis fatal luego de la primera infusión de ORENCIA. Si se produce una reacción anafiláctica u otra reacción alérgica seria, se debe interrumpir de inmediato la administración de ORENCIA e instituir la terapia adecuada, y se debe discontinuar el uso de ORENCIA de manera permanente.

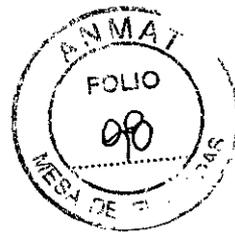
5.3 Infecciones

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.

Bristol-Myers Squibb Argentina S.R.L.
Adriana P. Pugliarello Calvo
Farmacéutica
Director Técnico

Bristol-Myers Squibb Argentina S.R.L.
Juan Sebastián Gillen
Apoderado

0403



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 antiirreumáticos 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.

5.4 Vacunas

No se deben administrar vacunas a virus vivo concurrentemente con ORENCIA o dentro de los 3 meses posteriores a la interrupción 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 la vacunación en pacientes durante el tratamiento con ORENCIA. Con base en su mecanismo de acción, ORENCIA podría inactivar la eficacia de algunas vacunas.

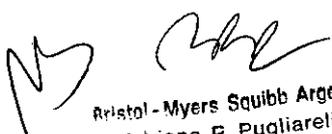
Se recomienda que los pacientes con artritis idiopática juvenil tengan actualizadas sus vacunas de acuerdo con las directivas de vacunación vigentes, antes de comenzar el tratamiento con ORENCIA.

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)*].

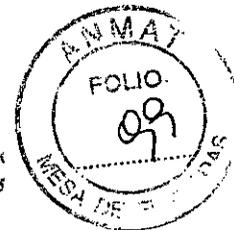
5.6 Inmunosupresión

Existe la posibilidad de que los medicamentos 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.
Adriana P. Pugliarello Calvo
Farmacéutica
técnico


Bristol-Myers Squibb Argentina S.R.L.
Juan Sebastián Gillen
Apoderado

0403



6 REACCIONES ADVERSAS

6.1 Experiencia en Estudios Clínicos Pacientes con en AR del Adulto Tratados con ORENCIA por vía Intravenosa

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 medicamento no pueden compararse directamente con las tasas observadas en los estudios clínicos de otro medicamento 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 administrado por vía intravenosa a 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 pacientes 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: metotrexato, antiinflamatorios no esteroideos (AINEs), corticosteroides, agentes anti-TNF, azatioprina, cloroquina, oro, hidroxicloroquina, leflunomida, sulfasalazina, y anakinra.

Las reacciones adversas más serias fueron las infecciones serias 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 (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

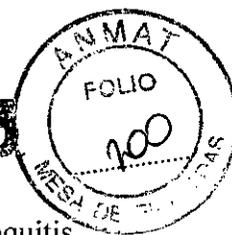
En los estudios controlados con placebo, se informaron infecciones en el 54% de los pacientes tratados con ORENCIA y en el 48% de los pacientes tratados con placebo. Las infecciones que se informaron más comúnmente (en el 5%-13% de los pacientes) fueron: infección respiratoria alta, nasofaringitis, sinusitis, 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%)

Myers Squibb Argentina S.R.L.
Ariana P. Pugliarello Calvo
Farmacéutica
Director Técnico

Cristol-Myers Squibb Argentina S.R.L.
Juan Sebastián Gillen
Apoderado

0403



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*] del Instituto Nacional del Cáncer. Los pacientes con AR, en particular aquellos 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 (68%) a moderadas (28%). Menos del 1% de los pacientes tratados con ORENCIA debieron suspender el tratamiento a causa de eventos agudos relacionados con la infusión. En los estudios clínicos controlados, 6 pacientes tratados con ORENCIA y 2 pacientes tratados con placebo suspendieron el tratamiento a causa de eventos agudos relacionados con la infusión.

En los ensayos clínicos realizados en 2688 pacientes adultos con AR tratados con ORENCIA por vía intravenosa, hubo dos casos ($<0,1\%$) de anafilaxis o reacciones anafilactoides. Otras reacciones potencialmente asociadas con hipersensibilidad al fármaco, tales como hipotensión, urticaria y disnea, se produjeron, cada una, en menos del 0,9% de los pacientes tratados con ORENCIA y generalmente ocurrieron dentro de las 24 horas posteriores a la infusión de ORENCIA. Se debe contar con los medios apropiados para brindar tratamiento médico de

Bristol-Myers Squibb Argentina S.R.L.
Adriana P. Pugliarello Calvo
Farmacéutica
Director Técnico

Bristol-Myers Squibb Argentina S.R.L.
Juan Sebastian Gillen
Apoderado

0403



soporte de inmediato ante el eventual caso de que se presenten reacciones de hipersensibilidad [ver *Advertencias y Precauciones (5.2)*]

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%, respectivamente), 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) ^a Porcentaje	Placebo (n=989) ^b 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

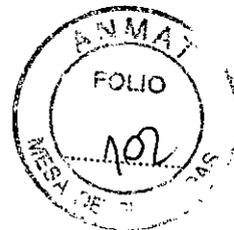
^a Incluye 204 pacientes tratados concomitantemente con DMARs biológicos (adalimumab, anakinra, etanercept, o infliximab).

^b Incluye 134 pacientes tratados concomitantemente con DMARs biológicos (adalimumab, anakinra, etanercept, o infliximab).

Bristol-Myers Squibb Argentina S.R.L.
Adriana P. Pugliarello Calvo
Farmacéutica
Director Técnico

Bristol-Myers Squibb Argentina S.R.L.
Juan Sebastián Gillen
Apoderado

0403



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. Sin embargo, el desarrollo de anticuerpos neutralizantes pudo no haber sido informado con precisión debido a la falta de sensibilidad del ensayo.

No se observó correlación alguna entre el desarrollo de anticuerpos 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 Metotrexato

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

6.2 Experiencia Clínica en Pacientes con AR del Adulto Tratados con ORENCIA por vía Subcutánea

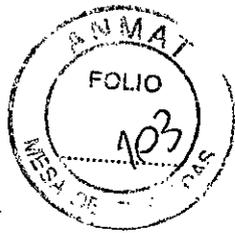
Como los estudios clínicos se realizan en condiciones sumamente variables y controladas, las tasas de reacciones adversas que se observan en los estudios clínicos de un medicamento no pueden compararse directamente con las tasas observadas en los estudios clínicos de otro medicamento y pueden no predecir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

El Estudio SC-I fue un estudio randomizado, doble ciego, doble enmascaramiento, de no inferioridad, que comparó la eficacia y la seguridad del abatacept administrado por vía subcutánea (SC) e intravenosa (IV) en 1457 pacientes con artritis reumatoidea que recibieron metotrexato de base y tuvieron una respuesta inadecuada al metotrexato (MTX-IR) [ver *Estudios Clínicos (14.1)*]. La experiencia de seguridad y la inmunogenicidad para ORENCIA

Bristol-Myers Squibb Argentina S.R.L.
Adriana P Pugliarello Calvo
Farmacéutica
Director Técnico

Bristol-Myers Squibb Argentina S.R.L.
Juan Sebastián Gillen
Apoderado

0403



administrado por vía subcutánea fue consistente con los resultados de los Estudios I-VI en la vía intravenosa. Debido a la vía de administración, las reacciones en el sitio de la inyección y la inmunogenicidad se evaluaron en el Estudio SC-I y en otros dos estudios más pequeños que se analizan en las secciones a continuación.

Reacciones en el sitio de inyección en pacientes con AR del adulto tratados con ORENCIA por vía subcutánea

El Estudio SC-I comparó la seguridad del abatacept, incluidas las reacciones en el sitio de la inyección, luego de la administración subcutánea o intravenosa. La frecuencia general de reacciones en el sitio de la inyección fue del 2,6% (19/736) y 2,5% (18/721) para el grupo que recibió abatacept por vía subcutánea y para el grupo que recibió abatacept por vía intravenosa (placebo subcutáneo), respectivamente. Todas estas reacciones en el sitio de la inyección (que incluyeron hematoma, prurito y eritema) fueron de leves (83%) a moderadas (17%), y ninguna requirió que se discontinuara el tratamiento.

Inmunogenicidad en pacientes con AR del adulto tratados con ORENCIA por vía subcutánea

El Estudio SC-I comparó la inmunogenicidad al abatacept luego de la administración subcutánea o intravenosa. La frecuencia general de inmunogenicidad al abatacept fue del 1,1% (8/725) y 2,3% (16/710) para los grupos que recibieron el medicamento por vía subcutánea e intravenosa, respectivamente. La tasa es consistente con la experiencia previa, y no hubo una correlación de la inmunogenicidad con efectos sobre la farmacocinética, la seguridad o la eficacia.

Inmunogenicidad y seguridad de la administración subcutánea de ORENCIA como monoterapia sin dosis de carga intravenosa

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

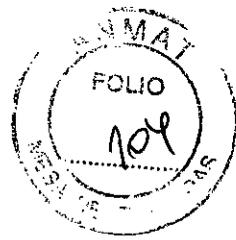
Inmunogenicidad y seguridad de la administración subcutánea de ORENCIA luego del retiro (tres meses) y posterior reinicio del tratamiento

El Estudio SC-III del programa subcutáneo se llevó a cabo para investigar el efecto del retiro (tres meses) y del reinicio del tratamiento subcutáneo con ORENCIA sobre la inmunogenicidad en pacientes con AR tratados en forma concomitante con metotrexato. Ciento sesenta y siete pacientes fueron enrolados en el primer período de tratamiento de 3 meses, y los respondedores (n=120) fueron randomizados para recibir ORENCIA por vía subcutánea o placebo durante el segundo período de 3 meses (período de retiro). Los pacientes de este período recibieron luego tratamiento abierto con ORENCIA en el último período de 3 meses del estudio (período 3). Al final del período de retiro, 0/38 pacientes que seguían recibiendo ORENCIA por vía subcutánea desarrollaron anticuerpos contra el producto, en comparación con 7/73 pacientes (9,6%) a

Eristol-Myers Squibb Argentina S.R.L.
Mariana P. Pugliarello Calvo
Farmacéutica
Director Técnico

Eristol-Myers Squibb Argentina S.R.L.
Juan Sebastián Gillen
Apoderado

0403



quienes se había retirado el tratamiento subcutáneo con ORENCIA durante este período. La mitad de los pacientes que recibieron placebo subcutáneo durante el período de retiro recibieron una infusión intravenosa única de ORENCIA al comienzo del período 3, y la mitad recibieron placebo intravenoso. Al final del período 3, cuando todos los pacientes recibieron nuevamente ORENCIA por vía subcutánea, las tasas de inmunogenicidad fueron de 1/38 (2,6%) en el grupo que recibió ORENCIA por vía subcutánea todo el tiempo, y 2/73 (2,7%) en el grupo que había recibido placebo durante el período de retiro. Tras el reinicio de la terapia, no se produjeron reacciones a la inyección ni diferencias en la respuesta a la terapia en pacientes que fueron retirados de la terapia subcutánea por hasta 3 meses, con respecto a aquellos que siguieron recibiendo terapia subcutánea, independientemente de si la terapia se reintrodujo con o sin dosis de carga intravenosa. La seguridad observada en este estudio fue consistente con la observada en los demás estudios.

6.3 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.

Inmunogenicidad

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 fase abierta del estudio. Para los pacientes que se retiraron del tratamiento por hasta 6 meses durante la fase doble ciego, la tasa de

Bristol-Myers Squibb Argentina S.R.L.
Ana P. Pugliarello Calvo
Farmacéutica
Director Técnico

Bristol-Myers Squibb Argentina S.R.L.
Juan Sebastián Gillen
Apoderado

formación de anticuerpos de la porción CTLA-4 de la molécula fue 41% (22/54), mientras que para aquellos que permanecieron en tratamiento la tasa fue 13% (7/54). Veinte de estos pacientes tenían muestras que pudieron ser evaluadas para detectar anticuerpos con actividad neutralizante; de éstos, 8 pacientes (40%) mostraron anticuerpos neutralizantes.

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

6.4 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)*].

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 para administración intravenosa y, como resultado, dar lecturas falsas de nivel elevado de glucosa en sangre el día de la infusión. Se debe recomendar a los pacientes que requieren monitoreos de glucosa en sangre que, cuando reciben ORENCIA por vía intravenosa, consideren la posibilidad de usar métodos que no reaccionen con la maltosa, como los métodos de análisis que están basados en la glucosa




 Bristol-Myers Squibb Argentina S.R.L.
 Adriana P. Pugliarello Calvo
 Farmacéutica
 Director Técnico


 Bristol-Myers Squibb Argentina S.R.L.
 Juan Sebastián Gillen
 Apoderado

0403



deshidrogenasa nicotina adenina dinucleótido (GDH-NAD), la glucosa oxidasa o la glucosa hexoquinasa.

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

8 USO EN POBLACIONES ESPECÍFICAS

8.1 Embarazo

Embarazo Categoría C

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 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 anomalías en el sistema inmune, que incluyeron inflamación de la tiroides y el páncreas [ver *Toxicología No Clínica (13.2)*].

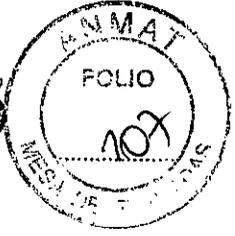
8.3 Lactancia

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 medicamentos 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 medicamento para la madre.

Bristol-Myers Squibb Argentina S.R.L.
Adriana P. Pugliarello Calvo
Farmacéutica
Director Técnico

Bristol-Myers Squibb Argentina S.R.L. 14
Juan Sebastián Gillen
Apoderado

0403



8.4 Uso Pediátrico

ORENCIA intravenoso 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 metotrexato.

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 (13.2)*]. 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 en gran parte).

No se recomienda el uso de ORENCIA en pacientes menores de 6 años de edad.

No se ha establecido la seguridad y la eficacia de ORENCIA en pacientes pediátricos de menos de 6 años de edad. Tampoco se ha establecido la seguridad y la eficacia de ORENCIA en pacientes pediátricos para indicaciones distintas de la artritis idiopática juvenil.

No se ha estudiado la seguridad y la eficacia de la inyección subcutánea de ORENCIA en pacientes de menos de 18 años de edad.

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

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

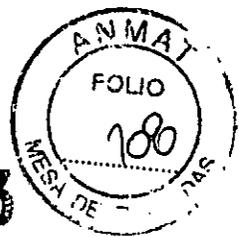
Se administraron dosis de hasta 50 mg/kg por vía intravenosa sin efectos tóxicos aparentes. En caso de sobredosificación, se recomienda monitorear al paciente para detectar signos o síntomas de reacciones adversas y administrar el tratamiento sintomático apropiado.

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

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

Bristol-Myers Squibb Argentina S.R.L.
Adriana P. Pugliarello Calvo
Farmacéutica
Director Técnico

Bristol-Myers Squibb Argentina S.R.L.
Juan Sebastián Gillen
Apoderado



0403

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

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 polvo liofilizado para infusión intravenosa se presenta en forma de polvo liofilizado estéril, de color blanco, sin preservantes, para administración intravenosa. Una vez reconstituido el polvo liofilizado 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.

ORENCIA solución para administración subcutánea se presenta en forma de solución estéril, sin preservantes, transparente, de incolora a color amarillo pálido, con un pH de 6,8 a 7,4. A diferencia de la formulación intravenosa, ORENCIA solución para administración subcutánea no contiene maltosa.

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

Bristol-Myers Squibb Argentina S.R.L.
Adriana P. Puglarello Calvo
Farmacéutica
Director Técnico

Bristol-Myers Squibb Argentina S.R.L. 16
Juan Sebastián Gillen
Apodado

0403



corporal, la depuración de abatacept no se vio afectada por la edad o el género. La administración concomitante de metotrexato, corticoesteroides y AINEs tampoco mostró influencias en la depuración de abatacept.

AR del Adulto - Administración Subcutánea

El abatacept exhibió una farmacocinética lineal luego de la administración subcutánea. La media (intervalo) de la C_{\min} y C_{\max} en estado de equilibrio observada luego de 85 días de tratamiento fue de 32,5 mcg/mL (6,6 a 113,8 mcg/mL) y 48,1 mcg/mL (9,8 a 132,4 mcg/mL), respectivamente. La biodisponibilidad de abatacept luego de la administración subcutánea respecto de la administración intravenosa es del 78,6%. Las estimaciones medias de la depuración sistémica (0,28 mL/h/kg), el volumen de distribución (0,11 L/kg) y la vida media terminal (14,3 días) fueron comparables entre la administración subcutánea y la intravenosa.

El Estudio SC-II se llevó a cabo para determinar el efecto de la monoterapia con ORENCIA sobre la inmunogenicidad luego de la administración subcutánea sin dosis de carga intravenosa. Cuando no se administró una dosis de carga intravenosa, se alcanzó una concentración mínima media de 12,6 mcg/mL tras 2 semanas de dosificación.

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

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 medicamento. Los efectos farmacológicos reversibles consistieron en una reducción transitoria mínima de los niveles séricos de IgG y un agotamiento

B

Bristol-Myers Squibb Argentina S.R.L.
Adriana P. Pugliarello Calvo
Farmacéutica
Director Técnico

Bristol-Myers Squibb Argentina S.R.L.
Juan Sebastián Gillen
ApoDERADO

0403



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

En un estudio en animales jóvenes que se realizó en ratas de 4 a 94 días de edad a las que se les administró abatacept se observó un aumento en la incidencia de infecciones que llevó a la muerte con 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 (TDAR). 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.

14 ESTUDIOS CLÍNICOS

14.1 Artritis Reumatoidea del Adulto

Se evaluaron la eficacia y la seguridad de ORENCIA para la administración intravenosa en seis estudios randomizados, doble ciego, controlados (cinco controlados con placebo y uno con control activo), realizados en pacientes ≥ 18 años de edad con diagnóstico de AR activa según los criterios del Colegio Estadounidense de Reumatología (ACR). En los Estudios I, II, III, IV y VI los pacientes debían tener como mínimo 12 articulaciones con dolor y 10 articulaciones inflamadas en el momento de la 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 en los Estudios intravenosos I, II, III, IV y VI. La seguridad y la eficacia de ORENCIA para la administración subcutánea se evaluó en el Estudio SC-I, que fue un estudio randomizado, doble ciego, doble enmascaramiento, de no inferioridad, que comparó el abatacept administrado por vía subcutánea e intravenosa en 1457 pacientes con artritis reumatoidea (AR) que recibían metotrexato (MTX) de base y tuvieron una respuesta inadecuada al metotrexato (MTX-IR).

AB

Bristol-Myers Squibb Argentina S.R.L.
Mariana P. Pugliarello Calvo
Farmacéutica
Directora Técnica

Bristol-Myers Squibb Argentina S.R.L. 19
Juan Sebastian Gillen
Apoderado

0403



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 metotrexato y que continuaban recibiendo su dosis estable de metotrexato. 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 del enrolamiento 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 con AR de menos de 2 años de duración sin tratamiento previo con metotrexato. En el Estudio VI, se randomizó a los pacientes que no habían recibido tratamiento previo con metotrexato para recibir ORENCIA más metotrexato o metotrexato más placebo. En el Estudio SC-I, el objetivo consistió en demostrar la eficacia y la seguridad del tratamiento subcutáneo con ORENCIA respecto del tratamiento intravenoso con ORENCIA en pacientes con AR activa en grado moderado a severo que presentaban una respuesta inadecuada al metotrexato, usando un diseño de estudio de no inferioridad.

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 rango de peso o placebo durante 12 meses (Estudios III, V y VI) o 6 meses (Estudio IV). Las dosis de ORENCIA que se utilizaron fueron: 500 mg para los pacientes de menos de 60 kg, 750 mg para los pacientes con un peso entre 60 y 100 kg y 1000 mg para los pacientes de más de 100 kg de peso. En el Estudio SC-I, los pacientes fueron randomizados con estratificación por peso corporal (<60 kg, de 60 a 100 kg, >100 kg) para recibir ORENCIA a través de inyecciones subcutáneas semanales de 125 mg, luego de una dosis de carga intravenosa única de ORENCIA basada en el peso corporal, u ORENCIA por vía intravenosa los Días 1, 15, 29 y posteriormente cada 4 semanas. Los pacientes siguieron tomando su dosis de metotrexato desde el día de la randomización.

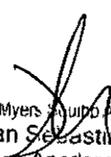
Respuesta Clínica

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 el metotrexato en el Estudio VI. En los Estudios II, III y VI, las tasas de

13


Eristol-Myers Squibb Argentina S.R.L.
Adriana P. Pugliarello Calvo
Farmacéutica
Director Técnico


Eristol-Myers Squibb Argentina S.R.L.
Juan Sebastián Gillen
Apoderado

0403



respuesta ACR se mantuvieron hasta los 12 meses en los pacientes tratados con ORENCIA. Las respuestas ACR se mantuvieron hasta tres años en la extensión abierta del Estudio II. En el Estudio III, los pacientes tratados con ORENCIA experimentaron una mayor mejoría en la rigidez matutina que los pacientes tratados con placebo.

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

En el Estudio SC-I, la medición del resultado principal fue la respuesta ACR 20 a los 6 meses. El margen de no inferioridad especificado previamente fue una diferencia de tratamiento de -7,5%. Como se muestra en la Tabla 4, el estudio demostró la no inferioridad de ORENCIA administrado por vía subcutánea respecto de la infusión intravenosa de ORENCIA en cuanto a la respuesta ACR 20 a los 6 meses de tratamiento. Las respuestas ACR 50 y 70 también se muestran en la Tabla 4. No se observaron diferencias significativas en las respuestas ACR entre los grupos de tratamiento intravenoso y subcutáneo, en los subgrupos basados en las categorías de peso (menos de 60 kg, entre 60 y 100 kg, y más de 100 kg; los datos no se muestran).

Tabla 4: Respuestas Clínicas Obtenidas en los Estudios Controlados

	Porcentaje de Pacientes									
	Administración Intravenosa								Administración Subcutánea	
	Respuesta Inadecuada a DMARs		Respuesta Inadecuada al Metotrexato (MTX)		Respuesta Inadecuada a Agente Anti-TNF		Sin Tratamiento Previo con MTX		Respuesta Inadecuada a MTX	
	Estudio I		Estudio III		Estudio IV		Estudio VI		Estudio SC-I	
Tasa de Respuesta	ORN ^a n=32	PBO n=32	ORN ^b + MTX n=424	PBO + MTX n=214	ORN ^b + DMARs n=256	PBO + DMARs n=133	ORN ^b + MTX n=256	PBO + MTX n=253	ORN ^e SC +MTX n=693	ORN ^e IV +MTX n=678
ACR 20										
Mes 3	53%	31%	62% [†]	37%	46% [†]	18%	64% [*]	53%	68%	69%
Mes 6	ND	ND	68% [†]	40%	50% [†]	20%	75% [†]	62%	76% [§]	76%
Mes 12	ND	ND	73% [†]	40%	ND	ND	76% [†]	62%	ND	ND
ACR 50										
Mes 3	16%	6%	32% [†]	8%	18% [†]	6%	40% [†]	23%	33%	39%

MB

Trisol-Myers Sculbb Argentina S.R.L.
Adriana P Pugliarello Calvo
Farmacéutica
Director Técnico

Eristol-Myers Sculbb Argentina S.R.L.
Juan Sebastián Gillen
Apoderado

Tabla 4: Respuestas Clínicas Obtenidas en los Estudios Controlados

	Porcentaje de Pacientes									
	Administración Intravenosa								Administración Subcutánea	
	Respuesta Inadecuada a DMARs		Respuesta Inadecuada al Metotrexato (MTX)		Respuesta Inadecuada a Agente Anti-TNF		Sin Tratamiento Previo con MTX		Respuesta Inadecuada a MTX	
	Estudio I		Estudio III		Estudio IV		Estudio VI		Estudio SC-I	
Tasa de Respuesta	ORN ^a n=32	PBO n=32	ORN ^b + MTX n=424	PBO + MTX n=214	ORN ^b + DMARs n=256	PBO + DMARs n=133	ORN ^b + MTX n=256	PBO + MTX n=253	ORN ^e SC +MTX n=693	ORN ^e IV +MTX n=678
Mes 6	ND	ND	40% [‡]	17%	20% [‡]	4%	53% [‡]	38%	52%	50%
Mes 12	ND	ND	48% [‡]	18%	ND	ND	57% [‡]	42%	ND	ND
ACR 70										
Mes 3	6%	0	13% [‡]	3%	6% [*]	1%	19% [†]	10%	13%	16%
Mes 6	ND	ND	20% [‡]	7%	10% [†]	2%	32% [†]	20%	26%	25%
Mes 12	ND	ND	29% [‡]	6%	ND	ND	43% [‡]	27%	ND	ND
Respuesta Clínica Importante^c	ND	ND	14% [‡]	2%	ND	ND	27% [‡]	12%	ND	ND
DAS28-CRP <2,6^d										
Mes 12	ND	ND	ND	ND	ND	ND	41% [‡]	23%	ND	ND

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

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

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

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

^a 10 mg/kg.

^b Dosis basada en el intervalo de peso [ver Posología/Dosis y Administración (2.1)].

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

^d Consultar el texto para obtener una descripción adicional de la actividad articular restante.

^e Los datos por protocolo se presentan en la tabla. Para la ITT; n=736, 721 para ORENCIA SC e IV, respectivamente.

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, IV y SC-I (resultados en condición basal [BL] y a los 6 meses

Handwritten signature

Handwritten signature
Bristol-Myers Squibb Argentina S.R.L.
Adriana P. Pugliarello Calvo
Farmacéutica
Director Técnico

Bristol-Myers Squibb Argentina S.R.L.
Juan Sebastian Gillen
Apoderado

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

Tabla 5: Componentes de la respuesta ACR a los 6 meses

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

[†] p<0,01, ORENCIA (ORN) en comparación con placebo (PBO), basado en el porcentaje medio de cambio respecto del valor inicial.

[‡] p<0,001, ORENCIA en comparación con placebo, basado en el porcentaje medio de cambio respecto del valor inicial.

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



Handwritten signature
Bristol-Myers Squibb Argentina S.R.L.
Auriana P. Pugliarello Calvo
Farmacéutica
Director Técnico

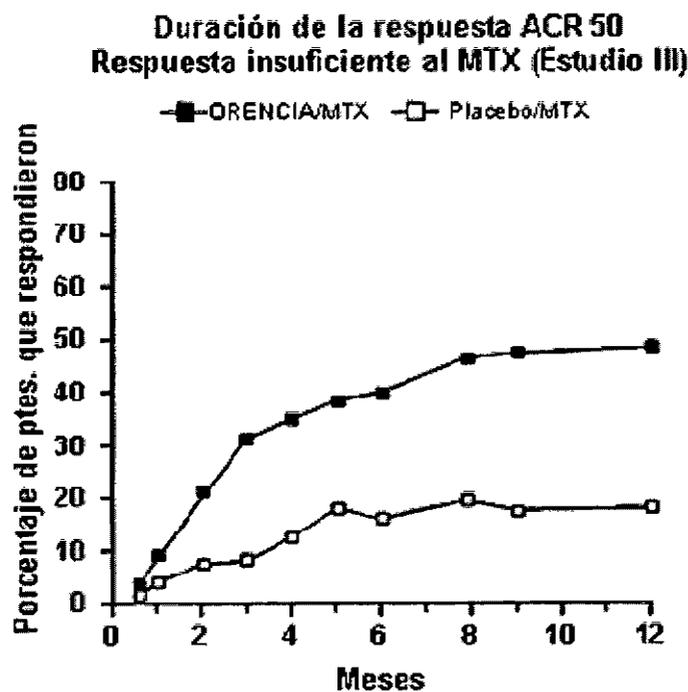
Handwritten signature
Bristol-Myers Squibb Argentina S.R.L.
Juan Sebastián Gillén
Apoderado

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

^c El SC-I es un estudio de no inferioridad. Los datos por protocolo se presentan en la tabla.

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.

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 porcentajes de pacientes que alcanzaron la respuesta ACR 50 para el Estudio SC-I en las ramas de tratamiento con ORENCIA por vía subcutánea (SC) e intravenosa (IV) en cada visita de tratamiento fueron los siguientes: Día 15: SC 3%, IV 5%; Día 29: SC 11%, IV 14%; Día 57: SC 24%, IV 30%; Día 85: SC 33%, IV 38%; Día 113: SC 39%, IV 41%; Día 141: SC 46%, IV 47%; Día 169: SC 51%, IV 50%.

Respuesta Radiográfica

En 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/metotrexato demoraron la progresión

Myers Squibb Argentina S.R.L.
Alicia Pugliarello Calvo
Farmacéutica
Director Técnico

Myers Squibb Argentina S.R.L.
Juan Sebastian Gillen
Apoderado

0403



del daño estructural, en comparación con placebo/metotrexato, después de 12 meses de tratamiento, como se indica en la Tabla 6.

Tabla 6: Cambios Radiográficos Medios en el Estudio IIIa y Estudio VI^b

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

^a Pacientes con una respuesta inadecuada al MTX.

^b Pacientes sin tratamiento previo con MTX.

^c Los pacientes recibieron 1 año de placebo/MTX seguido de 1 año de ORENCIA/MTX.

^d 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/metotrexato y el 65% de los pacientes randomizados inicialmente para recibir placebo/metotrexato 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/metotrexato se redujo aún más en el segundo año de tratamiento.

Después de 2 años de tratamiento con ORENCIA/metotrexato, 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/metotrexato no experimentaron ninguna progresión durante el primer año, en comparación con el 45% de los pacientes tratados con placebo/metotrexato. En el segundo año de tratamiento con ORENCIA/metotrexato, hubo más pacientes que tampoco experimentaron ninguna progresión, en comparación con lo sucedido en el primer año (65% en comparación con 56%).

Respuesta de la Función Física y Resultados Relacionados con la Salud

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

Bristol-Myers Squibb Argentina S.R.L.
 Agustina P. Pugliarello Calvo
 Farmacéutica
 Director Técnico

Bristol-Myers Squibb Argentina S.R.L.
 Juan Sebastián Gillen
 Apoderado

0403



con el placebo en los Estudios II-V y en comparación con el metotrexato en el Estudio VI. En el Estudio SC-I, la mejoría desde el nivel basal medida por HAQ-DI a los 6 meses y en el tiempo fue similar entre la administración subcutánea y la administración intravenosa. 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 metotrexato. 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	
HAQ - Índice de incapacidad	ORENCIA ^a +MTX (n=115)	Placebo +MTX (n=119)	ORENCIA ^b +MTX (n=422)	Placebo +MTX (n=212)
Valor inicial (Media)	0,98 ^c	0,97 ^c	1,69 ^d	1,69 ^d
Mejoría media Año 1	0,40 ^{c,***}	0,15 ^c	0,66 ^{d,***}	0,37 ^d

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

^a 10 mg/kg.

^b Dosis basada en el intervalo de peso [ver Posología/Dosis y Administración (2.1)].

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

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

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

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 metotrexato 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

Cristal Myers Squibb Argentina S.R.L.
Adriana P. Pugliarello Calvo
Farmaceutica
Director Técnico

Cristal Myers Squibb Argentina S.R.L.
Juan Sebastián Gillen
Apoderado

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 metotrexato (dosis media de 13,2 mg/m² por semana) y permanecieron en dosis estables de metotrexato (los que no recibían metotrexato no iniciaron el tratamiento con metotrexato 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, con una mejoría de $\geq 30\%$ en no más de 1 de las 6 variables de la AIJ, ≥ 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 ≥ 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.

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 de la enfermedad 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.

16 PRESENTACIÓN/CONSERVACIÓN Y MANIPULACIÓN

Polvo Liofilizado para Solución Inyectable Intravenosa

ORENCIA[®] (abatacept) polvo liofilizado para infusión intravenosa se presenta en 1 estuche conteniendo 1 vial para uso único acompañado de una jeringa sin silicona descartable proporcionando 250 mg de abatacept en un vial de 15 mL.

Solución Inyectable para Administración Subcutánea

- ORENCIA[®] (abatacept) solución inyectable para administración subcutánea se presenta en un estuche conteniendo 4 jeringas de vidrio prellenadas descartables para uso único, con reborde lateral extendido y guarda-aguja. La jeringa prellenada proporciona 125 mg de abatacept en 1 mL.

16

Bristol-Myers Squibb Argentina S.R.L.
Adriana P. Pugliarello Galvo
Farmacéutica
Director Técnico

Bristol-Myers Squibb Argentina S.R.L.
Juan Sebastián Gillen
Apoderado

0403



Conservación y Estabilidad

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

ORENCIA solución inyectable para administración subcutánea suministrada en jeringa prellenada debe conservarse refrigerada a una temperatura de 2°C a 8°C. No usar después de la fecha de vencimiento que se indica en la jeringa prellenada. Proteja las jeringas de la luz conservándolas dentro del envase original hasta el momento de usarlas. No congelar.

17 INFORMACIÓN PARA EL PACIENTE

Ver Información para el Paciente y Instrucciones de Uso

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)*].

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

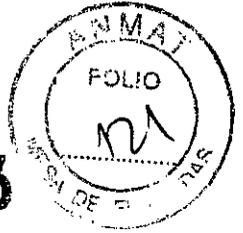
Se les debe informar a los pacientes que las vacunas a virus vivo no se deben administrar junto con ORENCIA o dentro de 3 meses de su discontinuación. Las personas responsables del cuidado de pacientes con artritis idiopática juvenil deben ser informadas de que el paciente debe estar actualizado con sus vacunaciones, de conformidad con las normas de vacunación vigentes

B


Bristol-Myers Squibb Argentina S.R.L.
Adriana P. Pugliarelli Calvo
Farmacéutica
Director Técnico


Bristol-Myers Squibb Argentina S.R.L.
Juan Sebastian Gillen
Apoderado

0403



antes de iniciar el tratamiento con ORENCIA. Asimismo, deben hablar con su médico 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 su médico si planean darle de amamantar a su hijo [ver *Uso en Poblaciones Específicas (8.3)*].

17.6 Prueba de Glucosa en Sangre

Administración Intravenosa

Deberá preguntarse a los pacientes si sufren de diabetes. El contenido de maltosa de ORENCIA para administración intravenosa 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 su médico sobre métodos que no reaccionen con la maltosa [ver *Interacciones Medicamentosas (7.3)*].

Administración subcutánea

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

VENTA BAJO RECETA ARCHIVADA

Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.

Certificado N° 53.470

Importado por: Bristol-Myers Squibb Argentina S.R.L., Av. del Libertador 77 / 101, piso 6°, Vicente López, Pcia. de Buenos Aires. Información Médica: Tel.: 0800-666-1179

Directora Técnica: Adriana P. Pugliarello Calvo - Farmacéutica

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.

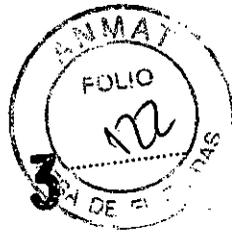
Fecha de la última revisión:

M


Bristol-Myers Squibb Argentina S.R.L.
Adriana P. Pugliarello Calvo
Farmacéutica
Director Técnico

29

Bristol-Myers Squibb Argentina S.R.L.
Juan Sebastián Gillen
Apoderado



0403

CONSULTE A SU MÉDICO

Hecho/Fabricado en EE.UU. por:
Bristol-Myers Squibb Holdings Pharma, Ltd. Liability Company
Manatí, Puerto Rico, EE.UU.

(No print code to be assigned)

Junio 2015

B


Bristol-Myers Squibb Argentina S.R.L.
Adriana P. Pugliarello Calvo
Farmacéutica
Director Técnico


Bristol-Myers Squibb Argentina S.R.L. 30
Juan Sebastián Gillen
Apoderado