



**República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional**  
2019 - Año de la Exportación

**Disposición**

**Número:** DI-2019-1244-APN-ANMAT#MSYDS

CIUDAD DE BUENOS AIRES

Jueves 31 de Enero de 2019

**Referencia:** EX2018-47689654-APN-DGA#ANMAT

---

VISTO el EX2018-47689654-APN-DGA#ANMAT del Registro de esta Administración Nacional; 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: ORENCIA 250 mg/VIAL, POLVO LIOFILIZADO PARA SOLUCION INYECTABLE INTRAVENOSA, ORENCIA 125 mg/ml, SOLUCION INYECTABLE PARA ADMINISTRACION SUBCUTÁNEA, autorizado por el certificado N° 53.470.

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

Que en el IF-2018-62032167-APN-DECBR#ANMAT de las actuaciones referenciadas en el Visto de la presente, obra el informe técnico de evaluación favorable de la Dirección de Evaluación y Control de Biológicos y Radiofármacos.

Que se actúa en ejercicio de las facultades conferidas por los Decretos Nros. 1490/92 y sus modificatorios.

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. los nuevos rótulos, prospectos e información para el paciente presentados para la especialidad medicinal denominada ORENCIA / ABATACEPT, forma farmacéutica: ORENCIA 250 mg/VIAL, POLVO LIOFILIZADO PARA SOLUCION INYECTABLE INTRAVENOSA, ORENCIA 125 mg/ml, SOLUCION INYECTABLE

PARA ADMINISTRACION SUBCUTÁNEA, autorizado por el certificado N° 53.470.

ARTÍCULO 2°.- Acéptase el texto de rótulos para ORENCIA 250 mg/ vial, polvo liofilizado para solución inyectable intravenosa (ENVASE PRIMARIO, SECUNDARIO Y ESTUCHE) que consta en el Anexo IF-2018-67515128-APN-DECBR#ANMAT.

ARTÍCULO 3°.- Acéptase el texto de rótulos para ORENCIA 125 mg/ ml, solución inyectable para administración subcutánea (ENVASE PRIMARIO Y ESTUCHE) que consta en el Anexo IF-2018-67514866-APN-DECBR#ANMAT.

ARTÍCULO 4°.- Acéptase el texto de Prospecto que consta en el Anexo IF-2018-67514664-APN-DECBR#ANMAT.

ARTÍCULO 5°.- Acéptase el texto de información para el paciente ORENCIA 250 mg/ vial, polvo liofilizado para solución inyectable intravenosa que consta en el Anexo IF-2018-67514498-APN-DECBR#ANMAT.

ARTÍCULO 6°.- Acéptase el texto de Información para el paciente ORENCIA 125 mg/ ml, solución inyectable para administración subcutánea que consta en el Anexo IF-2018-67514295-APN-DECBR#ANMAT.

ARTICULO 7°.- Regístrese; por la Mesa de Entradas notifíquese al interesado, haciéndole entrega de la presente Disposición, Rótulos, Prospectos e Información para le paciente, gírese a la Dirección de Gestión de Información Técnica. Cumplido, archívese.

EX2018-47689654-APN-DGA#ANMAT

Digitally signed by BELLOSO Waldo Horacio  
Date: 2019.01.31 17:00:57 ART  
Location: Ciudad Autónoma de Buenos Aires

Waldo HORACIO BELLOSO  
SubAdministrador  
Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología  
Médica

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA -  
GDE  
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, c=AR,  
o=MINISTERIO DE MODERNIZACION, ou=SECRETARIA DE  
MODERNIZACION ADMINISTRATIVA, serialNumber=CUIT  
30715117564  
Date: 2019.01.31 17:01:02 -0300



# 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**

Bristol Myers Squibb Argentina S.R.L.  
Adriana P. Pugliese  
Farmacéutica  
Inspector Técnico

2018-08-15 17:04:38 APN-DC#ANMAT  
PAMLA S. O. EGITTO  
Aprobada



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

**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

HE-2016-486175128-APP-DO-CE-BA-MA-14  
Bristol-Myers Squibb Argentina S.R.L.  
Adriana P. Pugliarello Calvo  
Farmacéutica



PAULA S.C. EGITTO  
Accionera



# 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 PIROGÉNICO, DE BAJA UNIÓN A PROTEÍNAS** (tamaño de poro de 0,2  $\mu\text{m}$  a 1,2  $\mu\text{m}$ ).
- 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.

  
Bristol Myers Squibb Argentina S.R.L. 28-AR-NDG-BA-ANMAT  
Adriana P. Pugliese Carvo 1643-AP-NDG-BA-ANMAT  
Farmacéutica  
Director Técnico  
  
PAULA S. CIEGITTO  
Apoderada



**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.  
PAULA S. C. EGITTO  
Directora Técnica



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

## Chile

Se incluirá la información requerida por la regulación de Chile

## Colombia

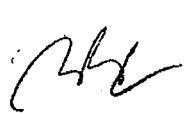
Se incluirá la información requerida por la regulación de Colombia


## Perú

Se incluirá la información requerida por la regulación de Perú

## Venezuela

Se incluirá la información requerida por la regulación de Venezuela

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

  
ARMEDICIA S.A.  
PAULA J.C. EGITT  
Apoderada



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional  
2018 - Año del Centenario de la Reforma Universitaria

**Hoja Adicional de Firmas**  
**Anexo**

**Número:** IF-2018-67515128-APN-DECBR#ANMAT

CIUDAD DE BUENOS AIRES  
Miércoles 26 de Diciembre de 2018

**Referencia:** ROTULO ENVASE PRIMARIO Y SECUNDARIO

---

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 5 pagina/s.

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE  
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, c=AR, o=MINISTERIO DE MODERNIZACION,  
ou=SECRETARIA DE MODERNIZACION ADMINISTRATIVA, serialNumber=CUIT 30715117564  
Date: 2018.12.26 13:06:46 -03'00'

Patricia Ines Aprea

Jefe I

Dirección de Evaluación y Control de Biológicos y Radiofármacos  
Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología  
Médica

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA -  
GDE  
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, c=AR,  
o=MINISTERIO DE MODERNIZACION, ou=SECRETARIA DE  
MODERNIZACION ADMINISTRATIVA, serialNumber=CUIT  
30715117564  
Date: 2018.12.26 13:06:47 -03'00'





**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 monohidratado 0,286 mg, poloxámero 188 8,0 mg, sacarosa 170 mg y agua para uso inyectable c.s.p. 1 mL.

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

**ACCIÓN TERAPÉUTICA:**

Agente inmunosupresor selectivo

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

**INDICACIONES Y USO**

**Artritis Reumatoidea del Adulto (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 moderada a severa. ORENCIA puede indicarse como monoterapia o concomitante con fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad que no sean antagonistas del factor de necrosis tumoral (TNF).

**Artritis Idiopática Juvenil**

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

*[Firma]*  
 Bristol Myers Squibb Argentina S.R.L.  
 Adriana P. Pugliarello Calvo  
 Farmacéutica  
 Director Técnico  
 MN: 12153

*[Firma]*  
 IF-2018-68617664-APN-DIC#ANMAT  
 PAULA S. C. EGITTO  
 ANMAT

**Artritis Psoriásica del Adulto (APs)**

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

**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.

**POSOLOGÍA/DOSIS Y ADMINISTRACIÓN**

**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 DMARD que no sean antagonistas del TNF.

**Régimen de Dosificación Intravenosa**

ORENCIA polvo liofilizado debe reconstituirse y administrarse luego de la dilución [véase *Posología/Dosis y Administración*] en forma de infusión intravenosa durante 30 minutos, según el esquema de dosificación basado en el intervalo 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 <sup>a</sup>
Menos de 60 kg	500 mg	2
De 60 a 100 kg	750 mg	3
Más de 100 kg	1000 mg	4

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

**Régimen de Dosificación Subcutánea**

ORENCIA 125 mg en jeringas prellenadas debe administrarse por inyección subcutánea una vez por semana [véase *Posología/Dosis y Administración*], y puede iniciarse con o sin una dosis de carga intravenosa. Para los pacientes que inicien la terapia con una dosis de carga intravenosa, ORENCIA debe iniciarse con una sola infusión intravenosa (según las categorías de peso corporal enumeradas en la Tabla 1), seguida de la primera inyección subcutánea de 125 mg administrada dentro del día posterior a la infusión intravenosa.

Bristol Myers Squibb Argentina S.R.L.  
Adriana P. Pugliarello Calvo  
Farmacéutica  
Director Técnico  
MN: 12153

IF-2018-48617642-APN-DGA#42MAT  
PAULA S/C ESTILO  
Accerada

Los pacientes que pasen de ORENCIA intravenoso a subcutáneo deben recibir la primera dosis subcutánea en lugar de la siguiente dosis intravenosa programada.

**Artritis Idiopática Juvenil**

Para pacientes con artritis idiopática juvenil (AIJ), la dosis intravenosa no ha sido estudiada en pacientes de menos de 6 años de edad.

ORENCIA se puede usar como monoterapia o en forma concomitante con metotrexato.

**Régimen de Dosificación Intravenosa**

ORENCIA debe administrarse en forma de infusión intravenosa durante 30 minutos según el peso corporal. Los pacientes pediátricos con:

- peso corporal de menos de 75 kg deberán recibir ORENCIA en una dosis de 10 mg/kg [véase *Posología/Dosis y Administración*].
- peso corporal de 75 kg o más deberán recibir ORENCIA de acuerdo con el régimen de dosificación intravenosa para adultos (véase la Tabla 1), sin exceder la dosis máxima de 1000 mg.

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.

**Artritis Psoriásica del Adulto**

En pacientes adultos con artritis psoriásica, ORENCIA se puede administrar como infusión intravenosa (IV) o inyección subcutánea (SC).

ORENCIA puede usarse con o sin DMARD no biológicos.

**Régimen de Dosificación Intravenosa**

ORENCIA IV debe administrarse en forma de infusión intravenosa durante 30 minutos utilizando el esquema de dosificación basado en el peso de la Tabla 1. Luego de la administración intravenosa inicial, se debe administrar una infusión intravenosa 2 y 4 semanas después de la primera infusión y luego cada 4 semanas.

**Régimen de Dosificación Subcutánea**

ORENCIA SC 125 mg debe administrarse por inyección subcutánea una vez por semana, sin necesidad de una dosis de carga intravenosa.

Los pacientes que pasen de ORENCIA intravenoso a subcutáneo deben recibir la primera dosis subcutánea en lugar de la siguiente dosis intravenosa programada.

**Instrucciones para la Preparación y Administración de la Infusión Intravenosa**

*Utilice la técnica aséptica.*

ORENCIA Inyectable 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, USP, usando sólo la

*[Handwritten signature]*  
 Bristol Myers Squibb Argentina S.R.L.  
 Adriana P. Pugliarello  
 Farmacéutica  
 Titular  
 FEB 2018 467514664  
 APNDGARRMAT  
 Director de Marketing y Ventas  
 PAUL S. C. EGITTO  
 Autorizada

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, USP. 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, USP, 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 (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%, USP, 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 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 decoloración. Elimine la solución si se detecta algún material particulado y 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 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 físicos o bioquímicos de compatibilidad para evaluar la coadministración de ORENCIA con otros agentes.

**Consideraciones Generales para la Administración Subcutánea**

Las jeringas prellenadas de ORENCIA son para uso subcutáneo únicamente y no deben emplearse para infusión intravenosa.

  
 Bristol Myers Squibb Argentina S.R.L.  
 Adriana P. Pugliarello Calvo  
 Farmacéutica  
 Director Técnico  
 MN: 12153

IF 2018-88657643-A-RIND-DE-BA-MAAT

  
 Paula S. C. Egitto

Las jeringas prellenadas de ORENCIA deben ser utilizadas bajo la supervisión de un médico o enfermero. Tras recibir una instrucción adecuada sobre la técnica de inyección subcutánea, el paciente o un cuidador puede inyectar la dosis de ORENCIA si el médico/enfermero lo considera apropiado. Se debe indicar a pacientes y cuidadores que sigan las directivas proporcionadas en las Instrucciones de Uso para obtener detalles adicionales sobre la administración del medicamento.

Inspeccionar visualmente el producto antes de su administración para detectar material particulado y decoloración. No utilizar 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 jeringas prellenadas de ORENCIA para administración subcutánea deben inyectarse todo el contenido de la jeringa, lo que proporciona la dosis adecuada de ORENCIA, de acuerdo con las directivas brindadas 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.

### **FORMAS FARMACÉUTICAS Y CONCENTRACIONES**

- **Infusión intravenosa**

Para inyección: 250 mg de polvo liofilizado en vial de dosis única

- **Inyección subcutánea**

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

### **CONTRAINDICACIONES**

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


### **ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES**

#### **Uso Concomitante con Antagonistas del TNF**

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) [véase *Reacciones Adversas*]. En estos estudios no se logró demostrar que la eficacia mejorara significativamente con la administración concomitante de ORENCIA y antagonistas del TNF; por lo tanto, no se recomienda el tratamiento concomitante con ORENCIA y un antagonista del TNF. Durante la transición del tratamiento con un antagonista del TNF al tratamiento con ORENCIA se deberá monitorear a los pacientes para detectar cualquier signo de infección.

#### **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

  
Bristol Myers Squibb Argentina S.R.L. JFF20083467576664 ARN-DOAGANSMAT  
Luziana P. Pugliarello Calvo  
Argentina  
Bristol Myers Squibb Argentina S.R.L.  
PAULA SC EGITTO  
Moderada

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 [véase *Reacciones Adversas*]. 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.

**Infecciones**

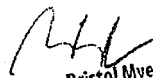
Se han informado infecciones serias, incluidas sepsis y neumonía, en pacientes que recibieron ORENCIA. Algunas de estas infecciones han tenido un desenlace fatal. Muchas de las infecciones serias se han producido en pacientes bajo tratamiento inmunosupresor concomitante, el cual, sumado a la enfermedad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

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 que tengan un resultado positivo en la prueba de sensibilidad a la tuberculina deben recibir tratamiento médico estándar antes de comenzar el tratamiento con ORENCIA.

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

**Vacunas**

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

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

IP 2018-758667443  
 PABLO GARRANMAT  
 Bristol Myers Squibb Argentina S.R.L.  
 BOGOTÁ

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.

**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 realizar pruebas de funcionalismo pulmonar, en caso de deterioro de su condición respiratoria [véase *Reacciones Adversas*].

**Inmunosupresión**

Existe la posibilidad de que los fármacos que inhiben la activación de las células T, incluido ORENCIA, afecten las defensas del huésped contra las infecciones y neoplasias, 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 neoplasias [véase *Reacciones Adversas*]. En los estudios clínicos en pacientes con AR del adulto, se observó una tasa de infecciones mayor entre los pacientes tratados con ORENCIA en comparación con los pacientes tratados con placebo [véase *Reacciones Adversas*].


**REACCIONES ADVERSAS**

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

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

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

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 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

  
Bristol Myers Squibb Argentina S.R.L.  
Pugliarello Calvo  
IF-2018-67514664-AR-DEECBR#ANMAT  
IF-2018-48617643-AR-DEECBR#ANMAT  
PALLA S.C. EGITTO  
Ejemplar Poderada

tratamiento concomitante con un fármaco antirreumático modificador de la enfermedad (DMARD) 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 y neoplasias.

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%).

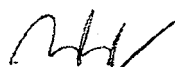
### Infecciones

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, virus de influenza y bronquitis. Otras infecciones informadas en menos del 5% de los pacientes con una mayor frecuencia ( $>0,5\%$ ) en los pacientes tratados con ORENCIA en comparación con el grupo de placebo fueron rinitis, herpes simple y neumonía [véase *Advertencias y Precauciones*].

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

### Neoplasias

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 neoplasias fue similar en ambos grupos (ORENCIA y placebo, 1,3% y 1,1%, respectivamente). No obstante, se observaron más casos de cáncer de pulmón en los pacientes tratados con ORENCIA (4, 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 infomas (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 del Instituto Nacional del Cáncer. Los



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



IF-2018-68617664-APN-DEBARRAMAT

Bristol Myers Squibb Argentina S.R.L.  
PAULA S. C. EGITTO



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

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


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

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

En los ensayos clínicos realizados en 2688 pacientes adultos con AR tratados con ORENCIA por vía intravenosa, hubo dos casos (<0,1%) de anafilaxis 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 soporte de inmediato ante el eventual caso de que se presenten reacciones de hipersensibilidad [véase *Advertencias y Precauciones*].

**Reacciones Adversas en Pacientes con EPOC**

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

  
 Bristol Myers Squibb Argentina S.R.L. - 2018-067518667643 - PNEUMONIA/ANMAT  
 Adriana P. Pugliarello Calvo  
 Farmacéutica

**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 1% Mayor en los Pacientes Tratados con ORENCIA que Participaron en los Estudios Controlados con Placebo en AR**

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

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

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

**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.

Bristol Myers Squibb Argentina S.A. - 2018-48617661-ARN DE CARNI MAT  
 Adriana P. Pugliarello Calvo  
 Farmacéutica

Bristol Myers Squibb Argentina S.A.  
 PADLA S.C. EGITTO  
 Autorizada

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 [véase *Estudios Clínicos*]. La experiencia de seguridad en estos pacientes fue coherente con los estudios I-V.

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



El Estudio SC-1 fue un estudio aleatorizado, doble ciego, doble enmascaramiento, de no inferioridad, que comparó la eficacia y la seguridad de abatacept administrado por vía subcutánea (SC) e intravenosa (IV) en 1457 pacientes con artritis reumatoidea que recibieron metotrexato de base y tuvieron una respuesta adecuada al metotrexato (MTX-IR) [véase *Estudios Clínicos*]. La experiencia de seguridad y la inmunogenicidad para ORENCIA 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-1 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-1 comparó la seguridad de 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-1 comparó la inmunogenicidad a abatacept luego de la administración subcutánea o intravenosa. La frecuencia general de inmunogenicidad a 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.

  
 Bristol Myers Squibb Argentina S.A. **150781674805764A** **APND/CD/ANMAT**  
 Adriana P. Pugliareilo Calvo  
 Farmacéutica  
  
 Bristol Myers Squibb Argentina S.A.  
 PATILLA S.C. EGITTO

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

El Estudio SC-2 se llevó a cabo para determinar el efecto de la monoterapia con ORENCIA sobre la inmunogenicidad luego de la administración subcutánea sin 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 subcutáneo 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-3 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 aleatorizados para recibir ORENCIA por vía subcutánea o placebo durante el segundo período de 3 meses (período de retiro). Los pacientes de este período recibieron luego tratamiento abierto con ORENCIA en el último período de 3 meses del estudio (período 3). Al final del período de retiro, 0/38 pacientes que seguían recibiendo ORENCIA por vía subcutánea desarrollaron anticuerpos contra el producto, en comparación con 7/73 pacientes (9,6%) a quienes se había retirado el tratamiento subcutáneo con ORENCIA durante este período. La mitad de los pacientes que recibieron placebo subcutáneo durante el período de retiro recibieron una infusión intravenosa única de ORENCIA al comienzo del período 3, y la mitad recibieron placebo intravenoso. Al final del período 3, cuando todos los pacientes recibieron nuevamente ORENCIA por vía subcutánea, las tasas de inmunogenicidad fueron de 1/38 (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.

**Experiencia en Estudios Clínicos en Pacientes con Artritis Idiopática Juvenil Tratados con ORENCIA por vía Intravenosa**

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

El Estudio JIA-1 fue un estudio de tres partes que incluyó una extensión abierta que evaluaba la seguridad y la eficacia de ORENCIA intravenoso 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

  
Bristol Myers Squibb Argentina S.A. IF 2018-67564664-8-PP-IND-CPREAN-11-AT  
Adriana P. Pugliarello Calvo  
Adriana P. Pugliarello Calvo  
S. C. EGIPTO  
Aprobada

fue de 36% [véase *Estudios Clínicos*]. 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 formación de anticuerpos de la porción CTLA-4 de la molécula fue 41% (22/54), mientras que para aquellos que permanecieron en tratamiento la tasa fue 13% (7/54). Veinte de estos pacientes tenían muestras que pudieron ser evaluadas para detectar anticuerpos con actividad neutralizante; de éstos, 8 pacientes (40%) mostraron anticuerpos neutralizantes.

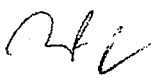
La presencia de anticuerpos en general fue transitoria y los títulos fueron bajos. La presencia de anticuerpos no se asoció con eventos adversos, cambios en la eficacia o un efecto en la concentración sérica de abatacept. Para pacientes que se retiraron del tratamiento con ORENCIA durante el período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

**Experiencia en Estudios Clínicos en Pacientes con APs del Adulto**

La seguridad de ORENCIA se evaluó en 594 pacientes con artritis psoriásica (341 pacientes tratados con ORENCIA y 253 pacientes tratados con placebo) en dos ensayos aleatorizados, a doble ciego y controlados con placebo. De los 341 pacientes que recibieron ORENCIA, 128 pacientes recibieron ORENCIA intravenoso (PsA-I) y 213 pacientes recibieron ORENCIA subcutáneo (PsA-II). El perfil de seguridad fue comparable entre los estudios PsA-I y PsA-II y concuerda con el perfil de seguridad en la artritis reumatoidea [véase *Advertencias y Precauciones, Reacciones Adversas*].

**Experiencia Postcomercialización**

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

  
 IF 2018-18-4866644-PA-PSORIASIS-ANMAT  
 Bristol Myers Squibb Argentina S.R.L.  
 Adriana P. Pugliarello Calvo  
 PAULA C. EGITTO

Debido a que las reacciones se reportan en forma voluntaria de una población de tamaño incierto, no siempre es posible estimar en forma precisa la frecuencia o establecer una relación causal con ORENCIA. Sobre la base de la experiencia postcomercialización 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)

**INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS****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 [véase *Advertencias y Precauciones*].

**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.

**Prueba de Glucosa en Sangre**

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

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

**USO EN POBLACIONES ESPECÍFICAS****Embarazo****Registro de Exposición al Fármaco durante el Embarazo**


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

**Síntesis del riesgo**

Los datos sobre el uso de ORENCIA en mujeres embarazadas son insuficientes para informar sobre el riesgo asociado con el fármaco. En estudios de toxicología reproductiva realizados en

  
Bristol Myers Squibb Argentina S.R.L.  
Carretera Calvo

IF-2018-67514664-AR-BRISTOL MYERS SQUIBB ARGENTINA S.R.L.  
H-2018-48619643-AR-BRISTOL MYERS SQUIBB ARGENTINA S.R.L.

  
PAULA S. C. EGITTO



**Uso Pediátrico**

En el Estudio JIA-1, se demostró que ORENCIA administrado por vía intravenosa reduce los signos y síntomas de la AIJ poliarticular activa en pacientes de 6 a 17 años de edad [véase *Estudios Clínicos*]. ORENCIA administrado por vía intravenosa no se ha estudiado en pacientes menores de 6 años.

ORENCIA se puede usar como monoterapia o en forma concomitante con metotrexato.

Los estudios en ratas jóvenes expuestas a ORENCIA antes de que el sistema inmune alcance la madurez han demostrado anomalías 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 [véase *Toxicología No Clínica*]. 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.

No se ha establecido la seguridad y la eficacia de ORENCIA en pacientes pediátricos para indicaciones distintas de la artitis idiopática juvenil.

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.

**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 neoplasias serias entre los pacientes mayores de 65 años tratados con ORENCIA fue superior a la que se observó en los pacientes menores de 65. Como existe una mayor incidencia de infecciones y neoplasias en la población geriátrica, el tratamiento deberá administrarse con precaución a los pacientes de edad avanzada.

**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

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

*[Handwritten signature]*  
 Bristol Myers Squibb Argentina S.R.L.  
 Av. P. Pugliarello Calvo

IFE 20088678646643A QNEDC BRASIMAT

*[Handwritten signature]*  
 PAULA S.C. EGITTO



**DESCRIPCIÓN**

ORENCIA (abatacept) es un modulador selectivo de la coestimulación de células T. ORENCIA 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 Inyectable es un polvo liofilizado para infusión intravenosa. ORENCIA Inyectable se presenta en forma de polvo liofilizado estéril, de color blanco, sin preservantes, para ser reconstituido y diluido antes de su administración intravenosa. Una vez reconstituida el polvo liofilizado con 10 mL de Agua Estéril para Inyección, USP, la solución de ORENCIA adquiere una apariencia transparente, incolora o de color amarillo pálido, con un pH de 7,2 a 7,8. Cada vial monodosis de ORENCIA Inyectable proporciona 250 mg de abatacept, maltosa (500 mg), fosfato de sodio monobásico (17,2 mg) y cloruro de sodio (14,6 mg) para la administración.

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

**FARMACOLOGÍA CLÍNICA**



**Mecanismo de Acción**

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

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

**Farmacodinamia**

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

  
  
 IF 2018-6751466-AL-PR-REC-ANMAT  
 IF-2018-486178-AL-PR-REC-ANMAT  
 Bristol Myers Squibb Argentina S.R.L.  
 Bristol Myers Squibb Argentina S.R.L.  
 PAULA SC EGITTO

IF 2018-075846643-ANP/DEGR/ANMAT

**Farmacocinética**

**Adultos Sanos y AR del Adulto - Administración Intravenosa**

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

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

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

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

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

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

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

**AR del Adulto - Administración Subcutánea**

Abatacept exhibió una farmacocinética lineal luego de la administración subcutánea. La media (intervalo) de la C<sub>mín</sub> y C<sub>máx</sub> 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

IF-2018-67514664-APN-DECBR#ANMAT  
IF-2018-48619643-APN-DGA#ANMAT

(0,28 mL/h/kg), el volumen de distribución (0,11 L/kg) y la vida media terminal (14,3 días) fueron comparables entre la administración subcutánea y la intravenosa.

El Estudio SC-2 se llevó a cabo para determinar el efecto de la monoterapia con ORENCIA sobre la inmunogenicidad luego de la administración subcutánea sin dosis de carga intravenosa. 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 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 de abatacept.

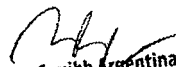
**Artritis Idiopática Juvenil - Administración Intravenosa**

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

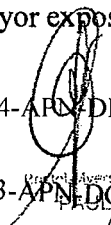
**Artritis Psoriásica en Adultos - Administración Intravenosa y Subcutánea**

En el Estudio PsA-I, un estudio de rango de dosis, se administró abatacept IV en dosis de 3 mg/kg, 10 mg/kg (dosis basadas en el rango de peso: 500 mg para pacientes de menos de 60 kg, 750 mg para pacientes de 60 a 100 kg, y 1000 mg para pacientes de más de 100 kg), o dos dosis de 30 mg/kg seguidas de una dosis basada en el rango de peso de 10 mg/kg. Después de la administración intravenosa mensual, abatacept mostró una PK lineal en el rango de dosis de 3 mg/kg a 10 mg/kg. A 10 mg/kg, el estado estacionario de abatacept se alcanzó el Día 57 y la concentración mínima ( $C_{min}$ ) por media geométrica (CV%) fue de 24,3 mcg/mL (40,8%) el Día 169. En el estudio PsA-II, después de la administración SC semanal de abatacept de 125 mg, el estado estacionario de abatacept se alcanzó el Día 57 y la  $C_{min}$  por media geométrica (CV%) fue de 25,6 mcg/mL (47,7%) el Día 169.

En coincidencia con los resultados en AR, los análisis farmacocinéticos poblacionales para abatacept en pacientes con artritis psoriásica revelaron que hubo una tendencia hacia una mayor depuración (l/h) de abatacept con el aumento del peso corporal. Además, en relación con los pacientes con AR del mismo peso corporal, la depuración de abatacept en pacientes con artritis psoriásica fue aproximadamente un 8% menor, lo que dio como resultado una mayor exposición a

  
 Daniel Myers Squibb Argentina S.R.L.  
 Daniel Calvo

IF-2018-67514664-APN/DECBR#ANMAT  
 19

  
 IF-2018-48617643-APN/DGA#ANMAT  
 Página 21 de 46  
 Apoderada

IF-2018-67514664-APN-DECBR#ANMAT  
IF-2018-48617643-APN-DGA#ANMAT

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

**TOXICOLOGÍA NO CLÍNICA**

**Carcinogénesis, Mutagénesis, Trastornos de la Fertilidad**

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


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

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

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

**Toxicología y/o Farmacología Animal**

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

  
 Bristol Myers Squibb Argentina S.R.L. IF-2018-67514664-ARV-DECBR20ANMAT  
 Pugliarello Calvo IF-2018-48617643-ARV-DGA7ANMAT  
 PAULAS C. EGITTO  
 Apoderada

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


**ESTUDIOS CLÍNICOS**

**Artritis Reumatoidea del Adulto**

Se evaluaron la eficacia y la seguridad de ORENCIA para la administración intravenosa en seis estudios aleatorizados, doble ciego, controlados (cinco controlados con placebo y uno con control activo), realizados en pacientes  $\geq 18$  años de edad con diagnóstico de AR activa según los criterios del Colegio Estadounidense de Reumatología (ACR). En los Estudios I, II, III, IV y VI los pacientes debían tener como mínimo 12 articulaciones con dolor y 10 articulaciones inflamadas en el momento de la aleatorización. 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 evaluaron en el Estudio SC-1, que fue un estudio aleatorizado, doble ciego, doble enmascaramiento, de no inferioridad, que comparó abatacept administrado por vía subcutánea e intravenosa en 1457 pacientes con artritis reumatoidea (AR) que recibieron metotrexato (MTX) de base y experimentaron una respuesta inadecuada al metotrexato (MTX-IR).

El Estudio I evaluó ORENCIA como monoterapia en 122 pacientes con AR activa que no habían respondido al tratamiento con al menos un DMARD no biológico o etanercept. En los Estudios II y III, se evaluaron la eficacia 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 agente anti-TNF antes de la aleatorización; se permitió administrar otros DMARD. El Estudio V evaluó principalmente la seguridad en pacientes con AR activa que requerían una intervención adicional a pesar del actual tratamiento con DMARD; se continuaron administrando todos los DMARD que se recibían antes de la inscripción en el estudio. No se excluyó del Estudio V a los pacientes que tuvieran otras afecciones comórbidas. En el Estudio VI, se evaluaron la eficacia y la seguridad de ORENCIA en pacientes sin tratamiento previo con metotrexato con AR de menos de 2 años de duración. En el Estudio VI, se aleatorizó a pacientes que no habían recibido tratamiento previo con metotrexato para recibir ORENCIA más metotrexato o metotrexato más placebo. En el Estudio SC-1, el objetivo consistió en demostrar la eficacia y la seguridad de ORENCIA subcutáneo en relación con la administración intravenosa de ORENCIA en pacientes con AR de moderada a severamente activa y que experimentaron una respuesta inadecuada a metotrexato, utilizando un diseño de estudio de no inferioridad.

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

  
 Bristol Myers Squibb Argentina S.R.L. HE 2018-78647643 ARNEGGARINMAT  
 Avenida P. Pugliarello Calvo  
 PAULA S. CLEGITTO  
 Abogada



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-1, los pacientes fueron aleatorizados con estratificación según el peso corporal (<60 kg, 60 a 100 kg, >100 kg) para recibir inyecciones subcutáneas de ORENCIA 125 mg semanalmente, después de una única dosis de carga intravenosa de ORENCIA basada en el peso corporal, u ORENCIA por vía intravenosa los Días 1, 15, 29 y cada cuatro semanas a partir de entonces. Los pacientes continuaron tomando su dosis actual de metotrexato desde el día de la aleatorización.


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

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

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

IF-2018-67518667-43-PAPEDEBRANMAT  
P-2018-48697643-PAPEDEBRANMAT  
  
PAULINE S C EGITTO

SECRETARIA DE  
DESENVOLVIMENTO  
E PLANEJAMENTO  
ECONOMICO

IF 2018-6784664-3-ARND EGBRANMAT  
IF 2018-4861664-3-ARND EGBRANMAT

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

	Porcentaje de Pacientes									
	Administración Intravenosa								Administración Subcutánea	
	Respuesta Inadecuada a DMARD		Respuesta Inadecuada a 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-1	
Tasa de Respuesta	ORN <sup>a</sup> n=32	PBO n=32	ORN <sup>b</sup> + MTX n=424	PBO + MTX n=214	ORN <sup>b</sup> + DMARD n=256	PBO + DMARD n=133	ORN <sup>b</sup> + MTX n=256	PBO + MTX n=253	ORN <sup>c</sup> SC +MTX n=693	ORN <sup>c</sup> IV +MTX n=678
<b>ACR 20</b>										
Mes 3	53%	31%	62% <sup>†</sup>	37%	46% <sup>†</sup>	18%	64% <sup>*</sup>	53%	68%	69%
Mes 6	NA	NA	68% <sup>†</sup>	40%	50% <sup>†</sup>	20%	75% <sup>†</sup>	62%	76% <sup>§</sup>	76%
Mes 12	NA	NA	73% <sup>†</sup>	40%	NA	NA	76% <sup>†</sup>	62%	NA	NA
<b>ACR 50</b>										
Mes 3	16%	6%	32% <sup>†</sup>	8%	18% <sup>†</sup>	6%	40% <sup>†</sup>	23%	33%	39%
Mes 6	NA	NA	40% <sup>†</sup>	17%	20% <sup>†</sup>	4%	53% <sup>†</sup>	38%	52%	50%
Mes 12	NA	NA	48% <sup>†</sup>	18%	NA	NA	57% <sup>†</sup>	42%	NA	NA
<b>ACR 70</b>										
Mes 3	6%	0	13% <sup>†</sup>	3%	6% <sup>*</sup>	1%	19% <sup>†</sup>	10%	13%	16%
Mes 6	NA	NA	20% <sup>†</sup>	7%	10% <sup>†</sup>	2%	32% <sup>†</sup>	20%	26%	25%
Mes 12	NA	NA	29% <sup>†</sup>	6%	NA	NA	43% <sup>†</sup>	27%	NA	NA
<b>Respuesta Clínica Importante<sup>c</sup></b>	NA	NA	14% <sup>†</sup>	2%	NA	NA	27% <sup>†</sup>	12%	NA	NA
<b>DAS28-CRP &lt;2,6<sup>d</sup></b>										
Mes 12	NA	NA	NA	NA	NA	NA	41% <sup>†</sup>	23%	NA	NA

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

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

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

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

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

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

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

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

TF-2018-63546676-APN-DEORANMAT

IP-2018-486976-APN-DEORANMAT  
Bristol Myers Squibb Argentina S.R.L.  
ITALIA S.C. FIGITTO



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

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

En la Tabla 5 se observan los resultados de los componentes de los criterios para determinar la respuesta ACR de los Estudios III, IV y SC-1 (resultados en condición basal [BL] y a los 6 meses [6 M]). En los pacientes tratados con ORENCIA se observó una mejoría en todos los componentes de los criterios para determinar la respuesta ACR durante 6 y 12 meses superior a la observada en los pacientes tratados con placebo.

**Tabla 5: Componentes de las respuestas ACR a los 6 meses**

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

  
 Bristol Myers Squibb Argentina S.A. - 2018-678616643-ARN-DCB-ANMAT  
 Adriana P. Pugliarello Calvo  
 Farmacéutica  
  
 Bristol Myers Squibb Argentina S.A. P.R.C.  
 PAULA S. C. EGITTO

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

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

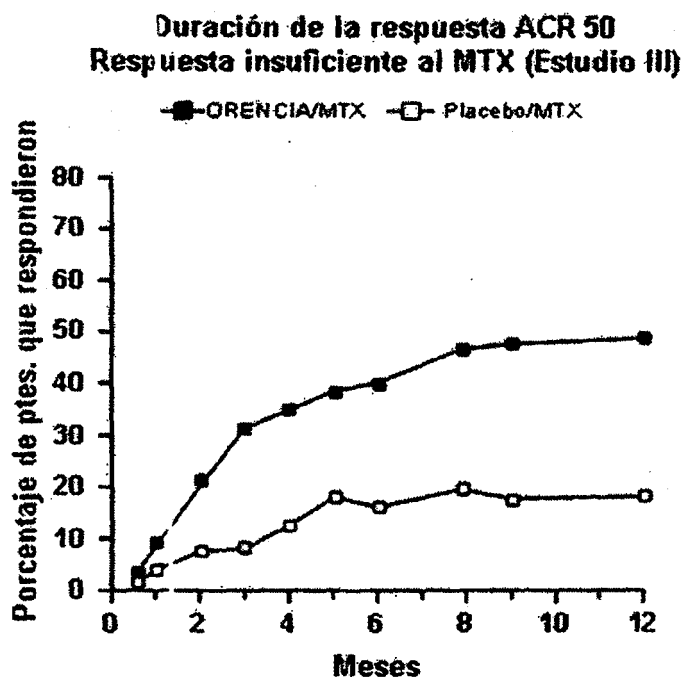
a Escala visual análoga: 0 = mejor, 100 = peor.

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

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


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

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



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

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

  
 Bristol Myers Squibb Argentina S.A.  
 Adriana P. Pugliarello Calvo  
 Farmacéutica

IE-2018-67514664-ARN-DECBR-ANMAT  
 IF-2018-48617643-ARN-DGA-ANMAT  
 PAULA S. C. LEGITTO

IF-2018-674866643-PAPDECBR#ANMAT

13/08/2018 10:00:00

Respuesta Radiográfica

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

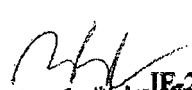

**Tabla 6: Cambios Radiográficos Medios en el Estudio III<sup>a</sup> y el Estudio VI<sup>b</sup>**

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

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

En la extensión abierta del Estudio III, el 75% de los pacientes aleatorizados inicialmente para recibir ORENCIA/metotrexato y el 65% de los pacientes aleatorizados 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


  
 Bristol Myers Squibb Argentina S.A. IF 2018-43617643-APN/DGC/ANMAT  
 Adriana P. Pugliarello Calvo Paula S. LEGITTO  
 Farmacéutica Apoderada

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

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

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

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



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

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

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

**Artritis Idiopática Juvenil**

**Artritis Idiopática Juvenil - Administración Intravenosa**



  
 IF 2018-67514664-APN-DECB27-AJN-MAT  
 Bristol Myers Squibb Argentina S.A.  
 Adriana P. Pugliarello Calvo - 2018-4881703-APN-DECB27-AJN-MAT  
 Farmacéutica



IF-2018-67514664-APN-DECBR#ANMAT  
IF-2018-48617643-APN-DECA#ANMAT


La seguridad y la eficacia de ORENCIA por administración intravenosa se evaluaron en el Estudio JIA-1, un estudio de tres partes que incluyó una extensión de etiqueta abierta en niños con artritis idiopática juvenil (AIJ) poliarticular. Se trataron pacientes de 6 a 17 años de edad (n=190) con AIJ poliarticular de moderada a severamente activa que no respondieron adecuadamente a uno o más DMARD, tales como metotrexato o antagonistas del TNF. La duración de la enfermedad fue de aproximadamente 4 años con enfermedad de moderada a severamente activa al comienzo del estudio, determinado por el conteo basal de articulaciones activas (media, 16) y articulaciones con pérdida de movimiento (media, 16); los pacientes tenían niveles elevados de proteína C reactiva (PCR) (media, 3,2 mg/dL) y ESR (media, 32 mm/h). Los pacientes enrolados tenían subtipos de AIJ que, al inicio de la enfermedad, incluyeron oligoarticular (16%), poliarticular (64%; 20% fueron positivos para el factor reumatoideo) y sistémica (20%). Al comienzo del estudio, el 74% de los pacientes recibían metotrexato (dosis media de 13,2 mg/m<sup>2</sup> 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 los días 1, 15, 29 y posteriormente en forma mensual. La respuesta se evaluó por medio de la definición de mejora ACR Pediatric 30, definida como una mejora de ≥30% en al menos 3 de las 6 variables principales de la AIJ y un empeoramiento de ≥30% en no más de 1 de las 6 variables principales de la AIJ. Los pacientes que demostraron respuesta ACR Pediatric 30 al final del Período A se aleatorizaron en la fase doble ciego (Período B) y recibieron ORENCIA o placebo durante 6 meses o hasta que ocurriera una exacerbación de la enfermedad. La exacerbación se define como un empeoramiento de ≥30% en al menos 3 de las 6 variables principales de la AIJ; se requirió un empeoramiento ≥2 cm según la Evaluación Global del Médico o los Padres si se usaba como 1 de las 3 variables principales de la AIJ para definir la exacerbación, y se requirió un empeoramiento en ≥2 articulaciones si la cantidad de articulaciones activas o con limitaciones de movimiento era una de las 3 variables principales de la AIJ para definir la exacerbación.

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

Durante la fase doble ciego aleatorizada de retiro (Período B), los pacientes tratados con ORENCIA experimentaron muchas menos exacerbaciones en comparación con los pacientes tratados con placebo (20% vs. 53%); IC del 95% de la diferencia (15%, 52%). El riesgo de exacerbación entre los pacientes que continuaron con ORENCIA fue menos de un tercio que el de los pacientes retirados del tratamiento con ORENCIA (relación de riesgo = 0,31, IC del 95% [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.

**Artritis Psoriásica del Adulto**

  
 Bristol Myers Squibb Argentina S.R.L. IF-2018-67514664-CAPIA-DN-OR-28-ANMAT  
 Adriana P. Pugliarello Calvo IP-2018-48607643-CAPIA-DN-OR-28-ANMAT  
 PAULA VICIGITTO

SECRETARIA DE ECONOMIA E FINANÇAS  
SECRETARIA DE ECONOMIA E FINANÇAS

IF-2018-074866643-PNP-DICBR-ANMAT


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

En el PsA-I, un estudio de rango de dosis, 170 pacientes recibieron el fármaco del estudio por vía IV el Día 1, 15, 29 y a continuación cada 28 días bajo doble ciego durante 24 semanas, seguido de ORENCIA de etiqueta abierta cada 28 días. Los pacientes fueron aleatorizados para recibir placebo u ORENCIA 3 mg/kg, 10 mg/kg (dosificación basada en rangos de peso: 500 mg para pacientes con peso inferior a 60 kg, 750 mg para pacientes con un peso entre 60 y 100 kg, y 1000 mg para pacientes con peso superior a 100 kg), o dos dosis de 30 mg/kg seguidas de una dosis basada en rangos de peso de 10 mg/kg sin escape durante 24 semanas. A los pacientes se les permitió recibir dosis estables de metotrexato, corticosteroides en bajas dosis (equivalente a  $\leq 10$  mg de prednisona) y/o AINEs en forma concomitante durante el ensayo. En el enrolamiento, aproximadamente el 60% de los pacientes estaban recibiendo metotrexato. En condición basal, la media (SD) de CRP para ORENCIA IV fue de 17 mg/L (33,0) y el número medio (SD) de articulaciones dolorosas y articulaciones inflamadas fue de 22,2 (14,3) y 10,9 (7,6), respectivamente.

En el PsA-II, 424 pacientes fueron aleatorizados en una proporción 1:1 para recibir dosis semanales SC de placebo u ORENCIA 125 mg sin una dosis de carga durante 24 semanas bajo doble ciego, seguidas de ORENCIA 125 mg de etiqueta abierta por vía SC en forma semanal. A los pacientes se les permitió recibir dosis estables de metotrexato, sulfasalazina, leflunomida, hidroxicloroquina, corticosteroides en baja dosis (equivalente a  $\leq 10$  mg de prednisona) y/o AINEs en forma concomitante durante el ensayo. En la aleatorización, el 60,4% de los pacientes estaban recibiendo metotrexato. Las características basales de la enfermedad incluyeron la presencia de erosión articular en las radiografías en el 84% (341/424), con una puntuación de erosión de Sharp van der Heijde (SHS) media (SD) modificada para APs de 10,8 (24,2), proteína C reactiva (CRP) sérica elevada en el 66% [277/424] con una media (SD) de 14,1 mg/L (25,9) y enfermedad poliarticular en el 98% (416/424) de los pacientes con un número medio (SD) de articulaciones dolorosas y articulaciones inflamadas de 20,2 (13,3) y 11,6 (7,5), respectivamente. Los pacientes que no habían logrado una mejora de al menos un 20% con respecto a la condición basal en sus recuentos de articulaciones inflamadas y dolorosas a la Semana 16 escaparon a ORENCIA 125 mg de etiqueta abierta SC semanalmente.

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

### Respuesta clínica

  
Bristol Myers Squibb Argentina S.A.  
Adriana P. Pugliese Calvo  
IF-2018-67514664-APN-REGCBR#ANMAT  
IF-2018-48617643-APN-REGCBR#ANMAT  
PAULA SCHEGGIO  
Abanderada

SECRETARIA DE ESTADO DE AGRICULTURA, PECUARIA E AQUECIMENTO ECONOMICO

IF-2018-67514664-APN-DECBR#ANMAT  
IF-2018-48617643-APN-DGA#ANMAT

Una mayor proporción de pacientes alcanzaron una respuesta ACR 20 después del tratamiento con ORENCIA 10 mg/kg IV (dosificación basada en rangos de peso, como se describió anteriormente) o 125 mg SC en comparación con el placebo en la Semana 24. Las respuestas se observaron independientemente del tratamiento previo con TNFi e independientemente del tratamiento concomitante con DMARD o biológicos. El porcentaje de pacientes que alcanzaron respuestas ACR 20, 50 ó 70 en los estudios PsA-I y PsA-II se presentan en la Tabla 8 a continuación.

**Tabla 8: Proporción de pacientes con respuestas ACR en la Semana 24 en los estudios PsA-I y PsA-II<sup>a</sup>**


	PsA-I		PsA-II	
	ORENCIA 10 mg/kg IV <sup>b</sup> N= 40	Placebo N=42	ORENCIA 125 mg SC N=213	Placebo N=211
ACR 20	47,4%*	19,0%	39,4%*	22,3%
ACR 50	25,0%	2,4%	19,2%	12,3%
ACR 70	12,5%	0%	10,3%	6,6%

\* p<0,05 versus placebo.

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

<sup>b</sup> Dosificación basada en rangos de peso (como se describió antes).

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

  
 Bristol Myers Squibb Argentina S.R.L.  
 Adriana P. Pugliarello  
 Farmacéutica  
 LE 018 675 14664-645  
 PAUKA S.C. EGIPTO  
 Apoderada

IF-2018-67514664-APN-DECBR#ANMAT  
IF-2018-48617643-APN-DGA#ANMAT





IF-2018-67514664-APN-DECBR#ANMAT  
IF-2018-48817643-APN-DGA#ANMAT

0,20) en la Semana 24, con una diferencia estimada de -0,13 (intervalo de confianza del 95%: -0,25; -0,01).

**PRESENTACIÓN/CONSERVACIÓN Y MANIPULACIÓN**

**Para Infusión Intravenosa**

ORENCIA (abatacept) Inyectable es un polvo liofilizado para infusión intravenosa luego de su reconstitución y dilución. Se presenta como vial monodosis envasado individualmente que contiene 250 mg de abatacept en un vial de 15 mL, acompañado de una jeringa descartable sin silicona.

**Para Inyección Subcutánea**

ORENCIA (abatacept) Inyectable es una solución para administración subcutánea.

**Jeringa Prellenada**

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

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

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

**Conservación**

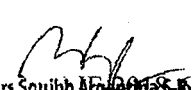

ORENCIA polvo liofilizado suministrado en vial debe conservarse refrigerado a una temperatura de 2°C a 8°C. No usar después de la fecha de vencimiento que se indica en el vial. Proteja los viales de la luz conservándolos dentro del envase original hasta el momento de usarlos.

La solución de ORENCIA suministrada en jeringa prellenada debe conservarse refrigerada a una temperatura entre 2°C a 8°C. No usar después de la fecha de vencimiento que se indica en la jeringa prellenada. Proteja las jeringas de la luz conservándola en el envase original hasta el momento de usarla. No congelar la jeringa prellenada.

**INFORMACIÓN PARA EL PACIENTE**

**Uso Concomitante con 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 [véase *Indicaciones y Uso, Advertencias y Precauciones e Interacciones Medicamentosas*], 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 [véase *Indicaciones y Uso, Interacciones Medicamentosas*].

  
  
 Bristol Myers Squibb Argentina S.A. 12514664-APX/DECBB/ANMAT  
 Adriana P. Pugliarello Calle 2018-48617942-ADN-DGAA/ANMAT  
 Farmacéutica  
 Director Técnica  
 PAULA S.C. EGITTO

IF-2018-67514664-APN-DECBR#ANMAT  
IF-2018-48617643-APN-DGA#ANMAT

**Hipersensibilidad**

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

**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 [véase *Advertencias y Precauciones*].

**Vacunaciones**

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

**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 [véase *Uso en Poblaciones Específicas*]. También deberá informarse a las pacientes que le reporten a la persona a cargo de su cuidado médico si planean amamantar a su hijo [véase *Uso en Poblaciones Específicas*].

**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 la persona a cargo de su cuidado médico sobre métodos que no reaccionen con maltosa [véase *Interacciones Medicamentosas*].

**Administración Subcutánea**

ORENCIA para administración subcutánea no contiene maltosa; por lo tanto, los pacientes no necesitan alterar su control de glucosa.

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

IF-2018-67514664-APN-DECBR#ANMAT  
IF-2018-48617648-APN-DGA#ANMAT

IF-2018-67514664-APN-DECBR#ANMAT  
IF-2018-48617643-APN-DGA#ANMAT

**Desecho de Jeringas Prellenadas**

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

**VENTA BAJO RECETA ARCHIVADA**

Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.

Certificado 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. N° 7222/18

Fecha de la última revisión: 17-Jul-18


**CONSULTE A SU MÉDICO**

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

Junio 2017 (Rev. Ago 2018)

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

IFEC 018 878616643 ANNE DGA BAN MAT

  
PAULA S.C. EGITTO  
Acreditada



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional  
2018 - Año del Centenario de la Reforma Universitaria

**Hoja Adicional de Firmas**  
**Anexo**

**Número:** IF-2018-67514664-APN-DECBR#ANMAT

CIUDAD DE BUENOS AIRES  
Miércoles 26 de Diciembre de 2018

**Referencia:** PROSPECTO

---

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 46 pagina/s.

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE  
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, c=AR, o=MINISTERIO DE MODERNIZACION,  
ou=SECRETARIA DE MODERNIZACION ADMINISTRATIVA, serialNumber=CUIT 30715117564  
Date: 2018.12.26 13:05:56 -03'00'

Patricia Ines Aprea  
Jefe I  
Dirección de Evaluación y Control de Biológicos y Radiofármacos  
Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología  
Médica

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA -  
GDE  
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, c=AR,  
o=MINISTERIO DE MODERNIZACION, ou=SECRETARIA DE  
MODERNIZACION ADMINISTRATIVA, serialNumber=CUIT  
30715117564  
Date: 2018.12.26 13:05:57 -03'00'