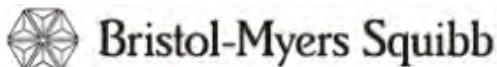




Orencia

Pó Liofilizado para Solução Injetável 250 mg e Solução Injetável 125mg/mL



ORENCIA®

abatacepte

APRESENTAÇÃO

Administração Intravenosa:

ORENCIA pó liofilizado para infusão IV é apresentado em frasco-ampola de uso único embalado individualmente, com uma seringa descartável sem silicone. O produto está disponível em um frasco-ampola de 15 mL que contém 250 mg de abatacepte.

Administração subcutânea:

- Seringa preenchida com dispositivo BD UltraSafe Passive* e extensores de apoio

ORENCIA solução injetável para administração subcutânea é apresentado em seringas preenchidas com dispositivo BD UltraSafe Passive e extensores de apoio, contendo 125 mg de abatacepte em 1 mL. O produto está disponível em embalagem com 4 seringas.

USO INTRAVENOSO OU SUBCUTÂNEO

Administração Intravenosa:

USO ADULTO E PEDIÁTRICO A PARTIR DE 6 ANOS

Administração subcutânea:

USO ADULTO

COMPOSIÇÃO

Cada frasco-ampola de 15 mL contém 250 mg de abatacepte e os seguintes excipientes: 500 mg de maltose, 17,2 mg de fosfato de sódio monobásico monoidratado e 14,6 mg de cloreto de sódio. Cada seringa preenchida com dispositivo BD UltraSafe Passive e extensores de apoio contém 1 mL de solução injetável fornecendo 125 mg de abatacepte, 170 mg de sacarose, 8 mg de poloxâmer 188, 0,286 mg de fosfato de sódio monobásico monoidratado, 0,838 mg de fosfato de sódio dibásico anidro e até 1 mL de água para injeção.

INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

1. INDICAÇÕES

Artrite reumatoide Adulta (AR)

ORENCIA é indicado para a redução dos sinais e sintomas, indução de resposta clínica principal, inibição da progressão do dano estrutural e melhora da função física em pacientes adultos com artrite reumatoide¹ de atividade moderada a grave. ORENCIA pode ser usado como monoterapia ou em combinação com drogas anti-reumáticas modificadoras de doença (DMARDs), que não sejam antagonistas do fator de necrose tumoral (TNF).

Artrite Idiopática Juvenil / Artrite Reumatoide Juvenil (AIJ/ARJ)

ORENCIA para administração intravenosa é indicado para redução dos sinais e sintomas em

pacientes pediátricos a partir de 6 anos de idade com artrite idiopática juvenil / artrite reumatoide juvenil² (AIJ/ARJ) poliarticular de atividade moderada à grave, que tenham tido uma resposta inadequada a uma ou mais drogas anti-reumáticas modificadoras de doença (DMARDs) como metotrexato (MTX) ou antagonistas do fator de necrose tumoral (TNF). ORENCIA pode ser utilizado em monoterapia ou concomitantemente com metotrexato (MTX).

¹ CID M05 – Artrite reumatoide soro-positiva e CID M06 – Outras artrites reumatoïdes.

² CID M08 – Artrite Juvenil, exceto M08.1 (Espondilite anquilosante juvenil) e M08.2 (Artrite juvenil com início sistêmico)

Importantes limitações de uso

ORENCIA não deve ser administrado concomitantemente com antagonistas de TNF. Não se recomenda a administração de ORENCIA concomitantemente em outros tratamentos biológicos para artrite reumatoide como anakinra.

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

Estudos Clínicos

A eficácia e a segurança de ORENCIA foram avaliadas em seis estudos randomizados, duplo-cegos, controlados (5 controlados por placebo e 1 controlado por ativo) em pacientes com 18 anos ou mais com artrite reumatoide ativa diagnosticada de acordo com os critérios do *American College of Rheumatology* (ACR). Nos estudos I, II, III (AIM - abatacepte em pacientes com resposta inadequada ao metotrexato), IV (ATTAIN -abatacepte em paciente com resposta inadequada de ANTI-TNF) e VI (AGREE – pacientes sem tratamento prévio com MTX) era necessário que os pacientes apresentassem pelo menos 12 articulações dolorosas e 10 articulações edemaciadas no momento da randomização. O Estudo V (ASSURE – estudo da segurança de abatacepte com o uso de outras terapias anti-reumáticas) não necessitou número específico de articulações edemaciadas ou dolorosas. ORENCIA ou placebo foi aplicado em uma infusão intravenosa de 30 minutos nas semanas 0, 2 e 4 e uma vez ao mês a partir de então. O estudo SC-I (IM101174 ACQUIRE – comparação de abatacepte subcutâneo vs. intravenoso em pacientes com resposta inadequada ao MTX) foi um estudo randomizado, duplo-cego, e em dupla simulação (*double dummy*), de não-inferioridade que comparou a eficácia e a segurança do abatacepte administrado por via subcutânea (com dose de ataque IV) com abatacepte administrado por via intravenosa em pacientes com artrite reumatoide (AR), recebendo metotrexato (MTX) como tratamento de base e com resposta inadequada ao MTX (MTX-IR). O SC-II (IM101235 AMPLE) foi um estudo randomizado, investigador-cego, de não-inferioridade que comparou a eficácia e segurança de abatacepte SC (sem dose de ataque IV) e adalimumabe em pacientes com artrite reumatoide moderada a gravemente ativa, recebendo metotrexato como tratamento de base e com resposta inadequada ao MTX (MTX-IR).

O Estudo I avaliou o ORENCIA como monoterapia em 122 pacientes com AR ativa que não tiveram sucesso com pelo menos uma droga anti-reumática modificadora da doença (DMARD) não-biológica ou etanercepte. No Estudo II e no Estudo III, a eficácia e a segurança de ORENCIA foram avaliadas em pacientes com resposta inadequada ao MTX e que continuavam com a dose estável de MTX. No Estudo IV (ATTAIN), a eficácia e segurança de ORENCIA foram avaliadas em pacientes com uma resposta inadequada ao agente bloqueador do TNF, com o agente bloqueador do TNF descontinuado antes da randomização; outras DMARDs foram permitidas. O Estudo V avaliou primariamente a segurança de ORENCIA em pacientes com AR ativa que exigiam intervenção adicional apesar da terapia atual com DMARDs; todas as DMARDs usadas no recrutamento foram mantidas. No Estudo VI, a eficácia e segurança de ORENCIA foram avaliadas em pacientes com AR com menos de 2 anos de duração, sem tratamento prévio com MTX. Neste estudo, pacientes sem tratamento prévio com MTX foram randomizados para receber ORENCIA mais MTX ou MTX mais placebo. No estudo SC-I, o objetivo foi demonstrar a não-inferioridade da eficácia e segurança da administração subcutânea do ORENCIA comparado à administração

intravenosa do ORENCIA em pacientes com AR moderada a gravemente ativa e com resposta inadequada ao MTX. O objetivo do estudo SC-II foi demonstrar a não-inferioridade da eficácia e a comparabilidade da segurança do ORENCIA subcutâneo em relação ao adalimumabe subcutâneo em pacientes com AR moderada a gravemente ativa e com resposta inadequada ao MTX.

No Estudo VI, a eficácia e a segurança do ORENCIA foram avaliadas em pacientes sem tratamento prévio com metotrexato, Fator Reumatoide (RF) e/ou positivos para anticorpo anti-peptídeo citrulinado cíclico 2 (Anti-CCP2) com artrite reumatoide erosiva inicial (\leq 2 anos de duração da doença) que foram randomizados para receber abatacepte mais metotrexato ou metotrexato mais placebo.

Os pacientes do Estudo I foram randomizados para receber uma das três doses de ORENCIA (0,5; 2 ou 10 mg/kg) ou placebo terminando na semana 8. Os pacientes do Estudo II foram randomizados para receber ORENCIA 2 ou 10 mg/kg ou placebo por 12 meses. Para os Estudos I e II, apenas os resultados do grupo de 10 mg/kg estão discutidos abaixo. Os pacientes do Estudo III, IV, V e VI foram randomizados para receber uma dose fixa de aproximadamente 10 mg/kg de ORENCIA ou placebo por 12 meses (Estudos III, V e VI) ou 6 meses (Estudo IV). A dose de ORENCIA foi de 500 mg para pacientes com peso inferior a 60 kg, 750 mg para paciente com peso entre 60 a 100 kg e 1 grama para pacientes com peso superior a 100 kg. No estudo SC-I, o ORENCIA foi administrado por via subcutânea em pacientes estratificados pelo peso corporal (< 60 kg, 60 a 100 kg, > 100 kg) após uma dose de ataque única de ORENCIA administrado por via intravenosa e a cada semana a partir de então. Os pacientes continuaram a receber sua dose normal de MTX a partir do dia de randomização. No Estudo SC-II, os pacientes foram randomizados e estratificados pela gravidade da doença (DAS28-PCR \geq 3,2 e 5,1 \leq e DAS28-PCR $>$ 5,1) para receber injeções subcutâneas de ORENCIA ou adalimumabe 40 mg a cada duas semanas, ambas administradas em combinação com MTX. Os pacientes continuaram tomando a sua dose atual de MTX a partir do dia da randomização.

Resposta clínica

A porcentagem de pacientes tratados com ORENCIA que atingiram respostas ACR 20, 50 e 70 e resposta clínica principal (definida como obtenção de uma resposta ACR 70 por um período contínuo de 6 meses) nos Estudos I, III, IV e VI é mostrada na Tabela 1. As taxas de resposta ACR no mês 6 e no mês 12 no Estudo II para o grupo de 10 mg/kg foram semelhantes ao grupo de ORENCIA no Estudo III.

Nos Estudos III e IV, uma melhora na taxa de resposta ACR 20 versus placebo foi observada após a administração da primeira dose, conforme medida no dia 15, e foi mantida durante todo o período duplo-cego do estudo. No Estudo VI, a melhora na taxa de resposta ACR 20 em pacientes tratados com ORENCIA + MTX em comparação a pacientes tratados com MTX + placebo foi observada em 29 dias, e foi mantida durante todo o período duplo-cego do estudo. A resposta ACR 50 com ORENCIA foi significativamente maior do que com placebo nos meses 2 e 3, respectivamente, para os Estudos III e IV, com contínua melhora na taxa de resposta ACR 50 durante todo o período duplo-cego (mês 12 no Estudo III e mês 6 no Estudo IV). Nos Estudos II, III e VI, as taxas de resposta do ACR foram mantidas por 12 meses em pacientes tratados com ORENCIA. Nas extensões abertas de longo prazo, não controladas dos Estudos II, III, IV e VI, as taxas de resposta ACR 20, 50 e 70 duráveis e sustentáveis foram observadas durante 7 anos, 5 anos, 5 anos e 2 anos, respectivamente, do tratamento com ORENCIA com base em análises conforme a observação.

No Estudo II, respostas do ACR foram avaliadas em 7 anos, com 31/43 (72%) respostas ACR 20, 25/43 (58%) respostas ACR 50 e 19/43 (44%) respostas ACR 70. No Estudo III, respostas do ACR foram avaliadas em 5 anos, com 224/268 (84%) respostas ACR 20, 165/270 (61%) respostas ACR 50 e 107/270 (40%) respostas ACR 70. No Estudo IV, respostas do ACR foram avaliadas em 5 anos, com 66/89 (74%) respostas ACR 20, 45/88 (51%) respostas ACR 50 e 21/91 (23%) respostas ACR 70. No Estudo VI, respostas do ACR foram avaliadas em 2 anos, com 196/219

(90%) respostas ACR 20, 169/217 (78%) respostas ACR 50 e 124/216 (57%) respostas ACR 70.

Um índice de melhora maior foi observado em todos os componentes dos critérios de resposta do ACR em pacientes tratados com ORENCIA em comparação aos pacientes tratados com placebo durante 6 (Estudo IV) e 12 (Estudos II e III) meses. No Estudo VI, um índice de melhora maior foi observado em todos os componentes do ACR em 12 meses nos pacientes tratados com ORENCIA + MTX em comparação aos pacientes tratados com MTX + placebo.

No estudo SC-I, em até 6 meses de tratamento, o ORENCIA administrado por via subcutânea (SC) foi não-inferior em relação às respostas de ACR20 quando comparado às infusões intravenosas (IV) do ORENCIA, como mostrado na Tabela 1. Os pacientes tratados com o ORENCIA por via subcutânea também atingiram respostas ACR 50 e 70 similares àqueles pacientes tratados com ORENCIA por via intravenosa aos 6 meses, como mostrado na Tabela 1. Não foi observada nenhuma diferença na resposta clínica dos 3 grupos de peso corporal.

Tabela 1: Respostas Clínicas em Estudos Controlados

	Porcentagem de Pacientes									
	Administração Intravenosa								Administração Subcutânea	
	Resposta Inadequada a DMARDs		Resposta Inadequada ao MTX		Resposta Inadequada ao Agente Bloqueador do TNF		Sem tratamento prévio com MTX		Resposta Inadequada ao MTX	
	Estudo I		Estudo III		Estudo IV		Estudo VI		Estudo SC-I	
Taxa de resposta	ORN ^a n=32	PBO n=32	ORN ^b + MTX n=42 4	PBO+ MTX n=214	ORN ^b + DMARDs n=256	PBO + DMARDs n=133	ORN ^b +MTX n=256	PBO + MTX n=25 3	ORN ^f SC +MT X n=69 6	ORN ^f IV +MTX n=683
ACR 20										
Mês 3	53%	31%	62%* **	37%	46%***	18%	64%*	53%	68%	69%
Mês 6	NA	NA	68%* **	40%	50%***	20%	75%**	62%	76%* ***	76%
Mês 12	NA	NA	73%* **	40%	NA	NA	76%** *	62%	NA	NA
ACR 50										
Mês 3	16%	6%	32%* **	8%	18%**	6%	40%** *	23%	33%	37%
Mês 6	NA	NA	40%* **	17%	20%***	4%	53%** *	38%	51%	50%
Mês 12	NA	NA	48%* **	18%	NA	NA	57%** *	42%	NA	NA
ACR 70										
Mês 3	6%	0	13%* **	3%	6%*	1%	19%**	10%	13%	15%
Mês 6	NA	NA	20%* **	7%	10%**	2%	32%**	20%	26%	25%
Mês 12	NA	NA	29%* **	6%	NA	NA	43%** *	27%	NA	NA
Resposta Clínica	NA	NA	14%* **	2%	NA	NA	27%** *	12%	NA	NA

Princip al ^d										
DAS28-PCR < 2,6 ^e Mês 12	NA	NA	NA	NA	NA	NA	41%** *	23%	NA	NA

* p<0,05, ORENCIA (ORN) vs placebo (PBO) ou ORENCIA+MTX vs MTX+placebo (Estudo VI)

** p<0,01, ORENCIA vs placebo ou ORENCIA+MTX vs MTX+placebo (Estudo VI).

*** p<0,001, ORENCIA vs placebo ou ORENCIA+MTX vs MTX+placebo (Estudo VI).

**** IC 95% (95% intervalo de confiança): -4, 2; 4,8 (baseado numa margem de não-inferioridade pré-especificada de -7,5%).

^a 10 mg/kg.

^b Dose fixa de aproximadamente 10 mg/kg (vide **8. POSOLOGIA E MODO DE USAR**).

^c DMARDs concomitantes incluíam um ou mais dos seguintes medicamentos: MTX, azatioprina, cloroquina/hidroxicloroquina, ouro, leflunomida, sulfasalazina e anakinra.

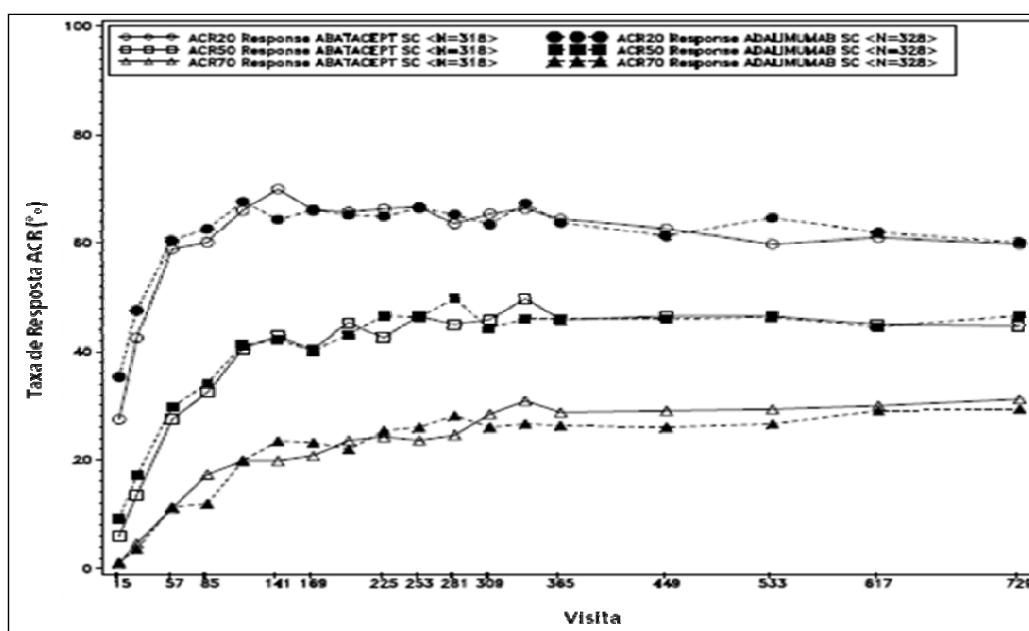
^d A resposta clínica principal é definida como atingindo uma resposta ACR 70 por um período contínuo de 6 meses.

^e A remissão de DAS28-PCR é definida como uma pontuação em DAS28-PCR < 2,6

^f Dados por protocolo são apresentados na tabela. Avaliação ITT (*Intention to treat*); n=736, 721 para ORENCIA SC e IV, respectivamente.

No SC-II, o endpoint primário mostrou não-inferioridade da resposta ACR 20, após 12 meses de tratamento, 64,8% (206/318) para o grupo abatacepte SC e 63,4% (208/328) para o grupo adalimumabe SC; a diferença de tratamento foi de 1,8% [IC 95%: -5,6, 9,2], com respostas comparáveis ao longo do período de 24 meses. Os respectivos valores para a ACR 20 em 24 meses foi de 59,7% (190/318) para o grupo abatacepte SC e 60,1% (197/328) para o grupo adalimumabe SC. Os respectivos valores para ACR 50 e ACR 70 aos 12 meses e 24 meses, foram consistente e similares para abatacepte e adalimumabe, como mostrado na Figura 1.

Figura 1: Respostas ACR 20, ACR 50 e ACR 70 ao longo do tempo, durante o período de 24 meses do estudo SC-II: Todos os pacientes randomizados e tratados no período de 24 meses



Nas extensões de longo prazo dos Estudos I, III, IV e VI, respostas ACR 20, 50 e 70 observadas no período duplo-cego foram mantidas por 8 anos, 5 anos, 5 anos e 2 anos, respectivamente, com o tratamento a longo prazo com ORENCIA com base em análises conforme observação, como

mostra a Tabela 2.

Tabela 2: Respostas Clínicas Observadas Durante Estudos de Extensão Abertos de Longo Prazo

	Porcentagem de Pacientes							
	Estudo I		Estudo III		Estudo IV		Estudo VI	
	Resposta Inadequada DMARDs	a	Resposta Inadequada a Metotrexato (MTX)		Resposta Inadequada Agente Bloqueador TNF		a	de
			8 Anos ¹		5 Anos ²		5 Anos ³	
Taxa de Resposta	n/N	(%)	n/N	(%)	n/N	(%)	n/N	(%)
ACR 20	28/36	78%	224/271	83%	81/106	76%	196/219	90%
ACR 50	23/36	64%	166/272	61%	55/106	52%	169/217	78%
ACR 70	17/36	47%	107/272	39%	24/109	22%	124/216	57%
DAS28-PCR < 2,6	NA	NA	NA	NA	NA	NA	120/206	58%

¹ Estudo 100 (Estudo I): Dados coletados em 8 anos (12 meses CP [curto prazo] + 7 anos LP [longo prazo]).

² Estudo 102 (Estudo III): Dados coletados em 5 anos (12 meses CP + 4 anos LP).

³ Estudo 029 (Estudo IV): Dados coletados em 5 anos (6 meses CP + 4,5 anos LP).

⁴ Estudo 023 (Estudo VI): Dados coletados em 2 anos (12 meses CP + 12 meses LP)

Entre os pacientes tratados com ORENCIA no Estudo III, 14% atingiram resposta clínica principal, quando comparados com 2% dos pacientes com placebo. Além disso, 6% dos pacientes tratados com ORENCIA nos 12 meses do estudo atingiram a resposta clínica principal estendida (resposta ACR 70 contínua durante 9 meses), quando comparados com 0,5% nos pacientes com placebo. No Estudo III, para os pacientes tratados com ORENCIA durante 2 anos incluindo períodos duplo-cego e aberto, a porcentagem dos pacientes que atingiram resposta clínica principal e resposta clínica principal estendida aumentou para 34,3% e 24,5%, respectivamente.

Pacientes tratados com ORENCIA apresentaram maior melhora do que pacientes tratados com placebo com relação à rigidez matinal.

Resposta DAS28

A atividade da doença foi também avaliada utilizando a *Disease Activity Score 28* (DAS28). Nos Estudos III e IV, a média basal de DAS28 foi 6,8 e 6,9 unidades, respectivamente, representando um alto grau de atividade da doença. No Estudo III, a melhora média na DAS28 em 12 meses nos pacientes tratados com ORENCIA de 2,9 foi显著mente maior do que melhora média de 1,5 observada em pacientes tratados com placebo. A remissão na DAS28 foi atingida em 17% dos pacientes tratados com ORENCIA comparados a 2% dos pacientes tratados com placebo em 12 meses.

No Estudo IV, no mês 6, foi observada uma maior melhora no escore DAS28 nos pacientes tratados com ORENCIA do que nos pacientes tratados com placebo (redução de 2,0 vs 0,7

unidades, respectivamente). A remissão, usando o escore DAS28, foi atingida em 10% dos pacientes tratados com ORENCIA comparados a 1% dos pacientes tratados com placebo em 6 meses de estudo.

No Estudo VI, os pacientes tratados com ORENCIA mais MTX apresentaram uma taxa de remissão por DAS28-PCR em 12 meses mais alta do que os pacientes tratados com MTX mais placebo (Tabela 1). Dos pacientes tratados com ORENCIA mais MTX que alcançaram remissão por DAS28-PCR, 54% não apresentaram nenhuma articulação ativa, 17% apresentaram uma articulação ativa, 7% apresentaram duas articulações ativas, e 22% apresentaram três ou mais articulações ativas, em que uma articulação ativa era uma articulação classificada como sensível ou inchada, ou ambas. Na extensão aberta do Estudo VI, 58% dos pacientes apresentaram um baixo nível de atividade da doença, conforme medido por uma DAS28-PCR menor que 2,6 em dois anos (vide Tabela 2).

No Estudo SC-II, as alterações médias ajustadas (erro padrão: SE) da linha de base em DAS28-PCR foram -2,35 (SE 0,08) [IC 95%: -2,51, -2,19] e -2,33 (SE 0,08) [IC 95%: -2,0, -2,7] no grupo abatacepte SC e no grupo adalimumabe, respectivamente, em 24 meses, com mudanças semelhantes ao longo do tempo. A proporção de indivíduos alcançando a remissão definida como uma pontuação DAS28-PCR de <2,6 foi 50,6% (127/251) [IC 95%: 44,4, 56,8] no grupo abatacepte SC e 53,3% (130/244) [IC 95%: 47,0, 59,5] no grupo de adalimumabe aos 24 meses.

Resposta radiográfica

O dano estrutural articular foi avaliado radiograficamente durante um período de 2 anos no Estudo III. Os resultados foram medidos utilizando o escore total de Sharp modificado por Genant (TSS) e seus componentes, escore de erosão e de estreitamento do espaço articular (JSN). O TSS mediano na linha basal foi 31,7 nos pacientes tratados com ORENCIA e 33,4 nos pacientes tratados com placebo. No primeiro ano, os pacientes receberam ORENCIA ou placebo em modelo duplo-cego. ORENCIA /MTX inibiu a progressão do dano estrutural em comparação com o placebo/MTX após 12 meses de tratamento, como mostrado na tabela 3.

A inibição da progressão do dano estrutural articular com ORENCIA foi observada apesar da duração da doença (menor que 2 anos, 2 a 5 anos, 5 a 10 anos e maior que 10 anos).

Tabela 3: Alterações Radiográficas Médias Durante 12 Meses no Estudo III			
Parâmetro	ORENCIA/MTX n=391	Placebo/MTX n=195	Valor p^a
Escore total de Sharp (TSS)	1,21	2,32	0,012
Escore de erosão	0,63	1,14	0,029
Escore de estreitamento (JSN)	0,58	1,18	0,009

^a Com base em uma análise não-paramétrica.

Na fase de extensão aberta do Estudo III, 75% (n=324) dos pacientes inicialmente randomizados para ORENCIA/MTX foram avaliados radiograficamente pelo Escore Total de Sharp (TSS). Após 2 anos de tratamento com ORENCIA/MTX, foi observada a inibição da progressão do dano estrutural. Cinquenta porcento (50%) dos pacientes não tiveram progressão do dano estrutural conforme definido por uma alteração no TSS de zero ou menos em 2 anos. Oitenta e seis porcento (86%) dos pacientes com nenhuma progressão radiográfica após 1 ano de tratamento com ORENCIA/MTX, não tiveram progressão em 2 anos. Para os pacientes tratados com ORENCIA/MTX, a alteração no TSS do ano 1 para o ano 2 foi 57% menor que a alteração média no TSS do basal ao ano 1. Com base na avaliação ano a ano, uma redução na progressão radiográfica foi observada para todas as 3 pontuações, sendo que a maior redução foi observada no primeiro ano do tratamento com abatacepte no período de longo prazo (LP), aberto e não

controlado. Após 5 anos de tratamento com ORENCIA/metotrexato, 45% dos pacientes não apresentaram nenhuma progressão radiográfica com base em uma alteração na TSS de zero ou menos em comparação com a linha basal.

No Estudo VI, a alteração media na TSS em 12 meses foi significativamente mais baixa em pacientes tratados com ORENCIA mais MTX em comparação aos pacientes tratados com MTX mais placebo.

Na extensão aberta do Estudo VI, a progressão do dano estrutural em pacientes tratados com ORENCIA/metotrexato foi mais reduzida no segundo ano de tratamento. No primeiro ano de tratamento 61% dos pacientes tratados com ORENCIA/metotrexato apresentaram inibição continuada do dano estrutural, em comparação a 53% dos pacientes tratados com placebo/metotrexato. No segundo ano de tratamento com ORENCIA/metotrexato, 57% dos pacientes tratados com ORENCIA/metotrexato apresentaram inibição continuada do dano estrutural em 24 meses, em comparação a 44% dos pacientes tratados com placebo/metotrexato que trocaram a terapia para ORENCIA/metotrexato no Mês 12.

No estudo SC-II, o dano estrutural articular foi avaliado radiograficamente e expresso como uma mudança da linha basal usando o *van der Heijde* modificado TSS e seus componentes, escore de erosão e de estreitamento do espaço articular (JSN) conforme demonstrado na Tabela 4. A proporção de indivíduos sem progressão radiográfica na pontuação total definida como uma mudança da linha basal \leq menor alteração detectável (SDC) (2,2) nos grupos abatacepte SC e adalimumabe, respectivamente, em 12 meses foi de 87,8% (259/295) [IC 95%: 84,1, 91,5] e 88,6% (263/297) [IC 95%: 84,9, 92,2] e em 24 meses foi de 84,8% (218/257) [IC 95%: 80,4, 89,2] e 83,8% (218/260) [95% IC: 79,4, 88,3]. Uma inibição similar do dano radiográfico foi observada em ambos os grupos de tratamento até 24 meses.

Tabela 4: Alterações Radiográficas Médias desde a Linha Basal (DP)^a Durante 12 e 24 Meses no Estudo SC-II

Parâmetro	ORENCIA n=318	adalimumabe n=328	Diferença (IC) ^b
Escore total de Sharp (TSS)			
12 Meses	0,56 (2,62)	0,74 (6,57)	-0,19 (-0,99, 0,62)
24 Meses	0,89 (4,13)	1,13 (8,66)	-0,24 (-1,41, 0,93)
Escore de erosão			
12 Meses	0,21 (1,81)	0,25 (3,80)	-0,04 (-0,52, 0,44)
24 Meses	0,41 (2,57)	0,41 (5,04)	0,00 (-0,69, 0,69)
Escore de estreitamento (JSN)			
12 Meses	0,35 (1,67)	0,50 (3,03)	-0,14 (-0,54, 0,25)
24 Meses	0,48 (2,18)	0,72 (3,81)	-0,24 (-0,77, 0,30)

a DP = desvio padrão

b Diferença de tratamento estimada e IC 95%

Resposta da função física

A melhora na função física foi medida pelo Índice de Incapacidade do Questionário de Avaliação de Saúde (HAQ-DI) nos Estudos III, IV, V e VI, e por um HAQ-DI213 modificado no Estudo II. Nos

Estudos II - V, ORENCIA demonstrou uma melhora significativamente maior desde a linha basal em comparação ao placebo no HAQ-DI, e uma proporção significativamente maior de pacientes tratados com ORENCIA em comparação ao placebo apresentou melhora clinicamente significativa (redução no HAQ-DI de $\geq 0,3$ unidades desde a linha basal). No Estudo VI, uma melhora significativamente maior desde a linha basal no HAQ-DI foi observada em pacientes tratados com ORENCIA + MTX em comparação aos pacientes tratados com MTX + placebo, e um número significativamente maior de pacientes no grupo de ORENCIA + MTX em comparação do grupo de MTX + placebo alcançou uma melhora clinicamente significativa em 12 meses. No estudo SC-I, uma melhora desde a linha basal no HAQ-DI em 6 meses e ao longo do tempo foram similares entre a administração subcutânea e intravenosa. No Estudo SC-II, a melhora desde a linha basal medida pelo HAQ-DI em 24 meses e ao longo do tempo foi semelhante entre ORENCIA SC e adalimumabe. No Estudo III, entre os respondedores do HAQ no mês 12, 88% conservaram a resposta no mês 18 e 85% conservaram a resposta no mês 24.

Os resultados dos estudos II-IV são mostrados na Tabela 5. Durante o período aberto dos Estudos II, III, IV e VI a melhora na função física foi mantida durante 8 anos, 5 anos, 5 anos e 2 anos, respectivamente.

Tabela 5: Melhora Média desde a Linha Basal no Índice de Incapacidade do Questionário de Avaliação de Saúde (HAQ-DI)

	Resposta Inadequada a Metotrexato (MTX)				Resposta Inadequada a Agente Bloqueador de TNF	
	Estudo II		Estudo III		Estudo IV	
Índice de Incapacidade do HAQ	ORENCIA ^a + MTX	Placebo + MTX	ORENCIA ^b + MTX	Placebo + MTX	ORENCIA ^b + DMARDs ^c	Placebo + DMARDs ^c
Linha Basal (Média)	0,98 ^d (n=115)	0,97 ^d (n=119)	1,69 ^e (n=422)	1,69 ^e (n=212)	1,83 ^e (n=249)	1,82 ^e (n=130)
Média de Melhora desde a Linha Basal						
Mês 6	0,40 ^{d,***} (n=113)	0,19 ^d (n=118)	0,59 ^{e,***} (n=420)	0,40 ^e (n=211)	0,45 ^{e,***} (n=249)	0,11 ^e (n=130)
Mês 12	0,40 ^{d,***} (n=115)	0,15 ^d (n=119)	0,66 ^{e,***} (n=422)	0,37 ^e (n=212)	NA	NA
Proporção de pacientes com uma melhora clinicamente significativa ^f						
Mês 6	47% ^{d,**}	28% ^d	61% ^{e,***}	45% ^e	47% ^{e,***}	23% ^e
Mês 12	38% ^{d,**}	20% ^d	64% ^{e,***}	39% ^e	NA	NA

^{**} p < 0,01, ORENCIA vs. placebo.

^{***} p < 0,001, ORENCIA vs. placebo.

^a 10 mg/kg.

^b Dose fixa de aproximadamente 10 mg/kg

^c DMARDs concomitantes incluíam um ou mais dos seguintes medicamentos: MTX, azatioprina, cloroquina/hidroxicloroquina, ouro, leflunomida, sulfasalazina e anakinra.

^d Questionário de Avaliação da Saúde Modificado; 0 = melhor, 3 = pior; 8 perguntas; 8 categorias: vestir-se e arrumar-se, levantar-se, comer, caminhar, higiene, alcance, pegar e atividades.

^e Questionário de Avaliação da Saúde; 0 = melhor, 3 = pior; 20 perguntas; 8 categorias: vestir-se e arrumar-se, levantar-se, comer, caminhar, higiene, alcance, pegar e atividades.

^f Redução no HAQ-DI de ≥ 0,3 unidades desde a linha basal.

Resultados relacionados à saúde e Qualidade de Vida

A qualidade de vida relacionada à saúde foi avaliada pelo questionário SF-36 aos 6 meses nos Estudos II, III e IV e aos 12 meses nos Estudos II e III. Nestes estudos, foi observada uma melhora clinicamente e estatisticamente significante no grupo com ORENCIA em comparação ao grupo com placebo em todos os 8 domínios do SF-36 (4 domínios físicos: função física, papel físico, dor corpórea, saúde geral e 4 domínios mentais: vitalidade, função social, papel emocional, saúde mental), bem como no Resumo do Componente Físico (PCS) e no Resumo do Componente Mental (MCS). No Estudo VI, uma melhora foi observada em 12 meses no grupo de ORENCIA + MTX em comparação com o grupo de MTX + placebo no PCS e no MCS, que foi mantida durante 24 meses.

Nos estudos III e IV a fadiga foi medida pela Escala Visual Analógica de Fadiga e os problemas de sono foram avaliados pelo Índice de Problemas de Sono (SPI) do *Medical Outcomes Study Sleep Module*. No mês 12 e mês 6, do Estudo III e do Estudo IV respectivamente, foram observadas reduções estatisticamente significantes nos problemas de fadiga e sono nos pacientes tratados com ORENCIA quando comparados com os pacientes tratados com placebo. Na fase aberta da terapia com ORENCIA, melhorias nos resultados relacionados à saúde e qualidade de vida foram mantidas por até 8 anos.

Artrite Idiopática Juvenil / Artrite Reumatoide Juvenil

A segurança e a eficácia de ORENCIA foram determinadas em um estudo de três partes incluindo uma extensão aberta em crianças com artrite idiopática juvenil / artrite reumatoide juvenil poliarticular (AIJ/ARJ). Foram tratados pacientes com 6 a 17 anos de idade (n=190) com AIJ/ARJ poliarticular ativa e de intensidade moderada a grave, apresentando resposta inadequada a um ou mais DMARDs, como o MTX ou antagonistas do TNF. Os pacientes tiveram uma duração de doença de aproximadamente 4 anos com doença ativa moderada a grave na entrada do estudo, conforme determinado por contagens basais de articulações ativas (média, 16) e articulações com perda de movimento (média, 16); os pacientes apresentaram níveis elevados de proteína C reativa (PCR) (média, 3,2 mg/dL) e velocidade de hemossedimentação (VHS) (média, 32 mm/h). Os pacientes admitidos no estudo tinham subtipos de AIJ/ARJ que no início da doença incluíam as formas: Oligoarticular (16%), Poliarticular (64%; 20% eram positivos para fator reumatoide), e Sistêmica (20%). Na inclusão do estudo, 74% dos pacientes estavam recebendo MTX (dose média, 13,2 mg/m² por semana) e permaneciam em dose estável de MTX (os que não estavam recebendo MTX não iniciaram o tratamento com MTX durante o estudo).

No Período A (aberto de 4 meses, introdução), os pacientes receberam 10 mg/kg (máximo de 1000 mg por dose) por via intravenosa nos dias 1, 15, 29, e mensalmente daí por diante. A resposta foi determinada utilizando a definição de ACR 30 Pediátrica de Melhora, definida como melhora ≥30% em pelo menos 3 de 6 variáveis do grupo central de AIJ/ARJ e piora ≥30% em não mais de 1 de 6 variáveis do conjunto central de AIJ/ARJ. Os pacientes demonstrando uma resposta ACR Pedi 30 ao final do Período A foram randomizados na fase duplo-cega (Período B) e receberam ORENCIA ou placebo por 6 meses ou até a recidiva. Definiu-se crise da doença ou recidiva como piora ≥30% em pelo menos 3 de 6 variáveis do conjunto central de AIJ/ARJ com melhora ≥30% em não mais de 1 de 6 variáveis do grupo central de AIJ/ARJ; a piora de ≥2 cm da Avaliação Global realizada pelo Médico ou Paciente foi necessária se utilizada como 1 de 3 variáveis do conjunto central de AIJ/ARJ utilizadas para definir crise, e piora em ≥2 articulações foi necessária se o número de articulações ativas ou articulações com restrição de movimentos foi

utilizado como 1 de 3 variáveis de AIJ/ARJ utilizadas para definir crise.

Na conclusão do Período A, as respostas pediátricas ACR 30/50/70 foram de 65%, 50%, e 28%, respectivamente. As respostas pediátricas ACR 30 foram similares em todos os subtipos de AIJ/ARJ estudados.

Durante a fase duplo-cega randomizada de descontinuação (Período B), os pacientes tratados com OREN CIA apresentaram recidivas significativamente menores em comparação com os pacientes tratados com placebo (20% vs 53%); IC 95% da diferença (15%, 52%). O risco de recidiva entre os pacientes que continuaram com OREN C IA foi um terço menor do que em pacientes que descontinuaram o tratamento com OREN C IA (razão de risco =0,31, IC 95% [0,16, 0,59]). Entre os pacientes que receberam OREN C IA ao longo de todo o estudo (Período A, Período B, e o Período C de extensão aberta), a proporção de pacientes pediátricos com resposta ACR 30/50/70 permaneceu consistente por 31 meses.

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

ORENCIA (abatacepte), um modulador de coestimulação seletivo, é uma proteína de fusão solúvel que consiste do domínio extracelular do antígeno 4 associado ao linfócito T citotóxico humano (CTLA-4) ligado à porção Fc modificada (região da dobradiça, CH2 e CH3) da imunoglobulina humana G1 (IgG1). O abatacepte é produzido por tecnologia recombinante de DNA em um sistema de expressão de célula de mamífero. O peso molecular aparente do abatacepte é de 92 quilodáltons.

Mecanismo de ação

Abatacepte modula de maneira seletiva um sinal coestimulador exigido para a ativação completa de linfócitos T que expressam CD28. Os linfócitos T são encontrados na sinovia de pacientes com AR. Os linfócitos T ativados contribuem para a patogênese da AR e de outras doenças autoimunes. A ativação completa dos linfócitos T exige dois sinais fornecidos por células apresentadoras de抗ígenos: reconhecimento de um抗ígeno específico por um receptor de célula T (sinal 1) e um segundo sinal coestimulador. Uma via principal de coestimulação envolve a ligação das moléculas de CD80 e CD86 sobre a superfície das células apresentadoras de抗ígenos ao receptor CD28 sobre os linfócitos T (sinal 2). Abatacepte liga-se especificamente a CD80 e CD86, inibindo de maneira seletiva esta via de coestimulação. Estudos indicam que respostas do linfócito T virgem são mais afetadas pelo abatacepte do que as respostas do linfócito T de memória.

Estudos in vitro e em modelos de animais demonstram que abatacepte atenua as respostas de anticorpo dependente de linfócito T e a inflamação. In vitro, abatacepte atenua a ativação do linfócito T, conforme medido pela redução da proliferação e produção de citocina em linfócitos humanos. Abatacepte reduz a produção de TNF α , interferon- γ e interleucina-2 antígeno-específico por linfócitos T. Em um modelo de rato com artrite induzida por colágeno, abatacepte suprime a inflamação, reduz a produção de anticorpos anti-colágeno e reduz a produção de interferon- γ antígeno-específico.

Farmacodinâmica

Estudos de faixa de dosagem foram conduzidos com abatacepte em monoterapia (placebo, 0,5 mg/kg, 2 mg/kg e 10 mg/kg) e em combinação com MTX (placebo, 2 mg/kg e 10 mg/kg). Em ambos os estudos, a taxa de resposta ACR 20 do Colégio Americano de Reumatologia (ACR) aumentou com doses elevadas a 2 mg/kg e 10 mg/kg. Em estudos clínicos com OREN C IA que utilizaram doses aproximadas de 10 mg/kg, observou-se inibição da ativação do linfócito T, reduções nos produtos de macrófagos, sinoviócitos semelhantes a fibroblastos e células B, e reagentes de inflamação de fase aguda. Reduções foram observadas em: níveis séricos do receptor solúvel de interleucina-2, um marcador da ativação do linfócito T; interleucina-6 sérica, um produto dos macrófagos ativados e dos sinoviócitos semelhantes a fibroblastos; fator

reumatoide, um autoanticorpo produzido por células plasmáticas; e proteína C reativa, um reagente de inflamação da fase aguda. Além disso, níveis séricos de metaloproteínase-3 de matriz, que causa destruição da cartilagem e remodelagem do tecido, foram reduzidos. Reduções no TNF α sérico também foram observadas. Essas alterações são compatíveis com o mecanismo de ação desse modulador seletivo de coestimulação.

Farmacocinética

- Adultos sadios e Adultos com AR – Administração Intravenosa

A farmacocinética do abatacepte foi estudada em indivíduos adultos sadios após uma única infusão intravenosa de 10 mg/kg e em pacientes com AR após múltiplas infusões intravenosas de 10 mg/kg (vide a Tabela 6).

Tabela 6: Parâmetros Farmacocinéticos (Média, Variação) em Indivíduos Saudáveis e em Pacientes com AR Após Infusão(ões) Intravenosa(s) de 10 mg/kg

Parâmetro farmacocinético	Indivíduos Sadios (Após 10 mg/kg de dose única) n=13	Pacientes com AR (Após doses múltiplas de 10 mg/kg ^a) n=14
Concentração de Pico (C_{max}) [mcg/mL]	292 (175-427)	295 (171-398)
Meia-vida terminal ($t_{1/2}$) [dias]	16,7 (12-23)	13,1 (8-25)
Clearance sistêmico (CL) [mL/h/kg]	0,23 (0,16-0,30)	0,22 (0,13-0,47)
Volume de distribuição (Vss) [L/kg]	0,09 (0,06-0,13)	0,07 (0,02-0,13)

^a Infusões intravenosas múltiplas foram administradas nos dias 1, 15, 30 e em seguida mensalmente.

A farmacocinética do abatacepte em pacientes com AR e em pacientes sadios pareceu ser comparável. Em pacientes com AR, após infusões intravenosas múltiplas, a farmacocinética do abatacepte mostrou aumentos proporcionais de C_{max} e AUC com a variação da dose de 2 mg/kg a 10 mg/kg. A 10 mg/kg, a concentração sérica pareceu atingir um estado de equilíbrio no dia 60 com uma concentração de vale (variação) média de 24 (1-66) mcg/mL. Nenhum acúmulo sistêmico de abatacepte ocorreu por ocasião da continuação do tratamento repetido com 10 mg/kg em intervalos mensais em pacientes com AR.

As análises farmacocinéticas da população em pacientes com AR revelou que havia uma tendência em relação a um clearance mais elevado de abatacepte com o aumento do peso corporal. Idade e sexo (quando corrigidos em relação ao peso corporal) não afetaram o clearance. Metotrexato (MTX) concomitante, antiinflamatórios não-esteroidais (AINEs), corticosteroides e agentes bloqueadores de TNF não influenciaram o clearance do abatacepte.

- Artrite Idiopática Juvenil / Artrite Reumatoide Juvenil – Administração Intravenosa

Uma análise farmacocinética da população dos dados da concentração sérica do abatacepte de pacientes com AIJ/ARJ de 6 a 17 anos de idade após a administração de 10 mg/kg do abatacepte revelou que o clearance estimado do abatacepte, quando normalizado em relação ao peso corporal basal, foi mais elevado em pacientes com AIJ/ARJ (0,44 mL/h/kg) em comparação a pacientes adultos com AR (0,3 mL/h/kg). Após considerar o efeito do peso corporal, o clearance do abatacepte não esteve relacionado à idade ou ao sexo. As estimativas médias para volume de distribuição e meia-vida de eliminação foram 0,12 L/kg e 11,2 dias, respectivamente. Como consequência do clearance mais elevado normalizado pelo peso corporal em pacientes com AIJ/ARJ, a exposição sistêmica estimada do abatacepte foi mais baixa do que a observada em adultos, de tal forma que as concentrações médias (variação) de pico e de vale observadas foram 217 (58 a 700) e 11,9 (0,15 a 44,6) mcg/mL, respectivamente, em pacientes com AIJ/ARJ que receberam 10 mg/kg de abatacepte comparado com 235 (80 a 599) e 12,8 (0,61 - 51,6) mcg / mL, respectivamente, em pacientes adultos com AR que receberam doses de abatacepte diferenciadas pelo peso corporal aproximadamente de 10 mg / kg. A administração de outras

medicações concomitantes, como metotrexato, corticosteroides e NSAIDs não influenciou o clearance do abatacepte em pacientes com AIJ/ARJ.

- AR em Adultos – Administração Subcutânea

O abatacepte apresentou farmacocinética linear após administração subcutânea (SC) em adultos com AR. A média (faixa) da C_{min} e C_{max} no estado de equilíbrio observada após 85 dias de tratamento foi de 32,5 mcg/mL (6,6 a 113,8 mcg/mL) e 48,1 mcg/mL (9,8 a 132,4 mcg/mL), respectivamente. A biodisponibilidade do abatacepte após administração subcutânea comparada com a administração intravenosa é de 78,6%. As estimativas médias para o *clearance* sistêmico (0,28 mL/h/kg), volume de distribuição (0,11 L/kg) e meia-vida terminal (14,3 dias) foram comparáveis entre a administração subcutânea e intravenosa.

Um único estudo foi conduzido para determinar o efeito do uso da monoterapia de ORENCIA na imunogenicidade após a administração subcutânea sem uma dose de ataque IV. Quando a dose de ataque IV não foi administrada, uma concentração de vale média de 12,6 mcg/mL foi atingida após 2 semanas de administração. Neste estudo, a resposta de eficácia ao longo do tempo se mostrou consistente com estudos que incluíram uma dose de ataque IV. No entanto, o efeito da ausência de dose de ataque IV no início de ação não foi formalmente estudado.

As análises farmacocinéticas da população para o abatacepte SC em pacientes adultos com AR revelaram que havia uma tendência em direção ao aumento do *clearance* de abatacepte com o aumento do peso corporal, o que foi consistente com os dados IV. A idade e o sexo (quando corrigidos para o peso corporal) não afetaram o *clearance* aparente. As medicações concomitantes, como o MTX, os corticosteroides e os AINEs, não influenciaram o *clearance* aparente do abatacepte.

Metabolismo e eliminação

Não foram realizados estudos para avaliar o metabolismo ou a eliminação do abatacepte em humanos. Devido a considerações estéricas e hidrofílicas, o abatacepte não seria metabolizado por enzimas hepáticas do citocromo P450. Devido ao seu alto peso molecular, não se espera a eliminação renal de abatacepte.

População especial

Nenhum estudo formal foi conduzido para examinar os efeitos da insuficiência renal ou hepática na farmacocinética do abatacepte.

4. CONTRAINDICAÇÕES

ORENCIA não deve ser administrado em pacientes com hipersensibilidade conhecida ao abatacepte ou a quaisquer de seus componentes.

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

- Combinação com agentes bloqueadores do TNF

Em estudos clínicos intravenosos controlados por placebo, os pacientes que recebem terapia concomitante de ORENCIA e agentes bloqueadores do TNF apresentaram mais infecções (24%) e infecções graves (2,2%) em comparação aos pacientes tratados apenas com agentes bloqueadores do TNF (19% e 0,8%, respectivamente) (vide **9. REAÇÕES ADVERSAS - Infecções**). A terapia concomitante com ORENCIA e um agente bloqueador do TNF não é recomendada. Ao fazer a transição da terapia com agentes bloqueadores do TNF para a terapia

com ORENCIA, os pacientes devem ser monitorados para sinais de infecção.

- Hipersensibilidade

Reações de hipersensibilidade podem ser observadas durante o tratamento com qualquer proteína injetável. Essas reações foram relatadas com a administração de ORENCIA em estudos clínicos, nos quais os pacientes não precisavam receber pré-tratamento para evitar reações de hipersensibilidade. A ocorrência de anafilaxia permaneceu rara entre a experiência aberta de longa duração e duplo-cega. Hipersensibilidade foi incomumente reportada. Outros eventos potencialmente associados com a hipersensibilidade à droga, como hipotensão, urticária e dispneia, que ocorreram dentro de 24 horas da infusão de ORENCIA, foram incomuns. Anafilaxia e reações anafilactoides podem ocorrer após a primeira infusão e pode ser fatal. Na experiência pós-comercialização, um caso de anafilaxia fatal após a primeira infusão de ORENCIA foi relatada. Se ocorrer uma reação anafilática ou outra reação alérgica grave, a administração de ORENCIA IV ou SC deve ser interrompida imediatamente com a utilização de terapia apropriada, e o uso de ORENCIA deve ser permanentemente descontinuado.

- Efeito no sistema imunológico

Existe a possibilidade de que drogas que afetam o sistema imunológico, incluindo ORENCIA, afetem as respostas à vacinação e às defesas do hospedeiro contra infecções e malignidades.

- Infecções

Infecções graves, incluindo sepsis e pneumonia, têm sido reportadas em pacientes recebendo ORENCIA. Algumas infecções foram fatais. Muitas das infecções graves ocorreram com pacientes em tratamento com terapia imunossupressora concomitante que além da doença, pode predispor os a infecções. Os médicos devem tomar cuidado ao considerar o uso de ORENCIA em pacientes com um histórico de infecções recorrentes, condições subjacentes que podem predispor os a infecções ou infecções crônicas, latentes ou localizadas. Pacientes que desenvolveram uma nova infecção durante o tratamento com ORENCIA devem ser cuidadosamente monitorados. A administração de ORENCIA deve ser descontinuada se um paciente desenvolver uma infecção grave (vide **9. REAÇÕES ADVERSAS - Infecções**). Uma taxa mais elevada de infecções graves foi observada em pacientes com AR adulta tratados concomitantemente com agentes bloqueadores do TNF e ORENCIA (vide **5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES - Uso Concomitante com Agentes Bloqueadores do TNF**).

Nos estudos clínicos controlados por placebo, de 1955 pacientes tratados com ORENCIA e 989 que receberam placebo, dois casos de tuberculose foram reportados, um no grupo do ORENCIA e um no grupo do placebo. Ao tratar pacientes com terapias que modulam o sistema imunológico, é adequado realizar a triagem para infecções de tuberculose, como foi o caso dos pacientes nesses estudos clínicos. ORENCIA não foi estudado em pacientes com teste positivo para tuberculose, e a segurança de ORENCIA em indivíduos com tuberculose latente é desconhecida. Pacientes positivos na seleção para tuberculose devem ser tratados com a prática médica padrão antes da terapia com ORENCIA.

Tratamentos anti-reumáticos têm sido associados com reativação da hepatite B. Portanto, avaliação para hepatite viral deve ser realizada de acordo com os guias publicados antes do início do tratamento com ORENCIA. Nos estudos clínicos com ORENCIA, pacientes que tiveram resultado positivo para hepatite B foram excluídos do estudo.

- Malignidades

O papel potencial de ORENCIA no desenvolvimento de malignidades em humanos é desconhecido. As frequências de malignidades nos estudos clínicos intravenosos controlados por placebo foram similares para os pacientes tratados com ORENCIA e os tratados com placebo (vide **9. REAÇÕES ADVERSAS - Malignidades**).

- Teste de glicose sérica

Os sistemas de monitoramento de glicose baseados na glicose desidrogenase pirroloquinolinequinona (GDH-PQQ) podem reagir com a maltose presente em ORENCEIA para administração intravenosa, resultando em leituras falsas de elevação de glicose sanguínea no dia da infusão. Pacientes que necessitam de monitoramento de glicose sanguínea devem ser aconselhados a considerar métodos que não reagem com maltose (vide **6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS - Interação com testes laboratoriais**).

ORENCIA para administração subcutânea não contém maltose

Atenção diabéticos: ORENCEIA para administração intravenosa contém açúcar (maltose) e ORENCEIA para administração subcutânea contém açúcar (sacarose)

- Imunizações

Vacinas vivas não devem ser administradas concomitantemente com ORENCEIA ou dentro de 3 meses após sua descontinuação. Nenhum dado está disponível sobre a transmissão secundária da infecção por pessoas que recebem vacinas vivas a pacientes que recebem ORENCEIA. Drogas que afetam o sistema imunológico, incluindo ORENCEIA, podem distorcer a eficácia de algumas imunizações. Os pacientes tratados com ORENCEIA podem receber concomitantemente vacinas inativas.

As respostas à vacina pneumocócica e à vacina influenza inativada foram estudadas em pacientes que receberam ORENCEIA. A vacinação com a vacina pneumocócica 23-valente padrão foi estudada em voluntários saudáveis para avaliar o efeito de ORENCEIA na resposta imune à vacina pneumocócica. Este estudo sugere que ORENCEIA pode atenuar a eficácia da resposta imune, mas não inibiu de forma significativa a capacidade de indivíduos saudáveis de desenvolver uma resposta imunológica clinicamente significativa ou positiva (um aumento de pelo menos 2 vezes acima da linha de base) para vacinas pneumocócicas 23-valente. ORENCEIA foi avaliado em um estudo aberto em pacientes com AR com administração da vacina pneumocócica 23-valente. Após a vacinação pneumocócica, a maioria dos pacientes tratados com ORENCEIA (62/112) foi capaz de montar uma resposta imunitária adequada de pelo menos um aumento de duas vezes nos níveis de anticorpos à vacina polissacarídica.

ORENCIA também foi avaliado em um estudo aberto em pacientes com artrite reumatoide com a administração da vacina contra o vírus influenza sazonal trivalente. Após a vacinação contra influenza, 73 de 119 pacientes tratados com ORENCEIA sem níveis de anticorpos protetores no início do estudo foram capazes de elevar uma resposta imunitária adequada de pelo menos um aumento de 4 vezes no título de anticorpos para vacina influenza trivalente.

- Gravidez

Não há nenhum estudo em mulheres grávidas. ORENCEIA deve ser usado durante a gravidez somente se claramente necessário.

Categoria de risco na gravidez: C

Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica.

- Lactação

O abatacepte pode atravessar a placenta para o soro de crianças nascidas de mulheres tratadas com abatacepte durante a gravidez. Consequentemente, essas crianças podem estar com maior risco de contrair uma infecção. A segurança da administração de vacinas vivas a crianças expostas ao abatacepte no útero é desconhecida.

A administração de vacinas vivas a crianças expostas ao abatacepte no útero não é recomendada por 10 semanas após a última exposição da mãe ao abatacepte durante a gravidez.

O abatacepte demonstrou estar presente no leite do rato. Não se sabe se o abatacepte é excretado no leite humano. As mães devem ser orientadas a não amamentar caso estejam recebendo ORENCIA.

- Carcinogênese, mutagênese, fertilidade e efeitos teratogênicos

Em um estudo da carcinogênese em camundongos, ocorreram aumentos na incidência de linfomas malignos e tumores de glândula mamária (em fêmeas). A incidência elevada de linfomas e de tumores mamários observada em camundongos tratados com abatacepte pode estar associada à redução do controle do vírus da leucemia murina e do vírus do tumor mamário em camundongos, respectivamente, na presença de imunomodulação a longo prazo. Em um estudo de toxicidade de um ano em macacos cynomolgus, abatacepte não esteve associado a nenhuma toxicidade significativa relacionada ao medicamento. Os efeitos farmacológicos reversíveis consistiram em reduções mínimas transitórias na imunoglobulina G sérica e na depleção linfoide mínima a grave de centros germinais no baço e/ou nos linfonodos. Não foi observada nenhuma evidência de linfomas ou alterações morfológicas pré-neoplásicas, apesar da presença de um vírus (linfocriptovírus) conhecido por causar essas lesões em macacos imunossuprimidos dentro do escopo desse estudo. Não foi observada nenhuma mutagenicidade ou clastogenicidade com abatacepte em uma série de estudos in vitro. Em ratos, abatacepte não exerceu nenhum efeito adverso sobre a fertilidade masculina ou feminina. A relevância desses achados para o uso clínico de ORENCIA é desconhecida.

Constatou-se que abatacepte não é teratogênico em camundongos em doses de até 300 mg/kg e em ratos e coelhos em doses de até 200 mg/kg ao dia (29 vezes uma dose humana de 10 mg/kg, com base na AUC em ratos e coelhos). Ratas tratadas com abatacepte a cada três dias durante o início da gestação e durante o período de lactação não apresentaram nenhum efeito adverso nos filhotes em doses de até 45 mg/kg (3 vezes uma dose humana de 10 mg/kg, com base na AUC). Em uma dose de 200 mg/kg (11 vezes uma dose humana de 10 mg/kg, com base na AUC), alterações da função imunológica foram observadas, e consistiram em um aumento de 9 vezes na resposta de anticorpo dependente da célula T em filhotes fêmeas e inflamação da tireoide em uma filhote fêmea de um total de 10 machos e 10 fêmeas avaliados. Não foi determinado se esses achados indicam um risco de desenvolvimento de doenças autoimunes em humanos com exposição ao abatacepte no útero. Abatacepte demonstrou atravessar a placenta. Como os estudos de reprodução animal nem sempre são indicativos da resposta em humanos, ORENCIA deve ser utilizado durante a gravidez apenas se claramente necessário. Não há nenhum estudo adequado e bem controlado em mulheres grávidas.

Toxicologia e/ou Farmacologia Animal

Estudos em ratos expostos a ORENCIA demonstraram anormalidades do sistema imunológico, incluindo uma baixa incidência de infecções que levaram à morte (ratos jovens), bem como inflamação da tireoide e do pâncreas (ratos jovens e adultos). Estudos em camundongos e macacos adultos não demonstraram achados semelhantes. O aumento da suscetibilidade a infecções oportunistas observado em ratos jovens pode estar associado à exposição ao abatacepte antes do desenvolvimento de respostas de memória. A relevância desses resultados a humanos com mais de 6 anos de idade (nos quais o sistema imunológico está altamente desenvolvido) é desconhecida.

- Uso pediátrico

Administração intravenosa

ORENCIA é indicado para redução dos sinais e sintomas em pacientes pediátricos a partir dos 6 anos de idade com artrite idiopática juvenil poliarticular moderadamente a gravemente ativa. ORENCIA pode ser utilizado em monoterapia ou concomitantemente com o MTX.

A segurança e a eficácia de ORENCIA em pacientes pediátricos com menos de 6 anos de idade não foram estabelecidas. Portanto, ORENCIA não é recomendado para uso em pacientes com menos de 6 anos de idade.

A segurança e a eficácia de ORENCIA em pacientes pediátricos para usos diferentes de artrite idiopática juvenil / artrite reumatoide juvenil não foram estabelecidas.

Administração subcutânea

A segurança e eficácia de ORENCIA para administração subcutânea em pacientes menores de 18 anos não foram estudadas, portanto, seu uso em crianças não é recomendado.

- Uso geriátrico

Um total de 323 pacientes com 65 anos de idade ou mais, incluindo 53 pacientes com 75 anos de idade ou mais, receberam ORENCIA em estudos clínicos. Eficácia semelhante foi observada nesses pacientes e em pacientes mais jovens. A frequência de infecção grave e malignidade entre pacientes tratados com ORENCIA com mais de 65 anos foi maior do que aqueles com menos de 65. Como há uma maior incidência de infecções e malignidades na população idosa em geral, deve-se ter cuidado ao tratar idosos.

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

A administração concomitante de um agente bloqueador do TNF com ORENCIA está associada a um risco elevado de infecções graves. A terapia concomitante de ORENCIA e agentes bloqueadores do TNF não é recomendada (vide **5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES - Uso Concomitante com Antagonistas do TNF**).

Não há experiência suficiente para avaliar a segurança e a eficácia de ORENCIA administrado concomitantemente com outra terapia biológica para artrite reumatoide, como anakinra e, portanto, tal uso não é recomendado.

ORENCIA não foi estudado em combinação com agentes que depletam a contagem de linfócitos. Tal combinação poderia potencializar os efeitos de ORENCIA sobre o sistema imune (vide **5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES - Imunossupressão**).

Análises farmacocinéticas da população revelaram que MTX, NSAIDs, corticosteroides e agentes bloqueadores do TNF não influenciaram o clearance do abatacepte (vide **Farmacocinética**).

Interação com testes laboratoriais

- Teste de glicose sérica

Drogas parenterais contendo maltose podem interferir com a leitura do monitor de glicose sanguínea que utilizam tiras-teste com glicose desidrogenase pirroloquinolinequinona (GDH-PQQ). Os sistemas de monitoração de glicose baseada na GDH-PQQ podem reagir com a maltose presente no ORENCIA para administração IV, resultando em leituras falsas de elevação de glicose sanguínea no dia da infusão. Quando receber ORENCIA para administração IV,

pacientes que necessitam de monitoração de glicose sanguínea devem ser aconselhados a considerar métodos que não reagem com maltose, como aqueles testes baseados em glicose desidrogenase nicotina adenina dinucleotídeo (GDH-NAD), glicose oxidase, glicose hexoquinase.

ORENCIA para administração subcutânea não contém maltose. Sendo assim, pacientes não necessitam alterar seu monitoramento de glicose.

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

Administração Intravenosa:

Proteja os frascos-ampola da luz e armazene na embalagem original até o momento do uso. O pó liofilizado de ORENCIA deve ser refrigerado de 2°C a 8°C.

A solução intravenosa de ORENCIA completamente diluída deve ser armazenada a temperatura ambiente (até 25°C) ou refrigerada de 2°C a 8°C antes do uso. A infusão da solução de ORENCIA completamente diluída deve ser utilizada dentro de 24 horas após a reconstituição dos frascos-ampola de ORENCIA.

Prazo de validade: 36 meses a partir da data de fabricação.

Depois de preparado, ORENCIA IV pode ser utilizado em 24 horas.

Administração subcutânea:

ORENCIA solução injetável para administração subcutânea deve ser armazenada na embalagem original para proteger da luz e refrigerada de 2°C a 8°C. Não congelar.

Prazo de validade: 30 meses a partir da data de fabricação.

Número de lote e datas de fabricação e validade: vide embalagem.

Não use medicamento com o prazo de validade vencido. Guarde-o em sua embalagem original.

Características físicas e organolépticas

ORENCIA para infusão intravenosa é fornecido como um pó liofilizado estéril, branco, sem conservantes para administração parenteral. Após a reconstituição com 10 mL de Água Estéril para Injeção, USP, a solução de ORENCIA deve ser de clara e incolor a amarelo pálido, com uma variação de pH de 7,2 a 7,8.

A solução injetável de ORENCIA para administração subcutânea é fornecida como uma solução estéril, livre de conservantes e pronta para uso como injeção subcutânea. O produto para injeção subcutânea é fornecido em uma seringa de vidro preenchida descartável de dose única com um dispositivo de segurança para guarda da agulha (BD UltraSafe Passive) e extensores de apoio, ou em uma seringa de vidro preenchida descartável de dose única. A seringa de vidro Tipo I possui uma borracha do êmbolo (stopper) revestida e uma agulha de metal inoxidável fixa (parede fina de 29-gauge (29G), e 1,25 cm) coberta por um protetor de agulha rígido. Quando utilizado em um ângulo de 45 graus, os resultados da injeção em uma profundidade nominal é de 9 mm. Um excesso suficiente de abatacepte é acrescentado em cada seringa para compensar as perdas na seringa e agulha, de forma que 1,0 mL de solução contendo 125 mg de abatacepte possa ser dispensado por injeção subcutânea. A solução subcutânea é límpida, incolor a amarelo pálido, com pH de 6,8 a 7,4.

Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.

Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.

8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

Posologia

Para segurança e para eficácia, desta apresentação, ORENCIA não deve ser administrado por vias não recomendadas. A administração deve ser somente pela via intravenosa ou subcutânea (seringa preenchida).

- Artrite Reumatoide Adulta

Para pacientes adultos com AR, ORENCIA deve ser administrado como infusão intravenosa (IV) ou por injeção subcutânea (SC). ORENCIA pode ser utilizado em monoterapia ou concomitantemente com DMARDs que não sejam antagonistas de TNF.

Metotrexato, outras drogas não biológicas DMARDs, corticosteroides, salicilatos, drogas antiinflamatórias não esteroidais (NSAIDs) ou analgésicos podem ser utilizados durante o tratamento com ORENCIA.

Regime de Administração IV:

ORENCIA (IV) deve ser administrado como infusão intravenosa de 30 minutos, utilizando-se a dosagem com base na variação de peso especificada na Tabela 7. Após a administração IV inicial, uma infusão intravenosa deve ser administrada 2 e 4 semanas após a primeira infusão, e depois a cada 4 semanas.

Tabela 7: Doses de ORENCIA para infusão intravenosa em pacientes adultos com AR

Peso Corporal do Paciente	Dose	Número de Frascos-ampola ^a
< 60 kg	500 mg	2
60 a 100 kg	750 mg	3
> 100 kg	1 grama	4

^a Cada frasco-ampola contém 250 mg de abatacepte para administração.

Regime de Administração SC:

O ORENCIA SC deve ser administrado uma vez por semana por injeção subcutânea na dose de 125 mg, independentemente do peso, e pode ser iniciado com ou sem uma dose de ataque IV (vide 3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS - Farmacocinética). Para os pacientes que iniciarem o tratamento com uma dose de ataque IV, o ORENCIA deverá ser iniciado como uma infusão intravenosa única administrada com base na Tabela 7, seguida pela primeira injeção subcutânea de 125 mg.

Os pacientes que tiverem o tratamento com o ORENCIA intravenoso substituído pela administração subcutânea, deverão receber a primeira dose subcutânea em vez da próxima dose intravenosa programada.

- Artrite Idiopática Juvenil / Artrite Reumatoide Juvenil

Regime de Administração IV:

A dose recomendada de ORENCIA para pacientes com 6 a 17 anos de idade com artrite idiopática juvenil / artrite reumatoide juvenil que pesam menos de 75 kg é de 10 mg/kg calculada com base no peso corporal do paciente em cada administração. Os pacientes pediátricos com

peso igual ou superior a 75 kg devem receber ORENCIA seguindo-se o esquema posológico para adultos, não superando uma dose máxima de 1000 mg. ORENCIA deve ser administrado em infusão intravenosa de 30 minutos. Após a administração inicial, ORENCIA deve ser administrado 2 e 4 semanas após a primeira infusão e a cada 4 semanas subsequentemente. Qualquer porção não utilizada nos frascos-ampola deve ser imediatamente descartada.

Insuficiência renal, insuficiência hepática

ORENCIA não foi estudo nessas populações de pacientes. Não é possível fazer nenhuma recomendação de dose (vide **3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS - Farmacocinética**).

Pacientes pediátricos e adolescentes

Regime de Administração IV:

A segurança e a eficácia de ORENCIA para administração intravenosa em pacientes de até 6 anos de idade não foram estudadas.

Regime de Administração SC:

A segurança e a eficácia de ORENCIA para administração subcutânea em pacientes menores de 18 anos de idade não foram estudadas, portanto, seu uso em crianças não pode ser recomendado.

Pacientes geriátricos

Nenhum ajuste de dose é necessário (vide **5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES - Uso geriátrico**).

Instruções de preparo e administração

- Preparação e Administração IV:

Use técnica asséptica

ORENCIA não deve ser utilizado com seringas siliconizadas.

ORENCIA IV é fornecido como um pó liofilizado em frasco-ampola de uso único sem conservantes. Cada frasco-ampola de ORENCIA deve ser reconstituído com 10 mL de Água Estéril para Injeção, Imediatamente após a reconstituição, o produto deve ser novamente diluído em 100 mL de cloreto de sódio para injeção a 0,9%. A infusão da solução totalmente diluída de ORENCIA deve ser concluída em até 24 horas da reconstituição dos frascos de ORENCIA. A solução totalmente diluída de ORENCIA pode ser armazenada em temperatura ambiente (até 25º C) ou refrigerada em 2º C a 8º C antes do uso.

1) Consulte a Tabela 7 para a dose e o número de frascos-ampolas de ORENCIA necessários. Cada frasco de ORENCIA fornece 250 mg do abatacepte para administração.

2) Reconstitua o pó de ORENCIA em cada frasco com 10 mL de água estéril para injeção utilizando a SERINGA DESCARTÁVEL SEM SILICONE FORNECIDA JUNTO COM CADA FRASCO (Evite agitar por muito tempo ou de maneira vigorosa. Qualquer produto não utilizado ou material residual deve ser descartado em conformidade com as exigências locais) e uma agulha de calibre 18 - 21. Remova a tampa do frasco e limpe a borda com um swab de álcool. Insira a agulha da seringa no frasco através do centro da tampa de borracha e direcione o fluxo da água estéril para injeção para a parede de vidro do frasco. Não utilize o frasco caso não haja vácuo.

Para minimizar a formação de espuma em soluções de ORENCIA, o frasco deve ser girado suavemente até que os conteúdos estejam totalmente dissolvidos. Evite a agitação prolongada ou vigorosa. NÃO AGITE. Ao concluir a dissolução do pó liofilizado, o frasco deve ser perfurado com uma agulha para dissipar a espuma que possa estar presente. A solução deve ser clara e incolor a amarelo claro. Não a utilize caso haja presença de partículas, descoloração ou outras partículas estranhas. Após a reconstituição, a concentração do abatacepte no frasco será de 25 mg/mL.

3) A solução reconstituída de ORENCIA deve ser novamente diluída em 100 mL da maneira como segue. De uma bolsa ou um frasco de infusão de 100 mL, retire um volume de cloreto de sódio para injeção a 0,9% correspondente ao volume dos frascos reconstituídos de ORENCIA (para 2 frascos, remova 20 mL, para 3 frascos, remova 30 mL, para 4 frascos, remova 40 mL). Adicione lentamente a solução reconstituída de ORENCIA de cada frasco à bolsa ou ao frasco de infusão, utilizando uma **SERINGA DESCARTÁVEL SEM SILICONE FORNECIDA COM CADA FRASCO**. Misture suavemente. NÃO AGITE A BOLSA OU O FRASCO. A concentração final do abatacepte na bolsa ou no frasco dependerá da quantidade de medicamento adicionada, mas será de no máximo 10 mg/mL. Qualquer porção não utilizada nos frascos deve ser descartada imediatamente.

4) Antes da administração, a solução de ORENCIA deve ser visualmente inspecionada quanto a material particulado e à descoloração. Descarte a solução caso qualquer material particulado ou descoloração seja observado.

5) Toda a solução completamente diluída de ORENCIA deve ser administrada durante um período de 30 minutos e com um conjunto de infusão e um filtro estéril, apirogênico e de baixa ligação proteica (tamanho do filtro de 0,2 a 1,2 µm).

6) A infusão de ORENCIA não deve ser realizada concomitantemente na mesma linha intravenosa com outros agentes. Nenhum estudo de compatibilidade física ou bioquímica foi realizado para avaliar a administração concomitante de ORENCIA com outros agentes.

- Preparação e Administração SC:

A Injeção de ORENCIA 125 mg/seringa não deve ser usada para infusão IV.

A Injeção de ORENCIA deve ser usada sob orientação de um médico ou profissional da área da saúde. Um paciente poderá se autoinjetar com o ORENCIA SC se, após ter sido treinado adequadamente na técnica de injeção subcutânea, um médico/ profissional da área da saúde determinar que isto seja apropriado. Os pacientes deverão ser instruídos a seguir as orientações apresentadas nas Instruções de Uso ao Paciente/Cuidador para obter maiores informações sobre a administração da medicação.

Produtos parenterais devem ser visualmente inspecionados para se detectar matéria particulada ou descoloração antes da administração, sempre que a solução e a embalagem permitirem. Não utilize as seringas preenchidas de ORENCIA que apresentarem matéria particulada ou descoloração. A solução de ORENCIA deve ser límpida e incolor a amarelo pálido. Qualquer resto de produto que ficar na seringa preenchida não deverá ser utilizado.

Os pacientes que estiverem utilizando o ORENCIA para administração subcutânea deverão ser instruídos a injetar todo o conteúdo da seringa (1,0 mL), o que fornece 125 mg de abatacepte, de acordo com as orientações apresentadas na bula para o Paciente e nas Instruções de Uso ao Paciente / Cuidador.

Os locais de injeção deverão ser alternados e as injeções nunca deverão ser administradas em áreas onde a pele esteja flácida, tenha hematomas, esteja vermelha ou rígida.

O medicamento é somente para uso único. Após remover a seringa preenchida do refrigerador, deve-se aguardar que a seringa preenchida atinja a temperatura ambiente esperando por 30

minutos antes de injetar ORENCIA. O processo de aquecimento não deve ser acelerado de nenhuma maneira, por exemplo usando microondas ou colocando a seringa preenchida em água morna. A seringa não deve ser agitada. Qualquer produto inutilizado ou material perdido deve ser dispensado de acordo com os requerimentos locais.

9. REAÇÕES ADVERSAS

Experiência de Estudos Clínicos em AR em Adultos

Geral

ORENCIA foi estudado em pacientes com artrite reumatoide ativa em seis estudos clínicos intravenosos controlados por placebo (com 2111 pacientes com ORENCIA e 1099 pacientes com placebo). Os estudos possuíam um período duplo-cego e controlado por placebo de 6 meses (414 pacientes com ORENCIA, 243 com placebo) ou 1 ano (1697 pacientes com ORENCIA, 856 com placebo).

Em cinco estudos clínicos intravenosos controlados por placebo com 1955 pacientes com ORENCIA e 989 pacientes com placebo (IM101102, IM101100, IM101029, IM101031 e IM101101), a maioria dos pacientes nesses estudos estava tomando MTX (81,9% com ORENCIA, 83,3% com placebo). Outras medicações concomitantes incluíam: NSAIDs (83,9% com ORENCIA, 85,1% com placebo); corticosteroides sistêmicos (74,7% com ORENCIA, 75,8% com placebo); terapia com DMARD não biológico, mais comumente com cloroquina/hidroxicloroquina, leflunomida e/ou sulfasalazina (26,9% com ORENCIA, 32,1% com placebo); agentes bloqueadores do TNF, principalmente etanercepte (9,4% com ORENCIA, 12,3% com placebo) e anakinra (1,1% com ORENCIA, 1,6% com placebo).

Em estudos clínicos intravenosos com ORENCIA controlados por placebo, reações adversas ao medicamento (RAMs) (eventos adversos com no mínimo uma possível relação causal com o tratamento) foram relatados em 51,8% dos pacientes tratados com ORENCIA e 46,4% dos pacientes tratados com placebo. Os RAMs relatados com mais frequência ($\geq 5\%$) entre os pacientes tratados com ORENCIA foram cefaleia e náusea.

A proporção de pacientes que descontinuaram o tratamento em decorrência de RAMs foi de 3,3% para pacientes tratados com ORENCIA e de 2,0% para pacientes tratados com placebo.

A seguir, encontram-se as RAMs que ocorreram com maior frequência (diferença $> 0,2\%$) em pacientes tratados com ORENCIA em comparação a pacientes tratados com placebo em seis estudos clínicos intravenosos controlados por placebo. Também estão relacionadas as RAMs de estudos clínicos com no mínimo uma possível relação causal com ORENCIA, apresentadas por classe de sistema de órgãos e por frequência. A lista é apresentada por classe de sistema de órgãos e por frequência, utilizando-se as seguintes categorias: muito comum ($\geq 10\%$); comum ($\geq 1\% \text{ e } < 10\%$); incomum ($\geq 0,1\% \text{ e } < 1\%$); raro ($\geq 0,01\% \text{ e } < 0,1\%$).

Tabela 8: Efeitos Indesejáveis em Estudos Controlados por Placebo

Infecções e Infestações	Muito Comum	Infecção do trato respiratório superior (incluindo traqueíte e nasofaringite)
	Comum	Infecção do trato respiratório inferior (incluindo bronquite), infecção do trato urinário, infecções por herpes (incluindo herpes simples, herpes oral e herpes zoster), rinite
	Incomum	Infecção dentária, infecção de úlcera cutânea, onicomicose
Neoplasias benignas e malignas (incluindo cistos e pólipos)	Incomum	Carcinoma basocelular
Distúrbios do sangue e do sistema linfático	Comum	Leucopenia
	Incomum	Trombocitopenia

Transtornos psiquiátricos	Incomum	Depressão, ansiedade, distúrbio do sono (incluindo insônia)
Distúrbios do sistema nervoso	Comum	Cefaleia, tontura, parestesia
Distúrbios oculares	Comum	Conjuntivite
	Incomum	Redução da acuidade visual
Distúrbios do ouvido e do labirinto	Incomum	Vertigem
Distúrbios cardíacos	Incomum	Taquicardia, bradicardia, palpitações
Distúrbios vasculares	Comum	Hipertensão, rubor
	Incomum	Hipotensão, fogachos
Distúrbios respiratórios, torácicos e mediastinais	Comum	Tosse
Distúrbios gastrointestinais	Comum	Dor abdominal, diarreia, náusea, dispepsia, úlcera bucal, estomatite aftosa
	Incomum	Gastrite
Distúrbios da pele e do tecido subcutâneo	Comum	Erupção cutânea (incluindo dermatite), alopecia
	Incomum	Aumento da tendência de formação de hematoma, pele seca, hiperidrose, eritema
Distúrbios musculoesqueléticos, do tecido conjuntivo e dos ossos	Comum	Dor nos membros
	Incomum	Artralgia
Distúrbios reprodutivos e da mama	Incomum	Amenorreia, menorragia
Distúrbios gerais e condições no local de administração	Comum	Fadiga, astenia
	Incomum	Doença semelhante à gripe
Investigações	Comum	Aumento da pressão arterial, teste de função hepática anormal (incluindo aumento de transaminases)
	Incomum	Diminuição da pressão arterial, aumento de peso

Infecções

Nos estudos clínicos IV controlados por placebo, infecções no mínimo possivelmente relacionadas ao tratamento foram relatadas em 23,1% dos pacientes tratados com ORENCIA e 20,7% dos pacientes tratados com placebo.

Infecções graves no mínimo possivelmente relacionadas ao tratamento foram relatadas em 1,8% dos pacientes tratados com ORENCIA e em 1,1% dos pacientes tratados com placebo. As infecções graves mais frequentes (0,1 - 0,4%) no mínimo possivelmente relacionadas ao tratamento com ORENCIA foram pneumonia, celulite, infecção localizada, infecção do trato urinário, bronquite, diverticulite e pielonefrite aguda (vide **5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES: Infecções**).

Em estudos clínicos duplo-cego e abertos, em 6028 pacientes tratados com abatacepte durante 16.671 pacientes-ano, a taxa de incidência de infecções graves foi de 2,57 por 100 pacientes-ano, e a taxa de incidência anual permaneceu a mesma ao longo de 7 anos de tratamento.

Malignidades

Nos estudos clínicos intravenosos controlados por placebo (1955 pacientes tratados com ORENCIA na média de 12 meses), as frequências gerais de malignidades foram semelhantes nos pacientes tratados com ORENCIA e com placebo (1,3% e 1,1% respectivamente). No entanto, mais casos de câncer de pulmão foram observados em pacientes tratados com ORENCIA (4, 0,2%) do que em pacientes tratados com placebo (0). Em estudos clínicos duplo-cegos e abertos em 6028 pacientes tratados com ORENCIA durante 16.671 pacientes-anos de exposição, a taxa de incidência de câncer de pulmão foi de 0,14 por 100 pacientes-anos, e a taxa de incidência anual permaneceu inalterada durante 7 anos de tratamento. Durante o mesmo período de tratamento, a taxa de incidência de linfoma foi de 0,06 por 100 pacientes-anos, e a taxa de incidência anual permaneceu inalterada durante 7 anos de tratamento. A taxa observada para

linfoma é aproximadamente 2 vezes maior do que a esperada em uma população de idade e sexo correspondente, com base no Banco de Dados dos Resultados Finais, de Vigilância e Farmacologia. Pacientes com AR, especialmente aqueles com doença altamente ativa, apresentam um maior risco de desenvolver linfoma. Outras malignidades incluíam cânceres de pele, de mama, de bexiga, cervical, cólon, endometrial, gástrico, hematológico, melanoma, síndrome mielodisplásica, ovariano, de próstata, renal, da tireoide e de útero (vide **5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES - Imunossupressão**). A possível função de ORENCIA no desenvolvimento de malignidades em humanos é desconhecida.

Reações Relacionadas à Infusão e Reações de Hipersensibilidade

Eventos agudos relacionados à infusão (reportados dentro de 1 hora do início da infusão) nos Estudos III, IV e V foram mais comuns nos pacientes tratados com ORENCIA do que nos pacientes tratados com placebo (9,8% para ORENCIA, 6,7% para placebo). Os eventos relatados com mais frequência (>1,0%) foram tontura, cefaleia e hipertensão.

Eventos agudos relacionados à infusão que foram relatados em >0,1% e ≤1% dos pacientes tratados com ORENCIA incluíam sintomas cardiopulmonares, como hipotensão, aumento da pressão sanguínea e dispneia; outros sintomas incluíam náusea, rubor, urticária, tosse, hipersensibilidade, prurido, erupção e respiração ruidosa. A maioria dessas reações foi de leve a moderada. Uma pequena proporção de pacientes em ambos os grupos, de ORENCIA e placebo, descontinuou em decorrência de um evento agudo relacionado à infusão (0,3% para ORENCIA, 0,2% para placebo).

A ocorrência de anafilaxia permaneceu rara entre a experiência aberta de longa duração e duplo-cega. Hipersensibilidade foi incomumente reportada. Outros eventos potencialmente associados com a hipersensibilidade à droga, como hipotensão, urticária e dispneia, que geralmente ocorreram em até 24 horas da infusão de ORENCIA, foram incomuns. (vide **5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES - Hipersensibilidade**).

Reações Adversas em Pacientes com DPOC

No Estudo V, houve 37 pacientes com doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC) tratados com ORENCIA e 17 tratados com placebo. Os pacientes com DPOC tratados com ORENCIA desenvolveram reações adversas de forma mais frequente do que aqueles tratados com placebo (51,4% vs 47,1%, respectivamente). Ocorreram distúrbios respiratórios mais frequentemente em pacientes tratados com ORENCIA do que em pacientes tratados com placebo (10,8% vs 5,9%, respectivamente) incluindo exacerbação da DPOC e dispneia. Uma porcentagem maior de pacientes com COPD tratados com ORENCIA em comparação a pacientes tratados com placebo desenvolveu uma reação adversa grave em comparação aos pacientes tratados com placebo (5,4% vs 0%), incluindo exacerbação da DPOC (1 de 37 pacientes [2,7%]) e bronquite (1 de 37 pacientes [2,7%]).

Processos auto-imunes

A terapia com ORENCIA não levou ao aumento da formação de anticorpos antinucleares ou anticorpos anti DNA dupla-hélice em comparação com placebo.

A taxa de incidência de doenças auto-imunes manteve-se estável durante a experiência de estudo aberto (1,83 por 100 pacientes-ano) em comparação com estudo duplo cego (2,07 por 100 pacientes-ano). O relato mais frequente relacionado a uma desordem auto-imune durante o estudo aberto foi psoríase.

Imunogenicidade

Anticorpos direcionados contra a molécula de abatacepte foram avaliados por testes ELISA em pacientes com AR por até 8 anos com ORENCIA. Cento e oitenta e sete dos 3.877 (4,8%) pacientes desenvolveram anticorpos anti-abatacepte durante o tratamento. Em pacientes

avaliados quanto a anticorpos anti-abatacepte após a descontinuação do abatacepte (> 42 dias após a última dose), 103 dos 1.888 (5,5%) foram soropositivos.

As amostras com atividade de ligação confirmada ao CTLA-4 foram avaliadas para a presença de anticorpos neutralizadores. Vinte e dois dos 48 pacientes avaliáveis apresentaram atividade neutralizadora significativa. A possível relevância clínica da formação de anticorpos neutralizadores é desconhecida.

No geral, não houve nenhuma relação evidente do desenvolvimento de anticorpos com a resposta clínica ou reações adversas. No entanto, o número de pacientes que desenvolveram anticorpos era muito limitado para a elaboração de uma avaliação definitiva.

Experiência em Estudos Clínicos em Pacientes sem tratamento prévio com MTX

O Estudo VI foi um estudo clínico controlado por ativo em pacientes sem tratamento prévio com MTX (vide **2. RESULTADOS DE EFICÁCIA - Artrite Reumatoide Adulta**). Os dados do Estudo VI não foram integrados ao conjunto de dados de segurança descrita anteriormente nesta seção; no entanto, a experiência de segurança em pacientes sem tratamento prévio com MTX foi consistente com o descrito acima em pacientes com resposta inadequada ao MTX ou um agente bloqueador do TNF. O perfil de reações adversas observado em pacientes que receberam MTX sozinho no Estudo VI foi como esperado, e o perfil de reações adversas observado em pacientes que receberam ORENCIA mais MTX foi semelhante àquele observado em pacientes que receberam MTX sozinho.

Experiência Clínica em Pacientes Adultos com AR Tratados com ORENCIA Subcutâneo

Em geral, as reações adversas em pacientes adultos com AR tratados com uma injecção subcutânea de abatacepte foram semelhantes aos observados nos pacientes tratados com abatacepte administrado por via intravenosa (ver seções **5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES** e **9. REAÇÕES ADVERSAS**).

O SC-I (IM101174) foi um estudo randomizado, duplo-cego, e em dupla simulação (*double-dummy*), de não-inferioridade, que comparou a eficácia e a segurança do abatacepte administrado por via subcutânea (SC) (com dose de ataque IV) e intravenosa (IV) em pacientes com artrite reumatoide, recebendo metotrexato como tratamento de base e com resposta inadequada ao MTX (MTX-IR) (vide **2. RESULTADOS DE EFICÁCIA – Estudos Clínicos**). A experiência de segurança e a imunogenicidade do ORENCIA administrado por via subcutânea foi consistente com os estudos de via intravenosa (I a VI). Devido à via de administração, as reações no local da injeção e a imunogenicidade foram avaliadas e são discutidas nas seções abaixo.

O SC-II (IM101235) foi um estudo randomizado, investigador-cego, de não-inferioridade que comparou a eficácia e segurança de abatacepte SC (sem dose de ataque IV) e adalimumabe em pacientes com artrite reumatoide moderada a gravemente ativa, recebendo metotrexato como tratamento de base e com resposta inadequada ao MTX (MTX-IR) (vide **2. RESULTADOS DE EFICÁCIA – Estudos Clínicos**). A experiência de segurança para ORENCIA administrado por via subcutânea foi consistente com subcutâneo Estudo SC-I.

Reações no Local da Injeção em Pacientes Adultos com AR Tratados com ORENCIA SC

O estudo SC-I comparou a segurança do abatacepte, incluindo as reações no local da injeção, após a administração subcutânea ou intravenosa. A frequência global de reações no local da injeção foi de 2,6% (19/736) e 2,5% (18/721) para o grupo do abatacepte SC e o grupo do abatacepte IV (placebo SC), respectivamente. Todas as reações no local da injeção foram descritas como tendo sido leves a moderadas (hematoma, prurido ou eritema) e em geral não necessitaram de descontinuação do medicamento.

O Estudo SC-II comparou a segurança de abatacepte SC e adalimumabe incluindo reações no local da injeção após a administração subcutânea. A frequência de reações no local da injeção foi

de 3,8% (12/318) e 9,1% (30/328) em 12 meses ($p = 0,006$) e 4,1% (13/318) e 10,4% (34/328) em 24 meses para abatacepte SC e adalimumabe SC, respectivamente.

Imunogenicidade em Pacientes Adultos com AR Tratados com ORENCIA SC

O estudo SC-I comparou a imunogenicidade do abatacepte após a administração subcutânea ou intravenosa. A frequência global de imunogenicidade ao abatacepte foi de 1,1% (8/725) e 2,3% (16/710) para os grupos de administração por via subcutânea e intravenosa, respectivamente. A taxa está consistente com experiências prévias, e não houve efeito da imunogenicidade na farmacocinética, segurança ou eficácia.

Imunogenicidade e Segurança da Administração do ORENCIA SC como Monoterapia sem uma Dose de Ataque IV (IM101173)

Um estudo do programa de via subcutânea foi conduzido para determinar o efeito do uso da monoterapia com ORENCIA na imunogenicidade após administração subcutânea sem uma dose de ataque IV.

Os resultados indicaram que quando o ORENCIA foi administrado como monoterapia ou em combinação com o metotrexato, não houve diferenças na frequência da imunogenicidade após 4 meses de tratamento (imunogenicidade não foi detectada em nenhum grupo no Mês 4: n=49, ORENCIA; n=51, ORENCIA mais MTX). A segurança observada neste estudo para o ORENCIA administrado por via subcutânea como monoterapia sem uma dose de ataque IV, também foi consistente com a observada nos outros estudos de via subcutânea.

Imunogenicidade e Segurança do ORENCIA SC após Descontinuação (Três Meses) e Reinício do Tratamento (IM101167)

Um estudo do programa de via subcutânea foi conduzido para investigar o efeito da descontinuação (três meses) e reinício do tratamento com ORENCIA subcutâneo na imunogenicidade. Após a descontinuação do tratamento com ORENCIA subcutâneo, o aumento da taxa de imunogenicidade foi consistente com o observado após a descontinuação do ORENCIA administrado por via intravenosa. Após o reinício do tratamento, não houve reações às injeções nem diferenças na resposta ao tratamento nos pacientes que foram descontinuados do tratamento subcutâneo por até 3 meses comparados àqueles que permaneceram no tratamento subcutâneo, independentemente se o tratamento foi reiniciado com ou sem uma dose de ataque intravenosa. A segurança observada neste estudo sem uma dose de ataque IV também foi consistente com a observada nos outros estudos.

Estudo SC- II: Informações adicionais sobre segurança para abatacepte SC versus adalimumabe

As avaliações de segurança e de danos estruturais foram conduzidas em um e dois anos. O perfil de segurança global com relação a eventos adversos foi semelhante entre os dois grupos durante o período de 24 meses. Após 24 meses, as reações adversas foram reportadas em 41,5% (132/318) e 50% (164/328) dos pacientes tratados com abatacepte e adalimumabe. Reações adversas graves foram reportadas em 3,5% (11/318) e 6,1 % (20/328) do respectivo grupo. Aos 24 meses, 20,8% (66/318) no grupo abatacepte SC e 25,3% (83/328) no grupo de adalimumabe haviam descontinuado.

Aos 24 meses, 1,6% (5/318) dos pacientes no grupo abatacepte SC e 4,9% (16/328) dos pacientes no grupo adalimumabe interromperam o tratamento devido a graves eventos adversos. No estudo SC-II, infecções graves foram reportadas em 3,8% (12/318) dos pacientes tratados com abatacepte SC semanalmente, sendo que, nenhuma levou à interrupção do tratamento, e em 5,8% (19/328) dos pacientes tratados com adalimumabe SC a cada duas semanas, que levaram a nove interrupções no período de 24 meses.

Doenças auto-imunes, leve a moderada em termos de gravidade, foram relatados em 3,8% (12/318) dos pacientes no grupo abatacepte SC e em 1,5% (5/328) dos pacientes no grupo

adalimumabe ao longo do período de 24 meses.

Experiência em Estudos Clínicos em Pacientes com Artrite Idiopática Juvenil / Artrite Reumatoide Juvenil

Em geral, os eventos adversos em pacientes pediátricos foram similares em tipo aos observados em pacientes adultos (vide **5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES** e **9. REAÇÕES ADVERSAS**).

ORENCIA foi estudado em 190 pacientes pediátricos, com 6 a 17 anos de idade, com artrite idiopática juvenil / artrite reumatoide juvenil poliarticular. A frequência global de eventos adversos no período de introdução de 4 meses em regime aberto do estudo foi de 70%; as infecções ocorreram em uma frequência de 36%. As infecções mais comuns foram infecção do trato respiratório superior e nasofaringite. As infecções se resolveram sem sequelas, e os tipos de infecções foram consistentes com os tipos comumente observados em populações pediátricas ambulatoriais. Outros eventos que ocorreram em prevalência de pelo menos 5% foram cefaleia, náuseas, diarreia, tosse, pirexia, e dor abdominal.

Um total de 6 eventos adversos sérios (leucemia linfocítica aguda, cisto ovariano, infecção por varicela, remissão da doença, e desgaste articular) foi relatado durante os 4 meses iniciais de tratamento com ORENCIA.

Dos 190 pacientes com artrite idiopática juvenil / artrite reumatoide juvenil tratados com ORENCIA neste estudo, um (0,5%) paciente descontinuou em decorrência de reações não-consecutivas à infusão, que consistiram em broncoespasmo e urticária. Durante os Períodos A, B e C, ocorreram reações relacionadas à infusão aguda em uma frequência de 4%, 2%, e 3%, respectivamente, e foi consistente com os tipos de eventos relatados em adultos.

Na continuidade do tratamento no período de extensão em regime aberto, os tipos de eventos adversos foram similares em frequência e tipo aos observados em pacientes adultos, com exceção de um único paciente diagnosticado com esclerose múltipla durante o tratamento em regime aberto.

Imunogenicidade

Os anticorpos contra a molécula inteira de abatacepte ou contra a porção CTLA-4 de abatacepte foram avaliados por ensaios ELISA em pacientes com artrite poliarticular idiopática juvenil / artrite reumatoide juvenil após tratamento repetido com ORENCIA. A taxa de soropositividade enquanto os pacientes recebiam a terapia com abatacepte foi de 0,5% (1/189) durante o Período A; 13,0% (7/54) durante o Período B; e 11,4% (17/149) durante o Período C. Para pacientes no Período B que foram randomizados para placebo (portanto retirados da terapia por até 6 meses), a taxa de soropositividade foi de 40,7% (22/54). Anticorpos anti-abatacepte foram em geral transitórios e de baixa titulação. A ausência de metotrexato (MTX) concomitante aparentemente não foi associada a uma alta taxa de soropositividade em receptores de placebo no Período B.

A presença de anticorpos não foi associada a eventos adversos, ou a reações à infusão, ou a alterações de eficácia, ou sobre as concentrações séricas de abatacepte. Dos 54 pacientes que foram descontinuados de ORENCIA durante o período duplo-cego por até 6 meses, nenhum apresentou uma reação à infusão após o reinício da terapia com ORENCIA.

Experiência pós-comercialização

Reações adversas têm sido reportadas durante o uso após-aprovação de ORENCIA. Dado que estas reações foram reportadas voluntariamente de uma população de tamanho incerto, não é sempre possível estimar sua frequência ou estabelecer uma relação causal com ORENCIA. Durante a experiência pós-comercialização, as reações sistêmicas à infusão foram semelhantes às observadas nos ensaios clínicos com ORENCIA IV com exceção de um caso fatal de

anafilaxia. Relatórios pós-comercialização de reações sistêmicas à injeção (por exemplo, prurido, sensação de aperto na garganta, dispneia) foram reportadas após o uso de ORENCEA SC.

Atenção: ORENCEA IV é um medicamento que possui nova indicação terapêutica no país e, ORENCEA SC é um medicamento que possui nova via de administração, nova concentração e nova forma farmacêutica terapêutica no país e, embora as pesquisas tenham indicado eficácia e segurança aceitáveis, mesmo que indicado e utilizado corretamente, podem ocorrer eventos adversos imprevisíveis ou desconhecidos. Nesse caso, notifique os eventos adversos pelo Sistema de Notificações em Vigilância Sanitária - NOTIVISA, disponível em www.anvisa.gov.br/hotsite/notivisa/index.htm, ou para a Vigilância Sanitária Estadual ou Municipal.

10. SUPERDOSE

Doses de até 50 mg/kg foram administradas intravenosamente sem efeito tóxico aparente. No caso de superdose, recomenda-se que o paciente seja monitorado em relação a qualquer sinal ou sintoma de reações adversas e o tratamento sintomático apropriado instituído.

Em caso de intoxicação ligue para 0800 722 6001, se você precisar de mais orientações sobre como proceder.

11. REFERÊNCIAS

1. Moreland LW, Alten R, Van den Bosch F, Appelboom T, Leon M, Emery P, Cohen S, Luggen M, Sherry W, Nuamah I, Becker JC. Costimulatory blockade in patients with rheumatoid arthritis: a pilot, dose-finding, double-blind, placebo-controlled clinical trial evaluating CTLA-4Ig and LEA29Y eighty-five days after the first infusion. *Arthritis Rheum.* 2002 Jun;46(6):1470-9.
2. Kremer JM, Dougados M, Emery P, Durez P, Sibilia J, Sherry W, et al. Treatment of rheumatoid arthritis with the selective costimulation modulator abatacept: twelve-month results of a phase IIb, double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *Arthritis Rheum.* 2005; 52(8): 2263–2271
3. Westhovens R, Kremer JM, Moreland LW, Emery P, Russell AS, Li T, Aranda R, Becker JC, Qi K, Dougados M. Safety and efficacy of the selective costimulation modulator abatacept in patients with rheumatoid arthritis receiving background methotrexate: a 5-year extended phase IIB study. *J Rheumatol.* 2009 Apr;36(4):736-42.
4. Kremer JM, Genant HK, Moreland LW, Russell AS, Emery P, Abud-Mendoza C, Szechinski J, Li T, Ge Z, Becker JC, Westhovens R. Effects of abatacept in patients with methotrexate-resistant active rheumatoid arthritis: a randomized trial. *Ann Intern Med.* 2006 Jun 20;144(12):865-76.
5. Kremer JM, Genant HK, Moreland LW et al. Results of a Two-Year Follow-up Study of Patients With Rheumatoid Arthritis Who Received a Combination of Abatacept and Methotrexate. *Arthritis Rheum.* 2008; 58 (4):953–963
6. Genovese MC, Becker JC, Schiff M, Luggen M, Sherrer Y, Kremer J, Birbara C, Box J, Natarajan K, Nuamah I, Li T, Aranda R, Hagerty DT, Dougados M. Abatacept for rheumatoid arthritis refractory to tumor necrosis factor alpha inhibition. *N Engl J Med.* 2005 Sep 15;353(11):1114-23. *Erratum in:* N Engl J Med. 2005 Nov 24;353(21):2311.
7. Genovese MC, Schiff M, Luggen M, Becker JC, Aranda R, Teng J, et al. Efficacy and safety of the selective co-stimulation modulator abatacept following 2 years of treatment in patients with rheumatoid arthritis and an inadequate response to anti-tumor necrosis factor therapy. *Ann Rheum Dis.* 2008 Apr;67(4):547-54.
8. Weinblatt M, Combe B, Covucci A, Aranda R, Becker JC, Keystone E. Safety of the selective costimulation modulator abatacept in rheumatoid arthritis patients receiving background biologic and nonbiologic disease-modifying antirheumatic drugs: A one-year randomized, placebo-

controlled study. *Arthritis Rheum.* 2006 Sep;54(9):2807-16.

9. Genant HK, Peterfy CG, Westhovens R, Becker JC, Aranda R, Vrantsanos G, et al. Abatacept inhibits progression of structural damage in rheumatoid arthritis: results from the long-term extension of the AIM trial. *Ann Rheum Dis.* 2008 Aug;67(8):1084-9.
10. Ruperto N, Lovell DJ, Quartier P, Paz E, Rubio-Pérez N, Silva CA, et al. Abatacept in children with juvenile idiopathic arthritis: a randomized, double-blind, placebo-controlled withdrawal trial. *Lancet.* 2008 Aug 2;372(9636):383-91.
11. Westhovens R, Robles M, Ximenes AC, Nayiager S, Wollenhaupt J, Durez P, et al. Clinical efficacy and safety of abatacept in methotrexate-naïve patients with early rheumatoid arthritis and poor prognostic factors. *Ann Rheum Dis* 2009;68: 1870-1877
12. Weinblatt M, Schiff M, Valente R, et al. Head-to-head comparison of subcutaneous abatacept versus adalimumab for rheumatoid arthritis: findings of a phase IIIb, multinational, prospective, randomized study. *Arthritis Rheum.* 2012;65:28-38.
13. Schiff M, Weinblatt ME, Valente R, et al.. et al. Head-to-head comparison of subcutaneous abatacept versus adalimumab for rheumatoid arthritis: two-year efficacy and safety findings from AMPLE trial. *Ann Rheum Dis.* 2013 Aug 20 doi:10.1136/annrheumdis-2013-203843

Venda sob prescrição médica

ORENCIA para administração intravenosa é de uso restrito a hospitais

Reg. MS – 1.0180.0390

Responsável Técnico: Dra Elizabeth M. Oliveira
CRF-SP nº 12.529

Fabricado por:

Bristol-Myers Squibb Holdings Pharma, Ltd. Liability Company
Bo Tierras Nuevas Rt. 686 Km 2,3 - Manati - Porto Rico - EUA

Importado por:

Bristol-Myers Squibb Farmacêutica S.A.
Rua Verbo Divino, 1711 - Chácara Santo Antônio - São Paulo – SP
CNPJ 56.998.982/0001-07

Esta Bula foi aprovada pela ANVISA em dia/mês/ano.



*BD UltraSafe Passive™ é uma marca da empresa Becton, Dickinson and Company nos EUA.

Rev0115

Histórico de alteração para a bula
ORENCIA

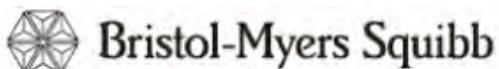
Dados da submissão eletrônica			Dados da petição/notificação que altera bula				Dados das alterações de bulas		
Data do expediente	No. do expediente	Assunto	Data do expediente	No. do expediente	Assunto	Data da aprovação	Itens de bula	Versões (VP/VPS)	Apresentações relacionadas
29/05/2013	0429909134	10463 - PRODUTO BIOLÓGICO - Inclusão Inicial do Texto de Bula - RDC60/12	NA	NA	NA	NA	4. O QUE DEVO SABER ANTES DE USAR ESTE MEDICAMENTO? 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES	VP/VPS	Pó Liofilizado para solução injetável 250 mg Solução injetável 125 mg / ml
10/12/2013	1038484137	10456 - PRODUTO BIOLÓGICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula - RDC 60/12	NA	NA	NA	NA	DIZERES LEGAIS	VP/VPS	Pó Liofilizado para solução injetável 250 mg Solução injetável 125 mg / ml
07/02/2014	0097172143	10456 - PRODUTO BIOLÓGICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula - RDC 60/12	31/10/2013	0921654135	10279 - PRODUTO BIOLÓGICO - Alteração de Texto de Bula	21/01/2014	Paciente subcutâneo: 6. COMO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO? 8. QUAIS OS MALES QUE ESTE MEDICAMENTO PODE ME CAUSAR? Paciente IV: 6. COMO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO? Profissional: 2. RESULTADOS DE EFICÁCIA 8. POSOLOGIA E MODO DE USAR 9. REAÇÕES ADVERSAS	VP/VPS	Pó Liofilizado para solução injetável 250 mg Solução injetável 125 mg / ml
07/08/2014	0642767147	10456 - PRODUTO BIOLÓGICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula - RDC 60/12	NA	NA	NA	NA	8. QUAIS OS MALES QUE ESTE MEDICAMENTO PODE ME CAUSAR? 9. REAÇÕES ADVERSAS	VP/VPS	Pó Liofilizado para solução injetável 250 mg Solução injetável 125 mg / ml
04/02/2015		10456 - PRODUTO BIOLÓGICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula - RDC 60/12	NA	NA	NA	NA	Paciente subcutâneo: 2. COMO ESTE MEDICAMENTO FUNCIONA? 4. O QUE DEVO SABER ANTES DE USAR ESTE MEDICAMENTO? 5. ONDE, COMO E POR QUANTO TEMPO POSSO GUARDAR ESTE MEDICAMENTO? 6. COMO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO? DIZERES LEGAIS Paciente IV: 2. COMO ESTE MEDICAMENTO FUNCIONA? 4. O QUE DEVO SABER ANTES DE USAR ESTE MEDICAMENTO? DIZERES LEGAIS Paciente IV (Institucional): 2. COMO ESTE MEDICAMENTO FUNCIONA? 4. O QUE DEVO SABER ANTES DE USAR ESTE MEDICAMENTO? DIZERES LEGAIS Profissional: 2. RESULTADOS DE EFICÁCIA 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES 7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO 8. POSOLOGIA E MODO DE USAR 9. REAÇÕES ADVERSAS DIZERES LEGAIS Profissional (Institucional): 2. RESULTADOS DE EFICÁCIA 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES 9. REAÇÕES ADVERSAS DIZERES LEGAIS	VP/VPS	Pó Liofilizado para solução injetável 250 mg Solução injetável 125 mg / ml



Orencia

Pó Liofilizado para Solução Injetável 250 mg

INSTITUCIONAL



ORENCIA®

abatacepte

Ministério da Saúde

APRESENTAÇÃO

Administração Intravenosa:

ORENCIA pó liofilizado para infusão IV é apresentado em frasco-ampola de uso único embalado individualmente, com uma seringa descartável sem silicone. O produto está disponível em um frasco-ampola de 15 mL que contém 250 mg de abatacepte.

USO INTRAVENOSO

Administração Intravenosa:

USO ADULTO E PEDIÁTRICO A PARTIR DE 6 ANOS

COMPOSIÇÃO

Cada frasco-ampola de 15 mL contém 250 mg de abatacepte e os seguintes excipientes: 500 mg de maltose, 17,2 mg de fosfato de sódio monobásico monoidratado e 14,6 mg de cloreto de sódio.

INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

1. INDICAÇÕES

Artrite reumatoide Adulta (AR)

ORENCIA para administração intravenosa é indicado para a redução dos sinais e sintomas, indução de resposta clínica principal, inibição da progressão do dano estrutural e melhora da função física em pacientes adultos com artrite reumatoide¹ de atividade moderada a grave. ORENCIA pode ser usado como monoterapia ou em combinação com drogas anti-reumáticas modificadoras de doença (DMARDs), que não sejam antagonistas do fator de necrose tumoral (TNF).

Artrite Idiopática Juvenil / Artrite Reumatoide Juvenil (AIJ/ARJ)

ORENCIA para administração intravenosa é indicado para redução dos sinais e sintomas em pacientes pediátricos a partir de 6 anos de idade com artrite idiopática juvenil / artrite reumatoide juvenil² (AIJ/ARJ) poliarticular de atividade moderada à grave, que tenham tido uma resposta inadequada a uma ou mais drogas anti-reumáticas modificadoras de doença (DMARDs) como metotrexato (MTX) ou antagonistas do fator de necrose tumoral (TNF). ORENCIA pode ser utilizado em monoterapia ou concomitantemente com metotrexato (MTX).

¹ CID M05 – Artrite reumatoide soro-positiva e CID M06 – Outras artrites reumatóides.

² CID M08 – Artrite Juvenil, exceto M08.1 (Espondilite anquilosante juvenil) e M08.2 (Artrite juvenil com início sistêmico)

Importantes limitações de uso

ORENCIA não deve ser administrado concomitantemente com antagonistas de TNF. Não se recomenda a administração de ORENCIA concomitantemente em outros tratamentos biológicos para artrite reumatoide como anakinra.

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

Estudos Clínicos

A eficácia e a segurança de ORENCIA foram avaliadas em seis estudos randomizados, duplo-cegos, controlados (5 controlados por placebo e 1 controlado por ativo) em pacientes com 18 anos ou mais com artrite reumatoide ativa diagnosticada de acordo com os critérios do *American College of Rheumatology* (ACR). Nos estudos I, II, III (AIM - abatacepte em pacientes com resposta inadequada ao metotrexato), IV (ATTAIN – abatacepte em paciente com resposta inadequada de ANTI-TNF) e VI (AGREE – pacientes sem tratamento prévio com MTX) era necessário que os pacientes apresentassem pelo menos 12 articulações dolorosas e 10 articulações edemaciadas no momento da randomização. O Estudo V (ASSURE – estudo da segurança de abatacepte com o uso de outras terapias anti-reumáticas) não necessitou número específico de articulações edemaciadas ou dolorosas. ORENCIA ou placebo foi aplicado em uma infusão intravenosa de 30 minutos nas semanas 0, 2 e 4 e uma vez ao mês a partir de então. O estudo SC-I (IM101174 ACQUIRE – comparação de abatacepte subcutâneo vs. intravenoso em pacientes com resposta inadequada ao MTX) foi um estudo randomizado, duplo-cego, e em dupla simulação (*double dummy*), de não-inferioridade que comparou a eficácia e a segurança do abatacepte administrado por via subcutânea e intravenosa em pacientes com artrite reumatoide (AR), recebendo metotrexato (MTX) como tratamento de base e com resposta inadequada ao MTX (MTX-IR).

O Estudo I avaliou o ORENCIA como monoterapia em 122 pacientes com AR ativa que não tiveram sucesso com pelo menos uma droga anti-reumática modificadora da doença (DMARD) não-biológica ou etanercepte. No Estudo II e no Estudo III, a eficácia e a segurança de ORENCIA foram avaliadas em pacientes com resposta inadequada ao MTX e que continuavam com a dose estável de MTX. No Estudo IV (ATTAIN), a eficácia e segurança de ORENCIA foram avaliadas em pacientes com uma resposta inadequada ao agente bloqueador do TNF, com o agente bloqueador do TNF descontinuado antes da randomização; outras DMARDs foram permitidas. O Estudo V avaliou primariamente a segurança de ORENCIA em pacientes com AR ativa que exigiam intervenção adicional apesar da terapia atual com DMARDs; todas as DMARDs usadas no recrutamento foram mantidas. No Estudo VI, a eficácia e segurança de ORENCIA foram avaliadas em pacientes com AR com menos de 2 anos de duração, sem tratamento prévio com MTX. Neste estudo, pacientes sem tratamento prévio com MTX foram randomizados para receber ORENCIA mais MTX ou MTX mais placebo. No estudo SC-I, o objetivo foi demonstrar a não-inferioridade da eficácia e segurança da administração subcutânea do ORENCIA comparado à administração intravenosa do ORENCIA em pacientes com AR moderada a gravemente ativa e com resposta inadequada ao MTX.

No Estudo VI, a eficácia e a segurança do ORENCIA foram avaliadas em pacientes sem tratamento prévio com metotrexato, Fator Reumatoide (RF) e/ou positivos para anticorpo anti-peptídeo citrulinado cíclico 2 (Anti-CCP2) com artrite reumatoide erosiva inicial (≤ 2 anos de duração da doença) que foram randomizados para receber abatacepte mais metotrexato ou metotrexato mais placebo.

Os pacientes do Estudo I foram randomizados para receber uma das três doses de ORENCIA (0,5; 2 ou 10 mg/kg) ou placebo terminando na semana 8. Os pacientes do Estudo II foram randomizados para receber ORENCIA 2 ou 10 mg/kg ou placebo por 12 meses. Para os Estudos I e II, apenas os resultados do grupo de 10 mg/kg estão discutidos abaixo. Os pacientes do Estudo III, IV, V e VI foram randomizados para receber uma dose fixa de aproximadamente 10 mg/kg de ORENCIA ou placebo por 12 meses (Estudos III, V e VI) ou 6 meses (Estudo IV). A dose de

ORENCIA foi de 500 mg para pacientes com peso inferior a 60 kg, 750 mg para paciente com peso entre 60 a 100 kg e 1 grama para pacientes com peso superior a 100 kg. No estudo SC-I, o ORENCIA foi administrado por via subcutânea em pacientes estratificados pelo peso corporal (< 60 kg, 60 a 100 kg, > 100 kg) após uma dose de ataque única de ORENCIA administrado por via intravenosa e a cada semana a partir de então. Os pacientes continuaram a receber sua dose normal de MTX a partir do dia de randomização.

Resposta clínica

A porcentagem de pacientes tratados com ORENCIA que atingiram respostas ACR 20, 50 e 70 e resposta clínica principal (definida como obtenção de uma resposta ACR 70 por um período contínuo de 6 meses) nos Estudos I, III, IV e VI é mostrada na Tabela 1. As taxas de resposta ACR no mês 6 e no mês 12 no Estudo II para o grupo de 10 mg/kg foram semelhantes ao grupo de ORENCIA no Estudo III.

Nos Estudos III e IV, uma melhora na taxa de resposta ACR 20 versus placebo foi observada após a administração da primeira dose, conforme medida no dia 15, e foi mantida durante todo o período duplo-cego do estudo. No Estudo VI, a melhora na taxa de resposta ACR 20 em pacientes tratados com ORENCIA + MTX em comparação a pacientes tratados com MTX + placebo foi observada em 29 dias, e foi mantida durante todo o período duplo-cego do estudo. A resposta ACR 50 com ORENCIA foi significativamente maior do que com placebo nos meses 2 e 3, respectivamente, para os Estudos III e IV, com contínua melhora na taxa de resposta ACR 50 durante todo o período duplo-cego (mês 12 no Estudo III e mês 6 no Estudo IV). Nos Estudos II, III e VI, as taxas de resposta do ACR foram mantidas por 12 meses em pacientes tratados com ORENCIA. Nas extensões abertas de longo prazo, não controladas dos Estudos II, III, IV e VI, as taxas de resposta ACR 20, 50 e 70 duráveis e sustentáveis foram observadas durante 7 anos, 5 anos, 5 anos e 2 anos, respectivamente, do tratamento com ORENCIA com base em análises conforme a observação.

No Estudo II, respostas do ACR foram avaliadas em 7 anos, com 31/43 (72%) respostas ACR 20, 25/43 (58%) respostas ACR 50 e 19/43 (44%) respostas ACR 70. No Estudo III, respostas do ACR foram avaliadas em 5 anos, com 224/268 (84%) respostas ACR 20, 165/270 (61%) respostas ACR 50 e 107/270 (40%) respostas ACR 70. No Estudo IV, respostas do ACR foram avaliadas em 5 anos, com 66/89 (74%) respostas ACR 20, 45/88 (51%) respostas ACR 50 e 21/91 (23%) respostas ACR 70. No Estudo VI, respostas do ACR foram avaliadas em 2 anos, com 196/219 (90%) respostas ACR 20, 169/217 (78%) respostas ACR 50 e 124/216 (57%) respostas ACR 70.

Um índice de melhora maior foi observado em todos os componentes dos critérios de resposta do ACR em pacientes tratados com ORENCIA em comparação aos pacientes tratados com placebo durante 6 (Estudo IV) e 12 (Estudos II e III) meses. No Estudo VI, um índice de melhora maior foi observado em todos os componentes do ACR em 12 meses nos pacientes tratados com ORENCIA + MTX em comparação aos pacientes tratados com MTX + placebo.

Tabela 1: Respostas Clínicas em Estudos Controlados

	Porcentagem de Pacientes				
	Administração Intravenosa				Administração Subcutânea
	Resposta Inadequada a DMARDs	Resposta Inadequada ao MTX	Resposta Inadequada ao Agente Bloqueador do TNF	Sem tratamento prévio com MTX	Resposta Inadequada ao MTX
	Estudo I	Estudo III	Estudo IV	Estudo VI	Estudo SC-I
Taxa de	ORN ^a	PBO	ORN ^b	PBO+	ORN ^b + PBO +

Bristol-Myers Squibb Farmacêutica S.A.

resposta	n=32	n=32	+ MTX n=42 4	MTX n=214	DMARDs ^c n=256	DMARDs ^c n=133	+MTX n=256	+ MTX n=25 3	SC +MT X n=69 6	IV +MTX n=683
ACR 20										
Mês 3	53%	31%	62%* **	37%	46%***	18%	64%*	53%	68%	69%
Mês 6	NA	NA	68%* **	40%	50%***	20%	75%**	62%	76%* ***	76%
Mês 12	NA	NA	73%* **	40%	NA	NA	76%** *	62%	NA	NA
ACR 50										
Mês 3	16%	6%	32%* **	8%	18%**	6%	40%** *	23%	33%	37%
Mês 6	NA	NA	40%* **	17%	20%***	4%	53%** *	38%	51%	50%
Mês 12	NA	NA	48%* **	18%	NA	NA	57%** *	42%	NA	NA
ACR 70										
Mês 3	6%	0	13%* **	3%	6%*	1%	19%**	10%	13%	15%
Mês 6	NA	NA	20%* **	7%	10%**	2%	32%**	20%	26%	25%
Mês 12	NA	NA	29%* **	6%	NA	NA	43%** *	27%	NA	NA
Resposta Clínica Principal^d	NA	NA	14%* **	2%	NA	NA	27%** *	12%	NA	NA
DAS28-PCR < 2,6^e Mês 12	NA	NA	NA	NA	NA	NA	41%** *	23%	NA	NA

* p<0,05, ORENCIA (ORN) vs placebo (PBO) ou ORENCIA+MTX vs MTX+placebo (Estudo VI)

** p<0,01, ORENCIA vs placebo ou ORENCIA+MTX vs MTX+placebo (Estudo VI).

*** p<0,001, ORENCIA vs placebo ou ORENCIA+MTX vs MTX+placebo (Estudo VI).

**** IC 95%: -4, 2; 4,8 (baseado numa margem de não-inferioridade pré-especificada de -7,5%).

^a 10 mg/kg.

^b Dose fixa de aproximadamente 10 mg/kg (vide 8. POSOLOGIA E MODO DE USAR).

^c DMARDs concomitantes incluíam um ou mais dos seguintes medicamentos: MTX, azatioprina, cloroquina/hidroxicloroquina, ouro, leflunomida, sulfasalazina e anakinra.

^d A resposta clínica principal é definida como atingindo uma resposta ACR 70 por um período contínuo de 6 meses.

^e A remissão de DAS28-PCR é definida como uma pontuação em DAS28-PCR < 2,6

^f Dados por protocolo são apresentados na tabela. Avaliação ITT (*Intention to treat*); n=736, 721 para ORENCIA SC e IV, respectivamente.

Nas extensões de longo prazo dos Estudos I, III, IV e VI, respostas ACR 20, 50 e 70 observadas no período duplo-cego foram mantidas por 8 anos, 5 anos, 5 anos e 2 anos, respectivamente, com o tratamento a longo prazo com ORENCIA com base em análises conforme observação, como mostra a Tabela 2.

Tabela 2: Respostas Clínicas Observadas Durante Estudos de Extensão Abertos de Longo Prazo

	Porcentagem de Pacientes							
	Estudo I		Estudo III		Estudo IV		Estudo VI	
	Resposta Inadequada DMARDs		Resposta Inadequada a Metotrexato (MTX)		Resposta Inadequada Agente Bloqueador TNF		Sem tratamento prévio com MTX	
	8 Anos ¹		5 Anos ²		5 Anos ³		2 Anos ⁴	
Taxa de Resposta	n/N	(%)	n/N	(%)	n/N	(%)	n/N	(%)
ACR 20	28/36	78%	224/271	83%	81/106	76%	196/219	90%
ACR 50	23/36	64%	166/272	61%	55/106	52%	169/217	78%
ACR 70	17/36	47%	107/272	39%	24/109	22%	124/216	57%
DAS28-PCR < 2,6	NA	NA	NA	NA	NA	NA	120/206	58%

¹ Estudo 100 (Estudo I): Dados coletados em 8 anos (12 meses CP [curto prazo] + 7 anos LP [longo prazo]).

² Estudo 102 (Estudo III): Dados coletados em 5 anos (12 meses CP + 4 anos LP).

³ Estudo 029 (Estudo IV): Dados coletados em 5 anos (6 meses CP + 4.5 anos LP).

⁴ Estudo 023 (Estudo VI): Dados coletados em 2 anos (12 meses CP + 12 meses LP)

Entre os pacientes tratados com ORENCIA no Estudo III, 14% atingiram resposta clínica principal, quando comparados com 2% dos pacientes com placebo. Além disso, 6% dos pacientes tratados com ORENCIA nos 12 meses do estudo atingiram a resposta clínica principal estendida (resposta ACR 70 contínua durante 9 meses), quando comparados com 0,5% nos pacientes com placebo. No Estudo III, para os pacientes tratados com ORENCIA durante 2 anos incluindo períodos duplo-cego e aberto, a porcentagem dos pacientes que atingiram resposta clínica principal e resposta clínica principal estendida aumentou para 34,3% e 24,5%, respectivamente.

Pacientes tratados com ORENCIA apresentaram maior melhora do que pacientes tratados com placebo com relação à rigidez matinal.

Resposta DAS28

A atividade da doença foi também avaliada utilizando a *Disease Activity Score 28* (DAS28). Nos Estudos III e IV, a média basal de DAS28 foi 6,8 e 6,9 unidades, respectivamente, representando um alto grau de atividade da doença. No Estudo III, a melhora média na DAS28 em 12 meses nos pacientes tratados com ORENCIA de 2,9 foi显著mente maior do que melhora média de 1,5 observada em pacientes tratados com placebo. A remissão na DAS28 foi atingida em 17% dos pacientes tratados com ORENCIA comparados a 2% dos pacientes tratados com placebo em 12 meses.

No Estudo IV, no mês 6, foi observada uma maior melhora no escore DAS28 nos pacientes tratados com ORENCIA do que nos pacientes tratados com placebo (redução de 2,0 vs 0,7 unidades, respectivamente). A remissão, usando o escore DAS28, foi atingida em 10% dos

pacientes tratados com ORENCIA comparados a 1% dos pacientes tratados com placebo em 6 meses de estudo.

No Estudo VI, os pacientes tratados com ORENCIA mais MTX apresentaram uma taxa de remissão por DAS28-PCR em 12 meses mais alta do que os pacientes tratados com MTX mais placebo (Tabela 1). Dos pacientes tratados com ORENCIA mais MTX que alcançaram remissão por DAS28-PCR, 54% não apresentaram nenhuma articulação ativa, 17% apresentaram uma articulação ativa, 7% apresentaram duas articulações ativas, e 22% apresentaram três ou mais articulações ativas, em que uma articulação ativa era uma articulação classificada como sensível ou inchada, ou ambas. Na extensão aberta do Estudo VI, 58% dos pacientes apresentaram um baixo nível de atividade da doença, conforme medido por uma DAS28-PCR menor que 2,6 em dois anos (vide Tabela 2).

Resposta radiográfica

O dano estrutural articular foi avaliado radiograficamente durante um período de 2 anos no Estudo III. Os resultados foram medidos utilizando o escore total de Sharp modificado por Genant (TSS) e seus componentes, escore de erosão e de estreitamento do espaço articular (JSN). O TSS mediano na linha basal foi 31,7 nos pacientes tratados com ORENCIA e 33,4 nos pacientes tratados com placebo. No primeiro ano, os pacientes receberam ORENCIA ou placebo em modelo duplo-cego. ORENCIA /MTX inibiu a progressão do dano estrutural em comparação com o placebo/MTX após 12 meses de tratamento, como mostrado na tabela 3.

A inibição da progressão do dano estrutural articular com ORENCIA foi observada apesar da duração da doença (menor que 2 anos, 2 a 5 anos, 5 a 10 anos e maior que 10 anos).

Tabela 3: Alterações Radiográficas Médias Durante 12 Meses no Estudo III

Parâmetro	ORENCIA/MTX n=391	Placebo/MTX n=195	Valor p ^a
Escore total de Sharp (TSS)	1,21	2,32	0,012
Escore de erosão	0,63	1,14	0,029
Escore de estreitamento (JSN)	0,58	1,18	0,009

^a Com base em uma análise não-paramétrica.

Na fase de extensão aberta do Estudo III, 75% (n=324) dos pacientes inicialmente randomizados para ORENCIA/MTX foram avaliados radiograficamente pelo Escore Total de Sharp (TSS). Após 2 anos de tratamento com ORENCIA/MTX, foi observada a inibição da progressão do dano estrutural. Cinquenta porcento (50%) dos pacientes não tiveram progressão do dano estrutural conforme definido por uma alteração no TSS de zero ou menos em 2 anos. Oitenta e seis porcento (86%) dos pacientes com nenhuma progressão radiográfica após 1 ano de tratamento com ORENCIA/MTX, não tiveram progressão em 2 anos. Para os pacientes tratados com ORENCIA/MTX, a alteração no TSS do ano 1 para o ano 2 foi 57% menor que a alteração média no TSS do basal ao ano 1. Com base na avaliação ano a ano, uma redução na progressão radiográfica foi observada para todas as 3 pontuações, sendo que a maior redução foi observada no primeiro ano do tratamento com abatacepte no período de longo prazo (LP), aberto e não controlado. Após 5 anos de tratamento com ORENCIA/metotrexato, 45% dos pacientes não apresentaram nenhuma progressão radiográfica com base em uma alteração na TSS de zero ou menos em comparação com a linha basal.

No Estudo VI, a alteração media na TSS em 12 meses foi significativamente mais baixa em pacientes tratados com ORENCIA mais MTX em comparação aos pacientes tratados com MTX mais placebo.

Na extensão aberta do Estudo VI, a progressão do dano estrutural em pacientes tratados com ORENCIA/metotrexato foi mais reduzida no segundo ano de tratamento. No primeiro ano de tratamento 61% dos pacientes tratados com ORENCIA/metotrexato apresentaram inibição continuada do dano estrutural, em comparação a 53% dos pacientes tratados com placebo/metotrexato. No segundo ano de tratamento com ORENCIA/metotrexato, 57% dos pacientes tratados com ORENCIA/metotrexato apresentaram inibição continuada do dano estrutural em 24 meses, em comparação a 44% dos pacientes tratados com placebo/metotrexato que trocaram a terapia para ORENCIA/metotrexato no Mês 12.

Resposta da função física

A melhora na função física foi medida pelo Índice de Incapacidade do Questionário de Avaliação de Saúde (HAQ-DI) nos Estudos III, IV, V e VI, e por um HAQ-DI13 modificado no Estudo II. Nos Estudos II - V, ORENCIA demonstrou uma melhora significativamente maior desde a linha basal em comparação ao placebo no HAQ-DI, e uma proporção significativamente maior de pacientes tratados com ORENCIA em comparação ao placebo apresentou melhora clinicamente significativa (redução no HAQ-DI de $\geq 0,3$ unidades desde a linha basal). No Estudo VI, uma melhora significativamente maior desde a linha basal no HAQ-DI foi observada em pacientes tratados com ORENCIA + MTX em comparação aos pacientes tratados com MTX + placebo, e um número significativamente maior de pacientes no grupo de ORENCIA + MTX em comparação do grupo de MTX + placebo alcançou uma melhora clinicamente significativa em 12 meses. No estudo SC-I, uma melhora desde a linha basal no HAQ-DI em 6 meses e ao longo do tempo foram similares entre a administração subcutânea e intravenosa. No Estudo III, entre os respondedores do HAQ no mês 12, 88% conservaram a resposta no mês 18 e 85% conservaram a resposta no mês 24.

Os resultados dos estudos II-IV são mostrados na Tabela 4. Durante o período aberto dos Estudos II, III, IV e VI a melhora na função física foi mantida durante 8 anos, 5 anos, 5 anos e 2 anos, respectivamente.

Tabela 4: Melhora Média a partir da Linha Basal no Índice de Incapacidade do Questionário de Avaliação de Saúde (HAQ-DI)

	Resposta Inadequada a Metotrexato (MTX)				Resposta Inadequada a Agente Bloqueador de TNF	
	Estudo II		Estudo III		Estudo IV	
Índice de Incapacidade do HAQ	ORENCIA ^a + MTX	Placebo + MTX	ORENCIA ^b + MTX	Placebo + MTX	ORENCIA ^b + DMARDs ^c	Placebo + DMARDs ^c
Linha Basal (Média)	0,98 ^d (n=115)	0,97 ^d (n=119)	1,69 ^e (n=422)	1,69 ^e (n=212)	1,83 ^e (n=249)	1,82 ^e (n=130)
Média de Melhora desde a Linha Basal						
Mês 6	0,40 ^{d,***} (n=113)	0,19 ^d (n=118)	0,59 ^{e, ***} (n=420)	0,40 ^e (n=211)	0,45 ^{e, ***} (n=249)	0,11 ^e (n=130)
Mês 12	0,40 ^{d,***} (n=115)	0,15 ^d (n=119)	0,66 ^{e, ***} (n=422)	0,37 ^e (n=212)	NA	NA

Proporção de pacientes com uma melhora clinicamente significativa ^f							
Mês 6	47% ^{d,**}	28% ^d	61% ^{e,***}	45% ^e	47% ^{e,***}	NA	23% ^e
Mês 12	38% ^{d,**}	20% ^d	64% ^{e,***}	39% ^e	NA	NA	

^{**}p < 0,01, ORENCIA vs. placebo.

^{***}p < 0,001, ORENCIA vs. placebo.

^a 10 mg/kg.

^b Dose fixa de aproximadamente 10 mg/kg

^c DMARDs concomitantes incluíam um ou mais dos seguintes medicamentos: MTX, azatioprina, cloroquina/hidroxicloroquina, ouro, leflunomida, sulfasalazina e anakinra.

^d Questionário de Avaliação da Saúde Modificado; 0 = melhor, 3 = pior; 8 perguntas; 8 categorias: vestir-se e arrumar-se, levantar-se, comer, caminhar, higiene, alcance, pegar e atividades.

^e Questionário de Avaliação da Saúde; 0 = melhor, 3 = pior; 20 perguntas; 8 categorias: vestir-se e arrumar-se, levantar-se, comer, caminhar, higiene, alcance, pegar e atividades.

^f Redução no HAQ-DI de ≥ 0,3 unidades desde a linha basal.

Resultados relacionados à saúde e Qualidade de Vida

A qualidade de vida relacionada à saúde foi avaliada pelo questionário SF-36 aos 6 meses nos Estudos II, III e IV e aos 12 meses nos Estudos II e III. Nestes estudos, foi observada uma melhora clinicamente e estatisticamente significante no grupo com ORENCIA em comparação ao grupo com placebo em todos os 8 domínios do SF-36 (4 domínios físicos: função física, papel físico, dor corpórea, saúde geral e 4 domínios mentais: vitalidade, função social, papel emocional, saúde mental), bem como no Resumo do Componente Físico (PCS) e no Resumo do Componente Mental (MCS). No Estudo VI, uma melhora foi observada em 12 meses no grupo de ORENCIA + MTX em comparação com o grupo de MTX + placebo no PCS e no MCS, que foi mantida durante 24 meses.

Nos estudos III e IV a fadiga foi medida pela Escala Visual Analógica de Fadiga e os problemas de sono foram avaliados pelo Índice de Problemas de Sono (SPI) do *Medical Outcomes Study Sleep Module*. No mês 12 e mês 6, do Estudo III e do Estudo IV respectivamente, foram observadas reduções estatisticamente significantes nos problemas de fadiga e sono nos pacientes tratados com ORENCIA quando comparados com os pacientes tratados com placebo. Na fase aberta da terapia com ORENCIA, melhorias nos resultados relacionados à saúde e qualidade de vida foram mantidas por até 8 anos.

Artrite Idiopática Juvenil / Artrite Reumatoide Juvenil

A segurança e a eficácia de ORENCIA foram determinadas em um estudo de três partes incluindo uma extensão aberta em crianças com artrite idiopática juvenil / artrite reumatoide juvenil poliarticular (AIJ/ARJ). Foram tratados pacientes com 6 a 17 anos de idade (n=190) com AIJ/ARJ poliarticular ativa e de intensidade moderada a grave, apresentando resposta inadequada a um ou mais DMARDs, como o MTX ou antagonistas do TNF. Os pacientes tiveram uma duração de doença de aproximadamente 4 anos com doença ativa moderada a grave na entrada do estudo, conforme determinado por contagens basais de articulações ativas (média, 16) e articulações com perda de movimento (média, 16); os pacientes apresentaram níveis elevados de proteína C reativa (PCR) (média, 3,2 mg/dL) e velocidade de hemossedimentação (VHS) (média, 32 mm/h). Os pacientes admitidos no estudo tinham subtipos de AIJ/ARJ que no início da doença incluíam as formas: Oligoarticular (16%), Poliarticular (64%; 20% eram positivos para fator reumatoide), e Sistêmica (20%). Na inclusão do estudo, 74% dos pacientes estavam recebendo MTX (dose

média, 13,2 mg/m² por semana) e permaneciam em dose estável de MTX (os que não estavam recebendo MTX não iniciaram o tratamento com MTX durante o estudo).

No Período A (aberto de 4 meses, introdução), os pacientes receberam 10 mg/kg (máximo de 1000 mg por dose) por via intravenosa nos dias 1, 15, 29, e mensalmente daí por diante. A resposta foi determinada utilizando a definição de ACR 30 Pediátrica de Melhora, definida como melhora ≥30% em pelo menos 3 de 6 variáveis do grupo central de AIJ/ARJ e piora ≥30% em não mais de 1 de 6 variáveis do conjunto central de AIJ/ARJ. Os pacientes demonstrando uma resposta ACR Pedi 30 ao final do Período A foram randomizados na fase duplo-cega (Período B) e receberam ORENCIA ou placebo por 6 meses ou até a recidiva. Definiu-se crise da doença ou recidiva como piora ≥30% em pelo menos 3 de 6 variáveis do conjunto central de AIJ/ARJ com melhora ≥30% em não mais de 1 de 6 variáveis do grupo central de AIJ/ARJ; a piora de ≥2 cm da Avaliação Global realizada pelo Médico ou Paciente foi necessária se utilizada como 1 de 3 variáveis do conjunto central de AIJ/ARJ utilizadas para definir crise, e piora em ≥2 articulações foi necessária se o número de articulações ativas ou articulações com restrição de movimentos foi utilizado como 1 de 3 variáveis de AIJ/ARJ utilizadas para definir crise.

Na conclusão do Período A, as respostas pediátricas ACR 30/50/70 foram de 65%, 50%, e 28%, respectivamente. As respostas pediátricas ACR 30 foram similares em todos os subtipos de AIJ/ARJ estudados.

Durante a fase duplo-cega randomizada de descontinuação (Período B), os pacientes tratados com ORENCIA apresentaram recidivas significativamente menores em comparação com os pacientes tratados com placebo (20% vs 53%; IC 95% da diferença (15%, 52%). O risco de recidiva entre os pacientes que continuaram com ORENCIA foi um terço menor do que em pacientes que descontinuaram o tratamento com ORENCIA (razão de risco =0,31, IC 95% [0,16, 0,59]). Entre os pacientes que receberam ORENCIA ao longo de todo o estudo (Período A, Período B, e o Período C de extensão aberta), a proporção de pacientes pediátricos com resposta ACR 30/50/70 permaneceu consistente por 31 meses.

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

ORENCIA (abatacepte), um modulador de coestimulação seletivo, é uma proteína de fusão solúvel que consiste do domínio extracelular do antígeno 4 associado ao linfócito T citotóxico humano (CTLA-4) ligado à porção Fc modificada (região da dobradiça, CH2 e CH3) da imunoglobulina humana G1 (IgG1). O abatacepte é produzido por tecnologia recombinante de DNA em um sistema de expressão de célula de mamífero. O peso molecular aparente do abatacepte é de 92 quilotáltons.

Mecanismo de ação

Abatacepte modula de maneira seletiva um sinal coestimulador exigido para a ativação completa de linfócitos T que expressam CD28. Os linfócitos T são encontrados na sinovia de pacientes com AR. Os linfócitos T ativados contribuem para a patogênese da AR e de outras doenças autoimunes. A ativação completa dos linfócitos T exige dois sinais fornecidos por células apresentadoras de抗ígenos: reconhecimento de um抗ígeno específico por um receptor de célula T (sinal 1) e um segundo sinal coestimulador. Uma via principal de coestimulação envolve a ligação das moléculas de CD80 e CD86 sobre a superfície das células apresentadoras de抗ígenos ao receptor CD28 sobre os linfócitos T (sinal 2). Abatacepte liga-se especificamente a CD80 e CD86, inibindo de maneira seletiva esta via de coestimulação. Estudos indicam que respostas do linfócito T virgem são mais afetadas pelo abatacepte do que as respostas do linfócito T de memória.

Estudos in vitro e em modelos de animais demonstram que abatacepte atenua as respostas de anticorpo dependente de linfócito T e a inflamação. In vitro, abatacepte atenua a ativação do

linfócito T, conforme medido pela redução da proliferação e produção de citocina em linfócitos humanos. Abatacepte reduz a produção de TNF α , interferon- γ e interleucina-2 antígeno-específico por linfócitos T. Em um modelo de rato com artrite induzida por colágeno, abatacepte suprime a inflamação, reduz a produção de anticorpos anti-colágeno e reduz a produção de interferon- γ antígeno-específico.

Farmacodinâmica

Estudos de faixa de dosagem foram conduzidos com abatacepte em monoterapia (placebo, 0,5 mg/kg, 2 mg/kg e 10 mg/kg) e em combinação com MTX (placebo, 2 mg/kg e 10 mg/kg). Em ambos os estudos, a taxa de resposta ACR 20 do Colégio Americano de Reumatologia (ACR) aumentou com doses elevadas a 2 mg/kg e 10 mg/kg. Em estudos clínicos com ORENCIA que utilizaram doses aproximadas de 10 mg/kg, observou-se inibição da ativação do linfócito T, reduções nos produtos de macrófagos, sinoviócitos semelhantes a fibroblastos e células B, e reagentes de inflamação de fase aguda. Reduções foram observadas em: níveis séricos do receptor solúvel de interleucina-2, um marcador da ativação do linfócito T; interleucina-6 sérica, um produto dos macrófagos ativados e dos sinoviócitos semelhantes a fibroblastos; fator reumatoide, um autoanticorpo produzido por células plasmáticas; e proteína C reativa, um reagente de inflamação da fase aguda. Além disso, níveis séricos de metaloproteínase-3 de matriz, que causa destruição da cartilagem e remodelagem do tecido, foram reduzidos. Reduções no TNF α sérico também foram observadas. Essas alterações são compatíveis com o mecanismo de ação desse modulador seletivo de coestimulação.

Farmacocinética

- Adultos sadios e Adultos com AR – Administração Intravenosa

A farmacocinética do abatacepte foi estudada em indivíduos adultos sadios após uma única infusão intravenosa de 10 mg/kg e em pacientes com AR após múltiplas infusões intravenosas de 10 mg/kg (vide a Tabela 5).

Tabela 5: Parâmetros Farmacocinéticos (Média, Variação) em Indivíduos Saudáveis e em Pacientes com AR Após Infusão(ões) Intravenosa(s) de 10 mg/kg

Parâmetro farmacocinético	Indivíduos Sadios (Após 10 mg/kg de dose única) n=13	Pacientes com AR (Após doses múltiplas de 10 mg/kg ^a) n=14
Concentração de Pico (C _{max}) [mcg/mL]	292 (175-427)	295 (171-398)
Meia-vida terminal (t _{1/2}) [dias]	16,7 (12-23)	13,1 (8-25)
Clearance sistêmico (CL) [mL/h/kg]	0,23 (0,16-0,30)	0,22 (0,13-0,47)
Volume de distribuição (V _{ss}) [L/kg]	0,09 (0,06-0,13)	0,07 (0,02-0,13)

^a Infusões intravenosas múltiplas foram administradas nos dias 1, 15, 30 e em seguida mensalmente.

A farmacocinética do abatacepte em pacientes com AR e em pacientes sadios pareceu ser comparável. Em pacientes com AR, após infusões intravenosas múltiplas, a farmacocinética do abatacepte mostrou aumentos proporcionais de C_{max} e AUC com a variação da dose de 2 mg/kg a 10 mg/kg. A 10 mg/kg, a concentração sérica pareceu atingir um estado de equilíbrio no dia 60 com uma concentração de vale (variação) média de 24 (1-66) mcg/mL. Nenhum acúmulo sistêmico de abatacepte ocorreu por ocasião da continuação do tratamento repetido com 10 mg/kg em intervalos mensais em pacientes com AR.

As análises farmacocinéticas da população em pacientes com AR revelou que havia uma tendência em relação a um clearance mais elevado de abatacepte com o aumento do peso corporal. Idade e sexo (quando corrigidos em relação ao peso corporal) não afetaram o clearance. Metotrexato (MTX) concomitante, antiinflamatórios não-esteroidais (AINEs), corticosteroides e agentes bloqueadores de TNF não influenciaram o clearance do abatacepte.

- Artrite Idiopática Juvenil / Artrite Reumatoide Juvenil – Administração Intravenosa

Uma análise farmacocinética da população dos dados da concentração sérica do abatacepte de pacientes com AIJ/ARJ de 6 a 17 anos de idade após a administração de 10 mg/kg do abatacepte revelou que o clearance estimado do abatacepte, quando normalizado em relação ao peso corporal basal, foi mais elevado em pacientes com AIJ/ARJ (0,44 mL/h/kg) em comparação a pacientes adultos com AR (0,3 mL/h/kg). Após considerar o efeito do peso corporal, o clearance do abatacepte não esteve relacionado à idade ou ao sexo. As estimativas médias para volume de distribuição e meia-vida de eliminação foram 0,12 L/kg e 11,2 dias, respectivamente. Como consequência do clearance mais elevado normalizado pelo peso corporal em pacientes com AIJ/ARJ, a exposição sistêmica estimada do abatacepte foi mais baixa do que a observada em adultos, de tal forma que as concentrações médias (variação) de pico e de vale observadas foram 217 (58 a 700) e 11,9 (0,15 a 44,6) mcg/mL, respectivamente, em pacientes com AIJ/ARJ que receberam 10 mg/kg de abatacepte comparado com 235 (80 a 599) e 12,8 (0,61 - 51,6) mcg / mL, respectivamente, em pacientes adultos com AR que receberam doses de abatacepte diferenciadas pelo peso corporal aproximadamente de 10 mg / kg. A administração de outras medicações concomitantes, como metotrexato, corticosteroides e NSAIDs não influenciou o clearance do abatacepte em pacientes com AIJ/ARJ.

Metabolismo e eliminação

Não foram realizados estudos para avaliar o metabolismo ou a eliminação do abatacepte em humanos. Devido a considerações estéricas e hidrofílicas, o abatacepte não seria metabolizado por enzimas hepáticas do citocromo P450. Devido ao seu alto peso molecular, não se espera a eliminação renal de abatacepte.

População especial

Nenhum estudo formal foi conduzido para examinar os efeitos da insuficiência renal ou hepática na farmacocinética do abatacepte.

4. CONTRAINDICAÇÕES

ORENCIA não deve ser administrado em pacientes com hipersensibilidade conhecida ao abatacepte ou a quaisquer de seus componentes.

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

- Combinação com agentes bloqueadores do TNF

Em estudos clínicos intravenosos controlados por placebo, os pacientes que recebem terapia concomitante de ORENCIA e agentes bloqueadores do TNF apresentaram mais infecções (24%) e infecções graves (2,2%) em comparação aos pacientes tratados apenas com agentes bloqueadores do TNF (19% e 0,8%, respectivamente) (vide **9. REAÇÕES ADVERSAS - Infecções**). A terapia concomitante com ORENCIA e um agente bloqueador do TNF não é recomendada. Ao fazer a transição da terapia com agentes bloqueadores do TNF para a terapia com ORENCIA, os pacientes devem ser monitorados para sinais de infecção.

- Hipersensibilidade

Reações de hipersensibilidade podem ser observadas durante o tratamento com qualquer proteína injetável. Essas reações foram relatadas com a administração de ORENCIA em estudos

clínicos, nos quais os pacientes não precisavam receber pré-tratamento para evitar reações de hipersensibilidade. A ocorrência de anafilaxia permaneceu rara entre a experiência aberta de longa duração e duplo-cega. Hipersensibilidade foi incomumente reportada. Outros eventos potencialmente associados com a hipersensibilidade à droga, como hipotensão, urticária e dispneia, que ocorreram dentro de 24 horas da infusão de ORENCEIA, foram incomuns. Anafilaxia e reações anafilactoides podem ocorrer após a primeira infusão e pode ser fatal. Na experiência pós-comercialização, um caso de anafilaxia fatal após a primeira infusão de ORENCEIA foi relatada. Se ocorrer uma reação anafilática ou outra reação alérgica grave, a administração de ORENCEIA deve ser interrompida imediatamente com a utilização de terapia apropriada, e o uso de ORENCEIA deve ser permanentemente descontinuado.

- Efeito no sistema imunológico

Existe a possibilidade de que drogas que afetam o sistema imunológico, incluindo ORENCEIA, afetem as respostas à vacinação e às defesas do hospedeiro contra infecções e malignidades.

- Infecções

Infecções graves, incluindo sepsis e pneumonia, têm sido reportadas em pacientes recebendo ORENCEIA. Algumas infecções foram fatais. Muitas das infecções graves ocorreram com pacientes em tratamento com terapia imunossupressora concomitante que além da doença, pode predispor os a infecções. Os médicos devem tomar cuidado ao considerar o uso de ORENCEIA em pacientes com um histórico de infecções recorrentes, condições subjacentes que podem predispor os a infecções ou infecções crônicas, latentes ou localizadas. Pacientes que desenvolveram uma nova infecção durante o tratamento com ORENCEIA devem ser cuidadosamente monitorados. A administração de ORENCEIA deve ser descontinuada se um paciente desenvolver uma infecção grave (vide **9. REAÇÕES ADVERSAS - Infecções**). Uma taxa mais elevada de infecções graves foi observada em pacientes com AR adulta tratados concomitantemente com agentes bloqueadores do TNF e ORENCEIA (vide **5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES - Uso Concomitante com Agentes Bloqueadores do TNF**).

Nos estudos clínicos controlados por placebo, de 1955 pacientes tratados com ORENCEIA e 989 que receberam placebo, dois casos de tuberculose foram reportados, um no grupo do ORENCEIA e um no grupo do placebo. Ao tratar pacientes com terapias que modulam o sistema imunológico, é adequado realizar a triagem para infecções de tuberculose, como foi o caso dos pacientes nesses estudos clínicos. ORENCEIA não foi estudado em pacientes com teste positivo para tuberculose, e a segurança de ORENCEIA em indivíduos com tuberculose latente é desconhecida. Pacientes positivos na seleção para tuberculose devem ser tratados com a prática médica padrão antes da terapia com ORENCEIA.

Tratamentos anti-reumáticos têm sido associados com reativação da hepatite B. Portanto, avaliação para hepatite viral deve ser realizada de acordo com os guias publicados antes do início do tratamento com ORENCEIA. Nos estudos clínicos com ORENCEIA, pacientes que tiveram resultado positivo para hepatite B foram excluídos do estudo.

- Malignidades

O papel potencial de ORENCEIA no desenvolvimento de malignidades em humanos é desconhecido. As frequências de malignidades nos estudos clínicos intravenosos controlados por placebo foram similares para os pacientes tratados com ORENCEIA e os tratados com placebo (vide **9. REAÇÕES ADVERSAS - Malignidades**).

- Teste de glicose sérica

Os sistemas de monitoramento de glicose baseados na glicose desidrogenase pirroloquinolinequinona (GDH-PQQ) podem reagir com a maltose presente em ORENCEIA para administração intravenosa, resultando em leituras falsas de elevação de glicose sanguínea no dia da infusão. Pacientes que necessitam de monitoramento de glicose sanguínea devem ser aconselhados a considerar métodos que não reagem com maltose (vide **6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS - Interação com testes laboratoriais**).

Atenção diabéticos: ORENCIA para administração intravenosa contém açúcar (maltose)

- Imunizações

Vacinas vivas não devem ser administradas concomitantemente com ORENCIA ou dentro de 3 meses após sua descontinuação. Nenhum dado está disponível sobre a transmissão secundária da infecção por pessoas que recebem vacinas vivas a pacientes que recebem ORENCIA. Drogas que afetam o sistema imunológico, incluindo ORENCIA, podem distorcer a eficácia de algumas imunizações. Os pacientes tratados com ORENCIA podem receber concomitantemente vacinas inativas.

As respostas à vacina pneumocócica e à vacina influenza inativada foram estudadas em pacientes que receberam ORENCIA. A vacinação com a vacina pneumocócica 23-valente padrão foi estudada em voluntários saudáveis para avaliar o efeito de ORENCIA na resposta imune à vacina pneumocócica. Este estudo sugere que ORENCIA pode atenuar a eficácia da resposta imune, mas não inibiu de forma significativa a capacidade de indivíduos saudáveis de desenvolver uma resposta imunológica clinicamente significativa ou positiva (um aumento de pelo menos 2 vezes acima da linha de base) para vacinas pneumocócicas 23-valente. ORENCIA foi avaliado em um estudo aberto em pacientes com AR com administração da vacina pneumocócica 23-valente. Após a vacinação pneumocócica, a maioria dos pacientes tratados com ORENCIA (62/112) foi capaz de montar uma resposta imunitária adequada de pelo menos um aumento de duas vezes nos níveis de anticorpos à vacina polissacarídica.

ORENCIA também foi avaliado em um estudo aberto em pacientes com artrite reumatoide com a administração da vacina contra o vírus influenza sazonal trivalente. Após a vacinação contra influenza, 73 de 119 pacientes tratados com ORENCIA sem níveis de anticorpos protetores no início do estudo foram capazes de elevar uma resposta imunitária adequada de pelo menos um aumento de 4 vezes no título de anticorpos para vacina influenza trivalente.

- Gravidez

Não há nenhum estudo em mulheres grávidas. ORENCIA deve ser usado durante a gravidez somente se claramente necessário.

Categoria de risco na gravidez: C

Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica.

- Lactação

O abatacepte pode atravessar a placenta para o soro de crianças nascidas de mulheres tratadas com abatacepte durante a gravidez. Consequentemente, essas crianças podem estar com maior risco de contrair uma infecção. A segurança da administração de vacinas vivas a crianças expostas ao abatacepte no útero é desconhecida.

A administração de vacinas vivas a crianças expostas ao abatacepte no útero não é recomendada por 10 semanas após a última exposição da mãe ao abatacepte durante a gravidez.

O abatacepte demonstrou estar presente no leite do rato. Não se sabe se o abatacepte é

excretado no leite humano. As mães devem ser orientadas a não amamentar caso estejam recebendo ORENCIA.

- Carcinogênese, mutagênese, fertilidade e efeitos teratogênicos

Em um estudo da carcinogênese em camundongos, ocorreram aumentos na incidência de linfomas malignos e tumores de glândula mamária (em fêmeas). A incidência elevada de linfomas e de tumores mamários observada em camundongos tratados com abatacepte pode estar associada à redução do controle do vírus da leucemia murina e do vírus do tumor mamário em camundongos, respectivamente, na presença de imunomodulação a longo prazo. Em um estudo de toxicidade de um ano em macacos cynomolgus, abatacepte não esteve associado a nenhuma toxicidade significativa relacionada ao medicamento. Os efeitos farmacológicos reversíveis consistiram em reduções mínimas transitórias na imunoglobulina G sérica e na depleção linfoide mínima a grave de centros germinais no baço e/ou nos linfonodos. Não foi observada nenhuma evidência de linfomas ou alterações morfológicas pré-neoplásicas, apesar da presença de um vírus (linfocriptovírus) conhecido por causar essas lesões em macacos imunossuprimidos dentro do escopo desse estudo. Não foi observada nenhuma mutagenicidade ou clastogenicidade com abatacepte em uma série de estudos in vitro. Em ratos, abatacepte não exerceu nenhum efeito adverso sobre a fertilidade masculina ou feminina. A relevância desses achados para o uso clínico de ORENCIA é desconhecida.

Constatou-se que abatacepte não é teratogênico em camundongos em doses de até 300 mg/kg e em ratos e coelhos em doses de até 200 mg/kg ao dia (29 vezes uma dose humana de 10 mg/kg, com base na AUC em ratos e coelhos). Ratas tratadas com abatacepte a cada três dias durante o início da gestação e durante o período de lactação não apresentaram nenhum efeito adverso nos filhotes em doses de até 45 mg/kg (3 vezes uma dose humana de 10 mg/kg, com base na AUC). Em uma dose de 200 mg/kg (11 vezes uma dose humana de 10 mg/kg, com base na AUC), alterações da função imunológica foram observadas, e consistiram em um aumento de 9 vezes na resposta de anticorpo dependente da célula T em filhotes fêmeas e inflamação da tireoide em uma filhote fêmea de um total de 10 machos e 10 fêmeas avaliados. Não foi determinado se esses achados indicam um risco de desenvolvimento de doenças autoimunes em humanos com exposição ao abatacepte no útero. Abatacepte demonstrou atravessar a placenta. Como os estudos de reprodução animal nem sempre são indicativos da resposta em humanos, ORENCIA deve ser utilizado durante a gravidez apenas se claramente necessário. Não há nenhum estudo adequado e bem controlado em mulheres grávidas.

Toxicologia e/ou Farmacologia Animal

Estudos em ratos expostos a ORENCIA demonstraram anormalidades do sistema imunológico, incluindo uma baixa incidência de infecções que levaram à morte (ratos jovens), bem como inflamação da tireoide e do pâncreas (ratos jovens e adultos). Estudos em camundongos e macacos adultos não demonstraram achados semelhantes. O aumento da suscetibilidade a infecções oportunistas observado em ratos jovens pode estar associado à exposição ao abatacepte antes do desenvolvimento de respostas de memória. A relevância desses resultados a humanos com mais de 6 anos de idade (nos quais o sistema imunológico está altamente desenvolvido) é desconhecida.

- Uso pediátrico

Administração intravenosa

ORENCIA é indicado para redução dos sinais e sintomas em pacientes pediátricos a partir dos 6 anos de idade com artrite idiopática juvenil poliarticular moderadamente a gravemente ativa. ORENCIA pode ser utilizado em monoterapia ou concomitantemente com o MTX.

A segurança e a eficácia de ORENCIA em pacientes pediátricos com menos de 6 anos de idade não foram estabelecidas. Portanto, ORENCIA não é recomendado para uso em pacientes com menos de 6 anos de idade.

A segurança e a eficácia de ORENCIA em pacientes pediátricos para usos diferentes de artrite idiopática juvenil / artrite reumatoide juvenil não foram estabelecidas.

- Uso geriátrico

Um total de 323 pacientes com 65 anos de idade ou mais, incluindo 53 pacientes com 75 anos de idade ou mais, receberam ORENCIA em estudos clínicos. Eficácia semelhante foi observada nesses pacientes e em pacientes mais jovens. A frequência de infecção grave e malignidade entre pacientes tratados com ORENCIA com mais de 65 anos foi maior do que aqueles com menos de 65. Como há uma maior incidência de infecções e malignidades na população idosa em geral, deve-se ter cuidado ao tratar idosos.

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

A administração concomitante de um agente bloqueador do TNF com ORENCIA está associada a um risco elevado de infecções graves. A terapia concomitante de ORENCIA e agentes bloqueadores do TNF não é recomendada (vide **5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES - Uso Concomitante com Antagonistas do TNF**).

Não há experiência suficiente para avaliar a segurança e a eficácia de ORENCIA administrado concomitantemente com outra terapia biológica para artrite reumatoide, como anakinra e, portanto, tal uso não é recomendado.

ORENCIA não foi estudado em combinação com agentes que depletam a contagem de linfócitos. Tal combinação poderia potencializar os efeitos de ORENCIA sobre o sistema imune (vide **5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES - Imunossupressão**).

Análises farmacocinéticas da população revelaram que MTX, NSAIDs, corticosteroides e agentes bloqueadores do TNF não influenciaram o clearance do abatacepte (vide **Farmacocinética**).

Interação com testes laboratoriais

- Teste de glicose sérica

Drogas parenterais contendo maltose podem interferir com a leitura do monitor de glicose sanguínea que utilizam tiras-teste com glicose desidrogenase pirroloquinolinequinona (GDH-PQQ). Os sistemas de monitoração de glicose baseada na GDH-PQQ podem reagir com a maltose presente no ORENCIA para administração IV, resultando em leituras falsas de elevação de glicose sanguínea no dia da infusão. Quando receber ORENCIA para administração IV, pacientes que necessitam de monitoração de glicose sanguínea devem ser aconselhados a considerar métodos que não reagem com maltose, como aqueles testes baseados em glicose desidrogenase nicotina adenina dinucleotídeo (GDH-NAD), glicose oxidase, glicose hexoquinase.

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

Administração Intravenosa:

Proteja os frascos-ampola da luz e armazene na embalagem original até o momento do uso. O pó liofilizado de ORENCIA deve ser refrigerado de 2°C a 8°C.

A solução intravenosa de ORENCIA completamente diluída deve ser armazenada a temperatura ambiente (até 25°C) ou refrigerada de 2°C a 8°C antes do uso. A infusão da solução de ORENCIA

Bristol-Myers Squibb Farmacêutica S.A.

completamente diluída deve ser utilizada dentro de 24 horas após a reconstituição dos frascos-ampola de ORENCEIA.

Prazo de validade: 36 meses a partir da data de fabricação.

Depois de preparado, ORENCEIA IV pode ser utilizado em 24 horas.

Número de lote e datas de fabricação e validade: vide embalagem.

Não use medicamento com o prazo de validade vencido. Guarde-o em sua embalagem original.

Características físicas e organolépticas

ORENCIA para infusão intravenosa é fornecido como um pó liofilizado estéril, branco, sem conservantes para administração parenteral. Após a reconstituição com 10 mL de Água Estéril para Injeção, USP, a solução de ORENCEIA deve ser de clara e incolor a amarelo pálido, com uma variação de pH de 7,2 a 7,8.

Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.

Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.

8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

Posologia

Para segurança e para eficácia, desta apresentação, ORENCEIA não deve ser administrado por vias não recomendadas. A administração deve ser somente pela via intravenosa.

- Artrite Reumatoide Adulta

Para pacientes adultos com AR, ORENCEIA deve ser administrado como infusão intravenosa (IV). ORENCEIA pode ser utilizado em monoterapia ou concomitantemente com DMARDs que não sejam antagonistas de TNF.

Metotrexato, outras drogas não biológicas DMARDs, corticosteroides, salicilatos, drogas antiinflamatórias não esteroidais (NSAIDs) ou analgésicos podem ser utilizados durante o tratamento com ORENCEIA.

Regime de Administração IV:

ORENCIA (IV) deve ser administrado como infusão intravenosa de 30 minutos, utilizando-se a dosagem com base na variação de peso especificada na Tabela 6. Após a administração IV inicial, uma infusão intravenosa deve ser administrada 2 e 4 semanas após a primeira infusão, e depois a cada 4 semanas.

Tabela 6: Doses de ORENCEIA para infusão intravenosa em pacientes adultos com AR

Peso Corporal do Paciente	Dose	Número de Frascos-ampola^a
< 60 kg	500 mg	2

Tabela 6: Doses de ORENCIA para infusão intravenosa em pacientes adultos com AR

60 a 100 kg	750 mg	3
> 100 kg	1 grama	4

^a Cada frasco-ampola contém 250 mg de abatacepte para administração.

- Artrite Idiopática Juvenil / Artrite Reumatoide Juvenil

Regime de Administração IV:

A dose recomendada de ORENCIA para pacientes com 6 a 17 anos de idade com artrite idiopática juvenil / artrite reumatoide juvenil que pesam menos de 75 kg é de 10 mg/kg calculada com base no peso corporal do paciente em cada administração. Os pacientes pediátricos com peso igual ou superior a 75 kg devem receber ORENCIA seguindo-se o esquema posológico para adultos, não superando uma dose máxima de 1000 mg. ORENCIA deve ser administrado em infusão intravenosa de 30 minutos. Após a administração inicial, ORENCIA deve ser administrado 2 e 4 semanas após a primeira infusão e a cada 4 semanas subsequentemente. Qualquer porção não utilizada nos frascos-ampola deve ser imediatamente descartada.

Insuficiência renal, insuficiência hepática

ORENCIA não foi estudado nessas populações de pacientes. Não é possível fazer nenhuma recomendação de dose (vide 3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS - Farmacocinética).

Pacientes pediátricos e adolescentes

Pacientes pediátricos e adolescentes

Regime de Administração IV:

A segurança e a eficácia de ORENCIA para administração intravenosa em pacientes de até 6 anos de idade não foram estudadas.

Pacientes geriátricos

Nenhum ajuste de dose é necessário (vide 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES - Uso geriátrico).

Instruções de preparo e administração

- Preparação e Administração IV:

Use técnica asséptica

ORENCIA não deve ser utilizado com seringas siliconizadas.

ORENCIA IV é fornecido como um pó lyophilizado em frasco-ampola de uso único sem conservantes. Cada frasco-ampola de ORENCIA deve ser reconstituído com 10 mL de Água Estéril para Injeção. Imediatamente após a reconstituição, o produto deve ser novamente diluído em 100 mL de cloreto de sódio para injeção a 0,9%. A infusão da solução totalmente diluída de ORENCIA deve ser concluída em até 24 horas da reconstituição dos frascos de ORENCIA. A solução totalmente diluída de ORENCIA pode ser armazenada em temperatura ambiente (até 25º C) ou refrigerada em 2º C a 8º C antes do uso.

1) Consulte a Tabela 6 para a dose e o número de frascos-ampolas de ORENCIA necessários.

Cada frasco de ORENCIA fornece 250 mg do abatacepte para administração.

2) Reconstitua o pó de ORENCIA em cada frasco com 10 mL de água estéril para injeção utilizando a SERINGA DESCARTÁVEL SEM SILICONE FORNECIDA JUNTO COM CADA FRASCO (Evite agitar por muito tempo ou de maneira vigorosa. Qualquer produto não utilizado ou material residual deve ser descartado em conformidade com as exigências locais) e uma agulha de calibre 18 - 21. Remova a tampa do frasco e limpe a borda com um swab de álcool. Insira a agulha da seringa no frasco através do centro da tampa de borracha e direcione o fluxo da água estéril para injeção para a parede de vidro do frasco. Não utilize o frasco caso não haja vácuo. Para minimizar a formação de espuma em soluções de ORENCIA, o frasco deve ser girado suavemente até que os conteúdos estejam totalmente dissolvidos. Evite a agitação prolongada ou vigorosa. NÃO AGITE. Ao concluir a dissolução do pó liofilizado, o frasco deve ser perfurado com uma agulha para dissipar a espuma que possa estar presente. A solução deve ser clara e incolor a amarelo claro. Não a utilize caso haja presença de partículas, descoloração ou outras partículas estranhas. Após a reconstituição, a concentração do abatacepte no frasco será de 25 mg/mL.

3) A solução reconstituída de ORENCIA deve ser novamente diluída em 100 mL da maneira como segue. De uma bolsa ou um frasco de infusão de 100 mL, retire um volume de cloreto de sódio para injeção a 0,9% correspondente ao volume dos frascos reconstituídos de ORENCIA (para 2 frascos, remova 20 mL, para 3 frascos, remova 30 mL, para 4 frascos, remova 40 mL). Adicione lentamente a solução reconstituída de ORENCIA de cada frasco à bolsa ou ao frasco de infusão, utilizando uma **SERINGA DESCARTÁVEL SEM SILICONE FORNECIDA COM CADA FRASCO**. Misture suavemente. NÃO AGITE A BOLSA OU O FRASCO. A concentração final do abatacepte na bolsa ou no frasco dependerá da quantidade de medicamento adicionada, mas será de no máximo 10 mg/mL. Qualquer porção não utilizada nos frascos deve ser descartada imediatamente.

4) Antes da administração, a solução de ORENCIA deve ser visualmente inspecionada quanto a material particulado e à descoloração. Descarte a solução caso qualquer material particulado ou descoloração seja observado.

5) Toda a solução completamente diluída de ORENCIA deve ser administrada durante um período de 30 minutos e com um conjunto de infusão e um filtro estéril, apirogênico e de baixa ligação proteica (tamanho do filtro de 0,2 a 1,2 µm).

6) A infusão de ORENCIA não deve ser realizada concomitantemente na mesma linha intravenosa com outros agentes. Nenhum estudo de compatibilidade física ou bioquímica foi realizado para avaliar a administração concomitante de ORENCIA com outros agentes.

9. REAÇÕES ADVERSAS

Experiência de Estudos Clínicos em AR em Adultos

Geral

ORENCIA foi estudado em pacientes com artrite reumatoide ativa em seis estudos clínicos intravenosos controlados por placebo (com 2111 pacientes com ORENCIA e 1099 pacientes com placebo). Os estudos possuíam um período duplo-cego e controlado por placebo de 6 meses (414 pacientes com ORENCIA, 243 com placebo) ou 1 ano (1697 pacientes com ORENCIA, 856 com placebo).

Em cinco estudos clínicos intravenosos controlados por placebo com 1955 pacientes com ORENCIA e 989 pacientes com placebo (IM101102, IM101100, IM101029, IM101031 e IM101101), a maioria dos pacientes nesses estudos estava tomando MTX (81,9% com ORENCIA, 83,3% com placebo). Outras medicações concomitantes incluíam: NSAIDs (83,9% com ORENCIA, 85,1% com placebo); corticosteroides sistêmicos (74,7% com ORENCIA, 75,8% com placebo); terapia com DMARD não biológico, mais comumente com cloroquina/hidroxicloroquina, leflunomida e/ou sulfasalazina (26,9% com ORENCIA, 32,1% com placebo); agentes

bloqueadores do TNF, principalmente etanercepte (9,4% com ORENCIA, 12,3% com placebo) e anakinra (1,1% com ORENCIA, 1,6% com placebo).

Em estudos clínicos intravenosos com ORENCIA controlados por placebo, reações adversas ao medicamento (RAMs) (eventos adversos com no mínimo uma possível relação causal com o tratamento) foram relatados em 51,8% dos pacientes tratados com ORENCIA e 46,4% dos pacientes tratados com placebo. Os RAMs relatados com mais frequência ($\geq 5\%$) entre os pacientes tratados com ORENCIA foram cefaleia e náusea.

A proporção de pacientes que descontinuaram o tratamento em decorrência de RAMs foi de 3,3% para pacientes tratados com ORENCIA e de 2,0% para pacientes tratados com placebo.

A seguir, encontram-se as RAMs que ocorreram com maior frequência (diferença $> 0,2\%$) em pacientes tratados com ORENCIA em comparação a pacientes tratados com placebo em seis estudos clínicos intravenosos controlados por placebo. Também estão relacionadas as RAMs de estudos clínicos com no mínimo uma possível relação causal com ORENCIA, apresentadas por classe de sistema de órgãos e por frequência. A lista é apresentada por classe de sistema de órgãos e por frequência, utilizando-se as seguintes categorias: muito comum ($\geq 10\%$); comum ($\geq 1\% \text{ e } < 10\%$); incomum ($\geq 0,1\% \text{ e } < 1\%$); raro ($\geq 0,01\% \text{ e } < 0,1\%$).

Tabela 7: Efeitos Indesejáveis em Estudos Controlados por Placebo

Infecções e Infestações	Muito Comum	Infecção do trato respiratório superior (incluindo traqueite e nasofaringite)
	Comum	Infecção do trato respiratório inferior (incluindo bronquite), infecção do trato urinário, infecções por herpes (incluindo herpes simples, herpes oral e herpes zoster), rinite
	Incomum	Infecção dentária, infecção de úlcera cutânea, onicomicose
Neoplasias benignas e malignas (incluindo cistos e pólipos)	Incomum	Carcinoma basocelular
Distúrbios do sangue e do sistema linfático	Comum	Leucopenia
	Incomum	Trombocitopenia
Transtornos psiquiátricos	Incomum	Depressão, ansiedade, distúrbio do sono (incluindo insônia)
Distúrbios do sistema nervoso	Comum	Cefaleia, tontura, parestesia
Distúrbios oculares	Comum	Conjuntivite
	Incomum	Redução da acuidade visual
Distúrbios do ouvido e do labirinto	Incomum	Vertigem
Distúrbios cardíacos	Incomum	Taquicardia, bradicardia, palpitações
Distúrbios vasculares	Comum	Hipertensão, rubor
	Incomum	Hipotensão, fogachos
Distúrbios respiratórios, torácicos e mediastinais	Comum	Tosse
Distúrbios gastrointestinais	Comum	Dor abdominal, diarreia, náusea, dispepsia, úlcera bucal, estomatite aftosa
	Incomum	Gastrite
Distúrbios da pele e do tecido subcutâneo	Comum	Erupção cutânea (incluindo dermatite), alopecia
	Incomum	Aumento da tendência de formação de hematoma, pele seca, hiperidrose, eritema
Distúrbios musculoesqueléticos, do tecido conjuntivo e dos ossos	Comum	Dor nos membros
	Incomum	Artralgia
Distúrbios reprodutivos e da mama	Incomum	Amenorreia, menorragia
Distúrbios gerais e condições no local de administração	Comum	Fadiga, astenia
	Incomum	Doença semelhante à gripe

Investigações	Comum	Aumento da pressão arterial, teste de função hepática anormal (incluindo aumento de transaminases)
	Incomum	Diminuição da pressão arterial, aumento de peso

Infecções

Nos estudos clínicos IV controlados por placebo, infecções no mínimo possivelmente relacionadas ao tratamento foram relatadas em 23,1% dos pacientes tratados com ORENCIA e 20,7% dos pacientes tratados com placebo.

Infecções graves no mínimo possivelmente relacionadas ao tratamento foram relatadas em 1,8% dos pacientes tratados com ORENCIA e em 1,1% dos pacientes tratados com placebo. As infecções graves mais frequentes (0,1 - 0,4%) no mínimo possivelmente relacionadas ao tratamento com ORENCIA foram pneumonia, celulite, infecção localizada, infecção do trato urinário, bronquite, diverticulite e pielonefrite aguda (vide **5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES: Infecções**).

Em estudos clínicos duplo-cego e abertos, em 6028 pacientes tratados com abatacepte durante 16.671 pacientes-ano, a taxa de incidência de infecções graves foi de 2,57 por 100 pacientes-ano, e a taxa de incidência anual permaneceu a mesma ao longo de 7 anos de tratamento.

Malignidades

Nos estudos clínicos intravenosos controlados por placebo (1955 pacientes tratados com ORENCIA na média de 12 meses), as frequências gerais de malignidades foram semelhantes nos pacientes tratados com ORENCIA e com placebo (1,3% e 1,1% respectivamente). No entanto, mais casos de câncer de pulmão foram observados em pacientes tratados com ORENCIA (4, 0,2%) do que em pacientes tratados com placebo (0). Em estudos clínicos duplo-cegos e abertos em 6028 pacientes tratados com ORENCIA durante 16.671 pacientes-anos de exposição, a taxa de incidência de câncer de pulmão foi de 0,14 por 100 pacientes-anos, e a taxa de incidência anual permaneceu inalterada durante 7 anos de tratamento. Durante o mesmo período de tratamento, a taxa de incidência de linfoma foi de 0,06 por 100 pacientes-anos, e a taxa de incidência anual permaneceu inalterada durante 7 anos de tratamento. A taxa observada para linfoma é aproximadamente 2 vezes maior do que a esperada em uma população de idade e sexo correspondente, com base no Banco de Dados dos Resultados Finais, de Vigilância e Farmacologia. Pacientes com AR, especialmente aqueles com doença altamente ativa, apresentam um maior risco de desenvolver linfoma. Outras malignidades incluíam cânceres de pele, de mama, de bexiga, cervical, cólon, endometrial, gástrico, hematológico, melanoma, síndrome mielodisplásica, ovariano, de próstata, renal, da tireoide e de útero (vide **5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES - Imunossupressão**). A possível função de ORENCIA no desenvolvimento de malignidades em humanos é desconhecida.

Reações Relacionadas à Infusão e Reações de Hipersensibilidade

Eventos agudos relacionados à infusão (reportados dentro de 1 hora do início da infusão) nos Estudos III, IV e V foram mais comuns nos pacientes tratados com ORENCIA do que nos pacientes tratados com placebo (9,8% para ORENCIA, 6,7% para placebo). Os eventos relatados com mais frequência(>1,0%) foram tontura, cefaleia e hipertensão.

Eventos agudos relacionados à infusão que foram relatados em >0,1% e ≤1% dos pacientes tratados com ORENCIA incluíam sintomas cardiopulmonares, como hipotensão, aumento da pressão sanguínea e dispneia; outros sintomas incluíam náusea, rubor, urticária, tosse, hipersensibilidade, prurido, erupção e respiração ruidosa. A maioria dessas reações foi de leve a moderada. Uma pequena proporção de pacientes em ambos os grupos, de ORENCIA e placebo,

descontinuou em decorrência de um evento agudo relacionado à infusão (0,3% para ORENCIA, 0,2% para placebo).

A ocorrência de anafilaxia permaneceu rara entre a experiência aberta de longa duração e duplo-cega. Hipersensibilidade foi incomumente reportada. Outros eventos potencialmente associados com a hipersensibilidade à droga, como hipotensão, urticária e dispneia, que geralmente ocorreram em até 24 horas da infusão de ORENCIA, foram incomuns. (vide **5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES - Hipersensibilidade**).

Reações Adversas em Pacientes com DPOC

No Estudo V, houve 37 pacientes com doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC) tratados com ORENCIA e 17 tratados com placebo. Os pacientes com DPOC tratados com ORENCIA desenvolveram reações adversas de forma mais frequente do que aqueles tratados com placebo (51,4% vs 47,1%, respectivamente). Ocorreram distúrbios respiratórios mais frequentemente em pacientes tratados com ORENCIA do que em pacientes tratados com placebo (10,8% vs 5,9%, respectivamente) incluindo exacerbação da DPOC e dispneia. Uma porcentagem maior de pacientes com COPD tratados com ORENCIA em comparação a pacientes tratados com placebo desenvolveu uma reação adversa grave em comparação aos pacientes tratados com placebo (5,4% vs 0%), incluindo exacerbação da DPOC (1 de 37 pacientes [2,7%]) e bronquite (1 de 37 pacientes [2,7%]).

Processos auto-imunes

A terapia com ORENCIA não levou ao aumento da formação de anticorpos antinucleares ou anticorpos anti DNA dupla-hélice em comparação com placebo.

A taxa de incidência de doenças auto-imunes manteve-se estável durante a experiência de estudo aberto (1,83 por 100 pacientes-ano) em comparação com estudo duplo cego (2,07 por 100 pacientes-ano). O relato mais frequente relacionado a uma desordem auto-imune durante o estudo aberto foi psoríase.

Imunogenicidade

Anticorpos direcionados contra a molécula de abatacepte foram avaliados por testes ELISA em pacientes com AR por até 8 anos com ORENCIA. Cento e oitenta e sete dos 3.877 (4,8%) pacientes desenvolveram anticorpos anti-abatacepte durante o tratamento. Em pacientes avaliados quanto a anticorpos anti-abatacepte após a descontinuação do abatacepte (> 42 dias após a última dose), 103 dos 1.888 (5,5%) foram soropositivos.

As amostras com atividade de ligação confirmada ao CTLA-4 foram avaliadas para a presença de anticorpos neutralizadores. Vinte e dois dos 48 pacientes avaliáveis apresentaram atividade neutralizadora significativa. A possível relevância clínica da formação de anticorpos neutralizadores é desconhecida.

No geral, não houve nenhuma relação evidente do desenvolvimento de anticorpos com a resposta clínica ou reações adversas. No entanto, o número de pacientes que desenvolveram anticorpos era muito limitado para a elaboração de uma avaliação definitiva.

Experiência em Estudos Clínicos em Pacientes sem tratamento prévio com MTX

O Estudo VI foi um estudo clínico controlado por ativo em pacientes sem tratamento prévio com MTX (vide **2. RESULTADOS DE EFICÁCIA - Artrite Reumatoide Adulta**). Os dados do Estudo VI não foram integrados ao conjunto de dados de segurança descrita anteriormente nesta seção; no entanto, a experiência de segurança em pacientes sem tratamento prévio com MTX foi consistente com o descrito acima em pacientes com resposta inadequada ao MTX ou um agente bloqueador do TNF. O perfil de reações adversas observado em pacientes que receberam MTX

sozinho no Estudo VI foi como esperado, e o perfil de reações adversas observado em pacientes que receberam ORENCEIA mais MTX foi semelhante àquele observado em pacientes que receberam MTX sozinho.

Experiência em Estudos Clínicos em Pacientes com Artrite Idiopática Juvenil / Artrite Reumatoide Juvenil

Em geral, os eventos adversos em pacientes pediátricos foram similares em tipo aos observados em pacientes adultos (vide **5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES** e **9. REAÇÕES ADVERSAS**).

ORENCIA foi estudado em 190 pacientes pediátricos, com 6 a 17 anos de idade, com artrite idiopática juvenil / artrite reumatoide juvenil poliarticular. A frequência global de eventos adversos no período de introdução de 4 meses em regime aberto do estudo foi de 70%; as infecções ocorreram em uma frequência de 36%. As infecções mais comuns foram infecção do trato respiratório superior e nasofaringite. As infecções se resolveram sem sequelas, e os tipos de infecções foram consistentes com os tipos comumente observados em populações pediátricas ambulatoriais. Outros eventos que ocorreram em prevalência de pelo menos 5% foram cefaleia, náuseas, diarreia, tosse, pirexia, e dor abdominal.

Um total de 6 eventos adversos sérios (leucemia linfocítica aguda, cisto ovariano, infecção por varicela, remissão da doença, e desgaste articular) foi relatado durante os 4 meses iniciais de tratamento com ORENCEIA.

Dos 190 pacientes com artrite idiopática juvenil / artrite reumatoide juvenil tratados com ORENCEIA neste estudo, um (0,5%) paciente descontinuou em decorrência de reações não-consecutivas à infusão, que consistiram em broncoespasmo e urticária. Durante os Períodos A, B e C, ocorreram reações relacionadas à infusão aguda em uma frequência de 4%, 2%, e 3%, respectivamente, e foi consistente com os tipos de eventos relatados em adultos.

Na continuidade do tratamento no período de extensão em regime aberto, os tipos de eventos adversos foram similares em frequência e tipo aos observados em pacientes adultos, com exceção de um único paciente diagnosticado com esclerose múltipla durante o tratamento em regime aberto.

Imunogenicidade

Os anticorpos contra a molécula inteira de abatacepte ou contra a porção CTLA-4 de abatacepte foram avaliados por ensaios ELISA em pacientes com artrite poliarticular idiopática juvenil / artrite reumatoide juvenil após tratamento repetido com ORENCEIA. A taxa de soropositividade enquanto os pacientes recebiam a terapia com abatacepte foi de 0,5% (1/189) durante o Período A; 13,0% (7/54) durante o Período B; e 11,4% (17/149) durante o Período C. Para pacientes no Período B que foram randomizados para placebo (portanto retirados da terapia por até 6 meses), a taxa de soropositividade foi de 40,7% (22/54). Anticorpos anti-abatacepte foram em geral transitórios e de baixa titulação. A ausência de metotrexato (MTX) concomitante aparentemente não foi associada a uma alta taxa de soropositividade em receptores de placebo no Período B.

A presença de anticorpos não foi associada a eventos adversos, ou a reações à infusão, ou a alterações de eficácia, ou sobre as concentrações séricas de abatacepte. Dos 54 pacientes que foram descontinuados de ORENCEIA durante o período duplo-cego por até 6 meses, nenhum apresentou uma reação à infusão após o reinício da terapia com ORENCEIA.

Experiência pós-comercialização

Reações adversas têm sido reportadas durante o uso após-aprovação de ORENCEIA. Dado que estas reações foram reportadas voluntariamente de uma população de tamanho incerto, não é sempre possível estimar sua frequência ou estabelecer uma relação causal com ORENCEIA. Durante a experiência pós-comercialização, as reações sistêmicas à infusão foram semelhantes

às observadas nos ensaios clínicos com ORENCIA IV com exceção de um caso fatal de anafilaxia.

Atenção: este produto é um medicamento que possui nova indicação terapêutica no país e, embora as pesquisas tenham indicado eficácia e segurança aceitáveis, mesmo que indicado e utilizado corretamente, podem ocorrer eventos adversos imprevisíveis ou desconhecidos. Nesse caso, notifique os eventos adversos pelo Sistema de Notificações em Vigilância Sanitária - NOTIVISA, disponível em www.anvisa.gov.br/hotsite/notivisa/index.htm, ou para a Vigilância Sanitária Estadual ou Municipal.

10. SUPERDOSE

Doses de até 50 mg/kg foram administradas intravenosamente sem efeito tóxico aparente. No caso de superdose, recomenda-se que o paciente seja monitorado em relação a qualquer sinal ou sintoma de reações adversas e o tratamento sintomático apropriado instituído.

Em caso de intoxicação ligue para 0800 722 6001, se você precisar de mais orientações sobre como proceder.

11. REFERÊNCIAS

1. Moreland LW, Alten R, Van den Bosch F, Appelboom T, Leon M, Emery P, Cohen S, Luggen M, Sherry W, Nuamah I, Becker JC. Costimulatory blockade in patients with rheumatoid arthritis: a pilot, dose-finding, double-blind, placebo-controlled clinical trial evaluating CTLA-4Ig and LEA29Y eighty-five days after the first infusion. *Arthritis Rheum.* 2002 Jun;46(6):1470-9.
2. Kremer JM, Dougados M, Emery P, Durez P, Sibilia J, Sherry W, et al. Treatment of rheumatoid arthritis with the selective costimulation modulator abatacept: twelve-month results of a phase IIb, double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *Arthritis Rheum.* 2005; 52(8): 2263–2271
3. Westhovens R, Kremer JM, Moreland LW, Emery P, Russell AS, Li T, Aranda R, Becker JC, Qi K, Dougados M. Safety and efficacy of the selective costimulation modulator abatacept in patients with rheumatoid arthritis receiving background methotrexate: a 5-year extended phase IIB study. *J Rheumatol.* 2009 Apr;36(4):736-42.
4. Kremer JM, Genant HK, Moreland LW, Russell AS, Emery P, Abud-Mendoza C, Szechinski J, Li T, Ge Z, Becker JC, Westhovens R. Effects of abatacept in patients with methotrexate-resistant active rheumatoid arthritis: a randomized trial. *Ann Intern Med.* 2006 Jun 20;144(12):865-76.
5. Kremer JM, Genant HK, Moreland LW et al. Results of a Two-Year Follow-up Study of Patients With Rheumatoid Arthritis Who Received a Combination of Abatacept and Methotrexate. *Arthritis Rheum.* 2008; 58 (4):953–963
6. Genovese MC, Becker JC, Schiff M, Luggen M, Sherrer Y, Kremer J, Birbara C, Box J, Natarajan K, Nuamah I, Li T, Aranda R, Hagerty DT, Dougados M. Abatacept for rheumatoid arthritis refractory to tumor necrosis factor alpha inhibition. *N Engl J Med.* 2005 Sep 15;353(11):1114-23. *Erratum in:* N Engl J Med. 2005 Nov 24;353(21):2311.
7. Genovese MC, Schiff M, Luggen M, Becker JC, Aranda R, Teng J, et al. Efficacy and safety of the selective co-stimulation modulator abatacept following 2 years of treatment in patients with rheumatoid arthritis and an inadequate response to anti-tumor necrosis factor therapy. *Ann Rheum Dis.* 2008 Apr;67(4):547-54.
8. Weinblatt M, Combe B, Covucci A, Aranda R, Becker JC, Keystone E. Safety of the selective costimulation modulator abatacept in rheumatoid arthritis patients receiving background biologic and nonbiologic disease-modifying antirheumatic drugs: A one-year randomized, placebo-controlled study. *Arthritis Rheum.* 2006 Sep;54(9):2807-16.

9. Genant HK, Peterfy CG, Westhovens R, Becker JC, Aranda R, Vratsanos G, et al. Abatacept inhibits progression of structural damage in rheumatoid arthritis: results from the long-term extension of the AIM trial. Ann Rheum Dis. 2008 Aug;67(8):1084-9.
10. Ruperto N, Lovell DJ, Quartier P, Paz E, Rubio-Pérez N, Silva CA, et al. Abatacept in children with juvenile idiopathic arthritis: a randomized, double-blind, placebo-controlled withdrawal trial. Lancet. 2008 Aug 2;372(9636):383-91.
11. Westhovens R, Robles M, Ximenes AC, Nayiager S, Wollenhaupt J, Durez P, et al. Clinical efficacy and safety of abatacept in methotrexate-naïve patients with early rheumatoid arthritis and poor prognostic factors. Ann Rheum Dis 2009;68: 1870-1877

**Uso sob prescrição médica
Uso restrito a hospitais**

Venda proibida ao comércio

Reg. MS – 1.0180.0390

Responsável Técnico: Dra Elizabeth M. Oliveira
CRF-SP nº 12.529

Fabricado por:
Bristol-Myers Squibb Holdings Pharma, Ltd. Liability Company
Bo Tierras Nuevas Rt. 686 Km 2,3 - Manati - Porto Rico - EUA

Importado por:
Bristol-Myers Squibb Farmacêutica S.A.
Rua Verbo Divino, 1711 - Chácara Santo Antônio - São Paulo – SP
CNPJ 56.998.982/0001-07

Esta Bula foi aprovada pela ANVISA em dia/mês/ano.



Rev0115

**Histórico de alteração para a bula
ORENCIA**

Dados da submissão eletrônica			Dados da petição/notificação que altera bula				Dados das alterações de bulas		
Data do expediente	No. do expediente	Assunto	Data do expediente	No. do expediente	Assunto	Data da aprovação	Itens de bula	Versões (VP/VPS)	Apresentações relacionadas
29/05/2013	0429909134	10463 - PRODUTO BIOLÓGICO - Inclusão Inicial do Texto de Bula - RDC60/12	NA	NA	NA	NA	4. O QUE DEVO SABER ANTES DE USAR ESTE MEDICAMENTO? 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES	VP/VPS	Pó Liofilizado para solução injetável 250 mg Solução injetável 125 mg / ml
10/12/2013	1038484137	10456 - PRODUTO BIOLÓGICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula - RDC 60/12	NA	NA	NA	NA	DIZERES LEGAIS	VP/VPS	Pó Liofilizado para solução injetável 250 mg Solução injetável 125 mg / ml
07/02/2014	0097172143	10456 - PRODUTO BIOLÓGICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula - RDC 60/12	31/10/2013	0921654135	10279 - PRODUTO BIOLÓGICO - Alteração de Texto de Bula	21/01/2014	Paciente subcutâneo: 6. COMO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO? 8. QUAIS OS MALES QUE ESTE MEDICAMENTO PODE ME CAUSAR? Paciente IV: 6. COMO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO? Profissional: 2. RESULTADOS DE EFICÁCIA 8. POSOLOGIA E MODO DE USAR 9. REAÇÕES ADVERSAS	VP/VPS	Pó Liofilizado para solução injetável 250 mg Solução injetável 125 mg / ml
07/08/2014	0642767147	10456 - PRODUTO BIOLÓGICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula - RDC 60/12	NA	NA	NA	NA	8. QUAIS OS MALES QUE ESTE MEDICAMENTO PODE ME CAUSAR? 9. REAÇÕES ADVERSAS	VP/VPS	Pó Liofilizado para solução injetável 250 mg Solução injetável 125 mg / ml
04/02/2015		10456 - PRODUTO BIOLÓGICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula - RDC 60/12	NA	NA	NA	NA	Paciente subcutâneo: 2. COMO ESTE MEDICAMENTO FUNCIONA? 4. O QUE DEVO SABER ANTES DE USAR ESTE MEDICAMENTO? 5. ONDE, COMO E POR QUANTO TEMPO POSSO GUARDAR ESTE MEDICAMENTO? 6. COMO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO? DIZERES LEGAIS Paciente IV: 2. COMO ESTE MEDICAMENTO FUNCIONA? 4. O QUE DEVO SABER ANTES DE USAR ESTE MEDICAMENTO? DIZERES LEGAIS Paciente IV (Institucional): 2. COMO ESTE MEDICAMENTO FUNCIONA? 4. O QUE DEVO SABER ANTES DE USAR ESTE MEDICAMENTO? DIZERES LEGAIS Profissional: 2. RESULTADOS DE EFICÁCIA 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES 7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO 8. POSOLOGIA E MODO DE USAR 9. REAÇÕES ADVERSAS DIZERES LEGAIS Profissional (Institucional): 2. RESULTADOS DE EFICÁCIA 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES 9. REAÇÕES ADVERSAS DIZERES LEGAIS	VP/VPS	Pó Liofilizado para solução injetável 250 mg Solução injetável 125 mg / ml