

---

## BULA DE ORENCIA PÓ LIOFILIZADO PARA INFUSÃO IV

BRISTOL-MYERS SQUIBB

### ORENCIA®

abatcepte

USO INTRAVENOSO

### APRESENTAÇÃO

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 abatcepte.

### USO ADULTO E PEDIÁTRICO

### COMPOSIÇÃO

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

### INFORMAÇÕES AO PACIENTE

#### AÇÃO DO MEDICAMENTO

ORENCIA é um medicamento que combate o ataque do sistema imunológico aos tecidos saudáveis do organismo. O sistema imunológico defende o organismo de agressões, tais como infecções por bactérias e vírus, porém nas pessoas com artrite reumatóide o sistema imunológico ataca tecidos saudáveis do organismo, especialmente os tecidos das articulações. ORENCIA age em uma etapa importante deste ataque. Ao combater o ataque do sistema imunológico aos tecidos saudáveis, ORENCIA reduz a dor, a inflamação e o dano aos ossos e cartilagens. ORENCIA pode ainda diminuir a capacidade do seu organismo de combater infecções. O tratamento com ORENCIA pode deixá-lo mais suscetível a contrair infecções, ou piorar infecções que você tenha. É importante falar para o seu médico se você acha que tem qualquer infecção.

#### INDICAÇÕES DO MEDICAMENTO

ORENCIA é um medicamento usado para tratar adultos com artrite reumatóide (AR) moderada a grave. AR é uma doença que pode causar dor e inflamação das articulações, além de destruição irreversível das mesmas. ORENCIA pode ajudar a reduzir a dor, pressão e inchaço das suas articulações, inibir o dano nas articulações e melhorar sua habilidade para fazer as coisas. Seu médico decidiu tratá-lo (a) com ORENCIA porque sua doença ainda está ativa, embora você possa ter utilizado outros tratamentos.

ORENCIA também é indicado para tratar os sinais e sintomas em crianças e adolescentes a partir de 6 anos de idade com artrite idiopática juvenil / artrite reumatóide juvenil (AIJ/ARJ) poliarticular moderada a 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).

Na AR e na AIJ/ARJ, ORENCIA pode reduzir a dor e a inflamação articular, porém também pode tornar seu sistema imunológico menos capaz de combater infecções. ORENCIA pode tornar você mais propenso a adquirir infecções ou piorar qualquer infecção que você tenha. É importante informar a seu médico se pensar que você tem alguma infecção.

ORENCIA não foi estudado em crianças com menos de 6 anos de idade.

## RISCOS DO MEDICAMENTO

### Contra-indicações

Você não deve utilizar ORENCIA se o seu médico determinar que você é alérgico a abatacepte ou a qualquer componente da formulação.

### Advertências

#### Uso combinado com antagonistas do TNF

Informe o seu médico se você estiver utilizando um bloqueador do TNF para tratamento da artrite reumatóide (ou seja, adalimumabe, etanercepte, infliximabe). Você pode apresentar maior chance de apresentar infecções sérias.

### Precauções

#### Hipersensibilidade

Se você desenvolver erupção cutânea grave, rosto inchado ou dificuldade de respirar enquanto receber ORENCIA chame seu médico imediatamente.

#### Infecções

Houve casos raros em que pacientes recebendo tratamentos biológicos para AR, tais como ORENCIA, desenvolveram infecções sérias, incluindo tuberculose e infecções causadas por vírus, bactérias ou fungos.

#### **Antes de receber o tratamento com ORENCIA, você deve informar ao seu médico se você:**

- Tem algum tipo de infecção mesmo que pequena (como um corte aberto ou uma ferida), ou uma infecção no seu corpo todo (como gripe). Se você tem uma infecção enquanto toma ORENCIA, você pode ter chances maiores de apresentar efeitos colaterais.
- Tem uma infecção que não melhora ou infecções que vão e voltam.
- Teve tuberculose (TB), teste de pele para TB positivo, ou se teve contato recente com alguém que teve TB. Se você tiver algum sintoma de TB (tosse seca que não melhora, perda de peso, febre, suor noturno), chame seu médico imediatamente. Antes de iniciar o uso de ORENCIA, seu médico poderá examiná-lo para ver se há TB, ou fazer um teste de pele.
- Tem ou teve hepatite viral. Antes de usar ORENCIA, seu médico deve examiná-lo para hepatite.
- Tem história de Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica (DPOC), como enfisema pulmonar ou bronquite.
- Tem uma cirurgia marcada.
- É alérgico a qualquer dos componentes de ORENCIA.
- Recebeu recentemente ou tem marcada vacinação. Se você está sendo tratado com ORENCIA não tome vacinas.
- Tem diabetes e está utilizando um monitor de glicose sanguínea para checar o seu nível de glicose no sangue. ORENCIA contém maltose, um tipo de açúcar que pode indicar uma falsa elevação das leituras de açúcar no sangue com certos monitores de açúcar sanguíneo, no dia de infusão de ORENCIA. Seu médico pode aconselhar a usar um método diferente para monitorar os níveis de açúcar sanguíneos.
- Está grávida ou planejando. Não é conhecido se ORENCIA pode causar danos ao feto.
- Está amamentando. ORENCIA pode passar pelo leite. Mulheres que estão amamentando devem falar com seus médicos sobre usar ou não ORENCIA.

Se você não tem certeza ou tem dúvidas sobre estas informações, fale com seu médico.

### Imunizações

Antes de iniciar o tratamento com ORENCIA informe o seu médico se você foi recentemente vacinado (a) ou tem uma vacina marcada ou prevista.

### Uso em Pacientes com Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica (DPOC)

Pacientes com DPOC (como bronquite ou enfisema pulmonar) tratados com ORENCIA desenvolveram eventos adversos de forma mais freqüente incluindo exacerbações da DPOC, tosse, ronco e dispnéia. Informe seu médico se você apresenta DPOC.

### Gravidez e Lactação

ORENCIA não foi estudado em mulheres grávidas ou mulheres que estão amamentando, dessa maneira não há informações dos efeitos de ORENCIA em mulheres grávidas ou que estão amamentando. Informe o seu médico se você está grávida ou pretende engravidar.

**Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica. Informe imediatamente seu médico em caso de suspeita de gravidez.**

**Informe o seu médico caso esteja amamentando.**

### Uso Pediátrico

A segurança e a eficácia de ORENCIA em pacientes com menos de 6 anos de idade não foram estabelecidas.

### Uso Geriátrico

A freqüência de infecção séria e malignidade entre os pacientes tratados com ORENCIA com mais de 65 anos foi maior do que para aqueles com menos de 65 anos. Devido ao fato de haver uma maior incidência de infecções e malignidades na população mais velha em geral, deve-se ter cuidado ao tratar pacientes idosos.

### **Interações Medicamentosas**

Você pode utilizar outros medicamentos enquanto estiver recebendo ORENCIA, se estes forem prescritos pelo seu médico. É importante consultar o seu médico, caso esteja utilizando qualquer outro medicamento, incluindo hormônios, medicamentos vendidos sem prescrição médica, vitaminas, suplemento ou produtos fitoterápicos antes de você receber tratamento com ORENCIA. Informe o seu médico se você começar ou planeja começar a utilizar qualquer medicamento enquanto estiver recebendo ORENCIA. ORENCIA não deve ser utilizado com outros medicamentos biológicos para artrite reumatóide como adalimumabe, etanercepte, infliximabe ou anakinra.

Você pode ter maiores chances de desenvolver infecções sérias se você tomar ORENCIA com outros medicamentos biológicos para AR ou AIJ/ARJ.

Conheça os medicamentos que você toma. Mantenha uma lista de seus medicamentos e mostre ao seu médico e farmacêutico quando lhe for prescrito um novo medicamento.

**Informe ao seu médico se você está fazendo uso de algum outro medicamento.**

### **Interação com testes laboratoriais**

Antes de receber o tratamento com ORENCIA, você deve contar ao seu médico se você tem diabetes e está utilizando um monitor de glicose sanguínea (“açúcar no sangue”) para checar seus níveis de glicose. ORENCIA contém maltose que é um tipo de açúcar que pode fornecer leituras falsas de níveis altos de glicose sanguínea com certos tipos de monitores de glicose. Seu médico vai recomendar um método diferente para monitoração dos níveis de glicose sanguínea.

**Não use medicamento sem o conhecimento de seu médico. Pode ser perigoso para sua saúde.**

## MODO DE USO

### Aspecto físico e características organolépticas

ORENCIA é apresentado em forma de pó liofilizado estéril, branco, sem conservantes para administração parenteral. Após a reconstituição com 10 mL de água estéril para Injeção, a solução de ORENCIA é clara, variando de incolor a amarela pálida, com uma variação de pH de 7,2 a 7,8.

### Como usar

O preparo de ORENCIA deve ser realizado apenas por um profissional de saúde. ORENCIA será administrado por um profissional de saúde por via intravenosa, ou seja, através de uma agulha colocada na veia do seu braço. Este procedimento levará aproximadamente 30 minutos.

### Posologia

#### Dosagem recomendada

Você receberá a primeira dose de ORENCIA seguida por doses adicionais em 2 e 4 semanas após a primeira dose. Após este período, a cada 4 semanas.

Se você perder uma dose de ORENCIA, solicite ao seu médico a possibilidade de agendar sua próxima dose.

### Artrite Reumatóide Adulta

Doses de ORENCIA		
Peso Corporal do Paciente	Dose	Número de Frascos-ampola <sup>a</sup>
< 60 kg	500 mg	2
60 a 100 kg	750 mg	3
> 100 kg	1 g	4

<sup>a</sup> Cada frasco-ampola contém 250 mg de abatacepte para administração.

### Artrite Idiopática Juvenil / Artrite Reumatóide Juvenil

A dose recomendada de ORENCIA para pacientes com 6 a 17 anos de idade com artrite idiopática juvenil / artrite reumatóide 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.

#### Pacientes idosos

Nenhum ajuste de dose é necessário.

**Você deve seguir a orientação de seu médico, respeitando sempre as datas marcadas para receber as infusões e a duração do tratamento.**

**Você não deve interromper o tratamento sem o conhecimento de seu médico.**

**O medicamento com o prazo de validade vencido não deve ser usado. Antes de usar o produto, o aspecto do mesmo deve ser analisado.**

## **REAÇÕES ADVERSAS**

### **Geral**

Os eventos mais comuns observados com o uso de ORENCIA foram dor de cabeça, infecção do trato respiratório superior, dor de garganta e náusea.

Os eventos adversos que mais frequentemente resultaram em intervenção clínica (interrupção ou descontinuação de ORENCIA) foram devidos à infecção. As infecções relatadas com mais frequência que resultaram na interrupção da dose foram infecção do trato respiratório superior, bronquite e herpes zóster. As infecções mais frequentes que resultaram em descontinuação foram pneumonia, infecção localizada e bronquite.

**Infecções Sérias.** Pacientes que recebem ORENCIA possuem uma maior chance de adquirir infecções incluindo pneumonia, e outras infecções causadas por vírus, bactérias, ou fungos. Informe seu médico imediatamente caso se sinta doente ou tenha algum dos seguintes sintomas de infecção, que possam ser sinais iniciais de uma infecção séria:

- febre
- sensação de cansaço
- tosse
- sintomas de gripe
- pele quente, vermelha, ou dolorida

### **Infecções**

As infecções mais comumente relatadas nos estudos clínicos foram infecções do trato respiratório superior, nasofaringite, sinusite, infecção do trato urinário, gripe e bronquite. Outras infecções relatadas foram rinite, herpes simplex e pneumonia.

As infecções sérias mais comuns relatadas com ORENCIA foram pneumonia, celulite, infecção do trato urinário, bronquite, diverticulite e pielonefrite aguda.

### **Malignidades**

Houve casos raros de alguns tipos de câncer em pacientes recebendo tratamentos biológicos, tais como ORENCIA. Pessoas com artrite reumatóide mais grave que tiveram doença por longos períodos podem ter um risco maior que a média de desenvolver câncer. O papel de ORENCIA no desenvolvimento de câncer é desconhecido.

### **Reações Relacionadas à Infusão e Reações de Hipersensibilidade (alergia)**

Ocorreram eventos agudos relacionados à infusão (reações adversas que ocorrem em 1 hora do início da infusão) nos estudos. Os eventos relatados com mais frequência foram tontura, dor de cabeça e hipertensão.

Eventos agudos relacionados à infusão incluíam sintomas cardiopulmonares, como hipotensão, aumento da pressão arterial e dispnéia (falta de ar); outros sintomas incluíam náusea, vermelhidão, urticária, tosse, hipersensibilidade, prurido, erupção e respiração ruidosa. A maioria dessas reações

foi de leve a moderada.

Em pacientes tratados com ORENCIA nos estudos clínicos controlados e abertos, os eventos de hipersensibilidade, anafilaxia e hipersensibilidade à droga foram raramente reportados. Outros eventos potencialmente associados com a hipersensibilidade à droga, como hipotensão, urticária e dispnéia, que ocorreram dentro de 24 horas da infusão de ORENCIA, foram incomuns. Informe seu médico ou procure auxílio médico emergencial imediatamente se você tiver urticária, inchaço da face, pálpebras, lábios, língua, garganta, ou problemas para respirar.

### **Outras Reações Adversas**

Outros eventos adversos observados em pacientes tratados com ORENCIA durante estudos da artrite reumatóide são: dor de cabeça, nasofaringite, tontura, tosse, dor nas costas, hipertensão, infecção do trato urinário, dispepsia (desconforto na digestão), erupção, dor nos membros.

### **Em crianças, outros efeitos colaterais podem incluir:**

- diarreia
- tosse
- febre
- dor abdominal

Informe seu médico se você tiver algum efeito colateral que lhe incomode ou que não desapareça. Esses não são todos os efeitos colaterais possíveis de ORENCIA. Para mais informações, pergunte a seu médico ou farmacêutico.

### **Informe ao seu médico o aparecimento de reações indesejáveis.**

## **CONDUTA EM CASO DE SUPERDOSE**

ORENCIA é administrado, por infusão intravenosa sob supervisão médica. Doses de até 50 mg/kg foram administradas sem efeitos tóxicos aparentes. No caso de superdose, recomenda-se que o paciente seja monitorado para quaisquer sinais ou sintomas de reações adversas e que um tratamento sintomático adequado seja instituído.

## **ARMAZENAGEM**

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

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

ORENCIA (abatacepte) possui prazo de validade de 36 meses à partir da data de fabricação.

TODO MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DO ALCANCE DE CRIANÇAS.

## **INFORMAÇÕES AO PROFISSIONAL DE SAÚDE**

### **CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS**

ORENCIA (abatacepte) 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

O abatacepte, um modulador seletivo da co-estimulação, inibe a ativação da célula T (linfócito T) ligando-se ao CD80 e CD86, dessa forma bloqueando a interação com CD28. Esta interação fornece um sinal co-estimulante necessário para a ativação completa dos linfócitos T. Linfócitos T ativados são envolvidos na patogênese da artrite reumatóide (AR) e são encontrados na sinóvia de pacientes com AR.

*In vitro*, o abatacepte diminui a proliferação da célula T e inibe a produção das citocinas fator de necrose tumoral alfa (TNF $\alpha$ ), interferon- $\gamma$  e interleucina-2. Em um modelo de artrite induzido por colágeno no rato, o abatacepte suprime a inflamação, diminui a produção de anticorpo anti-colágeno e reduziu a produção de interferon- $\gamma$  antígeno-específico. A relação entre estes marcadores de resposta biológica e os mecanismos pelos quais o ORENCIA exerce seus efeitos na AR é desconhecida.

### Farmacodinâmica

Em estudos clínicos com ORENCIA usando doses aproximadas de 10 mg/kg, foram observadas diminuições em: níveis séricos de receptor de interleucina-2 solúvel, interleucina-6 sérica, fator reumatóide, proteína-c reativa (PCR), metaloproteinase-3 e no fator de necrose tumoral alfa (TNF $\alpha$ ). Essas alterações são consistentes com o mecanismo de ação desse modulador seletivo da co-estimulação. A relação entre estes marcadores de resposta biológica e os mecanismos pelos quais o ORENCIA exerce seus efeitos na AR é desconhecida.

### Farmacocinética

A farmacocinética do abatacepte foi estudada em indivíduos adultos saudáveis 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 1).

**Tabela 1: Parâmetros Farmacocinéticos (Média, Variação) em Indivíduos Saudáveis e 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 <sup>a</sup> ) n=14
Concentração de Pico (C <sub>max</sub> ) [mcg/mL]	292 (175-427)	295 (171-398)
Meia-vida terminal (t <sub>1/2</sub> ) [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 <sub>ss</sub> ) [L/kg]	0,09 (0,06-0,13)	0,07 (0,02-0,13)

<sup>a</sup> 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 saudáveis pareceu ser comparável. Em pacientes com AR, após infusões intravenosas múltiplas, a farmacocinética do abatacepte mostrou aumentos proporcionais de C<sub>max</sub> 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, anti-inflamatórios não-esteroidais (AINEs), corticosteróides e agentes bloqueadores de TNF não influenciaram o *clearance* do abatacepte.

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

### **Artrite Idiopática Juvenil / Artrite Reumatóide Juvenil**

Em pacientes com 6 a 17 anos de idade, as concentrações séricas médias (intervalo) do estado de equilíbrio de pico e de vale do abatacepte foram de 217 (variando entre 57 a 700) e 11,9 (0,15 a 44,6) mcg/mL. As análises de farmacocinética populacional dos dados de concentração sérica mostraram que o *clearance* do abatacepte aumentou com o peso corporal no basal. A media estimada (intervalo) do *clearance* de abatacepte em pacientes com artrite idiopática juvenil / artrite reumatóide juvenil foi de 0,4 (0,20 a 1,12) mL/h/kg. Após a consideração do efeito do peso corporal, o *clearance* do abatacepte não foi relacionado à idade e sexo. A administração concomitante de metotrexato, corticosteróides, e AINEs também não influenciou o *clearance* do abatacepte.

## **RESULTADOS DE EFICÁCIA**

### **Estudos Clínicos**

A eficácia e a segurança de ORENCIA foram avaliadas em cinco estudos randomizados, duplo-cegos, controlados por placebo em pacientes com 18 anos ou mais com artrite reumatóide 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) e IV (ATTAIN – abatacepte em paciente com resposta inadequada de ANTI-TNF) 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 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 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 em pacientes com AR ativa que exigem intervenção adicional apesar da terapia atual com DMARDs; todas as DMARDs usadas no recrutamento foram mantidas.

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 e V foram randomizados para receber uma dose fixa de aproximadamente 10 mg/kg de ORENCIA ou placebo por 12 meses (Estudos III e V) 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.

### **Resposta clínica**

A porcentagem de pacientes tratados com ORENCIA que atingiram respostas ACR 20, 50 e 70 e resposta clínica principal nos Estudos I, III e IV é mostrada na Tabela 2. As taxas de resposta ACR nos meses 6 e 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 administração da primeira dose, assim como medida no dia 15 e foi mantida até o período duplo cego. Nos períodos controlados por placebo dos Estudos II e III, as taxas de resposta ACR foram mantidas por 12 meses em pacientes tratados com ORENCIA. Na extensão aberta dos Estudos II, III e IV, as taxas de resposta ACR 20, 50 e 70 foram duráveis e sustentáveis até os meses 48, 24 e 18, respectivamente, do tratamento com ORENCIA.

**Tabela 2: Respostas ACR em Estudos Controlados por Placebo**

	Porcentagem de Pacientes					
	Resposta Inadequada a DMARDs		Resposta Inadequada ao MTX		Resposta Inadequada ao Agente Bloqueador do TNF	
	Estudo I		Estudo III		Estudo IV	
Taxa de Resposta	ORENCIA <sup>a</sup> n=32	Placebo n=32	ORENCIA <sup>b</sup> +MTX n=424	Placebo +MTX n=214	ORENCIA <sup>b</sup> +DMARDs n=256	Placebo +DMARDs n=133
<b>ACR 20</b>						
Mês 3	53%	31%	62%***	37%	46%***	18%
Mês 6	NA	NA	68%***	40%	50%***	20%
Mês 12	NA	NA	73%***	40%	NA	NA
<b>ACR 50</b>						
Mês 3	16%	6%	32%***	8%	18%**	6%
Mês 6	NA	NA	40%***	17%	20%***	4%
Mês 12	NA	NA	48%***	18%	NA	NA
<b>ACR 70</b>						
Mês 3	6%	0	13%***	3%	6%*	1%
Mês 6	NA	NA	20%***	7%	10%**	2%
Mês 12	NA	NA	29%***	6%	NA	NA
<b>Principal resposta clínica<sup>c</sup></b>	NA	NA	14%***	2%	NA	NA

\* p<0,05, ORENCIA vs placebo.

\*\* p<0,01, ORENCIA vs placebo.

\*\*\* p<0,001, ORENCIA vs placebo.

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

<sup>b</sup> Dosagem baseada na variação do peso (vide **POSOLOGIA**).

<sup>c</sup> A resposta clínica principal é definida como atingindo uma resposta ACR 70 por um período contínuo de 6 meses.

Os resultados dos componentes individuais dos critérios de resposta ACR para os Estudos III e IV são mostrados na Tabela 3. Os resultados dos componentes dos critérios de resposta ACR para o grupo de 10 mg/kg no Estudo II foram semelhantes ao Estudo III. Nos pacientes tratados com ORENCIA, foi observado um maior índice de melhora em todos os componentes dos critérios de resposta ACR durante 6 e 12 meses em relação aos pacientes tratados com placebo. Na extensão aberta dos Estudos II, III e IV, melhoras nos componentes individuais de ACR foram mantidas até a semana 48, 24 e 18 meses respectivamente, nos pacientes tratados com ORENCIA.

**Tabela 3: Componentes da Resposta ACR em 6 Meses**

	Resposta Inadequada ao MTX	Resposta Inadequada ao Agente Bloqueador do TNF
--	----------------------------	---

	Estudo III				Estudo IV (ATTAIN)			
	ORENCIA +MTX n=424		Placebo +MTX n=214		ORENCIA +DMARDs n=256		Placebo +DMARDs n=133	
Componente (médio)	Linha basal	Mês 6	Linha basal	Mês 6	Linha basal	Mês 6	Linha basal	Mês 6
Número de articulações doloridas (0-68)	28	7***	31	14	30	13***	31	24
Número de articulações inchadas (0-66)	19	5***	20	11	21	10***	20	14
Dor <sup>a</sup>	67	27***	70	50	73	43**	74	64
Avaliação geral do paciente <sup>a</sup>	66	29***	64	48	71	44***	73	63
Índice de incapacidade <sup>b</sup>	1,75	1,13***	1,75	1,38	1,88	1,38***	2,00	1,75
Avaliação geral do médico <sup>a</sup>	69	21***	68	40	71	32***	69	54
CRP (mg/dL)	2,2	0,9***	2,1	1,8	3,4	1,3***	2,8	2,3

\*\* p<0,01, ORENCIA vs placebo, com base na alteração porcentual média a partir da linha basal.

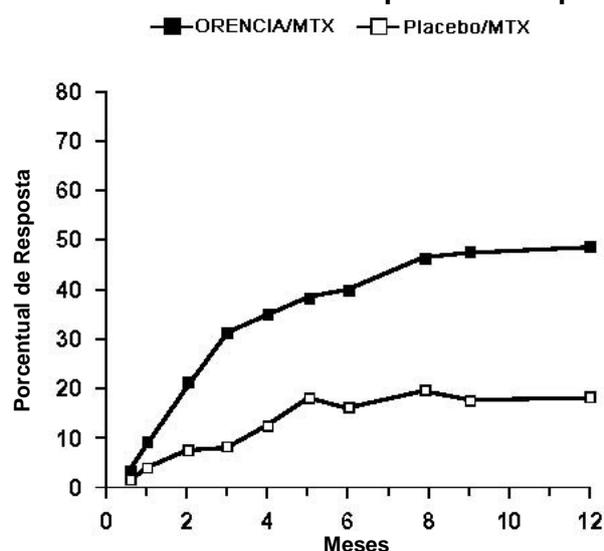
\*\*\* p<0,001, ORENCIA vs placebo, com base na alteração porcentual média a partir da linha basal.

<sup>a</sup> Escala visual análoga: 0 = melhor, 100 = pior.

<sup>b</sup> Questionário de Avaliação de Saúde: 0 = melhor, 3 = pior; 20 perguntas; 8 categorias: vestir-se e arrumar-se, levantar, comer, andar, higiene, alcançar, pegar e atividades.

O curso do tempo da resposta ACR 50 para o Estudo III é mostrado na Figura 1. O curso do tempo para resposta no Estudo IV foi semelhante.

**Figura 1**  
**Tempo da Resposta ACR 50**  
**Resposta Inadequada ao MTX Estudo III**



Entre os pacientes tratados com ORENCIA no Estudo III, 14% atingiram resposta clínica maior, 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 maior 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 maior e resposta clínica maior 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 significativamente maior do que melhora média de 1,5 observada em pacientes tratados com placebo. A remissão na DAS28 foi atingida em 1,7% 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.

### 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 médio na fase 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 4.

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).

Parâmetro	ORENCIA/MTX n=391	Placebo/MTX n=195	Valor p <sup>a</sup>
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

<sup>a</sup> 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. 50% dos pacientes não tiveram progressão do dano estrutural conforme definido por uma alteração no TSS de zero ou menos em 2 anos. 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.

### Resposta da função física e resultados relacionados à saúde

A melhora na função física foi medida pelo Índice de Incapacidade do Questionário de Avaliação de Saúde (HAQ-DI). Nos Estudos II - V, ORENCIA demonstrou melhora significativamente maior que o placebo desde a fase basal no HAQ-DI e uma proporção significativamente maior de pacientes tratados com ORENCIA comparados com placebo, mostraram uma melhora clinicamente significativa (redução no HAQ-DI maior ou igual a 0,3 unidades do valor basal). 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 e III são mostrados na tabela 5. Resultados similares foram observados no Estudo V. Durante o período aberto dos Estudos II, III e IV, a melhora na função física foi mantida por até 48, 24 e 18 meses respectivamente.

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

Índice de Incapacidade HAQ	Resposta inadequada ao metotrexato			
	Estudo II		Estudo III	
	ORENCIA <sup>a</sup> + MTX (n=115)	Placebo + MTX (n=119)	ORENCIA <sup>b</sup> + MTX (n=422)	Placebo + MTX (n=212)
Fase Basal (média)	0,98 <sup>c</sup>	0,97 <sup>c</sup>	1,69 <sup>d</sup>	1,69 <sup>d</sup>
Média de melhora Ano 1	0,40 <sup>c, ***</sup>	0,15 <sup>c</sup>	0,66 <sup>d, ***</sup>	0,37 <sup>d</sup>

\*\*\* p <0,001, ORENCIA vs. placebo.

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

<sup>b</sup> Dosagem baseada na variação do peso (vide **POSOLOGIA**).

<sup>c</sup> Questionário de Avaliação de Saúde Modificado: 0 = melhor, 3 = pior; 8 perguntas; 8 categorias: vestir-se e arrumar-se, levantar, comer, andar, higiene, alcançar, pegar e atividades.

<sup>d</sup> Questionário de Avaliação de Saúde: 0 = melhor, 3 = pior; 20 perguntas; 8 categorias: vestir-se e arrumar-se, levantar, comer, andar, higiene, alcançar, pegar e atividades.

### 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 significativa 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).

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, melhoras nos resultados relacionados à saúde e qualidade de vida foram mantidos por até 4 anos.

### Artrite Idiopática Juvenil / Artrite Reumatóide 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 reumatóide 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 reumatóide), e Sistêmica (20%). Na inclusão do estudo, 74% dos pacientes estavam recebendo MTX (dose média, 13,2 mg/m<sup>2</sup> 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, 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  $\geq 30\%$  em pelo menos 3 de 6 variáveis do grupo central de AIJ/ARJ e piora  $\geq 30\%$  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  $\geq 30\%$  em pelo menos 3 de 6 variáveis do conjunto central de AIJ/ARJ com melhora  $\geq 30\%$  em não mais de 1 de 6 variáveis do grupo central de AIJ/ARJ; a piora de  $\geq 2$  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  $\geq 2$  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 1 ano.

## INDICAÇÕES

### Artrite reumatóide Adulta (AR)

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

### Artrite Idiopática Juvenil / Artrite Reumatóide Juvenil (AIJ/ARJ)

ORENCIA é indicado para redução dos sinais e sintomas em pacientes pediátricos a partir de 6 anos de idade com artrite idiopática juvenil / artrite reumatóide juvenil<sup>1</sup> (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).

ORENCIA não deve ser administrado concomitantemente com antagonistas de TNF.

<sup>1</sup> CID M08 – Artrite Juvenil, exceto M08.1 (Espondilite ancilosante juvenil) e M08.2 (Artrite juvenil com início sistêmico)

### Limitações de uso importante

Não se recomenda a administração de ORENCIA concomitantemente em outros tratamentos biológicos para artrite reumatóide como anarkinra.

### CONTRA-INDICAÇÕES

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

### MODO DE USAR E CUIDADOS DE CONSERVAÇÃO DEPOIS DE ABERTO

#### Instruções de preparo e administração

##### Use técnica asséptica

ORENCIA é fornecido como um pó liofilizado em frasco-ampola de uso único sem conservantes. Cada frasco-ampola de ORENCIA contém 250 mg de abatacepte para administração. O pó de ORENCIA em cada frasco-ampola deve ser reconstituído com 10 mL de Água Estéril para Injeção, USP, usando **APENAS A SERINGA DESCARTÁVEL SEM SILICONE FORNECIDA EM CADA EMBALAGEM** e uma agulha de 18-21 de calibre. Se o pó de ORENCIA for reconstituído acidentalmente usando uma seringa siliconizada, a solução pode desenvolver algumas partículas translúcidas. Descartar as soluções preparadas usando seringas siliconizadas.

Durante a reconstituição, para reduzir a formação de espuma nas soluções de ORENCIA, o frasco-ampola deve ser rodado suavemente até que o conteúdo esteja completamente dissolvido. Evite agitação prolongada ou vigorosa. **NÃO AGITAR.** Após a dissolução completa do pó liofilizado, o frasco-ampola deve ser ventilado com uma agulha para dissipar a espuma que pode estar presente. A solução deve ser de clara e incolor a amarelo pálido. Não usar se partículas opacas, descoloração ou outras partículas estranhas estiverem presentes.

1) Para reconstituir o pó de ORENCIA, retire a tampa do frasco-ampola e passe um chumaço de algodão na parte de cima. Inserir a agulha da seringa no frasco-ampola no centro da tampa de borracha e direcione o jato de Água Estéril para Injeção, USP, para a parede de vidro do frasco-ampola. Não use o frasco-ampola se não houver vácuo. Gire o frasco-ampola suavemente até que todo o conteúdo esteja dissolvido.

2) Após a dissolução completa do pó liofilizado, o frasco-ampola deve ser ventilado com uma agulha para dissipar qualquer espuma que possa estar presente. Após a reconstituição, cada mililitro conterá 25 mg (250 mg/10 mL).

3) A solução reconstituída de ORENCIA deve ser novamente diluída em 100 mL como segue. De uma bolsa ou recipiente de infusão de 100 mL, retire um volume de Injeção de Cloreto de Sódio de 0,9%, USP, igual ao volume dos frascos-ampola reconstituídos de ORENCIA (para 2 frascos-ampola retire 20 mL, para 3 frascos-ampola retire 30 mL, para 4 frascos-ampola retire 40 mL). Adicione lentamente a solução reconstituída de ORENCIA de cada frasco-ampola na bolsa ou recipiente de infusão usando a mesma **SERINGA DESCARTÁVEL SEM SILICONE FORNECIDA COM CADA FRASCO-AMPOLA.** Misture suavemente. **NÃO AGITAR A BOLSA OU O FRASCO.** A concentração da solução de ORENCIA totalmente diluída na bolsa ou recipiente de infusão será de aproximadamente 5, 7,5, ou 10 mg de abatacepte por mL de solução dependendo se foram usados 2, 3 ou 4 frascos-ampola de ORENCIA. Qualquer porção não utilizada deve ser imediatamente descartada.

- 4) Antes da administração, a solução de ORENCIA deve ser examinada visualmente para particulados e descoloração. Descartar a solução se qualquer particulado ou descoloração for observado.
- 5) Toda a solução de ORENCIA totalmente diluída deve ser administrada por um período de 30 minutos e deve ser administrada com um equipamento de infusão e um **FILTRO ESTÉRIL, NÃO PIROGÊNICO DE BAIXA LIGAÇÃO PROTÉICA** (tamanho do poro 0,2 µm a 1,2 µm).
- 6) A infusão da solução de ORENCIA totalmente diluída deve ser concluída em 24 horas da reconstituição dos frascos-ampola de ORENCIA. A solução de ORENCIA totalmente diluída pode ser armazenada em temperatura ambiente (até 25°C) ou refrigerada de 2°C a 8°C antes de usar.
- 7) ORENCIA não deve ser administrada por infusão concomitantemente na mesma linha intravenosa com outros agentes. Nenhum estudo de compatibilidade física ou bioquímica foi conduzido para avaliar a administração concomitante de ORENCIA com outros agentes. (vide **POSOLOGIA**)

## POSOLOGIA

### Artrite Reumatóide Adulta

Para pacientes adultos com AR, ORENCIA deve ser administrado como infusão intravenosa de 30 minutos na dose especificada na Tabela 6. Após a administração inicial, ORENCIA deve ser administrado 2 e 4 semanas após a primeira infusão, depois a cada 4 semanas. ORENCIA pode ser utilizado em monoterapia ou concomitantemente com DMARDs que não sejam dos antagonistas de TNF.

Metotrexato, drogas não biológicas anti-reumáticas modificadoras da doença (DMARDs), corticosteróides, salicilatos, drogas antiinflamatórias não esteroidais (NSAIDs) ou analgésicos podem ser utilizados durante o tratamento com ORENCIA.

Para pacientes pediátricos com artrite idiopática juvenil / artrite reumatóide juvenil, utiliza-se uma dose calculada com base no peso corporal de cada paciente.

**Tabela 6: Doses de ORENCIA**

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

<sup>a</sup> Cada contém 250 mg de abatacepte para administração.

### Artrite Idiopática Juvenil / Artrite Reumatóide Juvenil

A dose recomendada de ORENCIA para pacientes com 6 a 17 anos de idade com artrite idiopática juvenil / artrite reumatóide 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

Nenhuma recomendação de dose pode ser feita. Devido a seu grande peso molecular, não se espera que o abatacepte seja submetido à eliminação renal. Devido a características estéricas e hidrofílicas,

abatacepte não seria metabolizado pelas enzimas do citocromo P450 do fígado. Não foram conduzidos estudos para sustentar recomendações de dose em insuficiência renal ou hepática.

### **Pacientes pediátricos e adolescentes**

A segurança e a eficácia de ORENCIA em pacientes de até 6 anos de idade não foram estabelecidas.

### **Pacientes geriátricos**

Nenhum ajuste de dose é necessário (ver **USO GERIÁTRICO**).

## **ADVERTÊNCIAS**

### **Uso Concomitante com Antagonistas do TNF**

Em estudos clínicos controlados em pacientes com AR adulta, os pacientes que recebem terapia concomitante de ORENCIA e antagonista do TNF apresentaram mais infecções (63%) e infecções sérias (4,4%) em comparação aos pacientes tratados apenas com antagonistas do TNF (43% e 0,8%, respectivamente) (ver: **REAÇÕES ADVERSAS: Infecções**). Esses estudos não conseguiram demonstrar um importante aprimoramento da eficácia com a administração concomitante de ORENCIA com antagonista do TNF; portanto, a terapia concomitante com ORENCIA e um antagonista do TNF não é recomendada. Ao fazer a transição da terapia com antagonista do TNF para a terapia com ORENCIA, os pacientes devem ser monitorados para sinais de infecção.

## **PRECAUÇÕES**

### **Hipersensibilidade**

Em pacientes com AR adulta tratados com ORENCIA nos estudos clínicos controlados e abertos, os eventos de hipersensibilidade, anafilaxia e hipersensibilidade à droga foram raramente reportados. Outros eventos potencialmente associados com a hipersensibilidade à droga, como hipotensão, urticária e dispnéia, que ocorreram dentro de 24 horas da infusão de ORENCIA, foram incomuns. Dos 190 pacientes com artrite idiopática juvenil / artrite reumatóide juvenil tratados com ORENCIA nos estudos clínicos, houve um caso de reação de hipersensibilidade (0,5%). Medidas apropriadas de suporte médico para o tratamento de reações de hipersensibilidade devem estar disponíveis para uso no caso de uma reação (vide **REAÇÕES ADVERSAS: Reações Relacionadas à Infusão e Reações de Hipersensibilidade**).

### **Infecções**

Infecções sérias, incluindo sepsis e pneumonia, tem sido reportadas em pacientes recebendo ORENCIA. Algumas infecções foram fatais. Muitas das infecções sérias ocorreram com pacientes em tratamento com terapia imunossupressora concomitante que além da doença, pode predispor à infecções. Os médicos devem tomar cuidado ao considerar o uso de ORENCIA em pacientes com infecções recorrentes, condições subjacentes que podem dispô-los 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 séria (vide **REAÇÕES ADVERSAS: Infecções**). Uma taxa mais elevada de infecções sérias foi observada em pacientes com AR adulta tratados com antagonistas concomitantes do TNF e ORENCIA (vide **ADVERTÊNCIAS: Uso Concomitante com Antagonistas do TNF**).

Antes de iniciar terapias imunomoduladoras, inclusive com ORENCIA, os pacientes devem ser selecionados para infecção de tuberculose latente com um teste cutâneo com tuberculina. ORENCIA não foi estudado em pacientes com tuberculose positiva na seleção e a segurança de ORENCIA em pessoas 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. Entretanto, 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.

### **Teste de glicose sérica**

Os sistemas de monitoramento de glicose baseados na glicose desidrogenase pirroloquinolinequinona (GDH-PQQ) podem reagir com a maltose presente em ORENCIA, 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 **INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS: Interação com testes laboratoriais**).

### **Imunizações**

Vacinas vivas não devem ser administradas concomitantemente com ORENCIA ou após 3 meses de sua descontinuação. Nenhum dado está disponível sobre a transmissão secundária da infecção por pessoas que recebem vacinas vivas a pacientes que recebem ORENCIA. A eficácia da vacinação em pacientes que recebem ORENCIA não é conhecida. Com base no seu mecanismo de ação, ORENCIA pode distorcer a eficácia de algumas imunizações.

Recomenda-se que os pacientes com artrite idiopática juvenil / artrite reumatóide juvenil sejam atualizados com todas as imunizações em conformidade com as diretrizes de imunização atuais antes do início da terapia com ORENCIA.

### **Uso em Pacientes com Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica (DPOC)**

Pacientes com DPOC tratados com ORENCIA desenvolveram eventos adversos de forma mais freqüente do que aqueles tratados com placebo, incluindo exacerbações da DPOC, tosse, ronco e dispnéia. O uso de ORENCIA em pacientes com artrite reumatóide e DPOC deve ser feito com cuidado e esses pacientes devem ser monitorados em relação à piora de sua condição respiratória (vide **REAÇÕES ADVERSAS: Reações Adversas em Pacientes com DPOC**).

### **Imunossupressão**

Existe a possibilidade de drogas que inibem a ativação da célula T, incluindo ORENCIA, afetarem as defesas do hospedeiro contra infecções e malignidades uma vez que as células T mediam respostas imunocelulares. O impacto do tratamento com ORENCIA no desenvolvimento e curso das malignidades não está totalmente compreendido (vide **REAÇÕES ADVERSAS: Malignidades**). Em estudos clínicos em pacientes com AR adulta, uma maior taxa de infecções foi observada em pacientes tratados com ORENCIA em comparação ao placebo (vide **REAÇÕES ADVERSAS: Infecções**).

### **Gravidez – Categoria C**

**Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica ou do cirurgião-dentista.**

Constatou-se que o abatacepte não é teratogênico em camundongos com doses de até 300 mg/kg e em ratos e coelhos com doses de até 200 mg/kg diariamente (29 vezes a dose humana de 10 mg/kg com base na AUC em ratos e coelhos). Os ratos tratados com abatacepte a cada três dias durante o início da gestação até o período de lactação não mostraram efeitos adversos na prole em doses de até 45 mg/kg (3 vezes a dose humana de 10 mg/kg com base na AUC). A uma dose de 200 mg/kg (11

vezes a dose humana de 10 mg/kg com base na AUC), as alterações da função imune consistiam em um aumento de 9 vezes na resposta do anticorpo dependente da célula T em filhotes fêmeas e inflamação da tireóide em um filhote fêmea dos 10 machos e 10 fêmeas avaliados. Não foi determinado se esses achados indicam um risco para o desenvolvimento de doenças auto-imunes em humanos expostos *in utero* ao abatacepte. O abatacepte demonstrou atravessar a placenta. Como os estudos de reprodução em animais nem sempre são indicativos da resposta humana, ORENCIA deve ser usado durante a gravidez somente se claramente necessário. Não há estudos adequados e bem-controlados em mulheres grávidas.

### Lactação

O abatacepte demonstrou estar presente no leite do rato. Não se sabe se o abatacepte é excretado no leite humano ou absorvido sistematicamente após a ingestão. Dado que muitas drogas são excretadas no leite humano e o potencial de reações adversas sérias do ORENCIA em lactentes, incluindo possivelmente efeitos no desenvolvimento do sistema imune, deve-se tomar uma decisão de interromper a amamentação ou interromper a droga, levando em consideração a importância da droga para a mãe.

### Carcinogênese, metagênese, fertilidade

Em um estudo de carcinogenicidade do camundongo, injeções subcutâneas semanais de 20, 65 ou 200 mg/kg de abatacepte administradas toda semana por até 84 semanas nos machos e 88 semanas nas fêmeas estavam associadas aos aumentos na incidência de linfomas malignos (todas as doses) e tumores da glândula mamária (fêmeas com dose intermediária e elevada). Os camundongos deste estudo foram infectados com o vírus da leucemia murina e com o vírus do tumor mamário do camundongo. Esses vírus estão associados a uma incidência acentuada de linfomas e tumores da glândula mamária, respectivamente, em camundongos em imunossupressão. As doses usadas nesses estudos foram 0,8, 2,0 e 3,0 vezes uma dose humana de baseada na AUC, respectivamente. A relevância desses achados em relação ao uso clínico de ORENCIA é desconhecida.

Em um estudo de toxicidade de um ano em macacos *cynomolgus*, abatacepte foi administrado intravenosamente uma vez por semana em doses de até 50 mg/kg (9 vezes a exposição humana na dose de 10 mg/kg com base na AUC). O abatacepte não estava associado a qualquer toxicidade significativa relacionada à dose. Os efeitos farmacológicos reversíveis consistiam em diminuições transitórias mínimas em IgG sérica e depleção linfóide, de mínima a grave, dos centros germinais no baço e/ou nos nódulos linfáticos. Nenhuma evidência de linfoma ou alteração morfológica pré-neoplásica foi observada, apesar da presença de um vírus (linfocriptovírus) conhecido por causar essas lesões em macacos em imunossupressão durante o período deste estudo. A relevância desses achados ao uso clínico de ORENCIA é desconhecida.

Nenhum potencial mutagênico do abatacepte foi observado nos testes *in vitro* de Ames de mutação pontual reversa ou teste de mutação pontual progressiva no ovário do hamster chinês / hipoxantina guanina fosforibosil-transferase (CHO/HGPRT) (com ou sem ativação metabólica) e nenhuma aberração cromossômica foi observada nos linfócitos humanos (com ou sem ativação metabólica) tratados com abatacepte. Em ratos, o abatacepte não teve efeitos adversos na fertilidade de machos ou fêmeas com doses de até 200 mg/kg a cada três dias (11 vezes a dose humana de 10 mg/kg baseada na AUC).

### Toxicologia e/ou Farmacologia Animal

Um estudo em animais jovens foi conduzido em ratos que receberam abatacepte de 4 a 94 dias de idade cujo aumento de incidência de infecções que resultaram em morte ocorreu em todas as doses em comparação com os controles. Foram observados subgrupos alterados de células T incluindo aumento de células T auxiliaadoras e redução de células T reguladoras. Além disso, observou-se inibição de respostas de anticorpos dependentes de células T (TDAR). Após acompanhar esses animais até a idade adulta, observou-se inflamação linfocítica da tireóide e das ilhotas pancreáticas.

Nos estudos de camundongos e macacos adultos, a inibição da TDAR foi evidente. No entanto, não se observou infecção e mortalidade, células T auxiliares alteradas, e inflamação da tireóide e pâncreas.

## USO PEDIÁTRICO

ORENCIA é indicado para redução dos sinais e sintomas em pacientes pediátricos a partir dos 6 anos de idade com artrite idiopática juvenil / artrite reumatóide juvenil poliarticular moderadamente a gravemente ativa, 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 o MTX.

Estudos em ratos jovens expostos ao ORENCIA antes da maturidade do sistema imunológico demonstraram anormalidades do sistema imunológico incluindo um aumento na incidência de infecções que resultaram em morte bem como inflamação da tireóide e do pâncreas [veja *Toxicologia Não-clínica*]. Estudos em camundongos e macacos adultos não demonstraram eventos similares. Como o sistema imunológico do rato não está desenvolvido nas primeiras semanas de vida, a relevância destes resultados para humanos com mais de 6 anos de idade (cujo sistema imunológico está amplamente desenvolvido) é desconhecida.

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 reumatóide 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. Nenhuma diferença geral na segurança ou na eficácia foi observada entre esses pacientes e pacientes mais jovens, mas esses números são muito baixos para excluir as diferenças. A frequência de infecção séria 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.

## INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

### Outra Terapia Biológica para AR

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

As análises farmacocinéticas da população revelaram que MTX, AINEs, corticosteróides e agentes bloqueadores do TNF não influenciaram a eliminação do abatacepte (vide **Farmacocinética**). A maioria dos pacientes em estudos clínicos da AR recebeu um ou mais dos seguintes medicamentos concomitantes com ORENCIA: MTX, AINEs, corticosteróides, agentes bloqueadores do TNF, azatioprina, cloroquina, ouro, hidroxicloroquina, leflunomida, sulfasalazina e anakinra.

### Antagonistas do TNF

A administração concomitante de um antagonista do TNF com ORENCIA está associada a um risco elevado de infecções sérias e nenhuma eficácia adicional significativa sobre o uso de antagonistas do TNF isoladamente. A terapia concomitante de ORENCIA e antagonistas do TNF não é recomendada (vide **ADVERTÊNCIAS: 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 reumatóide, como anakinra e portanto seu uso não é recomendado.

ORENCIA foi estudado em combinação com agentes que depletam a contagem de linfócitos. Tal combinação poderia potencializar os eventos de ORENCIA sobre o sistema imune (vide **PRECAUÇÕES: Imunossupressão**).

## **Interação com testes laboratoriais**

### Teste de glicose sérica

Drogas parenterais contendo maltose podem interferir com a leitura do monitor de glicose sanguínea que são utilizados nos testes com glicose desidrogenase pirroloquinolinequinona (GDH-PQQ). O sistema de monitoração de glicose baseada na GDH-PQQ pode reagir com a maltose presente no ORENCIA, resultando em leituras falsas de elevação de glicose sanguínea no dia da infusão. Quando receber ORENCIA, 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 oxigenase.

## **REAÇÕES ADVERSAS**

### **Experiência de Estudos Clínicos em AR Adulta**

#### **Geral**

As reações adversas mais sérias foram infecções sérias e malignidade.

Os eventos adversos relatados mais comumente (ocorrendo em  $\geq 10\%$  dos pacientes tratados com ORENCIA) foram dor de cabeça, infecção do trato respiratório superior, nasofaringite e náusea.

Os eventos adversos que mais freqüentemente resultaram em intervenção clínica (interrupção ou descontinuação de ORENCIA) foram devido à infecção. As infecções relatadas com mais freqüência que resultaram na interrupção da dose foram infecção do trato respiratório superior (1,0%), bronquite (0,7%) e herpes zóster (0,7%). As infecções mais freqüentes que resultaram em descontinuação foram pneumonia (0,2%), infecção localizada (0,2%) e bronquite (0,1%).

Como os estudos clínicos são conduzidos sob condições amplamente variadas e controladas, as taxas de reação adversa observada em estudos clínicos de uma droga não podem ser diretamente comparados às taxas dos estudos clínicos de uma outra droga e podem não predizer as taxas observadas em uma população maior de pacientes na prática clínica.

Os dados descritos aqui refletem a exposição do ORENCIA em pacientes com AR ativa em estudos controlados por placebo (1955 pacientes com ORENCIA, 989 com placebo). Os estudos continham um período duplo-cego, controlado por placebo de 6 meses (258 pacientes com ORENCIA, 133 com placebo) ou 1 ano (1697 pacientes com ORENCIA, 856 com placebo). Um subconjunto desses pacientes recebeu terapia concomitante com DMARD biológico, como um agente bloqueador do TNF (204 pacientes com ORENCIA, 134 com placebo).

#### **Infecções**

Nos estudos clínicos controlados por placebo, foram relatadas infecções em 54% dos pacientes tratados com ORENCIA e 48% dos pacientes tratados com placebo. As infecções mais comumente relatadas (em 5-13% dos pacientes) foram infecção do trato respiratório superior, nasofaringite, sinusite, infecção do trato urinário, gripe e bronquite. Outras infecções relatadas em menos de 5% dos pacientes em uma freqüência mais elevada ( $>0,5\%$ ) com ORENCIA em comparação ao placebo, foram rinite, herpes simplex e pneumonia (vide **PRECAUÇÕES: Infecções**).

Infecções sérias foram relatadas em 3,0% dos pacientes tratados com ORENCIA e 1,9% dos pacientes tratados com placebo. As infecções sérias mais comuns (0,2-0,5%) relatadas com ORENCIA foram pneumonia, celulite, infecção do trato urinário, bronquite, diverticulite e pielonefrite aguda (vide **PRECAUÇÕES: Infecções**).

### **Malignidades**

Nas partes controladas por placebo dos estudos clínicos (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). Nos estudos clínicos com ORENCIA cumulativo (controlado por placebo e não-controlado, aberto) um total de 8 casos de câncer de pulmão (0,21 casos por 100 paciente-anos) e 4 linfomas (0,10 casos por 100 paciente anos) foram observados em 2688 pacientes (3827 paciente-anos). A taxa observada para linfoma é aproximadamente 3,5 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, do duto biliar, de bexiga, cervical, endometrial, linfoma, melanoma, síndrome mielodisplásica, ovariano, de próstata, renal, da tireóide e de útero (veja 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 (reações adversas que ocorrem em 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% para ORENCIA, 6% para placebo). Os eventos relatados com mais frequência (1-2%) foram tontura, dor de cabeça 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 arterial e dispnéia; outros sintomas incluíam náusea, vermelhidão, urticária, tosse, hipersensibilidade, prurido, erupção e respiração ruidosa. A maioria dessas reações foi de leve a moderada. Menos de 1% dos pacientes tratados com ORENCIA abandonou devido a um evento agudo relacionado à infusão. Em estudos controlados, 6 pacientes tratados com ORENCIA em comparação a 2 pacientes tratados com placebo abandonaram o tratamento devido a eventos agudos relacionados à infusão.

Nos pacientes tratados com ORENCIA nos estudos controlado e aberto, os eventos de hipersensibilidade, anafilaxia e hipersensibilidade a droga foram reportados raramente. Outros eventos potencialmente associados com a hipersensibilidade à droga, como hipotensão, urticária e dispnéia, que ocorreram em até 24 horas da infusão de ORENCIA, foram incomuns. Medidas apropriadas de suporte médico para o tratamento de reações de hipersensibilidade devem estar disponíveis para uso imediato no caso de uma reação (vide **PRECAUÇÕES: Hipersensibilidade**).

### **Reações Adversas em Pacientes com DPOC**

No Estudo V, houve 37 pacientes com doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC) que foram tratados com ORENCIA e 17 pacientes com DPOC que foram tratados com placebo. Os pacientes com DPOC tratados com ORENCIA desenvolveram eventos adversos de forma mais freqüente do que aqueles tratados com placebo (97% vs 88%, respectivamente). Ocorreram distúrbios respiratórios mais freqüentemente em pacientes tratados com ORENCIA em comparação aos pacientes tratados com placebo (43% vs 24%, respectivamente) incluindo exacerbação da DPOC, tosse, roncos e dispnéia. Uma porcentagem maior de pacientes tratados com ORENCIA desenvolveu um evento adverso sério em comparação aos pacientes tratados com placebo (27% vs 6%), incluindo exacerbação da DPOC (3 de 37 pacientes [8%]) e pneumonia (1 de 37 pacientes [3%]).

### **Outras Reações Adversas**

Os eventos adversos que ocorreram em 3% ou mais de pacientes e em pelo menos 1% de forma mais freqüente em pacientes tratados com ORENCIA durante estudos da AR controlados por placebo estão resumidos na Tabela 7.

**Tabela 7: Eventos adversos que ocorreram em 3% ou mais dos pacientes e pelo menos 1% de forma mais freqüente em pacientes tratados com ORENCIA durante estudos da AR controlados por placebo**

<b>Evento Adverso (Termo Preferido)</b>	<b>ORENCIA (n=1955)<sup>a</sup> Porcentagem</b>	<b>Placebo (n=989)<sup>b</sup> Porcentagem</b>
Dor de cabeça	18	13
Nasofaringite	12	9
Tontura	9	7
Tosse	8	7
Dor nas costas	7	6
Hipertensão	7	4
Dispepsia	6	4
Infecção do trato urinário	6	5
Erupção	4	3
Dor nos membros	3	2

<sup>a</sup> Inclui 204 pacientes com DMARDs biológicos concomitantes (adalimumabe, anakinra, etanercepte ou infliximabe).

<sup>b</sup> Inclui 134 pacientes com DMARDs biológicos concomitantes (adalimumabe, anakinra, etanercepte ou infliximabe).

### **Imunogenicidade**

Anticorpos direcionados contra a molécula toda de abatacepte ou contra a porção CTLA-4 de abatacepte foram avaliados por testes ELISA em pacientes com AR por até 2 anos, após o tratamento repetido com ORENCIA. Trinta e quatro dos 1993 (1,7%) pacientes desenvolveram anticorpos de ligação à molécula toda de ou à porção CTLA-4 de abatacepte. Como as concentrações de vale do abatacepte podem interferir nos resultados do teste, foi realizada a análise de um subconjunto. Nesta análise observou-se que 9 dos 154 (5,8%) pacientes que tinham interrompido o tratamento com ORENCIA por mais de 56 dias desenvolveram anticorpos.

As amostras com atividade de ligação confirmada ao CTLA-4 foram avaliadas para a presença de anticorpos neutralizadores em um teste da enzima “repórter” de luciferase. Seis dos 9 (67%) pacientes avaliáveis demonstraram possuir anticorpos neutralizadores.

Não foi observada nenhuma correlação do desenvolvimento do anticorpo com a resposta clínica ou eventos adversos.

Os dados refletem a porcentagem de pacientes cujos resultados de teste foram positivos para anticorpos do abatacepte em ensaios específicos e são altamente dependentes da sensibilidade e especificidade dos ensaios. Além disso, a incidência observada de positividade do anticorpo em um estudo pode ser influenciada por vários fatores, incluindo o manuseio da amostra, o tempo de coleta de amostra, medicamento concomitante e doença subjacente. Por esses motivos, uma comparação da incidência de anticorpos do abatacepte com a incidência de anticorpos de outros produtos pode ser enganosa.

### **Experiência de Estudos Clínicos de Artrite Idiopática Juvenil / Artrite Reumatóide Juvenil**

Em geral, os eventos adversos em pacientes pediátricos foram similares em freqüência e tipo aos observados em pacientes adultos [veja *Advertências e Precauções, Reações Adversas*].

ORENCIA foi estudado em 190 pacientes pediátricos, com 6 a 17 anos de idade, com artrite idiopática juvenil / artrite reumatóide juvenil poliarticular. A freqüência 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% [veja *Estudos Clínicos*]. As infecções mais comuns foram infecção do trato respiratório superior e nasofaringite. As infecções se resolveram sem seqüelas, 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 cefaléia, 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 reumatóide juvenil tratados com ORENCIA nos estudos clínicos, houve um caso de reação de hipersensibilidade (0,5%). 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 idiopática juvenil / artrite reumatóide juvenil após tratamento repetido com ORENCIA ao longo de todo o período em regime aberto. Para pacientes que foram descontinuados da terapia por até 6 meses durante o período duplo-cego, a taxa de formação de anticorpos para a porção CTLA-4 da molécula foi de 41% (22/54), ao passo que para os que permaneceram na terapia a taxa foi de 13% (7/54).

A presença de anticorpos foi geralmente transitória e os títulos foram baixos. A presença de anticorpos não foi associada a eventos adversos, alterações de eficácia, ou um efeito sobre as concentrações séricas de abatacepte. Para pacientes que foram descontinuados de ORENCIA durante o período duplo-cego por até 6 meses, nenhum evento sério relacionado à infusão aguda foi observado após o reinício da terapia com ORENCIA.

### **Experiência pós-comercialização**

Reações adversas tem 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 com segurança sua frequência ou estabelecer uma relação causal com ORENCIA. Baseado na experiência pós-comercialização com ORENCIA em artrite reumatóide em pacientes adultos, o perfil de ORENCIA não difere do que foi listado/discutido na seção acima.

### **SUPERDOSE**

ORENCIA é administrado na forma de infusão intravenosa sob condições clinicamente controladas. Doses de até 50 mg/kg foram administradas 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.

### **ARMAZENAGEM**

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

ORENCIA (abatacepte) possui prazo de validade de 36 meses à partir da data de fabricação.

**nº do lote, data de fabricação e data de validade: vide cartucho.**  
**VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA – 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  
Bo Tierras Nuevas Rt. 686 Km 2,3  
Manatí – Porto Rico

Importado por:  
Bristol-Myers Squibb Farmacêutica S.A.  
Rua Carlos Gomes, 924 - Santo Amaro - São Paulo – SP  
CNPJ 56.998.982/0001-07



(USPI 04/08) (Rev./0211)