

ANEXO I

RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO

1. NOME DO MEDICAMENTO

ORENCIA 250 mg pó para concentrado para solução para perfusão

2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Cada frasco para injetáveis contém 250 mg de abatacept.
Após reconstituição, cada ml contém 25 mg de abatacept.

Abatacept é uma proteína de fusão produzida pela tecnologia de ADN recombinante em células de ovário de hamster Chinês.

Excipiente(s) com efeito conhecido

sódio: 0,375 mmol (8,625 mg) por frasco para injetáveis

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

3. FORMA FARMACÊUTICA

Pó para concentrado para solução para perfusão.

O pó apresenta-se como um aglomerado inteiro ou fragmentado, branco a esbranquiçado.

4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

4.1 Indicações terapêuticas

Artrite reumatoide

ORENCIA, em associação com o metotrexato, é indicado para:

- o tratamento da artrite reumatoide (AR) ativa moderada a grave em doentes adultos que apresentaram uma resposta inadequada a terapêutica anterior com um ou mais fármacos antireumáticos modificadores da doença (DMARDs), incluindo metotrexato (MTX) ou um inibidor do fator de necrose tumoral-alfa (FNT).
- o tratamento de doença altamente ativa e progressiva em doentes adultos com artrite reumatóide, sem tratamento prévio com metotrexato.

O abatacept demonstrou reduzir a progressão das lesões articulares e melhorar a função física durante o tratamento em associação com metotrexato.

Artrite psoriática

ORENCIA, utilizado isoladamente ou em associação com metotrexato (MTX), é indicado no tratamento da artrite psoriática ativa (PsA) em doentes adultos quando a resposta a tratamento prévio com DMARDs, incluindo MTX, foi inadequada e para os doentes que não necessitam de terapia sistémica adicional para as lesões cutâneas psoriáticas.

Artrite idiopática juvenil poliarticular

ORENCIA, em associação com o metotrexato, é indicado no tratamento da artrite idiopática juvenil poliarticular (AIJp) ativa moderada a grave em doentes pediátricos com idade igual ou superior a 6 anos que tenham tido uma resposta inadequada a terapêutica prévia com DMARDs.

ORENCIA pode ser administrado em monoterapia em caso de intolerância ao metotrexato ou quando o tratamento com metotrexato é inapropriado.

4.2 Posologia e modo de administração

O tratamento deve ser iniciado e supervisionado por médicos especialistas com experiência no diagnóstico e tratamento da artrite reumatoide ou AIJp.

Se não houver resposta ao abatacept após 6 meses de tratamento, a continuação do tratamento deve ser reconsiderada (ver secção 5.1).

Posologia

Artrite reumatoide

Adultos

Administração em perfusão intravenosa de 30 minutos na dose especificada na Tabela 1. Após a administração inicial, ORENCIA deve ser administrado 2 e 4 semanas após a primeira perfusão, e depois cada 4 semanas.

Tabela 1: Dose de ORENCIA^a

| Peso corporal do doente | Dose | Número de frascos para injetáveis^b |
|--------------------------------|-------------|--|
| < 60 kg | 500 mg | 2 |
| ≥ 60 kg a ≤ 100 kg | 750 mg | 3 |
| > 100 kg | 1 000 mg | 4 |

^a Aproximadamente 10 mg/kg.

^b Cada frasco para injetáveis fornece 250 mg de abatacept para administração.

Não é necessário ajuste posológico quando utilizado em associação com outros DMARDs, corticosteroides, salicilatos, fármacos antiinflamatórios não esteroides (AINEs) ou analgésicos.

Artrite psoriática

Adultos

Administração em perfusão intravenosa de 30 minutos na dose especificada na Tabela 1. Após a administração inicial, ORENCIA deve ser administrado 2 e 4 semanas após a primeira perfusão, e depois cada 4 semanas.

População pediátrica

Artrite idiopática juvenil poliarticular

A dose de ORENCIA recomendada para doentes de 6 a 17 anos de idade com artrite idiopática juvenil poliarticular que pesam menos de 75 kg é 10 mg/kg, calculada com base no peso corporal do doente em cada administração. Aos doentes pediátricos com peso igual ou superior a 75 kg deve ser administrado ORENCIA de acordo com o regime posológico do adulto, sem exceder a dose máxima de 1.000 mg. ORENCIA deve ser administrado como perfusão intravenosa de 30 minutos. Após a administração inicial, ORENCIA deve ser administrado 2 e 4 semanas após a perfusão inicial e depois cada 4 semanas.

A segurança e eficácia de ORENCIA intravenoso em crianças com idade inferior a 6 anos não foi estudada e, conseqüentemente, não é recomendada a utilização de ORENCIA intravenoso em crianças de idade inferior a seis anos.

ORENCIA solução injetável em seringa pré-cheia para administração subcutânea está disponível para o tratamento da AIJp para doentes pediátricos com idade igual ou superior a 2 anos (ver Resumo das Características do Medicamento de ORENCIA solução injetável em seringa pré-cheia).

Populações especiais

Doentes idosos

Não é necessário ajuste posológico (ver secção 4.4).

Compromisso renal e hepático

ORENCIA não foi estudado nestas populações de doentes. Não se podem fazer recomendações posológicas.

Modo de administração

Para administração intravenosa.

Toda a solução de ORENCIA, após diluição total, deve ser administrada durante um período de 30 minutos e tem de ser administrada com um sistema de perfusão e um filtro esterilizado, não pirogénico, com baixa ligação às proteínas (tamanho dos poros de 0,2 a 1,2 µm). Para instruções acerca da reconstituição e diluição do medicamento antes da administração, ver secção 6.6.

4.3 Contraindicações

Hipersensibilidade à substância ativa ou a qualquer um dos excipientes mencionados na secção 6.1.

Infeções graves e não controladas como sépsis e infeções oportunistas (ver secção 4.4).

4.4 Advertências e precauções especiais de utilização

Associação com inibidores do FNT

A experiência da utilização do abatacept com inibidores do FNT é limitada (ver secção 5.1). Nos ensaios clínicos controlados por placebo, os doentes que receberam a associação de inibidores do FNT com abatacept tiveram um aumento de infeções e infeções graves em comparação com os doentes tratados com inibidores do FNT e placebo (ver secção 4.5). O abatacept não é recomendado para utilização em associação com inibidores do FNT.

Durante a transição da terapêutica com inibidores do FNT para a terapêutica com ORENCIA, os doentes devem ser monitorizados quanto a sinais de infeção (ver secção 5.1, estudo VII).

Reações alérgicas

As reações alérgicas foram notificadas pouco frequentemente com a administração de abatacept nos ensaios clínicos em que os doentes não necessitaram de ser pré-tratados para prevenir reações alérgicas (ver secção 4.8). Após a primeira perfusão podem ocorrer anafilaxia ou reações anafilatóides que podem ser potencialmente fatais. Na experiência pós-comercialização foi notificado um caso fatal de anafilaxia após a primeira perfusão de ORENCIA. Se ocorrer qualquer reação alérgica ou anafilática grave, a terapêutica intravenosa ou subcutânea com ORENCIA deve ser interrompida imediatamente, iniciada terapêutica adequada e a utilização de ORENCIA deve ser permanentemente descontinuada.

Efeitos no sistema imunitário

Os medicamentos que afetam o sistema imunitário, incluindo o ORENCIA, podem afetar as defesas contra infeções e neoplasias e a resposta à vacinação.

A coadministração de ORENCIA com agentes imunomoduladores ou imunossuppressores biológicos pode potenciar os efeitos de abatacept no sistema imunitário (ver secção 4.5).

Infeções

Foram notificadas infeções graves com abatacept, incluindo sépsis e pneumonia (ver secção 4.8). Algumas destas infeções foram fatais. Muitas das infeções graves ocorreram em doentes sob terapêutica imunossupressora concomitante, o que, associado à doença subjacente que têm, poderá aumentar-lhes a predisposição para infeções. O tratamento com ORENCIA não deve ser iniciado em doentes com infeções ativas até que as infeções estejam controladas. Os médicos deverão ter precaução quando considerarem a utilização de ORENCIA em doentes com história de infeções recorrentes ou condições subjacentes que os poderão predispor para infeções. Os doentes que desenvolvam uma nova infeção durante o tratamento com ORENCIA devem ser cuidadosamente monitorizados. A administração de ORENCIA deve ser interrompida se um doente desenvolver uma infeção grave.

Não foi observado aumento da tuberculose nos estudos fundamentais controlados por placebo; no entanto todos os doentes de ORENCIA foram despistados para tuberculose. Não é conhecida a segurança de ORENCIA em indivíduos com tuberculose latente. Houve notificações de tuberculose em doentes a receber ORENCIA (ver secção 4.8). Os doentes devem ser despistados para tuberculose latente antes de iniciarem ORENCIA. Deverão também ser tidas em consideração as orientações médicas disponíveis.

As terapêuticas antireumáticas foram associadas à reativação da hepatite B. Consequentemente, antes do início da terapêutica com ORENCIA, deverá ser efetuada a despistagem da hepatite viral de acordo com as orientações publicadas.

Leucoencefalopatia multifocal progressiva (LMP)

A maioria dos casos de LMP notificados foram de doentes a receber abatacept em associação com outra terapêutica imunossupressora. A LMP pode ser fatal e deve ser tida em consideração no diagnóstico diferencial de doentes imunossuprimidos com início ou agravamento de sintomas neurológicos, psiquiátricos e cognitivos. Se durante a terapêutica com ORENCIA ocorrerem sintomas sugestivos de LMP, o tratamento com ORENCIA deve ser interrompido e iniciadas medidas adequadas para o diagnóstico.

Neoplasias

Nos ensaios clínicos controlados por placebo, a frequência de neoplasias nos doentes tratados com abatacept e com placebo foi de 1,2% e de 0,9%, respetivamente (ver secção 4.8). Os doentes com neoplasias conhecidas não foram incluídos nestes ensaios clínicos. Nos estudos de carcinogenicidade em ratinhos, foi observado um aumento nos linfomas e nos tumores mamários. O significado clínico desta observação não é conhecido (ver secção 5.3). Não é conhecido o papel potencial de abatacept no desenvolvimento de neoplasias, incluindo linfoma. Houve notificações de cancro cutâneo não melanoma em doentes a receber ORENCIA (ver secção 4.8). É recomendado exame cutâneo periódico em todos os doentes, particularmente aqueles com fatores de risco para cancro cutâneo.

Vacinação

Doentes tratados com ORENCIA podem receber vacinas concomitantes, exceto vacinas vivas. Não devem ser dadas vacinas vivas concomitantemente com abatacept, ou até 3 meses após a sua interrupção. Os medicamentos que afetam o sistema imunitário, incluindo abatacept, podem atenuar a eficácia de algumas imunizações.

Recomenda-se que os doentes com artrite idiopática juvenil antes de iniciar a terapêutica com ORENCIA estejam com todas as vacinas em dia, de acordo com o plano de vacinação atual (ver secção 4.5).

Doentes idosos

Um total de 404 doentes de idade igual ou superior a 65 anos, incluindo 67 doentes de idade igual ou superior a 75 anos, receberam abatacept nos ensaios clínicos controlados por placebo. Foi observada eficácia semelhante nestes doentes e nos doentes mais jovens. A frequência de infeção grave e de neoplasias em relação ao placebo foi superior nos doentes com mais de 65 anos tratados com abatacept em comparação com os doentes de idade inferior a 65 anos. Uma vez que a incidência de infeções e de neoplasias em geral é superior nos idosos, deverá ter-se precaução quando se tratar doentes idosos (ver secção 4.8).

Processos autoimunes

Existe a hipótese de que o tratamento com abatacept possa aumentar o risco para processos autoimunes em adultos e crianças, por exemplo deterioração da esclerose múltipla. Nos ensaios clínicos controlados por placebo, o tratamento com abatacept não levou ao aumento da formação de anticorpos, tais como anticorpos antinucleares e anti-ADN, em relação ao tratamento com placebo (ver secções 4.8 e 5.3).

Teste da glicemia

Os medicamentos injetáveis que contêm maltose podem interferir com a leitura dos monitores da glicemia que utilizam as fitas teste com glucose desidrogenase pirroloquinolinequinona (GDH-PQQ). Os sistemas de monitorização da glucose baseados na glucose desidrogenase pirroloquinolinequinona podem reagir com a maltose presente no ORENCIA, resultando em leituras de glicemia falsamente elevadas no dia da perfusão. Quando estiverem a receber ORENCIA, os doentes que necessitem de monitorizar a glicemia devem ser avisados para considerarem métodos alternativos que não reajam com a maltose, tais como os métodos baseados na glucose desidrogenase nicotina adenina dinucleótido, glucose oxidase ou glucose hexocinase.

Doentes com ingestão de sódio controlada

Este medicamento contém 34,5 mg de sódio por dose máxima de 4 frascos para injetáveis (8,625 mg de sódio por frasco para injetável), equivalente a 1,7% da ingestão diária máxima recomendada pela OMS de 2 g de sódio para um adulto.

Rastreabilidade

A fim de melhorar a rastreabilidade dos medicamentos biológicos, o nome e o número do lote do produto administrado devem ser claramente registrados.

4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interação

Associação com inibidores do FNT

A experiência da utilização de abatacept em associação com inibidores do FNT é limitada (ver secção 5.1). Embora os inibidores do FNT não tenham influenciado a depuração do abatacept, nos ensaios clínicos controlados por placebo, os doentes a receber tratamento concomitante com abatacept e inibidores do FNT tiveram mais infeções e infeções graves do que os doentes tratados apenas com inibidores do FNT. Consequentemente, não é recomendada a terapêutica concomitante com abatacept e um inibidor do FNT.

Associação com outros medicamentos

A análise da farmacocinética populacional não detetou qualquer efeito do metotrexato, AINEs e corticosteroides na depuração do abatacept (ver secção 5.2).

Não foram identificados problemas graves de segurança com a utilização do abatacept em associação com sulfassalazina, hidroxicloroquina ou leflunomida.

Associação com outros medicamentos que afetam o sistema imunitário e com vacinação

A coadministração de abatacept com agentes imunomoduladores ou imunossupressores biológicos pode potencializar os efeitos de abatacept no sistema imunitário. Não há evidência suficiente para avaliar a segurança e eficácia de abatacept em associação com anacina e rituximab (ver secção 4.4).

Vacinação

Não devem ser dadas vacinas vivas concomitantemente com abatacept, ou até 3 meses após a sua interrupção. Não existem dados disponíveis sobre a transmissão secundária da infecção de pessoas que recebem vacinas vivas para doentes a receber abatacept. Os medicamentos que afetam o sistema imunitário, incluindo o abatacept, podem atenuar a eficácia de algumas imunizações (ver secções 4.4 e 4.6).

Estudos exploratórios para avaliar o efeito do abatacept na resposta em anticorpos à vacinação em indivíduos saudáveis assim como a resposta em anticorpos contra as vacinas pneumocócica e contra o influenza em doentes com artrite reumatoide sugeriram que o abatacept pode reduzir a eficácia da resposta imunitária, mas não inibiu de forma significativa a capacidade de desenvolver uma resposta imunitária clinicamente significativa ou positiva.

O abatacept foi avaliado num ensaio aberto em doentes com artrite reumatoide aos quais foi administrada a vacina contra o pneumococos 23 valente. Após vacinação pneumocócica, 62 dos 112 doentes tratados com abatacept foram capazes de obter uma resposta imunitária adequada com um aumento de, pelo menos, 2 vezes nos títulos em anticorpos contra os polissacáridos da vacina pneumocócica.

O abatacept foi igualmente avaliado num ensaio aberto em doentes com artrite reumatoide aos quais foi administrada a vacina sazonal trivalente contra o vírus influenza. Após vacinação contra o influenza, 73 dos 119 doentes tratados com abatacept sem níveis de anticorpos protetores nos níveis basais foram capazes de obter uma resposta imunitária adequada com um aumento de, pelo menos, 4 vezes nos títulos em anticorpos contra a vacina trivalente do influenza.

4.6 Fertilidade, gravidez e aleitamento

Gravidez e mulheres com potencial para engravidar

Não há dados adequados da utilização de abatacept na mulher grávida. Em estudos pré-clínicos de desenvolvimento embrio-fetal não foram observados efeitos indesejáveis com doses até 29 vezes uma dose de 10 mg/kg no ser humano baseada na AUC. Num estudo de desenvolvimento pré e pós-natal em ratos foram observadas alterações limitadas na função imunitária com dose 11 vezes superior à dose de 10 mg/kg no ser humano baseada na AUC (ver secção 5.3).

ORENCIA não deve ser utilizado durante a gravidez, a menos que a condição clínica da mulher exija tratamento com abatacept. As mulheres com potencial para engravidar têm de utilizar métodos contraceptivos eficazes durante o tratamento e nas 14 semanas depois da última dose de abatacept.

Abatacept pode atravessar a placenta para o soro do feto em mulheres tratadas com abatacept durante a gravidez. Consequentemente, estes recém-nascidos podem estar em maior risco de infeção. A segurança na administração de vacinas vivas a recém-nascidos expostos ao abatacept no útero é desconhecida. A administração de vacinas vivas a recém-nascidos expostos ao abatacept no útero não é recomendada durante as 14 semanas depois da última exposição da mãe ao abatacept durante a gravidez.

Amamentação

O abatacept mostrou estar presente no leite de rato.

Desconhece-se se o abatacept é excretado no leite humano.

O risco para os recém-nascidos/lactentes não pode ser excluído.

A amamentação deve ser descontinuada durante o tratamento com ORENCIA e nas 14 semanas depois da última dose do tratamento com abatacept.

Fertilidade

Não foram realizados estudos formais sobre o potencial efeito de abatacept na fertilidade humana.

Nos ratos, o abatacept não teve efeitos indesejáveis na fertilidade masculina ou feminina (ver secção 5.3).

4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas

De acordo com o seu mecanismo de ação, é esperado que os efeitos de abatacept sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas sejam nulos ou desprezíveis. No entanto, foram notificadas tonturas e acuidade visual diminuída como reações adversas frequentes e pouco frequentes, respetivamente, em doentes tratados com ORENCIA. Assim sendo, caso um doente tenha estes sintomas, deverá ser evitada a condução e a utilização de máquinas.

4.8 Efeitos indesejáveis

Resumo do perfil de segurança na artrite reumatóide

O abatacept foi estudado em doentes com artrite reumatóide ativa em ensaios clínicos controlados por placebo (2.653 doentes com abatacept, 1.485 doentes com placebo).

Nos ensaios clínicos com abatacept controlados por placebo, as reações adversas (RAs) foram notificadas em 49,4% dos doentes tratados com abatacept e 45,8% dos doentes tratados com placebo. As reações adversas mais frequentemente notificadas ($\geq 5\%$) nos doentes tratados com abatacept foram cefaleias, náuseas e infeções das vias respiratórias superiores (incluindo sinusite). A proporção de doentes que interromperam o tratamento devido a ARs foi de 3,0% para os doentes tratados com abatacept e de 2,0% para os doentes tratados com placebo.

Resumo do perfil de segurança na artrite psoriática

O abatacept foi estudado em doentes com artrite psoriática ativa em dois ensaios clínicos controlados por placebo (341 doentes com abatacept, 253 doentes com placebo) (ver secção 5.1). Durante as 24 semanas do período controlado por placebo no maior estudo PsA-II, a proporção de doentes com reações adversas foi similar nos grupos de tratamento de abatacept e de placebo (15,5% e 11,4%, respetivamente). Não houve reações adversas que ocorreram $\geq 2\%$ em nenhum dos grupos de tratamento durante o período de 24 semanas controlado por placebo. O perfil de segurança global foi comparável entre os estudos PsA-I e PsA-II e consistente com o perfil de segurança na artrite reumatóide (Tabela 2).

Lista tabelar de reações adversas

As reações adversas observadas em ensaios clínicos e na experiência pós-comercialização estão listadas na Tabela 2 e são apresentadas por classe de sistema de órgão e frequência, utilizando as seguintes categorias: muito frequentes ($\geq 1/10$); frequentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$); pouco frequentes

($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$); raros ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$); muito raros ($< 1/10.000$). Os efeitos indesejáveis são apresentados por ordem decrescente de gravidade dentro de cada classe de frequência.

Tabela 2: Reações adversas

| | | |
|---|------------------|---|
| Infeções e infestações | Muito frequentes | Infeções das vias respiratórias superiores (incluindo traqueíte, nasofaringite e sinusite) |
| | Frequentes | Infeções das vias respiratórias inferiores (incluindo bronquite), infeções do trato urinário, infeções por herpes (incluindo herpes simplex, herpes oral e herpes zoster), pneumonia, gripe |
| | Pouco frequentes | Infeção dentária, onicomicoses, sepsis, infeções musculoesqueléticas, abscesso cutâneo, pielonefrite, rinite, infeção da orelha |
| | Raros | Tuberculose, bacterémia, infeção gastrointestinal, doença pélvica inflamatória |
| Neoplasias benignas, malignas e não especificadas (incl. quistos e polipos) | Pouco frequentes | Carcinoma das células basais, papiloma cutâneo |
| | Raros | Linfoma, neoplasia maligna do pulmão, carcinoma das células escamosas |
| Doenças do sangue e do sistema linfático | Pouco frequentes | Trombocitopenia, leucopenia |
| Doenças do sistema imunitário | Pouco frequentes | Hipersensibilidade |
| Perturbações do foro psiquiátrico | Pouco frequentes | Depressão, ansiedade, perturbações do sono (incluindo insónia) |
| Doenças do sistema nervoso | Frequentes | Cefaleias, tonturas |
| | Pouco frequentes | Enxaqueca, parestesia |
| Afeções oculares | Pouco frequentes | Conjuntivite, olho seco, acuidade visual diminuída |
| Afeções do ouvido e do labirinto | Pouco frequentes | Vertigens |

| | | |
|--|--------------------------------|--|
| Cardiopatias | Pouco frequentes | Palpitações, taquicardia, bradicardia |
| Vasculopatias | Frequentes Pouco frequentes | Hipertensão, pressão arterial aumentada Hipotensão, afrontamentos, rubor, vasculite, pressão arterial diminuída |
| Doenças respiratórias, torácicas e do mediastino | Frequentes Pouco frequentes | Tosse Exacerbação de doença pulmonar obstrutiva crónica, broncoespasmo, sibilos, dispneia, aperto na garganta |
| Doenças gastrointestinais | Frequentes Pouco frequentes | Dor abdominal, diarreia, náuseas, dispepsia, ulceração bucal, estomatite aftosa, vômitos Gastrite |
| Afeções hepatobiliares | Frequentes | Teste de função hepática anormal (incluindo transaminases aumentadas) |
| Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos | Frequentes Pouco frequentes | Erupção cutânea (incluindo dermatite) Tendência aumentada para contusões, pele seca, alopecia, prurido, urticária, psoríase, acne, eritema, hiperidrose |
| Afeções musculoesqueléticas e dos tecidos conjuntivos | Pouco frequentes | Artralgia, dores nas extremidades |
| Doenças dos órgãos genitais e da mama | Pouco frequentes | Amenorreia, menorragia |
| Perturbações gerais e alterações no local de administração | Frequentes Pouco frequentes | Fadiga, astenia Sintomas gripais, aumento de peso |

Descrição de reações adversas selecionadas

Infeções

Nos ensaios clínicos controlados por placebo com abatacept, foram notificadas infeções possivelmente relacionadas com o tratamento em 22,7% dos doentes tratados com abatacept e em 20,5% dos doentes tratados com placebo.

Foram notificadas infecções graves possivelmente relacionadas com o tratamento em 1,5% dos doentes tratados com abatacept e em 1,1% dos doentes tratados com placebo. O tipo das infecções graves foi similar entre os grupos tratados com abatacept e placebo (ver secção 4.4).

As taxas de incidência (95% IC) para infecções graves nos ensaios em dupla ocultação foram 3,0 (2,3; 3,8) por 100 doentes por ano para os doentes tratados com abatacept e de 2,3 (1,5; 3,3) por 100 doentes por ano para os doentes tratados com placebo.

No período cumulativo em ensaios clínicos em 7.044 doentes tratados com abatacept durante o correspondente a 20.510 doentes por ano, a taxa de incidência de infecções graves foi 2,4 por 100 doentes por ano e a taxa de incidência anual manteve-se estável.

Neoplasias

Nos ensaios clínicos controlados por placebo foram notificadas neoplasias em 1,2% (31/2.653) dos doentes tratados com abatacept e em 0,9% (14/1.485) dos doentes tratados com placebo. As taxas de incidência para neoplasias foram 1,3 (0,9; 1,9) por 100 doentes por ano para os doentes tratados com abatacept e de 1,1 (0,6; 1,9) por 100 doentes por ano para os doentes tratados com placebo.

No período cumulativo 7.044 doentes tratados com abatacept durante o correspondente a 21.011 doentes por ano (dos quais mais de 1.000 foram tratados com abatacept por mais de 5 anos), a taxa de incidência de neoplasias foi 1,2 (1,1; 1,4) por 100 doentes por ano e as taxas de incidência anual mantiveram-se estáveis.

A neoplasia notificada com maior frequência nos ensaios clínicos controlados com placebo foi cancro cutâneo não melanoma; 0,6 (0,3; 1,0) por 100 doentes por ano para os doentes tratados com abatacept, de 0,4 (0,1; 0,9) por 100 doentes por ano para os doentes tratados com placebo e de 0,5 (0,4; 0,6) por 100 doentes por ano no período cumulativo.

O cancro de órgãos notificado com maior frequência nos ensaios clínicos controlados com placebo foi o cancro do pulmão 0,17 (0,05; 0,43) por 100 doentes por ano para os doentes tratados com abatacept, de 0 para os doentes tratados com placebo e de 0,12 (0,08; 0,17) por 100 doentes por ano no período cumulativo. A neoplasia hematológica mais frequente foi o linfoma 0,04 (0; 0,24) por 100 doentes por ano para os doentes tratados com abatacept, de 0 para os doentes tratados com placebo e de 0,06 (0,03; 0,1) por 100 doentes por ano no período cumulativo.

Reações relacionadas com a perfusão

Os acontecimentos agudos relacionados com a perfusão (reações adversas que ocorreram até 1 hora após o início da perfusão) em sete estudos intravenosos agrupados (para os estudos II, III, IV e V ver secção 5.1) foram mais frequentes nos doentes tratados com abatacept do que nos doentes tratados com placebo (5,2% para abatacept, 3,7% para placebo). O acontecimento adverso notificado com maior frequência com o abatacept (1-2%) foi tonturas.

Os acontecimentos agudos relacionados com a perfusão que foram notificados em $> 0,1\%$ e $\leq 1\%$ dos doentes tratados com abatacept incluíram sintomas cardiopulmonares, tais como hipotensão, diminuição da pressão sanguínea, taquicardia, broncospasmo e dispneia; outros sintomas incluíram mialgia, náuseas, eritema, rubor, urticária, hipersensibilidade, prurido, aperto na garganta, mal-estar torácico, arrepios, extravasão do local da infusão, dor no local de infusão, tumefacção do local de infusão, reacção associada a infusão intravenosa e erupção cutânea. A maioria destas reações foram ligeiras a moderadas.

A ocorrência de anafilaxia manteve-se rara durante a dupla ocultação e o período cumulativo. Reações de hipersensibilidade foram notificadas pouco frequentemente. Outras reações potencialmente associadas com hipersensibilidade ao medicamento, tais como hipotensão, urticária e dispneia, que ocorreram nas 24 horas após a perfusão de ORENCIA foram pouco frequentes.

A interrupção do tratamento devido a uma reacção aguda relacionada com a perfusão ocorreu em 0,3% dos doentes a receber abatacept e em 0,1% dos doentes tratados com placebo.

Reações adversas em doentes com doença pulmonar obstrutiva crónica (DPOC)

No estudo IV houve 37 doentes com DPOC tratados com abatacept intravenoso e 17 tratados com placebo. Os doentes com DPOC tratados com abatacept desenvolveram reações adversas com maior frequência do que os tratados com placebo (51,4% vs. 47,1%, respetivamente). As perturbações respiratórias ocorreram com maior frequência nos doentes tratados com abatacept do que nos doentes tratados com placebo (10,8% vs. 5,9%, respetivamente); estas incluíram exacerbação do DPOC e dispneia. Uma percentagem superior de doentes com DPOC tratados com abatacept em relação aos doentes com DPOC tratados com placebo desenvolveu uma reação adversa grave (5,4% vs. 0%), incluindo exacerbação da DPOC (1 de 37 doentes [2,7%]) e bronquite (1 de 37 doentes [2,7%]).

Processos autoimunes

A terapêutica com abatacept em comparação com placebo não levou ao aumento da formação de autoanticorpos, i.e., anticorpos antinucleares e anti-ADN.

A taxa de incidência de doenças autoimunes nos doentes tratados com abatacept durante o período de dupla ocultação foi 8,8 (7,6; 10,1) por 100 indivíduos por ano de exposição e para os doentes tratados com placebo foi 9,6 (7,9; 11,5) por 100 indivíduos por ano de exposição. A taxa de incidência nos doentes tratados com abatacept foi 3,8 por 100 indivíduos por ano no período cumulativo. As doenças relacionadas com perturbações autoimunes mais frequentemente relatadas para além da indicação em estudo durante o período cumulativo foram psoríase, nódulo reumatóide e síndrome de Sjogren.

Imunogenicidade

Os anticorpos direcionados contra a molécula de abatacept foram avaliados por ensaios ELISA em 3.985 doentes com artrite reumatoide tratados até 8 anos com abatacept. Cento e oitenta e sete doentes de 3.877 (4,8%) desenvolveram anticorpos antiabatacept durante o tratamento. Nos doentes avaliados para anticorpos antiabatacept após interrupção do abatacept (> 42 dias após a última dose), 103 de 1.888 (5,5%) foram seropositivos.

As amostras com atividade de ligação ao CTLA-4 confirmada foram avaliadas quanto à presença de anticorpos de neutralização. Vinte e dois dos 48 doentes avaliáveis mostraram atividade de neutralização significativa. Desconhece-se a potencial relevância clínica da formação de anticorpos de neutralização.

No total, não houve correlação aparente do desenvolvimento de anticorpos à resposta clínica ou acontecimentos adversos. No entanto, o número de doentes que desenvolveram anticorpos foi demasiado limitado para fazer uma avaliação definitiva. Uma vez que as análises de imunogenicidade são específicas do produto, não é adequada a comparação de taxas de anticorpos com as de outros produtos.

Informação de segurança relacionada com a classe farmacológica

O abatacept é o primeiro modulador seletivo de coestimulação. Na secção 5.1 está resumida a informação sobre a segurança relativa num ensaio clínico versus o infliximab.

População pediátrica

O abatacept foi estudado em doentes com AIJp em dois ensaios clínicos (estudo AIJp SC e AIJp IV). O estudo AIJp SC incluiu 46 doentes na coorte etária de 2 a 5 anos e 173 doentes na coorte etária de 6 a 17 anos. O estudo AIJp IV incluiu 190 doentes na coorte etária de 6 a 17 anos. Durante os primeiros 4 meses do período aberto, o perfil geral de segurança nesses 409 doentes com AIJp foi semelhante ao observado na população com AR, com as seguintes exceções nos doentes com AIJp:

- Reações adversas frequentes: pirexia
- Reações adversas pouco frequentes: hematúria, otite (média e externa).

Descrição de reações adversas selecionadas

Infeções

As infecções foram as reações adversas mais frequentemente reportadas em doentes com AIJp. Os tipos de infecções foram consistentes com os frequentemente observados nas populações pediátricas em ambulatório. Durante o primeiro período de tratamento de 4 meses de abatacept intravenoso e subcutâneo em 409 doentes com AIJp, as reações adversas mais frequentes foram nasofaringite (3,7% dos doentes) e infecção do trato respiratório superior (2,9% dos doentes). Foram notificadas duas infecções graves (varicela e sépsis) durante os 4 meses iniciais de tratamento com abatacept.

Reações relacionadas com a perfusão

Dos 190 doentes com AIJp tratados com ORENCIA intravenoso, um doente (0,5%) interrompeu devido a reações de perfusão não consecutivas, consistindo em broncospasmo e urticária. Durante os Períodos A, B, e C, ocorreram reações agudas relacionadas com a perfusão numa frequência de 4%, 2%, e 4%, respetivamente, e foram consistentes com os tipos de infeção notificados nos adultos.

Imunogenicidade

Os anticorpos direcionados para a molécula inteira de abatacept ou para a porção CTLA-4 do abatacept foram avaliados por ensaios ELISA em doentes com AIJp após tratamento repetido com ORENCIA intravenoso. A taxa de seropositividade enquanto os doentes estavam a receber terapêutica com abatacept foi de 0,5% (1/189) durante o Período A; 13,0% (7/54) durante o Período B; e 12,8% (19/148) durante o Período C. Para os doentes no Período B que foram aleatorizados para o placebo (consequentemente retirados da terapêutica até 6 meses), a taxa de seropositividade foi de 40,7% (22/54). Os anticorpos antiabatacept foram geralmente transitórios e de baixo título. A ausência de metotrexato concomitante (MTX) não pareceu estar associado a uma maior taxa de seropositividade nos doentes que receberam placebo no Período B. A presença de anticorpos não foi associada a reações adversas ou reações de perfusão, nem com alterações de eficácia ou concentrações séricas de abatacept. Dos 54 doentes que interromperam ORENCIA durante o período de dupla ocultação até 6 meses, nenhum teve uma reação de perfusão após o reinício de ORENCIA.

Período de prolongamento a longo prazo

Durante o período de extensão dos estudos de AIJp (20 meses no estudo AIJp SC e 5 anos no estudo AIJp IV), o perfil de segurança dos doentes com AIJp de 6 a 17 anos foi comparável ao observado em doentes adultos. Foi diagnosticada esclerose múltipla a um doente no período de extensão do estudo AIJp IV. Foi reportada uma reação adversa grave de infeção (abscesso do membro) na coorte de 2 a 5 anos, durante o período de extensão de 20 meses do estudo AIJp SC.

Os dados de segurança a longo prazo na coorte de 2 a 5 anos de idade com AIJp foram limitados, mas as evidências existentes não revelaram nenhuma nova preocupação de segurança nesta população pediátrica mais jovem. Durante o período cumulativo de 24 meses do estudo AIJp SC (período a curto prazo de 4 meses mais o período de extensão de 20 meses), foram reportadas com maior frequência infeções na coorte de 2 a 5 anos (87,0%) em comparação às reportadas na coorte de 6 a 17 anos (68,2%). Isto ocorreu principalmente devido a infeções não graves do trato respiratório superior na coorte de 2 a 5 anos.

Notificação de suspeitas de reações adversas

A notificação de suspeitas de reações adversas após a autorização do medicamento é importante, uma vez que permite uma monitorização contínua da relação benefício-risco do medicamento. Pede-se aos profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reações adversas através do sistema nacional de notificação mencionado no [Apêndice V](#).

4.9 Sobredosagem

Foram administradas doses até 50 mg/kg sem efeito tóxico aparente. Em caso de sobredosagem, recomenda-se que o doente seja monitorizado quanto aos sinais ou sintomas de reações adversas e instituído tratamento sintomático adequado.

5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propriedades farmacodinâmicas

Grupo farmacoterapêutico: Agentes imunossupressores, agentes imunossupressores seletivos, código ATC: L04AA24

O abatacept é uma proteína de fusão que consiste no domínio extracelular do antígeno 4 associado ao linfócito T citotóxico humano (CTLA-4), ligado a uma porção Fc modificada da imunoglobulina humana G1 (IgG1). O abatacept é produzido através da tecnologia de ADN recombinante em células do ovário de hamster Chinês.

Mecanismo de ação

O abatacept modula seletivamente um sinal fundamental de coestimulação, necessário para a ativação completa dos linfócitos T que expressam o CD28. A ativação completa dos linfócitos T requer dois sinais fornecidos pelas células que apresentam antígeno: reconhecimento de um antígeno específico por um recetor da célula T (sinal 1) e um segundo, o sinal de coestimulação. Uma das vias principais de coestimulação envolve a ligação das moléculas CD80 e CD86 na superfície das células que apresentam antígeno ao recetor CD28 nos linfócitos T (sinal 2). O abatacept inibe seletivamente esta via de coestimulação ao ligar-se especificamente à CD80 e à CD86. Os estudos indicam que as respostas dos linfócitos T naive são mais afetadas pelo abatacept do que as respostas dos linfócitos T memória.

Os estudos in vitro e em modelos animais demonstram que o abatacept modula as respostas dos anticorpos e a inflamação dependentes dos linfócitos T. In vitro, o abatacept atenua a ativação dos linfócitos T humanos, tal como medido pela diminuição da proliferação e da produção de citocinas. O abatacept diminui a produção de FNT α , interferon- γ e interleucina-2 específicos do antígeno pelos linfócitos T.

Efeitos farmacodinâmicos

Com o abatacept foram observadas reduções dependentes da dose em níveis séricos do recetor solúvel da interleucina-2, um marcador da ativação dos linfócitos T; interleucina-6 sérica, um produto dos macrófagos sinoviais ativadas e das células sinoviais tipo fibroblasto na artrite reumatoide; fator reumatoide, um autoanticorpo produzido pelas células plasmáticas; e proteína C-reativa, um reagente da fase aguda da inflamação. Adicionalmente, os níveis séricos da matriz da metaloproteinase-3, que produz a destruição da cartilagem e a remodelação do tecido, tiveram uma diminuição. Também foram observadas reduções do FNT α sérico.

Eficácia e segurança clínica em adultos com artrite reumatoide

A eficácia e a segurança do abatacept intravenoso foram avaliadas em ensaios clínicos aleatorizados, em dupla ocultação, controlados por placebo, realizados em doentes adultos com artrite reumatoide ativa, diagnosticada de acordo com os critérios de resposta do American College of Rheumatology (ACR). Os estudos I, II, III, V e VI exigiam que os doentes apresentassem, pelo menos, 12 articulações sensíveis ao toque e 10 articulações edemaciadas no momento da aleatorização. O estudo IV não exigia um número específico de articulações sensíveis ao toque ou edemaciadas.

Nos estudos I, II e V a eficácia e segurança do abatacept em comparação com o placebo foram avaliadas em doentes com uma resposta inadequada ao metotrexato e que continuaram a tomar a sua dose fixa de metotrexato. Adicionalmente, o estudo V comparou a eficácia e segurança do abatacept ou do infliximab em relação ao placebo. No estudo III, a eficácia e segurança de abatacept foram avaliadas em doentes com uma resposta inadequada a um inibidor do FNT, sendo o inibidor do FNT suspenso antes da aleatorização; foram permitidos outros DMARDs (fármacos antirreumáticos)

modificadores da doença). O estudo IV avaliou em primeiro lugar a segurança nos doentes com artrite reumatoide ativa com necessidade de intervenção adicional apesar da terapêutica atual com DMARDs não biológicos e/ou biológicos; todos os DMARDs usados à altura do recrutamento foram continuados. No estudo VI, a eficácia e segurança do abatacept foram avaliadas em doentes sem terapêutica prévia com metotrexato, positivos para o Fator Reumatoide (RF) e/ou para o antipeptídeo citrulinado cíclico 2 (Anti-CCP2), com artrite reumatoide precoce erosiva (≤ 2 anos de duração de doença), que foram aleatorizados para receber abatacept em combinação com metotrexato ou metotrexato em combinação com placebo. O estudo SC-II comparou a eficácia e segurança relativas de abatacept e adalimumab, ambos administrados por via subcutânea sem uma dose de carga intravenosa e num contexto de MTX, em doentes com artrite reumatoide ativa moderada a grave e uma resposta inadequada a terapêutica prévia com MTX. No estudo SC-III, abatacept subcutâneo foi avaliado em associação com metotrexato (MTX), ou como abatacept em monoterapia, e comparado com MTX em monoterapia na indução da remissão após 12 meses de tratamento, e a possível manutenção da remissão livre de fármaco após completar a retirada do fármaco, em doentes adultos com artrite reumatoide, precoce, altamente ativa e sem tratamento prévio com MTX (média DAS28-CRP-PCR de 5,4; média de tempo da duração dos sintomas de menos de 6,7 meses), com piores factores de prognóstico para doença rapidamente progressiva (por exemplo, anticorpos anti-proteínas citrulinadas [Anti-CCP+], tal como medido por ensaio anti-CCP2, e/ou RF+, junção de erosões no basal).

Os doentes do estudo I foram aleatorizados para receber 2 ou 10 mg/kg de abatacept ou placebo durante 12 meses. Os doentes do estudo II, III, IV e VI foram aleatorizados para receber uma dose fixa de aproximadamente 10 mg/kg de abatacept ou placebo durante 12 (estudos II, IV e VI) ou 6 meses (estudo III). A dose de abatacept foi de 500 mg para doentes com peso inferior a 60 kg, 750 mg para doentes com peso entre 60 e 100 kg, e 1.000 mg para doentes com peso superior a 100 kg. Os doentes do estudo V foram aleatorizados para receber esta mesma dose fixa de abatacept ou 3 mg/kg de infliximab ou placebo durante 6 meses. O estudo V continuou por mais 6 meses apenas com os grupos do abatacept e do infliximab.

Os estudos I, II, III, IV, V, VI, SC-II, e SC-III avaliaram 339, 638, 389, 1.441, 431, 509, 646, e 351 doentes adultos, respetivamente.

Resposta clínica

Resposta ACR

Na tabela 3 é apresentada a percentagem de doentes tratados com abatacept que alcançaram respostas ACR 20, 50 e 70 no estudo II (doentes com resposta inadequada ao metotrexato), no estudo III (doentes com resposta inadequada ao inibidor do FNT), e no estudo VI (doentes sem terapêutica prévia com metotrexato).

Nos doentes tratados com abatacept, nos estudos II e III, após a administração da primeira dose (dia 15) foi observada uma melhoria estatisticamente significativa na resposta ACR 20 versus placebo, e esta melhoria manteve-se significativa enquanto duraram os estudos. No estudo VI foi observada aos 29 dias, mantendo-se durante a duração do estudo, uma melhoria estatisticamente significativa na resposta ACR 20 nos doentes tratados com abatacept em combinação com metotrexato relativamente aos que receberam metotrexato em combinação com placebo. No estudo II, 43% dos doentes que não tinham alcançado uma resposta ACR 20 aos 6 meses, desenvolveram uma resposta ACR 20 aos 12 meses.

Tabela 3: Respostas clínicas em ensaios controlados

| Percentagem de doentes | | | | | | |
|---|--|-------------------------|--|-------------------------|--|---|
| | Sem terapêutica prévia com MTX | | Resposta inadequada ao MTX | | Resposta inadequada ao inibidor do FNT | |
| | Estudo VI | | Estudo II | | Estudo III | |
| Taxa de resposta | Abatacept ^a +MTX n = 256 | Placebo +MTX n = 253 | Abatacept ^a +MTX n = 424 | Placebo +MTX n = 214 | Abatacept ^a +DMARDs ^b n = 256 | Placebo +DMARDs ^b n = 133 |
| ACR 20 | | | | | | |
| Dia 15 | 24% | 18% | 23%* | 14% | 18%** | 5% |
| Mês 3 | 64% ^{††} | 53% | 62%*** | 37% | 46%*** | 18% |
| Mês 6 | 75% [†] | 62% | 68%*** | 40% | 50%*** | 20% |
| Mês 12 | 76% [‡] | 62% | 73%*** | 40% | ND ^d | ND ^d |
| ACR 50 | | | | | | |
| Mês 3 | 40% [‡] | 23% | 32%*** | 8% | 18%** | 6% |
| Mês 6 | 53% [‡] | 38% | 40%*** | 17% | 20%*** | 4% |
| Mês 12 | 57% [‡] | 42% | 48%*** | 18% | ND ^d | ND ^d |
| ACR 70 | | | | | | |
| Mês 3 | 19% [†] | 10% | 13%*** | 3% | 6% ^{††} | 1% |
| Mês 6 | 32% [†] | 20% | 20%*** | 7% | 10%** | 2% |
| Mês 12 | 43% [‡] | 27% | 29%*** | 6% | ND ^d | ND ^d |
| Principal resposta clínica^c | 27% [‡] | 12% | 14%*** | 2% | ND ^d | ND ^d |
| DAS28-Redução da proteína C reactiva^e | | | | | | |
| Mês 6 | 28% [‡] | 15% | ND | ND | ND | ND |
| Mês 12 | 41% [‡] | 23% | ND | ND | ND | ND |

* p < 0,05, abatacept vs. placebo.

** p < 0,01, abatacept vs. placebo.

*** p < 0,001, abatacept vs. placebo.

[†] p < 0,01, abatacept em combinação com MTX vs. MTX em combinação com placebo

[‡] p < 0,001, abatacept em combinação com MTX vs. MTX em combinação com placebo

^{††} p < 0,05, abatacept em combinação com MTX vs. MTX em combinação com placebo

^a Dose fixa de aproximadamente 10 mg/kg (ver secção 4.2).

^b Os DMARDs concomitantes incluíram um ou mais dos seguintes: metotrexato, cloroquina/hidroxicloroquina, sulfassalazina, leflunomida, azatioprina, ouro e anacina.

^c A principal resposta clínica é definida como a obtenção de uma resposta ACR 70 durante um período contínuo de 6 meses.

^d Ao fim de 6 meses, foi dada aos doentes a oportunidade de entrarem num estudo sem ocultação.

^e DAS28-redução da proteína C reactiva, definido como uma pontuação DAS28- < 2,6

Na extensão, sem ocultação, dos estudos I, II, III e VI foram observadas respostas ACR 20, 50 e 70 duradouras e mantidas durante 7 anos, 5 anos, 5 anos e 2 anos, respetivamente, do tratamento com abatacept. No estudo I, aos 7 anos, foram avaliadas respostas ACR em 43 doentes com 72% de respostas ACR 20, 58% de respostas ACR 50 e 44% de respostas ACR 70. No estudo II, aos 5 anos, foram avaliadas respostas ACR em 270 doentes, com 84% de respostas ACR 20, 61% de respostas

ACR 50 e 40% de respostas ACR 70. No estudo III, aos 5 anos, foram avaliadas respostas ACR em 91 doentes com 74% de respostas ACR 20, 51% de respostas ACR 50 e 23% de respostas ACR 70. No estudo VI, aos 2 anos, foram avaliadas respostas ACR em 232 doentes com 85% de respostas ACR 20, 74% de respostas ACR 50 e 54% de respostas ACR 70.

Foram observadas melhorias maiores com o abatacept do que com o placebo noutras medidas da atividade da artrite reumatoide não incluídas nos critérios da resposta ACR, tais como a rigidez matinal.

Resposta DAS28

A atividade da doença foi também avaliada usando o índice Disease Activity Score 28. Nos estudos II, III, V e VI houve uma melhoria significativa no DAS em comparação com o placebo ou com o comparador.

No estudo VI, que apenas incluiu adultos, uma proporção significativamente maior de doentes no grupo a receber abatacept em combinação com metotrexato (41%) atingiu a redução definida de DAS28 (PCR) (pontuação < 2,6) relativamente ao grupo a receber metotrexato em combinação com placebo (23%) no ano 1. A resposta no ano 1 no grupo a receber abatacept foi mantida durante o ano 2.

No subestudo do estudo VI, doentes que tinham atingido remissão aos 2 anos (DAS 28 ESR < 2,6) e após pelo menos 1 ano de tratamento com abatacept no estudo VI, foram elegíveis para entrar no subestudo. No subestudo, 108 indivíduos foram aleatorizados de forma duplamente oculta 1:1 para receber doses de abatacept de aproximadamente 10 mg/kg (ABA 10) ou 5 mg/kg (ABA 5). Após um ano de tratamento, a manutenção da remissão foi avaliada pela recidiva da doença. Nos dois grupos foi similar o tempo até recidiva e a proporção de doentes com recidiva.

Estudo V: abatacept ou infliximab versus placebo

Foi realizado um estudo aleatorizado, em dupla ocultação, para avaliar a eficácia e a segurança do abatacept ou do infliximab versus placebo em doentes com resposta inadequada ao metotrexato (estudo V). O resultado principal foi a alteração média na atividade da doença nos doentes tratados com abatacept em comparação com os doentes tratados com placebo aos 6 meses com uma avaliação subsequente em dupla ocultação da segurança e eficácia do abatacept e do infliximab aos 12 meses. Aos seis meses, no grupo do ensaio controlado por placebo foi observada uma melhoria superior ($p < 0,001$) no DAS28 com o abatacept e o infliximab em comparação com o placebo; os resultados entre os grupos do abatacept e do infliximab foram similares. As respostas ACR no estudo V foram consistentes com o índice DAS28. Foi observada uma melhoria adicional com o abatacept aos 12 meses. Aos 6 meses a incidência de acontecimentos adversos de infeções foi de 48,1% (75), 52,1% (86), e de 51,8% (57) e a incidência de acontecimentos adversos graves de infeções foi de 1,3% (2), 4,2% (7), e de 2,7% (3) para os grupos de abatacept, infliximab e placebo, respetivamente. Aos 12 meses, a incidência de acontecimentos adversos de infeções foi de 59,6% (93), 68,5% (113), e a incidência de acontecimentos adversos graves de infeções foi de 1,9% (3) e de 8,5% (14) para os grupos de abatacept e infliximab, respetivamente. O período do estudo sem ocultação forneceu uma avaliação da capacidade de abatacept para manter a eficácia em indivíduos inicialmente aleatorizados para abatacept e a resposta em termos de eficácia nos indivíduos que passaram para abatacept após o tratamento com infliximab. A redução abaixo da linha de base na média de pontuação para o índice DAS28 ao dia 365 (-3,06) foi mantida até ao dia 729 (-3,34) nos doentes que continuaram com abatacept. Naqueles doentes que receberam inicialmente infliximab e depois passaram para abatacept, a redução na pontuação média para DAS28 relativamente à linha de base foi 3,29 ao dia 729 e 2,48 ao dia 365.

Estudo SC-II: abatacept versus adalimumab

Um estudo de não-inferioridade, aleatorizado, com ocultação (investigador), foi conduzido para avaliar a segurança e eficácia de abatacept administrado semanalmente por via subcutânea (SC) sem uma dose de carga de abatacept intravenoso (IV) versus adalimumab de duas em duas semanas por via subcutânea, ambos em contexto de MTX, em doentes com uma resposta inadequada a metotrexato (estudo SC-II). O resultado primário mostrou não-inferioridade (margem prédefinida de 12%) da

resposta ACR 20 após 12 meses de tratamento, 64,8% (206/318) para o grupo de abatacept SC e 63,4% (208/328) para o grupo de adalimumab SC; a diferença no tratamento foi de 1,8% [95% de intervalo de confiança (IC): -5,6, 9,2], com resposta comparáveis durante o período de 24 meses. Os respectivos valores para ACR 20 aos 24 meses foram 59,7% (190/318) para o grupo de abatacept SC e 60,1% (197/328) para o grupo de adalimumab SC. Os valores respectivos para ACR 50 e ACR 70 aos 12 meses e 24 meses foram consistentes e similares para abatacept e adalimumab. As alterações médias ajustadas (erro padrão; EP) a partir dos valores base em DAS28-CRP foram -2,35 (EP 0,08) [95% IC: -2,51, -2,19] e -2,33 (EP 0,08) [95% IC: -2,50, -2,17] no grupo de abatacept SC e no grupo de adalimumab, respectivamente, aos 24 meses, com alterações similares ao longo do tempo. Aos 24 meses, 50,6% (127/251) [95% IC: 44,4, 56,8] dos doentes administrados com abatacept e 53,3% (130/244) [95% IC: 47,0, 59,5] dos doentes no grupo de adalimumab atingiram DAS 28 < 2,6. A melhoria a partir dos valores base medida por HAQ-DI aos 24 meses e ao longo do tempo foi também similar entre abatacept SC e adalimumab SC.

As avaliações de segurança e danos estruturais foram conduzidas a 1 e 2 anos. O perfil geral de segurança em relação às reações adversas foi similar entre os dois grupos ao longo do período de 24 meses. Após 24 meses, foram notificadas reações adversas em 41,5% (132/318) e 50% (164/328) dos doentes tratados com abatacept e adalimumab. Foram notificadas reações adversas graves em 3,5% (11/318) e 6,1% (20/328) do grupo respectivo. Aos 24 meses, 20,8% (66/318) dos doentes administrados com abatacept e 25,3% (83/328) administrados com adalimumab tinham descontinuado o tratamento.

No estudo SC-II, foram notificadas infeções graves em 3,8% (12/318) dos doentes tratados com abatacept SC semanalmente, nenhum dos quais levou a interrupção e em 5,8% (19/328) dos doentes tratados com adalimumab SC a cada duas semanas, levando a 9 interrupções no período de 24 meses.

A frequência de reações no local de administração foi de 3,8% (12/318) e 9,1% (30/328) aos 12 meses ($p = 0,006$) e 4,1% (13/318) e 10,4% (34/328) aos 24 meses para abatacept SC e adalimumab SC, respectivamente. Durante o período de estudo de 2 anos, 3,8% (12/318) e 1,5% (5/328) dos doentes tratados com abatacept SC e adalimumab SC respectivamente notificaram doenças autoimunes de gravidade ligeira a moderada (por exemplo, psoríase, fenómeno de Raynaud, eritema nodoso).

Estudo SC-III: Indução da remissão em doentes com AR sem tratamento prévio com metotrexato

Um estudo aleatorizado e duplamente oculto avaliou abatacept SC em associação com metotrexato (abatacept + MTX), abatacept SC em monoterapia, ou metotrexato em monoterapia (grupo do MTX) na indução da remissão após 12 meses de tratamento, e manutenção da remissão livre de fármaco após completar a retirada do fármaco em doentes adultos com artrite reumatóide altamente ativa, precoce, com piores factores de prognóstico e sem tratamento prévio com MTX. A retirada completa do fármaco levou a perda da remissão (retomando a doença ativa) nos três braços de tratamento (abatacept com metotrexato, abatacept ou metotrexato apenas) numa maioria de doentes (Tabela 4).

Tabela 4: Taxas de remissão no final do tratamento com o fármaco e fases de retirada do fármaco no estudo SC-III

| Número de doentes | Abatacept SC+ MTX n = 119 | MTX n = 116 | Abatacept SC n = 116 |
|---|------------------------------|----------------|-------------------------|
| Proporção de doentes aleatorizados com indução de remissão após 12 meses de tratamento | | | |
| Remissão-DAS28 ^a | 60,9% | 45,2% | 42,5% |
| Taxa de probabilidades (IC 95%) vs. MTX | 2,01 (1,18; 3,43) | N/A | 0,92 (0,55; 1,57) |
| Valor-p | 0,010 | N/A | N/A |
| Remissão clínica SDAI ^b | 42,0% | 25,0% | 29,3% |
| Estimativa da diferença (IC 95%) vs. MTX | 17,02 (4,30; 29,73) | N/A | 4,31 (-7,98; 16,61) |
| Remissão clínica de acordo com a definição de Boolean | 37,0% | 22,4% | 26,7% |
| Estimativa da diferença (IC 95%) vs. MTX | 14,56 (2,19; 26,94) | N/A | 4,31 (-7,62; 16,24) |
| Proporção de doentes aleatorizados em remissão aos 12 meses e aos 18 meses (6 meses de retirada completa do fármaco) | | | |
| Remissão DAS28 ^a | 14,8% | 7,8% | 12,4% |
| Taxa de probabilidades (IC 95%) vs. MTX | 2,51 (1,02; 6,18) | N/A | 2,04 (0,81; 5,14) |
| Valor-p | 0,045 | N/A | N/A |

^a Remissão definida DAS28 (DAS28-CRP <2,6)

^b Critério SDAI (SDAI ≤ 3,3)

No estudo SC-III os perfis de segurança dos três grupos de tratamento (abatacept + MTX, abatacept em monoterapia, grupo do MTX) foram, na generalidade, semelhantes. Durante o período de 12 meses de tratamento, foram notificadas reações adversas em 44,5% (53/119), 41,4% (48/116), e 44,0% (51/116), e foram notificadas reações adversas graves em 2,5% (3/119), 2,6% (3/116) e 0,9% (1/116) dos doentes tratados nos três grupos de tratamento, respetivamente. Foram notificadas infeções graves em 0,8% (1/119), 3,4% (4/116) e 0% (0/116) dos doentes.

Resposta radiográfica

Nos estudos II e VI foi avaliada a deterioração estrutural da articulação através de radiografias durante um período de dois anos. Os resultados foram medidos usando a Pontuação Total de Sharp (TSS) modificada por Genant e seus componentes, pontuação da erosão e pontuação do estreitamento do espaço articular (EEA).

No estudo II a TSS basal média foi de 31,7 nos doentes tratados com abatacept e de 33,4 nos doentes tratados com placebo. O abatacept/metotrexato reduziu a taxa de progressão das lesões estruturais em comparação com o placebo/metotrexato após 12 meses de tratamento, tal como indicado na Tabela 5. A taxa de progressão de lesão estrutural no ano 2 foi significativamente inferior do que no ano 1 para os doentes aleatorizados para o abatacept ($p < 0,0001$). Todos os indivíduos que entraram na extensão de longo prazo após um ano de tratamento em dupla ocultação receberam tratamento abatacept e a progressão radiográfica foi investigada durante 5 anos. Os dados foram avaliados numa análise, como observado, usando a variação média na pontuação total comparativamente à visita anual anterior. A variação média foi de 0,41 e 0,74 do ano 1 para o ano 2 ($n = 290, 130$), 0,37 e 0,68 do ano 2 para o ano 3 ($n = 293, 130$), 0,34 e 0,43 do ano 3 para o ano 4 ($n = 290, 128$), e a variação foi de 0,26 e

0,29 (n = 233, 114) do ano 4 para o ano 5 para doentes inicialmente aleatorizados para abatacept em combinação com MTX e MTX em combinação com placebo, respetivamente.

Tabela 5: Alterações radiográficas médias ao longo de 12 meses no estudo II

| Parâmetro | Abatacept/MTX n = 391 | Placebo/MTX n = 195 | Valor P ^a |
|--------------------------|--------------------------|------------------------|----------------------|
| Pontuação Total de Sharp | 1,21 | 2,32 | 0,012 |
| Pontuação da erosão | 0,63 | 1,14 | 0,029 |
| Pontuação EEA | 0,58 | 1,18 | 0,009 |

^a Baseado numa análise não paramétrica.

No estudo VI, a variação média na pontuação TSS em 12 meses foi significativamente menor nos doentes tratados com abatacept em combinação com metotrexato em comparação com aqueles tratados com metotrexato em combinação com placebo. Aos 12 meses, 61% (148/242) dos doentes tratados com abatacept em combinação com metotrexato e 53% (128/242) dos doentes tratados com metotrexato em combinação com placebo não tiveram nenhuma progressão (≤ 0 TSS). A progressão ao nível do dano estrutural foi menor nos doentes que receberam de forma contínua abatacept em combinação com metotrexato (durante 24 meses) relativamente aos doentes que receberam inicialmente metotrexato em combinação com placebo (durante 12 meses) e foram transferidos para abatacept em combinação com metotrexato nos 12 meses seguintes. Entre os doentes que entraram no período sem ocultação de 12 meses, 59% (125/213) dos doentes tratados de forma contínua com abatacept em combinação com metotrexato e 48% (92/192) dos doentes que receberam inicialmente metotrexato e passaram para a combinação com o abatacept não tiveram progressão.

No estudo SC-III, uma junção de erosões estruturais foi avaliada por MRI. O abatacept + o grupo de MTX teve menos progressão nas erosões estruturais quando comparado com o grupo de MTX, tal como demonstrado pela diferença de tratamento médio do grupo de abatacept + MTX versus o grupo de MTX (tabela 6).

Tabela 6: Avaliação estrutural e inflamatória do MRI no estudo SC-III

Diferença no tratamento médio entre Abatacept SC+MTX vs. MTX aos 12 meses (IC 95%)*

| | |
|--|----------------------|
| Índice de erosão do MRI | -1,22 (-2,20; -0,25) |
| Índice de osteíte/edema dos ossos do MRI | -1,43 (-2,68; -0,18) |
| Índice de sinovite do MRI | -1,60 (-2,42; -0,78) |

* n = 119 para Abatacept SC + MTX; n = 116 para MTX

Resposta da função física

A melhoria na função física foi medida pelo Índice de Incapacidade do Questionário de Avaliação da Saúde (Health Assessment Questionnaire Disability Index - HAQ-DI) nos estudos II, III, IV, V e VI e pelo HAQ-DI modificado no estudo I. Os resultados obtidos nos estudos II, III e VI são apresentados na Tabela 7.

Tabela 7: Melhoria na função física nos ensaios controlados

| Índice de incapacidade do QAS ^c | Sem terapêutica prévia com MTX | | Resposta inadequada ao metotrexato | | Resposta inadequada ao inibidor do FNT | |
|---|--------------------------------|-------------------|------------------------------------|-------------------|---|------------------------------|
| | Estudo VI | | Estudo II | | Estudo III | |
| | Abatacept ^a +MTX | Placebo +MTX | Abatacept ^a +MTX | Placebo +MTX | Abatacept ^a +DMARDs ^b | Placebo +DMARDs ^b |
| Basal (Média) | 1,7 (n = 254) | 1,7 (n = 251) | 1,69 (n = 422) | 1,69 (n = 212) | 1,83 (n = 249) | 1,82 (n = 130) |
| Melhoria média desde o basal (Referência) | | | | | | |
| Mês 6 | 0,85 (n = 250) | 0,68 (n = 249) | 0,59*** (n = 420) | 0,40 (n = 211) | 0,45*** (n = 249) | 0,11 (n = 130) |
| Mês 12 | 0,96 (n = 254) | 0,76 (n = 251) | 0,66*** (n = 422) | 0,37 (n = 212) | ND ^e | ND ^e |
| Proporção de doentes com melhoria clinicamente significativa ^d | | | | | | |
| Mês 6 | 72% [†] | 63% | 61%*** | 45% | 47%*** | 23% |
| Mês 12 | 72% [†] | 62% | 64%*** | 39% | ND ^e | ND ^e |

*** p < 0,001, abatacept vs. placebo.

[†] p < 0,05, abatacept em combinação com MTX vs. MTX em combinação com placebo

^a Dose fixa de aproximadamente 10 mg/kg (ver secção 4.2).

^b Os DMARDs concomitantes incluíram um ou mais dos seguintes: metotrexato, cloroquina/hidroxicloroquina, sulfassalazina, leflunomida, azatioprina, ouro e anacina.

^c Questionário de Avaliação da Saúde; 0 = melhor, 3 = pior; 20 perguntas; 8 categorias: vestir-se e arranjar-se, levantar-se, comer, andar, fazer a higiene, alcançar, agarrar e atividades.

^d Redução no HAQ-DI de $\geq 0,3$ unidades em relação aos valores do basal.

^e Ao fim de seis meses, foi dada aos doentes a oportunidade de entrarem num estudo sem ocultação.

No estudo II, dos doentes com melhoria clinicamente significativa ao mês 12, 88% mantiveram a resposta ao mês 18, e 85% mantiveram a resposta ao mês 24. Durante os períodos sem ocultação dos estudos I, II, III e VI, a melhoria na função física foi mantida durante 7 anos, 5 anos, 5 anos e 2 anos, respetivamente.

No estudo SC-III, a proporção de doentes com resposta HAQ como medida de melhoria clinicamente significativa da função física (redução da linha de base na pontuação HAQ-DI $\geq 0,3$) foi superior para o grupo de abatacept + MTX vs. o grupo de MTX ao mês 12 (65,5% vs. 44,0%, respetivamente; diferença de tratamento vs. grupo de MTX de 21,6% [IC 95%: 8,3; 34,9]).

Resultados relacionados com a saúde e qualidade de vida

A qualidade de vida relacionada com a saúde foi avaliada pelo questionário SF-36 aos 6 meses nos estudos I, II e III, e aos 12 meses nos estudos I e II. Nestes estudos foi observada uma melhoria estatisticamente e clinicamente significativa no grupo do abatacept, em comparação com o grupo do placebo em todos os 8 domínios do SF-36 (4 domínios físicos: função física, desempenho físico, dores no corpo, saúde em geral; e 4 domínios mentais: vitalidade, função social, desempenho emocional e saúde mental), bem como no Resumo dos Componentes Físicos (RCF) e no Resumo dos Componentes

Mentais (RCM). No estudo VI, foram observadas melhorias aos 12 meses no grupo a receber abatacept em combinação com metotrexato comparativamente ao que recebeu metotrexato em combinação com placebo em ambos os RCF e RCM, e estas mantiveram-se durante 2 anos.

Estudo VII: Segurança de abatacept em doentes com ou sem washout da terapêutica anterior com inibidor do FNT

Um estudo de abatacept sem ocultação num contexto de DMARDs não biológicos foi conduzido em doentes com artrite reumatoide ativa que tiveram uma resposta inadequada a anterior (washout durante pelo menos 2 meses, n = 449) ou atual (sem período de washout, n = 597) terapêutica inibidora do FNT (estudo VII). O resultado primário, incidência de acontecimentos adversos, acontecimentos adversos graves e interrupções devido a acontecimentos adversos, durante 6 meses de tratamento, assim como a frequência de infeções graves, foi semelhante nos doentes que no recrutamento eram utilizadores anteriores ou atuais de terapêutica inibidora do FNT.

Eficácia clínica e segurança na artrite psoriática em adultos

A eficácia e segurança de abatacept foram avaliadas em dois ensaios aleatorizados, em dupla ocultação e controlados por placebo (Estudos PsA-I e PsA-II) em doentes adultos com idade igual ou superior a 18 anos. Os doentes tinham PsA activa (≥ 3 articulações tumefactas e ≥ 3 articulações com hipersensibilidade) apesar de tratamento prévio com terapia com DMARD e uma lesão psoriática cutânea de qualificação com diâmetro de pelo menos 2 cm.

No estudo PsA-I, 170 doentes receberam placebo ou abatacept por via intravenosa no dia 1, 15, 29, e depois cada 28 dias em dupla ocultação durante 24 semanas, seguido de abatacept 10 mg/kg por via intravenosa sem ocultação cada 28 dias. Os doentes foram aleatorizados para receber placebo ou abatacept 3 mg/kg, 10 mg/kg, ou duas doses de 30 mg/kg seguidas de 10 mg/kg, sem omissões durante 24 semanas, seguido de abatacept 10 mg/kg por via intravenosa sem ocultação cada mês. Foi permitido aos doentes receber concomitantemente doses estáveis de metotrexato, doses baixas de corticosteróides (equivalente a ≤ 10 mg de prednisona) e/ou AINEs durante o ensaio.

No estudo PsA-II, 424 doentes foram aleatorizados 1:1 para receber, em dupla ocultação, doses semanais por via subcutânea de placebo ou abatacept 125 mg sem uma dose de carga durante 24 semanas, seguidas de abatacept 125 mg por via subcutânea sem ocultação, semanalmente. Foi permitido aos doentes receber concomitantemente doses estáveis de metotrexato, sulfasalazina, leflunomida, hidroxicloroquina, doses baixas de corticosteróides (equivalente a ≤ 10 mg of prednisona) e/ou AINEs durante o ensaio. Os doentes que não atingiram uma melhoria de pelo menos 20% do basal nas articulações tumefactas e com hipersensibilidade na semana 16 foram alterados para abatacept 125 mg por via subcutânea semanalmente sem ocultação.

O objetivo principal para o PsA-I e para o PsA-II foi a proporção de doentes a atingir resposta ACR 20 na semana 24 (dia 169).

Resposta clínica

Sinais e sintomas

A percentagem de doentes a atingir respostas ACR 20, 50, ou 70 na dose recomendada de abatacept nos estudos PsA-I (10 mg/kg por via intravenosa) e PsA-II (125 mg por via subcutânea) está apresentada na Tabela 8 abaixo.

Tabela 8: Proporção de doentes com respostas ACR na semana 24 nos estudos PsA-I e PsA-II

| | PsA-I ^a | | | PsA-II ^{b,c} | | |
|---------------|---------------------------------------|-------------------|--|-----------------------------------|--------------------|--|
| | Abatacept 10 mg/kg IV N = 40 | Placebo N = 42 | Estimativa da diferença (95% IC) | Abatacept 125 mg SC N = 213 | Placebo N = 211 | Estimativa da diferença (95% IC) |
| ACR 20 | 47,5%* | 19,0% | 28,7 (9,4; 48,0) | 39,4%* | 22,3% | 17,2 (8,7; 25,6) |
| ACR 50 | 25,0% | 2,4% | 22,7 (8,6; 36,9) | 19,2% | 12,3% | 6,9 (0,1; 13,7) |
| ACR 70 | 12,5% | 0% | 12,5 (2,3; 22,7) | 10,3% | 6,6% | 3,7 (-1,5; 8,9) |

* p < 0.05 vs placebo, valores p não foram avaliados para ACR 50 e ACR 70.

^a 37% dos doentes foram previamente tratados com inibidor TNF.

^b 61% dos doentes foram previamente tratados com inibidor TNF.

^c Doentes com melhoria inferior a 20% na tumefacção ou hipersensibilidade das articulações na semana 16 cumpriram critérios para sair e foram considerados não respondedores.

Uma proporção significativamente superior de doentes atingiram uma resposta ACR 20 após o tratamento com abatacept 10 mg/kg por via intravenosa no PsA-I ou 125 mg por via subcutânea no PsA-II em comparação com placebo na semana 24 nas populações globais de estudo. Foram observadas respostas ACR 20 maiores com abatacept vs. placebo independentemente de tratamento prévio com inibidor TNF em ambos os estudos. No estudo mais pequeno PsA-I, as respostas ACR 20 com abatacept 10 mg/kg por via intravenosa vs. placebo em doentes que não receberam inibidor TNF foram 55,6% vs. 20,0%, respectivamente, e em doentes que receberam inibidor TNF foram 30,8% vs. 16,7%, respectivamente. No estudo PsA-II, as respostas ACR 20 com abatacept 125 mg por via subcutânea vs. placebo em doentes que não receberam previamente inibidor TNF foram 44,0% vs. 22,2%, respectivamente (21,9 [8,3; 35,6], estimativa da diferença [95% IC]), e em doentes que receberam inibidor TNF foram 36,4% vs. 22,3%, respectivamente (14,0 [3,3; 24,8], estimativa da diferença [95% IC]).

Foram observadas respostas ACR 20 maiores no estudo PsA-II com abatacept 125 mg por via subcutânea vs. placebo independentemente de tratamento concomitante com DMARD não biológico. As respostas ACR 20 com abatacept 125 mg por via subcutânea vs. placebo em doentes que não utilizaram DMARDs não biológicos foram 27,3% vs. 12,1%, respectivamente, (15,15 [1,83; 28,47], estimativa da diferença [95% IC]), e em doentes que tinham utilizado DMARDs não biológicos foram 44,9% vs. 26,9%, respectivamente, (18,00 [7,20; 28,81], estimativa da diferença [95% IC]). As respostas clínicas foram mantidas ou continuaram a melhorar até um ano nos estudos PsA-I e PsA-II.

Resposta estrutural

No estudo PsA-II, a proporção de não progressores por radiografia (≤ 0 alteração do basal) no SHS modificado total de PsA por raio-x na semana 24 foi superior com abatacept 125 mg por via subcutânea (42,7%) do que placebo (32,7%) (10,0 [1,0; 19,1] estimativa da diferença [95% IC]).

Resposta função física

No estudo PsA-I, a proporção de doentes com $\geq 0,30$ diminuição do basal na pontuação HAQ-DI foi 45,0% com abatacept por via intravenosa vs. 19,0% com placebo (26,1 [6,8; 45,5], estimativa da diferença [95% IC]) na semana 24. No estudo PsA-II, a proporção de doentes com pelo menos $\geq 0,35$ diminuição do basal no HAQ-DI foi 31,0% com abatacept vs. 23,7% com placebo (7,2 [-1,1; 15,6], estimativa da diferença [95% IC]). A melhoria na pontuação HAQ-DI foi mantida ou melhorada até 1 ano com tratamento continuado com abatacept nos estudos PsA-I e PsA-II.

Não foram observadas alterações nas pontuações PASI com tratamento com abatacept durante o período de 24 semanas em dupla ocultação. Os doentes que entraram nos dois estudos PsA tinham

psoríase ligeira a moderada com mediana de pontuações PASI de 8,6 no PsA-I e de 4,5 no PsA-II. No estudo PsA-I, as proporções de doentes a atingir resposta PASI 50 foi 28,6% com abatacept vs. 14,3% com placebo (14,3 [-15,3; 43,9], estimativa da diferença [95% IC]), e a proporção de doentes que atingiram resposta PASI 75 foi 14,3% com abatacept vs. 4,8% com placebo (9,5 [-13,0; 32,0], estimativa da diferença [95% IC]). No estudo PsA-II, a proporção de doentes que atingiram resposta PASI 50 foi 26,7% com abatacept vs. 19,6% com placebo (7,3 [-2,2; 16,7], estimativa da diferença [95% IC]), e a proporção de doentes que atingiram resposta PASI 75 foi 16,4% com abatacept vs. 10,1% com placebo (6,4 [-1,3; 14,1], estimativa da diferença [95% IC]).

População pediátrica na artrite idiopática juvenil poliarticular

Foram incluídos crianças e adolescentes com AIJp ativa moderada a grave, de idade entre 6 a 17 anos com uma resposta inadequada ou intolerância a, pelo menos, um DMARD, que pode ter incluído fármacos biológicos. A segurança e eficácia de abatacept intravenoso foram avaliadas num estudo de três partes. O Período A foi um período de 4 meses, sem ocultação, de indução para causar uma resposta ACR Pedi 30. Os doentes que no final do Período A atingiram, pelo menos, uma resposta ACR Pedi 30 foram aleatorizados para uma fase de retirada em dupla ocultação (Período B), e receberam abatacept ou placebo durante 6 meses ou até à exacerbação da AIJp como definido no estudo. A menos tenham interrompido por razões de segurança, a todos os doentes que completaram, ou tiveram uma exacerbação durante o Período B, ou foram não respondedores no Período A, foi dada a possibilidade de entrada no Período C, a extensão sem ocultação que avaliou a segurança e eficácia a longo prazo.

No Período A, todos os doentes receberam 10 mg/kg de abatacept nos dias 1; 15; 29; 57 e 85 e foram avaliados no dia 113. Durante o Período A, 74% estavam a tomar metotrexato (a dose média à entrada no estudo foi 13,2 mg/m²/semana), consequentemente, 26% dos doentes receberam abatacept em monoterapia no Período A. Dos 190 doentes que entraram no estudo, 57 (30%) tinham sido previamente tratados com uma terapêutica inibidora do FNT.

Os respondedores ao ACR Pedi 30 no fim do Período A foram aleatorizados para o Período B, a fase em dupla ocultação, de retirada, para receber ou abatacept ou placebo durante 6 meses ou até à exacerbação da AIJ.

A exacerbação foi definida como:

- $\geq 30\%$ agravamento em, pelo menos, 3 dos 6 conjuntos de variáveis chave para a AIJp
- $\geq 30\%$ melhoria em não mais de 1 dos 6 conjuntos de variáveis chave para a AIJp
- ≥ 2 cm (possível até 10 cm) de agravamento tiveram de estar presentes se foi utilizada a Avaliação Global efetuada pelo médico ou pelos pais para definir exacerbação
- agravamento em ≥ 2 articulações teve de estar presente se o número de articulações ativas ou articulações com mobilidade limitada foi utilizado para definir exacerbação

Os doentes que entraram no ensaio tinham uma média de 12,4 anos de idade com duração média da doença de 4,4 anos. Tinham doença ativa, com uma contagem basal média de articulações ativas de 16 e um número médio de articulações com perda de movimento de 16; e níveis elevados de proteína C reativa (média de 3,2 mg/dl) e de VS (média de 32 mm/h). Os seus subtipos de AIJp no início da doença eram: oligoarticular (16%), poliarticular (64%; 20% do total eram fator reumatóide positivo) e sistémico (20%).

Dos 190 doentes incluídos, 170 completaram o Período A, 65% (123/190) atingiram uma resposta ACR Pedi 30, e 122 foram aleatorizados para o Período B. As respostas foram similares em todos os subtipos de AIJp estudados e para doentes com ou sem utilização de metotrexato. Dos 133 (70%) doentes sem terapêutica prévia com inibidores do FNT, 101 (76%) atingiram, pelo menos, uma resposta ACR Pedi 30; dos 57 doentes que tinham recebido previamente terapêutica com inibidores do FNT, 22 (39%) atingiram, pelo menos uma resposta ACR Pedi 30.

Durante o Período B, o tempo para a exacerbação da doença para os doentes aleatorizados para o placebo foi significativamente menor do que para os doentes aleatorizados para o abatacept (parâmetro

de avaliação final primário, $p = 0,0002$; teste log-rank). Significativamente mais doentes a receber placebo tiveram exacerbação durante o Período B (33/62; 53%) do que os que mantiveram abatacept (12/60; 20%; qui-quadrado $p < 0,001$). O risco de exacerbação da doença para os doentes que mantiveram abatacept foi menos de um terço do que para os doentes tratados com placebo (estimativa hazard ratio=0,31; IC 95% 0,16; 0,59).

A maioria dos doentes aleatorizados d Período B entrou no Período C (58/60 doentes a receber abatacept no Período B; 59/62 doentes a receber placebo no Período B), tal como 36 dos 47 não respondedores do Período A ($n = 153$ total doentes).

As taxas de resposta no final do Período A, no final do Período B e após 5 anos de exposição no Período C estão resumidas na Tabela 9:

Tabela 9: Proporção (%) de doentes com AIJ poliarticular com respostas ACR ou doença inativa

| | Fim do Período A (dia 113) | Fim do Período B ^a (dia 169) | | Período C ^b (dia 1765) | | |
|----------------|----------------------------|---|----------|-----------------------------------|-------------------------------|--------------------------------|
| | Abatacept | Abatacept | Placebo | Grupo de abatacept no Período B | Grupo de placebo no Período B | Não respondedores no Período A |
| | $n = 190$ | $n = 58$ | $n = 59$ | $n = 33$ | $n = 30$ | $n = 13$ |
| ACR30 | 65 | 85 | 68 | 97 | 87 | 69 |
| ACR50 | 50 | 79 | 53 | 94 | 80 | 69 |
| ACR70 | 28 | 55 | 31 | 79 | 63 | 54 |
| ACR90 | 13 | 41 | 15 | 67 | 40 | 39 |
| Doença inativa | Não avaliado | 31 | 10 | 52 | 33 | 31 |

^a dia 169 Última observação realizada (*Last Observation Carried Forward, LOCF*) para doentes tratados no Período C

^b Como observado

Os participantes no Período C ao dia 1765 incluíram 33 dos 58 doentes do Período B que receberam abatacept, 30 dos 59 doentes do Período B que receberam placebo, e 13 dos 36 não respondedores do Período A. A mediana da duração do tratamento com abatacept no Período C foi de 1815 dias (intervalo 57–2.415 dias; quase 61 meses). Cento e dois (67%) dos indivíduos tinham recebido, pelo menos, 1.080 dias (~ 36 meses) de terapêutica com abatacept no Período C. Todos os doentes tiveram, pelo menos, 4 meses de tratamento prévio, sem ocultação, com abatacept no Período A.

O abatacept em doentes com AIJp foi também estudado com a formulação subcutânea em crianças e adolescentes com AIJp ativa moderada a grave, com idades entre os 2 e os 17 anos com uma resposta inadequada ou intolerância a pelo menos um DMARD, que pode ter incluído agentes biológicos. A segurança e eficácia do abatacept no estudo SC em curso foram consistentes com os resultados observados com o abatacept no estudo IV (para descrição e resultados completos do estudo ver secção 5.1 do RCM de ORENCIA solução para perfusão em seringa pré-cheia).

5.2 Propriedades farmacocinéticas

Artrite reumatóide em adultos

Após perfusões intravenosas múltiplas (dias 1, 15, 30 e depois cada 4 semanas), a farmacocinética do abatacept nos doentes com artrite reumatoide mostrou aumentos da C_{max} e AUC proporcionais à dose, no intervalo posológico de 2 mg/kg a 10 mg/kg. Com 10 mg/kg, a média da semivida terminal foi de 13,1 dias, variando entre 8 e 25 dias. O volume de distribuição médio (V_{ss}) foi de 0,07 l/kg e variou entre 0,02 e 0,13 l/kg. A depuração sistémica foi de aproximadamente 0,22 ml/h/kg. As concentrações

médias no estado estacionário foram de, aproximadamente, 25 mcg/ml, e as concentrações C_{max} médias de 290 mcg/ml. Em doentes com artrite reumatoide não ocorreu acumulação sistémica do abatacept com o tratamento continuado com 10 mg/kg a intervalos mensais.

As análises farmacocinéticas populacionais revelaram que existia uma tendência para uma maior depuração do abatacept com o aumento do peso corporal. A idade e o sexo (quando corrigidos para o peso corporal) não afetaram a depuração. O metotrexato, os AINEs, os corticosteroides e os inibidores do FNT não mostraram influenciar a depuração do abatacept. Não foram realizados estudos para examinar os efeitos do compromisso renal ou hepático na farmacocinética do abatacept.

Artrite psoriática em adultos

No PsA-I, os doentes foram aleatorizados para receber por via intravenosa placebo ou abatacept 3 mg/kg (3/3 mg/kg), 10 mg/kg (10/10 mg/kg), ou duas doses de 30 mg/kg seguidas de 10 mg/kg (30/10 mg/kg), no dia 1; 15; 29, e depois cada 28 dias. Neste estudo as concentrações do abatacept no estado estacionário foram relacionadas com a dose. A média geométrica (CV%) c_{min} no dia 169 foi 7,8 mcg/ml (56,3%) para 3/3 mg/kg, 24,3 mcg/ml (40,8%) para 10/10 mg/kg, e 26,6 mcg/ml (39,0%) para o regime 30/10 mg/kg.

No estudo PsA-II após administração subcutânea semanal de abatacept 125 mg, o estado estacionário do abatacept foi atingido no dia 57 com média geométrica (CV%) c_{min} a variar de 22,3 (54,2%) a 25,6 (47,7%) mcg/ml no dia 57 a 169, respetivamente.

A análise farmacocinética populacional de abatacept em doentes PsA revelou uma tendência para depuração (l/h) maior de abatacept com o aumento do peso corporal, consistente com os resultados observados anteriormente nos doentes com RA.

População pediátrica

A análise farmacocinética populacional dos dados das concentrações séricas de abatacept de doentes com AIJp com idade entre 6 a 17 anos, após a administração intravenosa de 10 mg/kg de abatacept revelou que a depuração estimada de abatacept, quando normalizada para o peso corporal basal, foi superior nos doentes com AIJp (0,4 ml/h/kg para uma criança com peso de 40 kg) versus doentes adultos com artrite reumatoide. As estimativas típicas para o volume de distribuição e semivida de eliminação foram 0,12 l/kg e 11,4 dias, respetivamente, para uma criança com peso de 40 kg. Como resultado da maior depuração e do maior volume de distribuição normalizados para o peso corporal nos doentes com AIJp, as exposições sistémicas previstas e observadas do abatacept foram inferiores do que as observadas nos adultos, tal como as concentrações média (intervalo), de pico e de vale observadas de 204 (66 a 595) mcg/ml e 10,6 (0,15 a 44,2) mcg/ml, respetivamente, nos doentes com peso inferior a 40 kg, e 229 (58 a 700) mcg/ml e 13,1 (0,34 a 44,6) mcg/ml, respetivamente, nos doentes com peso igual ou superior a 40 kg.

5.3 Dados de segurança pré-clínica

Não se observou mutagenicidade ou clastogenicidade com o abatacept numa série de estudos *in vitro*. Num estudo de carcinogenicidade no ratinho, ocorreu aumento na incidência de linfomas malignos e tumores nas glândulas mamárias (nas fêmeas). O aumento na incidência de linfomas e tumores mamários observados nos ratinhos tratados com abatacept pode ter estado associado com a diminuição do controlo do vírus da leucemia em murinos e do vírus do tumor mamário nos ratinhos, respetivamente, na presença de imunomodulação a longo prazo. Num estudo de toxicidade com a duração de um ano, realizado em macacos cinomolgos, o abatacept não esteve associado a nenhuma toxicidade significativa. Os efeitos farmacológicos reversíveis consistiram em decréscimos transitórios mínimos no nível de IgG sérico e na depleção linfoide mínima a grave dos centros germinais dos nódulos do baço e/ou linfoides. Não foi observada evidência de linfomas ou alterações morfológicas preneoplásicas, apesar da presença de um vírus, linfocriptovírus, que é conhecido por causar este tipo de lesões nos macacos imunodeprimidos, dentro do período de tempo deste estudo. Desconhece-se a relevância destes resultados para a utilização clínica de abatacept.

Nos ratos, o abatacept não causou efeitos indesejáveis na fertilidade dos machos ou das fêmeas. Foram realizados estudos de desenvolvimento embriofetal com o abatacept em ratinhos, ratos e coelhos, com doses 20 a 30 vezes superiores à dose humana de 10 mg/kg, não tendo sido observados efeitos indesejáveis nas crias. Nos ratos e coelhos, a exposição ao abatacept foi de até 29 vezes uma exposição humana de 10 mg/kg, com base na AUC. O abatacept mostrou atravessar a placenta em ratos e coelhos. Num estudo de desenvolvimento pré e pós-natal com abatacept em ratos, não foram observados efeitos indesejáveis nas crias das fêmeas que tinham recebido abatacept em doses até 45 mg/kg, representando uma exposição 3 vezes superior à exposição humana de 10 mg/kg, com base na AUC. Com uma dose de 200 mg/kg, representando uma exposição 11 vezes superior à exposição humana de 10 mg/kg com base na AUC, foram observadas alterações limitadas na função imunitária (um aumento de 9 vezes na resposta média dos anticorpos dependentes das células T, nas crias do sexo feminino e inflamação da tiroide de uma cria do sexo feminino em cada 10 crias do sexo masculino e 10 crias do sexo feminino, avaliadas com esta dose).

Estudos não clínicos relevantes para a utilização na população pediátrica

Os estudos em ratos expostos ao abatacept mostraram alterações no sistema imunitário incluindo uma incidência baixa de infeções que levaram à morte (ratos jovens). Adicionalmente, foi frequentemente observada inflamação da tiroide e do pâncreas em ratos jovens e adultos expostos ao abatacept. Os ratos jovens pareceram ser mais sensíveis à inflamação linfocítica da tiroide. Os estudos em ratinhos e macacos adultos não revelaram achados similares. É provável que a sensibilidade aumentada a infeções oportunistas observada nos ratos jovens esteja associada à exposição ao abatacept antes do desenvolvimento das respostas de memória. Desconhece-se a relevância destes resultados para o ser humano

6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS

6.1 Lista dos excipientes

Maltose
Dihidrogenofosfato de sódio mono-hidratado
Cloreto de sódio

6.2 Incompatibilidades

Na ausência de estudos de compatibilidade, este medicamento não deve ser misturado com outros medicamentos. A perfusão de ORENCIA não deverá ser feita concomitantemente com outros medicamentos na mesma linha intravenosa.

ORENCIA não deve ser utilizado com seringas siliconizadas (ver secção 6.6).

6.3 Prazo de validade

Frascos para injetáveis antes da abertura:

3 anos.

Após reconstituição:

Foi demonstrada estabilidade química e física durante 24 horas a 2°C - 8°C. Do ponto de vista microbiológico, a solução reconstituída deve ser diluída de imediato.

Após diluição:

Quando a solução reconstituída é diluída de imediato, foi demonstrada estabilidade química e física durante 24 horas a 2°C - 8°C. Do ponto de vista microbiológico, o medicamento deve ser utilizado de imediato.

6.4 Precauções especiais de conservação

Conservar no frigorífico (2°C - 8°C).

Conservar na embalagem de origem para proteger da luz.

Condições de conservação do medicamento após reconstituição e diluição, ver secção 6.3.

6.5 Natureza e conteúdo do recipiente

Frasco para injetáveis (de 15 ml em vidro do Tipo 1) com rolha (borracha de halobutilo) e selo "flip off" (alumínio).

Embalagem com 1 frasco para injetáveis e 1 seringa sem silicone (polietileno), e embalagens múltiplas contendo 2 ou 3 frascos para injetáveis e 2 ou 3 seringas sem silicone (2 ou 3 embalagens de 1).

É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

6.6 Precauções especiais de eliminação e manuseamento

A reconstituição e a diluição devem ser realizadas de acordo com as boas práticas, nomeadamente em relação à assepsia.

Reconstituição

1. Determinar a dose e o número de frascos para injetáveis de ORENCIA necessários (ver secção 4.2).
2. Sob condições assépticas, reconstituir cada frasco para injetáveis com 10 ml de água para preparações injetáveis, utilizando a **seringa sem silicone fornecida com cada frasco para injetáveis** (ver secção 6.2) e uma agulha de 18-21 gauge.
 - Remover a tampa do frasco para injetáveis e limpar o topo com um algodão embebido em álcool.
 - Inserir a agulha da seringa no frasco para injetáveis pelo centro da rolha de borracha e direcionar o jato de água para preparações injetáveis para a parede de vidro do frasco para injetáveis.
 - Não utilizar o frasco para injetáveis se não houver vácuo.
 - Remover a seringa e a agulha após a introdução de 10 ml de água para preparações injetáveis.
 - Para minimizar a formação de espuma nas soluções de ORENCIA, o frasco para injetáveis deve ser suavemente rodado com movimentos circulares até o conteúdo estar completamente dissolvido. **Não agitar.** Evitar agitação prolongada ou vigorosa.
 - Após completa dissolução do pó, a rolha do frasco para injetáveis deve ser perfurada com uma agulha para dissipar qualquer espuma que possa estar presente.
 - Após reconstituição, a solução deve ser transparente e incolor a amarelo pálido. Não utilizar se estiverem presentes partículas opacas, alteração da cor ou outras partículas.

Diluição

3. Imediatamente após a reconstituição, diluir o concentrado até 100 ml com solução injetável de cloreto de sódio 9 mg/ml (0,9%).
 - De um saco ou frasco para perfusão de 100 ml, retirar um volume de solução injetável de cloreto de sódio 9 mg/ml (0,9%) igual ao volume dos frascos para injetáveis reconstituídos.
 - Lentamente, adicionar a solução de ORENCIA reconstituída de cada frasco para injetáveis para o saco ou frasco de perfusão utilizando a mesma **seringa sem silicone descartável fornecida com cada frasco para injetáveis**.
 - Misturar suavemente. A concentração final de abatacept no saco ou frasco irá depender da quantidade de substância ativa adicionada, mas não será superior a 10 mg/ml.
 - Qualquer solução não utilizada tem de ser imediatamente rejeitada de acordo com as exigências locais.

4. Quando a reconstituição e a diluição são realizadas sob condições assépticas, a solução para perfusão de ORENCIA pode ser utilizada imediatamente ou até 24 horas se refrigerada de 2°C a 8°C. Antes de ser administrada, a solução de ORENCIA deve ser inspecionada visualmente quanto a partículas e a coloração. Rejeitar a solução se forem observadas partículas ou alteração da cor.
 - Não conservar qualquer porção da solução para perfusão não utilizada para reutilização.

Qualquer medicamento não utilizado ou resíduos devem ser eliminados de acordo com as exigências locais.

7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG
Plaza 254
Blanchardstown Corporate Park 2
Dublin 15, D15 T867
Irlanda

8. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/07/389/001-003

9. DATA DA PRIMEIRA AUTORIZAÇÃO/RENOVAÇÃO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Data da primeira autorização: 21 de maio de 2007

Data da última renovação: 21 de maio de 2012

10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO

Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento no sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentos: <http://www.ema.europa.eu>.

1. NOME DO MEDICAMENTO

ORENCIA 50 mg solução injetável em seringa pré-cheia
ORENCIA 87,5 mg solução injetável em seringa pré-cheia
ORENCIA 125 mg solução injetável em seringa pré-cheia

2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

ORENCIA 50 mg solução injetável em seringa pré-cheia

Cada seringa pré-cheia contém 50 mg de abatacept por 0,4 ml.

ORENCIA 87,5 mg solução injetável em seringa pré-cheia

Cada seringa pré-cheia contém 87,5 mg de abatacept por 0,7 ml.

ORENCIA 125 mg solução injetável em seringa pré-cheia

Cada seringa pré-cheia contém 125 mg de abatacept por um ml de solução.

Abatacept é uma proteína de fusão produzida pela tecnologia de ADN recombinante em células de ovário de hamster Chinês.

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

3. FORMA FARMACÊUTICA

Solução injetável (injeção).

A solução é límpida, incolor a amarelo pálido, com um pH entre 6,8 a 7,4.

4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

4.1 Indicações terapêuticas

Artrite reumatoide

ORENCIA, em associação com o metotrexato, é indicado para:

- o tratamento da artrite reumatoide (AR) ativa moderada a grave em doentes adultos que apresentaram uma resposta inadequada a terapêutica anterior com um ou mais fármacos antireumáticos modificadores da doença (DMARDs), incluindo metotrexato (MTX) ou um inibidor do fator de necrose tumoral-alfa (FNT).
- o tratamento de doença altamente ativa e progressiva em doentes adultos com artrite reumatóide, sem tratamento prévio com metotrexato.

O abatacept demonstrou reduzir a progressão das lesões articulares e melhorar a função física durante o tratamento em associação com metotrexato.

Artrite psoriática

ORENCIA, utilizado isoladamente ou em associação com metotrexato (MTX), é indicado no tratamento da artrite psoriática ativa (PsA) em doentes adultos quando a resposta a tratamento prévio com DMARDs, incluindo MTX, foi inadequada e para os doentes que não necessitam de terapia sistémica adicional para as lesões cutâneas psoriáticas.

Artrite idiopática juvenil poliarticular

ORENCIA, em associação com o metotrexato, é indicado no tratamento da artrite idiopática juvenil poliarticular (AIJp) ativa moderada a grave em doentes pediátricos com idade igual ou superior a 2 anos que tenham tido uma resposta inadequada a terapêutica prévia com DMARDs.

ORENCIA pode ser administrado em monoterapia em caso de intolerância ao metotrexato ou quando o tratamento com metotrexato é inapropriado.

4.2 Posologia e modo de administração

O tratamento deve ser iniciado e supervisionado por médicos especialistas com experiência no diagnóstico e tratamento da artrite reumatoide.

Se não houver resposta ao abatacept após 6 meses de tratamento, a continuação do tratamento deve ser reconsiderada (ver secção 5.1).

Posologia

Artrite reumatoide

Adultos

ORENCIA subcutâneo (SC) pode ser iniciado com ou sem uma dose de carga intravenosa (I.V.). ORENCIA SC deve ser administrado semanalmente numa dose de 125 mg de abatacept por injeção subcutânea independentemente do peso (ver secção 5.1). Se for administrada uma única perfusão I.V. para iniciar o tratamento (dose de carga I.V. antes da administração SC), os primeiros 125 mg de abatacept SC devem ser administrados no espaço de um dia após a perfusão I.V., seguido de injeções de 125 mg semanais de abatacept SC (para a posologia da dose de carga intravenosa, ver secção 4.2 de ORENCIA 250 mg pó para concentrado para solução para perfusão).

Os doentes que trocam do tratamento com abatacept intravenoso para subcutâneo devem administrar a primeira dose subcutânea em vez da próxima dose intravenosa programada.

Não é necessário ajuste posológico quando utilizado em associação com outros DMARDs, corticosteroides, salicilatos, fármacos antiinflamatórios não esteroides (AINEs) ou analgésicos.

Artrite psoriática

Adultos

ORENCIA deve ser administrado semanalmente numa dose de 125 mg por injeção subcutânea sem ser necessária dose de carga por via intravenosa.

Os doentes que trocam do tratamento com ORENCIA intravenoso para subcutâneo devem administrar a primeira dose subcutânea em vez da próxima dose intravenosa programada.

População pediátrica

Artrite idiopática juvenil poliarticular

A dose semanal recomendada de ORENCIA solução injetável em seringa pré-cheia para doentes de 2 a 17 anos de idade com artrite idiopática juvenil poliarticular deve ser iniciada sem uma dose de carga intravenosa e administrada utilizando a dose baseada no intervalo de peso, conforme especificado na Tabela abaixo:

Tabela 1: Dose semanal de ORENCIA

| Peso corporal do doente | Dose |
|--------------------------------|-------------|
| 10 kg a menos de 50 kg | 50 mg |
| 25 kg a menos de 50 kg | 87,5 mg |
| 50 kg ou mais | 125 mg |

Os doentes que mudam de terapêutica intravenosa com abatacept para administração subcutânea devem administrar a primeira dose por via subcutânea em vez da dose intravenosa seguinte.

ORENCIA pó para concentrado para solução para perfusão, para administração intravenosa, está disponível para doentes pediátricos com 6 ou mais anos de idade para o tratamento de AIJp (ver Resumo das Características do Medicamento de ORENCIA pó para concentrado para solução para perfusão).

Dose em falta

Os doentes devem ser informados que, se falharem uma dose de abatacept até três dias após a data programada, a devem administrar imediatamente e que devem manter o programa semanal de injeções de acordo com as instruções iniciais. Se a dose for esquecida por mais de três dias, o doente deve ser informado da altura da próxima administração após avaliação médica (condição do doente, estado da atividade da doença, etc).

Populações especiais

Doentes idosos

Não é necessário ajuste posológico (ver secção 4.4).

Compromisso renal e hepático

ORENCIA não foi estudado nestas populações de doentes. Não se podem fazer recomendações posológicas.

População pediátrica

A segurança e eficácia da administração subcutânea de ORENCIA em crianças com menos de 2 anos não foram ainda estabelecidas. Não existem dados disponíveis.

Não existe utilização relevante de ORENCIA em crianças com menos de dois anos de idade.

Modo de administração

Via subcutânea.

ORENCIA destina-se a ser administrado sob orientação de um profissional de saúde. Após treino adequado na técnica de injeção subcutânea, o doente ou o cuidador pode injetar ORENCIA, se o médico/profissional de saúde considerar que tal é apropriado.

O conteúdo total da seringa pré-cheia deve ser administrado numa única injeção subcutânea. Os locais de injeção devem ser rodados e as injeções nunca devem ser dadas em zonas de pele sensível, ferida, vermelha ou áspera.

O folheto informativo e as "Instruções importantes de utilização" contém informação quanto às instruções de preparação e administração de ORENCIA com uma caneta pré-cheia.

4.3 Contraindicações

Hipersensibilidade à substância ativa ou a qualquer um dos excipientes mencionados na secção 6.1.

Infeções graves e não controladas como sépsis e infeções oportunistas (ver secção 4.4).

4.4 Advertências e precauções especiais de utilização

Associação com inibidores do FNT

A experiência da utilização do abatacept com inibidores do FNT é limitada (ver secção 5.1). Nos ensaios clínicos controlados por placebo, os doentes que receberam a associação de inibidores do FNT com abatacept tiveram um aumento de infeções e infeções graves em comparação com os doentes tratados com inibidores do FNT e placebo (ver secção 4.5). O abatacept não é recomendado para utilização em associação com inibidores do FNT.

Durante a transição da terapêutica com inibidores do FNT para a terapêutica com ORENCIA, os doentes devem ser monitorizados quanto a sinais de infeção (ver secção 5.1, estudo VII).

Reações alérgicas

As reações alérgicas foram notificadas pouco frequentemente com a administração de abatacept nos ensaios clínicos em que os doentes não necessitaram de ser pré-tratados para prevenir reações alérgicas (ver secção 4.8). Após a primeira perfusão podem ocorrer anafilaxia ou reações anafilatóides que podem ser potencialmente fatais. Na experiência pós-comercialização foi notificado um caso fatal de anafilaxia após a primeira perfusão de ORENCIA. Se ocorrer qualquer reação alérgica ou anafilática grave, a terapêutica intravenosa ou subcutânea com ORENCIA deve ser interrompida imediatamente, iniciada terapêutica adequada e a utilização de ORENCIA deve ser permanentemente descontinuada (ver secção 4.8).

Efeitos no sistema imunitário

Os medicamentos que afetam o sistema imunitário, incluindo o ORENCIA, podem afetar as defesas contra infeções e neoplasias e a resposta à vacinação.

A coadministração de ORENCIA com agentes imunomoduladores ou imunossuppressores biológicos pode potenciar os efeitos de abatacept no sistema imunitário (ver secção 4.5).

Infeções

Foram notificadas infeções graves com abatacept, incluindo sépsis e pneumonia (ver secção 4.8). Algumas destas infeções foram fatais. Muitas das infeções graves ocorreram em doentes sob terapêutica imunossupressora concomitante, o que, associado à doença subjacente que têm, poderá aumentar-lhes a predisposição para infeções. O tratamento com ORENCIA não deve ser iniciado em doentes com infeções ativas até que as infeções estejam controladas. Os médicos deverão ter precaução quando considerarem a utilização de ORENCIA em doentes com história de infeções recorrentes ou condições subjacentes que os poderão predispor para infeções. Os doentes que desenvolvam uma nova infeção durante o tratamento com ORENCIA devem ser cuidadosamente monitorizados. A administração de ORENCIA deve ser interrompida se um doente desenvolver uma infeção grave.

Não foi observado aumento da tuberculose nos estudos fundamentais controlados por placebo; no entanto todos os doentes de ORENCIA foram despistados para tuberculose. Não é conhecida a segurança de ORENCIA em indivíduos com tuberculose latente. Houve notificações de tuberculose em doentes a receber ORENCIA (ver secção 4.8). Os doentes devem ser despistados para tuberculose latente antes de iniciarem ORENCIA. Deverão também ser tidas em consideração as orientações médicas disponíveis.

As terapêuticas antireumáticas foram associadas à reativação da hepatite B. Consequentemente, antes do início da terapêutica com ORENCIA, deverá ser efetuada a despistagem da hepatite viral de acordo com as orientações publicadas.

Leucoencefalopatia multifocal progressiva (LMP)

A maioria dos casos de LMP notificados foram de doentes a receber abatacept em associação com outra terapêutica imunossupressora. A LMP pode ser fatal e deve ser tida em consideração no diagnóstico diferencial de doentes imunossuprimidos com início ou agravamento de sintomas neurológicos, psiquiátricos e cognitivos. Se durante a terapêutica com ORENCIA ocorrerem sintomas sugestivos de LMP, o tratamento com ORENCIA deve ser interrompido e iniciadas medidas adequadas para o diagnóstico.

Neoplasias

Nos ensaios clínicos controlados por placebo, a frequência de neoplasias nos doentes tratados com abatacept e com placebo foi de 1,2% e de 0,9%, respetivamente (ver secção 4.8). Os doentes com neoplasias conhecidas não foram incluídos nestes ensaios clínicos. Nos estudos de carcinogenicidade em ratinhos, foi observado um aumento nos linfomas e nos tumores mamários. O significado clínico desta observação não é conhecido (ver secção 5.3). Não é conhecido o papel potencial de abatacept no desenvolvimento de neoplasias, incluindo linfoma. Houve notificações de cancros cutâneos não melanoma em doentes a receber ORENCIA (ver secção 4.8). É recomendado exame cutâneo periódico em todos os doentes, particularmente naqueles com fatores de risco para cancro cutâneo.

Vacinação

Doentes tratados com ORENCIA podem receber vacinas concomitantes, exceto vacinas vivas. Não devem ser dadas vacinas vivas concomitantemente com abatacept, ou até 3 meses após a sua interrupção. Os medicamentos que afetam o sistema imunitário, incluindo abatacept, podem atenuar a eficácia de algumas imunizações (ver secção 4.5).

Doentes idosos

Um total de 404 doentes de idade igual ou superior a 65 anos, incluindo 67 doentes de idade igual ou superior a 75 anos, receberam abatacept intravenoso nos ensaios clínicos controlados por placebo. Um total de 270 doentes com 65 anos de idade ou mais, incluindo 46 doentes com idade igual ou superior a 75 anos, receberam abatacept subcutâneo em ensaios clínicos controlados. A frequência de infeção grave e de neoplasias em relação ao placebo foi superior nos doentes com mais de 65 anos tratados com abatacept intravenoso em comparação com os doentes de idade inferior a 65 anos. De modo semelhante, nos doentes com mais de 65 anos de idade tratados com abatecept subcutâneo, a frequência de infeções graves e neoplasias foi superior do que nos doentes com idade inferior a 65 anos. Uma vez que a incidência de infeções e de neoplasias em geral é superior nos idosos, deverá ter-se precaução quando se tratar doentes idosos (ver secção 4.8).

Processos autoimunes

Existe a hipótese de que o tratamento com abatacept possa aumentar o risco para processos autoimunes em adultos, por exemplo deterioração da esclerose múltipla. Nos ensaios clínicos controlados por placebo, o tratamento com abatacept não levou ao aumento da formação de anticorpos, tais como anticorpos antinucleares e anti-ADN, em relação ao tratamento com placebo (ver secções 4.8 e 5.3).

Doentes com ingestão de sódio controlada

Este medicamento contém menos de 1 mmol (23 mg) de sódio por seringa pré-cheia, ou seja, é praticamente "isento de sódio".

Rastreabilidade

A fim de melhorar a rastreabilidade dos medicamentos biológicos, o nome e o número do lote do produto administrado devem ser claramente registrados.

4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interação

Associação com inibidores do FNT

A experiência da utilização de abatacept em associação com inibidores do FNT é limitada (ver secção 5.1). Embora os inibidores do FNT não tenham influenciado a depuração do abatacept, nos ensaios clínicos controlados por placebo, os doentes a receber tratamento concomitante com abatacept e inibidores do FNT tiveram mais infeções e infeções graves do que os doentes tratados apenas com inibidores do FNT. Consequentemente, não é recomendada a terapêutica concomitante com abatacept e um inibidor do FNT.

Associação com outros medicamentos

A análise da farmacocinética populacional não detetou qualquer efeito do metotrexato, AINEs e corticosteroides na depuração do abatacept (ver secção 5.2).

Não foram identificados problemas graves de segurança com a utilização do abatacept em associação com sulfassalazina, hidroxicloroquina ou leflunomida.

Associação com outros medicamentos que afetam o sistema imunitário e com vacinação

A coadministração de abatacept com agentes imunomoduladores ou imunossuppressores biológicos pode potenciar os efeitos de abatacept no sistema imunitário. Não há evidência suficiente para avaliar a segurança e eficácia de abatacept em associação com anacina e rituximab (ver secção 4.4).

Vacinação

Não devem ser dadas vacinas vivas concomitantemente com abatacept, ou até 3 meses após a sua interrupção. Não existem dados disponíveis sobre a transmissão secundária da infeção de pessoas que recebem vacinas vivas para doentes a receber abatacept. Os medicamentos que afetam o sistema imunitário, incluindo o abatacept, podem atenuar a eficácia de algumas imunizações (ver secções 4.4 e 4.6).

Estudos exploratórios para avaliar o efeito do abatacept na resposta em anticorpos à vacinação em indivíduos saudáveis assim como a resposta em anticorpos contra as vacinas pneumocócica e contra o influenza em doentes com artrite reumatoide sugeriram que o abatacept pode reduzir a eficácia da resposta imunitária, mas não inibiu de forma significativa a capacidade de desenvolver uma resposta imunitária clinicamente significativa ou positiva.

O abatacept foi avaliado num ensaio aberto em doentes com artrite reumatoide aos quais foi administrada a vacina contra o pneumococos 23 valente. Após vacinação pneumocócica, 62 dos 112 doentes tratados com abatacept foram capazes de obter uma resposta imunitária adequada com um aumento de, pelo menos, 2 vezes nos títulos em anticorpos contra os polissacáridos da vacina pneumocócica.

O abatacept foi igualmente avaliado num ensaio aberto em doentes com artrite reumatoide aos quais foi administrada a vacina sazonal trivalente contra o vírus influenza. Após vacinação contra o influenza, 73 dos 119 doentes tratados com abatacept sem níveis de anticorpos protetores nos níveis basais foram capazes de obter uma resposta imunitária adequada com um aumento de, pelo menos, 4 vezes nos títulos em anticorpos contra a vacina trivalente do influenza.

4.6 Fertilidade, gravidez e aleitamento

Gravidez e mulheres com potencial para engravidar

Não há dados adequados da utilização de abatacept na mulher grávida. Em estudos pré-clínicos de desenvolvimento embrio-fetal não foram observados efeitos indesejáveis com doses até 29 vezes uma dose de 10 mg/kg no ser humano baseada na AUC. Num estudo de desenvolvimento pré e pós-natal

em ratos foram observadas alterações limitadas na função imunitária com dose 11 vezes superior à dose de 10 mg/kg no ser humano baseada na AUC (ver secção 5.3).

ORENCIA não deve ser utilizado durante a gravidez, a menos que a condição clínica da mulher exija tratamento com abatacept. As mulheres com potencial para engravidar têm de utilizar métodos contraceptivos eficazes durante o tratamento e nas 14 semanas depois da última dose de abatacept.

Abatacept pode atravessar a placenta para o soro do feto em mulheres tratadas com abatacept durante a gravidez. Consequentemente, estes recém-nascidos podem estar em maior risco de infeção. A segurança na administração de vacinas vivas a recém-nascidos expostos ao abatacept no útero é desconhecida. A administração de vacinas vivas a recém-nascidos expostos ao abatacept no útero não é recomendada durante as 14 semanas depois da última exposição da mãe ao abatacept durante a gravidez.

Amamentação

O abatacept mostrou estar presente no leite de rato.

Desconhece-se se o abatacept é excretado no leite humano.

O risco para os recém-nascidos/lactentes não pode ser excluído.

A amamentação deve ser descontinuada durante o tratamento com ORENCIA e nas 14 semanas depois da última dose do tratamento com abatacept.

Fertilidade

Não foram realizados estudos formais sobre o potencial efeito de abatacept na fertilidade humana. Nos ratos, o abatacept não teve efeitos indesejáveis na fertilidade masculina ou feminina (ver secção 5.3).

4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas

De acordo com o seu mecanismo de ação, é esperado que os efeitos de abatacept sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas sejam nulos ou desprezáveis. No entanto, em doentes tratados com ORENCIA foram notificadas tonturas e acuidade visual diminuída como reações adversas frequentes e pouco frequentes, respetivamente. Assim, caso um doente apresente estes sintomas, deverá ser evitada a condução e a utilização de máquinas.

4.8 Efeitos indesejáveis

Resumo do perfil de segurança na artrite reumatóide

O abatacept foi estudado em doentes com artrite reumatoide ativa em ensaios clínicos controlados por placebo (2.653 doentes com abatacept, 1.485 doentes com placebo).

Nos ensaios clínicos com abatacept controlados por placebo, as reações adversas (RAs) foram notificadas em 49,4% dos doentes tratados com abatacept e 45,8% dos doentes tratados com placebo. As reações adversas mais frequentemente notificadas ($\geq 5\%$) nos doentes tratados com abatacept foram cefaleias, náuseas e infeções das vias respiratórias superiores (incluindo sinusite). A proporção de doentes que interromperam o tratamento devido a ARs foi de 3,0% para os doentes tratados com abatacept e de 2,0% para os doentes tratados com placebo.

Lista tabelar de reações adversas

As reações adversas observadas em ensaios clínicos e na experiência pós-comercialização estão listadas na Tabela 2 e são apresentadas por classe de sistema de órgão e frequência, utilizando as

seguintes categorias: muito frequentes ($\geq 1/10$); frequentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$); pouco frequentes ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$); raros ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$); muito raros ($< 1/10.000$). Os efeitos indesejáveis são apresentados por ordem decrescente de gravidade dentro de cada classe de frequência.

Tabela 2: Reações adversas

| | | |
|---|------------------|---|
| Infeções e infestações | Muito frequentes | Infeções das vias respiratórias superiores (incluindo traqueíte, nasofaringite e sinusite) |
| | Frequentes | Infeções das vias respiratórias inferiores (incluindo bronquite), infeções do trato urinário, infeções por herpes (incluindo herpes simplex, herpes oral e herpes zoster), pneumonia, gripe |
| | Pouco frequentes | Infeção dentária, onicomicoses, sepsis, infeções musculoesqueléticas, abscesso cutâneo, pielonefrite, rinite, infeção da orelha |
| | Raros | Tuberculose, bacterémia, infeção gastrointestinal, doença pélvica inflamatória |
| Neoplasias benignas, malignas e não especificadas (incl. quistos e polipos) | Pouco frequentes | Carcinoma das células basais, papiloma cutâneo |
| | Raros | Linfoma, neoplasia maligna do pulmão, carcinoma das células escamosas |
| Doenças do sangue e do sistema linfático | Pouco frequentes | Trombocitopenia, leucopenia |
| Doenças do sistema imunitário | Pouco frequentes | Hipersensibilidade |
| Perturbações do foro psiquiátrico | Pouco frequentes | Depressão, ansiedade, perturbações do sono (incluindo insónia) |
| Doenças do sistema nervoso | Frequentes | Cefaleias, tonturas |
| | Pouco frequentes | Enxaqueca, parestesia |
| Afeções oculares | Pouco frequentes | Conjuntivite, olho seco, acuidade visual diminuída |
| Afeções do ouvido e do labirinto | Pouco frequentes | Vertigens |

| | | |
|--|--------------------------------|--|
| Cardiopatias | Pouco frequentes | Palpitações, taquicardia, bradicardia |
| Vasculopatias | Frequentes Pouco frequentes | Hipertensão, pressão arterial aumentada Hipotensão, afrontamentos, rubor, vasculite, pressão arterial diminuída |
| Doenças respiratórias, torácicas e do mediastino | Frequentes Pouco frequentes | Tosse Exacerbação de doença pulmonar obstrutiva crónica, broncoespasmo, sibilos, dispneia, aperto na garganta |
| Doenças gastrointestinais | Frequentes Pouco frequentes | Dor abdominal, diarreia, náuseas, dispepsia, ulceração bucal, estomatite aftosa, vômitos Gastrite |
| Afeções hepatobiliares | Frequentes | Teste de função hepática anormal (incluindo transaminases aumentadas) |
| Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos | Frequentes Pouco frequentes | Erupção cutânea (incluindo dermatite) Tendência aumentada para contusões, pele seca, alopecia, prurido, urticária, psoríase, acne, eritema, hiperidrose |
| Afeções musculoesqueléticas e dos tecidos conjuntivos | Pouco frequentes | Artralgia, dores nas extremidades |
| Doenças dos órgãos genitais e da mama | Pouco frequentes | Amenorreia, menorragia |
| Perturbações gerais e alterações no local de administração | Frequentes Pouco frequentes | Fadiga, astenia, reações locais no local de injeção, reações sistémicas resultantes da injeção* Sintomas gripais, aumento de peso |

*(por exemplo, prurido, aperto da garganta, dispneia)

Descrição de reações adversas selecionadas

Infeções

Nos ensaios clínicos controlados por placebo com abatacept foram notificadas infeções possivelmente relacionadas com o tratamento em 22,7% dos doentes tratados com abatacept e em 20,5% dos doentes tratados com placebo.

Foram notificadas infeções graves possivelmente relacionadas com o tratamento em 1,5% dos doentes tratados com abatacept e em 1,1% dos doentes tratados com placebo. O tipo das infeções graves foi similar entre os grupos tratados com abatacept e placebo (ver secção 4.4).

As taxas de incidência (95% IC) para infeções graves nos ensaios em dupla ocultação foram 3,0 (2,3; 3,8) por 100 doentes por ano para os doentes tratados com abatacept e de 2,3 (1,5; 3,3) por 100 doentes por ano para os doentes tratados com placebo.

No período cumulativo em ensaios clínicos em 7.044 doentes tratados com abatacept durante o correspondente a 20.510 doentes por ano, a taxa de incidência de infeções graves foi 2,4 por 100 doentes por ano e a taxa de incidência anual manteve-se estável.

Neoplasias

Nos ensaios clínicos controlados por placebo foram notificadas neoplasias em 1,2% (31/2.653) dos doentes tratados com abatacept e em 0,9% (14/1.485) dos doentes tratados com placebo. As taxas de incidência para neoplasias foram 1,3 (0,9; 1,9) por 100 doentes por ano para os doentes tratados com abatacept e de 1,1 (0,6; 1,9) por 100 doentes por ano para os doentes tratados com placebo.

No período cumulativo 7.044 doentes tratados com abatacept durante o correspondente a 21.011 doentes por ano (dos quais mais de 1.000 foram tratados com abatacept por mais de 5 anos), a taxa de incidência de neoplasias foi 1,2 (1,1; 1,4) por 100 doentes por ano e as taxas de incidência anual mantiveram-se estáveis.

A neoplasia notificada com maior frequência nos ensaios clínicos controlados com placebo foi cancro cutâneo não melanoma; 0,6 (0,3; 1,0) por 100 doentes por ano para os doentes tratados com abatacept, de 0,4 (0,1; 0,9) por 100 doentes por ano para os doentes tratados com placebo e de 0,5 (0,4; 0,6) por 100 doentes por ano no período cumulativo.

O cancro de órgãos notificado com maior frequência nos ensaios clínicos controlados com placebo foi o cancro do pulmão 0,17 (0,05; 0,43) por 100 doentes por ano para os doentes tratados com abatacept, de 0 para os doentes tratados com placebo e de 0,12 (0,08; 0,17) por 100 doentes por ano no período cumulativo. A neoplasia hematológica mais frequente foi o linfoma 0,04 (0; 0,24) por 100 doentes por ano para os doentes tratados com abatacept, de 0 para os doentes tratados com placebo e de 0,06 (0,03; 0,1) por 100 doentes por ano no período cumulativo.

Reações adversas em doentes com doença pulmonar obstrutiva crónica (DPOC)

No estudo IV houve 37 doentes com DPOC tratados com abatacept intravenoso e 17 tratados com placebo. Os doentes com DPOC tratados com abatacept desenvolveram reações adversas com maior frequência do que os tratados com placebo (51,4% vs. 47,1%, respetivamente). As perturbações respiratórias ocorreram com maior frequência nos doentes tratados com abatacept do que nos doentes tratados com placebo (10,8% vs. 5,9%, respetivamente); estas incluíram exacerbação do DPOC e dispneia. Uma percentagem superior de doentes com DPOC tratados com abatacept em relação aos doentes com DPOC tratados com placebo desenvolveu uma reação adversa grave (5,4% vs. 0%), incluindo exacerbação da DPOC (1 de 37 doentes [2,7%]) e bronquite (1 de 37 doentes [2,7%]).

Processos autoimunes

A terapêutica com abatacept em comparação com placebo não levou ao aumento da formação de autoanticorpos, i.e., anticorpos antinucleares e anti-ADN.

A taxa de incidência de doenças autoimunes nos doentes tratados com abatacept durante o período de dupla ocultação foi 8,8 (7,6; 10,1) por 100 indivíduos por ano de exposição e para os doentes tratados com placebo foi 9,6 (7,9; 11,5) por 100 indivíduos por ano de exposição. A taxa de incidência nos doentes tratados com abatacept foi 3,8 por 100 indivíduos por ano no período cumulativo. As doenças relacionadas com perturbações autoimunes mais frequentemente relatadas para além da indicação em estudo durante o período cumulativo foram psoríase, nódulo reumatóide e síndrome de Sjogren.

Imunogenicidade em adultos tratados com abatacept intravenoso

Os anticorpos direcionados contra a molécula de abatacept foram avaliados por ensaios ELISA em 3.985 doentes com artrite reumatoide tratados até 8 anos com abatacept. Cento e oitenta e sete doentes de 3.877 (4,8%) desenvolveram anticorpos antiabatacept durante o tratamento. Nos doentes avaliados para anticorpos antiabatacept após interrupção do abatacept (> 42 dias após a última dose), 103 de 1.888 (5,5%) foram seropositivos.

As amostras com atividade de ligação ao CTLA-4 confirmada foram avaliadas quanto à presença de anticorpos de neutralização. Vinte e dois dos 48 doentes avaliáveis mostraram atividade de neutralização significativa. Desconhece-se a potencial relevância clínica da formação de anticorpos de neutralização.

No total, não houve correlação aparente do desenvolvimento de anticorpos à resposta clínica ou acontecimentos adversos. No entanto, o número de doentes que desenvolveram anticorpos foi demasiado limitado para fazer uma avaliação definitiva. Uma vez que as análises de imunogenicidade são específicas do produto, não é adequada a comparação de taxas de anticorpos com as de outros produtos.

Imunogenicidade em adultos tratados com abatacept subcutâneo

Tendo por base a avaliação por ensaio ELISA, o estudo SC-I comparou a imunogenicidade do abatacept após administração subcutânea e intravenosa. Durante o período inicial duplamente cego de 6 meses (período a curto-prazo), a frequência total de imunogenicidade do abatacept foi 1,1% (8/725) e 2,3% (16/710) para os grupos subcutâneos e intravenosos, respetivamente. A taxa é consistente com experiências anteriores e não se verificaram efeitos da imunogenicidade na farmacocinética, segurança e eficácia.

A imunogenicidade do abatacept subcutâneo após administração prolongada foi avaliada recorrendo a um novo ensaio de eletroquimioluminiscência (ECL). A comparação de taxas de incidência entre ensaios não é adequada, uma vez que o ensaio ECL foi desenvolvido para ter maior sensibilidade e tolerância ao fármaco do que o anterior ensaio ELISA. Com abatacept, com uma duração média de exposição de 48,8 meses, a frequência cumulativa de imunogenicidade do abatacept por ensaio ECL com pelo menos uma amostra positiva em períodos combinados a curto e longo prazo foi de 15,7% (215/1369), e após interrupção (>21 dias após 168 dias da última dose) foi 17,3% (194/1121). A taxa de exposição ajustada à incidência (expressa por 100 pessoas-ano) manteve-se estável ao longo da duração do tratamento.

Tal como na experiência anterior, os títulos e a persistência das respostas dos anticorpos foram em geral baixos e não aumentaram com doses contínuas (6,8% dos indivíduos eram seropositivos em 2 visitas consecutivas). Não existiu correlação aparente entre o desenvolvimento de anticorpos e a resposta clínica, efeitos adversos ou parâmetros farmacocinéticos.

No estudo SC-III, foram verificadas taxas de imunogenicidade semelhantes em doentes em tratamento com abatacept + MTX, e nos grupos de abatacept em monoterapia (2,9% (3/103) e 5,0% (5/101), respectivamente) durante o período duplamente oculto de 12 meses. Tal como no estudo SC-I, não houve efeito da imunogenicidade na segurança ou eficácia.

Imunogenicidade e segurança do abatacept após interrupção e reinício do tratamento

No programa subcutâneo foi conduzido um estudo para investigar o efeito da interrupção (três meses) e do reinício do tratamento com abatacept subcutâneo na imunogenicidade. Após interrupção do tratamento com abatacept subcutâneo, o aumento da taxa de imunogenicidade foi consistente com o verificado na interrupção do abatacept administrado por via intravenosa. Após reinício do tratamento, introduzido ou não com uma dose de carga intravenosa, doentes que interromperam tratamento subcutâneo por 3 meses não apresentaram reações à injeção e outras questões de segurança, relativamente aos que mantiveram o tratamento subcutâneo. A segurança observada no braço do tratamento que reiniciou a terapia sem uma dose de carga intravenosa foi igualmente consistente com o observado noutros estudos.

No estudo SC-III, foram observadas taxas aumentadas de imunogenicidade em doentes testados durante os 6 meses da retirada completa do fármaco nos grupos de abatacept + MTX e abatacept em monoterapia (37,7% [29/77] e 44,1% [27/59], respetivamente) geralmente com títulos de resposta de anticorpos baixos. Não foi verificado impacto clínico das respostas destes anticorpos, e não foram observadas preocupações de segurança após reinício da terapêutica com abatacept.

Reações resultantes da injeção em doentes adultos tratados com abatacept subcutâneo

O estudo SC-I comparou a segurança do abatacept após administração subcutânea ou intravenosa, incluindo reações no local de injeção. A frequência total das reações no local de injeção foram, respetivamente, 2,6 % (19/736) e 2,5 % (18/721) para o grupo com abatacept subcutâneo e para o grupo com placebo subcutâneo (abatacept intravenoso). Todas as reações no local de injeção foram descritas como leves a moderadas (hematoma, prurido ou eritema) e em geral não foi necessário interrupção do fármaco. Durante o período de estudo cumulativo quando todos os indivíduos tratados com abatacept em 7 estudos SC foram incluídos, a frequência das reações no local da injeção foi 4,6% (116/2.538) com uma taxa de incidência de 1,32 por 100 indivíduos por ano.

Foram recebidas notificações pós-comercialização de reações sistémicas resultantes da injeção (por exemplo, prurido, aperto da garganta, dispneia) após utilização subcutânea de ORENCIA.

Informação de segurança relacionada com a classe farmacológica

O abatacept é o primeiro modulador seletivo de coestimulação. Na secção 5.1 está resumida a informação sobre a segurança relativa num ensaio clínico versus o infliximab.

Resumo do perfil de segurança na artrite psoriática

O abatacept foi estudado em doentes com artrite psoriática ativa em dois ensaios clínicos controlados por placebo (341 doentes com abatacept, 253 doentes com placebo) (ver secção 5.1). Durante as 24 semanas do período controlado por placebo no maior estudo PsA-II, a proporção de doentes com reações adversas foi similar nos grupos de tratamento de abatacept e de placebo (15,5% e 11,4%, respetivamente). Não houve reações adversas que ocorreram $\geq 2\%$ em nenhum dos grupos de tratamento durante o período de 24 semanas controlado por placebo. O perfil de segurança global foi comparável entre os estudos PsA-I e PsA-II e consistente com o perfil de segurança na artrite reumatóide (Tabela 2).

População pediátrica

O abatacept foi estudado em doentes com AIJp em 2 ensaios clínicos (estudo AIJp SC em curso e estudo AIJp IV). O estudo AIJp SC incluiu 46 doentes na coorte etária de 2 a 5 anos e 173 doentes na coorte etária de 6 a 17 anos. O estudo AIJp IV incluiu 190 doentes na coorte etária de 6 a 17 anos. Durante os primeiros 4 meses do período aberto, o perfil geral de segurança nesses 409 doentes com AIJp foi semelhante ao observado na população com AR, com as seguintes exceções nos doentes com AIJp:

- Reações adversas frequentes: pirexia
- Reações adversas pouco frequentes: hematúria, otite (média e externa).

Descrição de reações adversas selecionadas

Infeções

As infeções foram as reações adversas mais frequentemente reportadas em doentes com AIJp. Os tipos de infeções foram consistentes com os frequentemente observados nas populações pediátricas em ambulatório. Durante o primeiro período de tratamento de 4 meses de abatacept intravenoso e subcutâneo em 409 doentes com AIJp, as reações adversas mais frequentes foram nasofaringite (3,7% dos doentes) e infeção do trato respiratório superior (2,9% dos doentes). Foram notificadas duas infeções graves (varicela e sépsis) durante os 4 meses iniciais de tratamento com abatacept.

Reações relacionadas com a perfusão

Dos 219 doentes com AIJp tratados com abatacept subcutâneo durante os primeiros 4 meses de tratamento com abatacept, a frequência das reações no local da perfusão foi de 4,6% (10/219); as reações no local da perfusão mais frequentemente reportadas foram dor no local da perfusão e eritema no local da perfusão. Não foram reportadas reações de hipersensibilidade sistémica.

Imunogenicidade em doentes com AIJp tratados com abatacept subcutâneo

Os anticorpos dirigidos contra a molécula inteira de abatacept ou para a porção CTLA-4 do abatacept foram avaliados no ensaio de ECL em doentes com AIJp após tratamento repetido com abatacept subcutâneo. No geral, 6,9% (15/218) dos indivíduos (coortes combinadas) tiveram uma resposta de imunogenicidade positiva em relação à linha basal durante o período cumulativo, incluindo o período de tratamento a curto prazo de 4 meses, o período de tratamento de extensão de 20 meses e o período de acompanhamento de 6 meses pós-abatacept. Na coorte de 6 a 17 anos, a taxa global de seropositividade durante o período cumulativo, incluindo acompanhamento pós-abatacept foi de 4,7% (8/172): 2,3% (4/172) em tratamento e 13,6% (6/44) após descontinuação de abatacept (≥ 28 dias após a última dose). Na coorte de 2 a 5 anos, a taxa global de seropositividade durante o período cumulativo, incluindo acompanhamento pós-abatacept foi de 15,2% (7/46): 10,9% (5/46) em tratamento e 37,5% (3/8) após descontinuação de abatacept (≥ 28 dias após a última dose).

Os anticorpos totais contra abatacept foram geralmente transitórios e de baixo título. A ausência de metotrexato concomitante não parece estar associada a uma maior taxa de seropositividade. Tendo em conta a diferença no tamanho da amostra, a significância da maior incidência na coorte de 2 a 5 anos é desconhecida. A presença de anticorpos não foi associada a reações adversas ou a alterações na eficácia ou nas concentrações séricas de abatacept, em qualquer coorte.

Período de prolongamento a longo prazo

Durante o período de extensão dos estudos de AIJp (20 meses no estudo de AIJp SC em curso e 5 anos no estudo AIJp IV), o perfil de segurança dos doentes com AIJp de 6 a 17 anos foi comparável ao observado em doentes adultos. Um doente foi diagnosticado com esclerose múltipla durante o período de extensão do estudo AIJp IV. Foi reportada uma reação adversa grave de infeção (abscesso do membro) na coorte de 2 a 5 anos, durante o período de extensão de 20 meses do estudo AIJp SC.

Os dados de segurança a longo prazo na coorte de 2 a 5 anos de idade com AIJp foram limitados, mas as evidências existentes não revelaram nenhuma nova preocupação de segurança nesta população pediátrica mais jovem. Durante o período cumulativo de 24 meses do estudo AIJp SC (período a curto prazo de 4 meses mais o período de extensão de 20 meses), foram reportadas com maior frequência infeções na coorte de 2 a 5 anos (87,0%) em comparação às reportadas na coorte de 6 a 17 anos (68,2%). Isto ocorreu principalmente devido a infeções não graves do trato respiratório superior na coorte de 2 a 5 anos.

Notificação de suspeitas de reações adversas

A notificação de suspeitas de reações adversas após a autorização do medicamento é importante, uma vez que permite uma monitorização contínua da relação benefício-risco do medicamento. Pede-se aos profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reações adversas através do sistema nacional de notificação mencionado no [Apêndice V](#).

4.9 Sobredosagem

Foram administradas intravenosamente doses até 50 mg/kg sem efeito tóxico aparente. Em caso de sobredosagem, recomenda-se que o doente seja monitorizado quanto aos sinais ou sintomas de reações adversas e instituído tratamento sintomático adequado.

5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propriedades farmacodinâmicas

Grupo farmacoterapêutico: Agentes imunossupressores, agentes imunossupressores seletivos, código ATC: L04AA24

O abatacept é uma proteína de fusão que consiste no domínio extracelular do antígeno 4 associado ao linfócito T citotóxico humano (CTLA-4), ligado a uma porção Fc modificada da imunoglobulina humana G1 (IgG1). O abatacept é produzido através da tecnologia de ADN recombinante em células do ovário de hamster Chinês.

Mecanismo de ação

O abatacept modula seletivamente um sinal fundamental de coestimulação, necessário para a ativação completa dos linfócitos T que expressam o CD28. A ativação completa dos linfócitos T requer dois sinais fornecidos pelas células que apresentam antígeno: reconhecimento de um antígeno específico por um recetor da célula T (sinal 1) e um segundo, o sinal de coestimulação. Uma das vias principais de coestimulação envolve a ligação das moléculas CD80 e CD86 na superfície das células que apresentam antígeno ao recetor CD28 nos linfócitos T (sinal 2). O abatacept inibe seletivamente esta via de coestimulação ao ligar-se especificamente à CD80 e à CD86. Os estudos indicam que as respostas dos linfócitos T naive são mais afetadas pelo abatacept do que as respostas dos linfócitos T memória.

Os estudos in vitro e em modelos animais demonstram que o abatacept modula as respostas dos anticorpos e a inflamação dependentes dos linfócitos T. In vitro, o abatacept atenua a ativação dos linfócitos T humanos, tal como medido pela diminuição da proliferação e da produção de citocinas. O abatacept diminui a produção de FNT α , interferon- γ e interleucina-2 específicos do antígeno pelos linfócitos T.

Efeitos farmacodinâmicos

Com o abatacept foram observadas reduções dependentes da dose em níveis séricos do recetor solúvel da interleucina-2, um marcador da ativação dos linfócitos T; interleucina-6 sérica, um produto dos macrófagos sinoviais ativados e das células sinoviais tipo fibroblasto na artrite reumatoide; fator reumatoide, um autoanticorpo produzido pelas células plasmáticas; e proteína C-reativa, um reagente da fase aguda da inflamação. Adicionalmente, os níveis séricos da matriz da metaloproteinase-3, que produz a destruição da cartilagem e a remodelação do tecido, tiveram uma diminuição. Também foram observadas reduções do FNT α sérico.

Eficácia e segurança clínicas em adultos com artrite reumatoide

A eficácia e a segurança do abatacept intravenoso foram avaliadas em ensaios clínicos aleatorizados, em dupla ocultação, controlados por placebo, realizados em doentes adultos com artrite reumatoide ativa, diagnosticada de acordo com os critérios de resposta do American College of Rheumatology (ACR). Os estudos I, II, III, V e VI exigiam que os doentes apresentassem, pelo menos, 12 articulações sensíveis ao toque e 10 articulações edemaciadas no momento da aleatorização. O estudo IV não exigia um número específico de articulações sensíveis ao toque ou edemaciadas. O estudo SC-I foi um estudo aleatorizado, em dupla ocultação, com duplo placebo, de não-inferioridade, que comparou a eficácia e a segurança do abatacept administrado por via subcutânea e intravenosa em indivíduos com artrite reumatoide (AR), estratificados por peso corporal (<60 kg, 60 a 100 kg, >100 kg), a receber tratamento prévio com metotrexato (MTX) e com resposta inadequada ao metotrexato (MTX-RI).

Nos estudos I, II e V a eficácia e segurança do abatacept em comparação com o placebo foram avaliadas em doentes com uma resposta inadequada ao metotrexato e que continuaram a tomar a sua dose fixa de metotrexato. Adicionalmente, o estudo V comparou a eficácia e segurança do abatacept

ou do infliximab em relação ao placebo. No estudo III, a eficácia e segurança de abatacept foram avaliadas em doentes com uma resposta inadequada a um inibidor do FNT, sendo o inibidor do FNT suspenso antes da aleatorização; foram permitidos outros DMARDs (fármacos antirreumáticos modificadores da doença). O estudo IV avaliou em primeiro lugar a segurança nos doentes com artrite reumatoide ativa com necessidade de intervenção adicional apesar da terapêutica atual com DMARDs não biológicos e/ou biológicos; todos os DMARDs usados à altura do recrutamento foram continuados. No estudo VI, a eficácia e segurança do abatacept foram avaliadas em doentes sem terapêutica prévia com metotrexato, positivos para o Fator Reumatoide (RF) e/ou para o antipeptídeo citrulinado cíclico 2 (Anti-CCP2), com artrite reumatoide precoce erosiva (≤ 2 anos de duração de doença), que foram aleatorizados para receber abatacept em combinação com metotrexato ou metotrexato em combinação com placebo. O objetivo do estudo SC-I foi demonstrar, relativamente à administração intravenosa, a não inferioridade da eficácia e a comparabilidade de segurança do abatacept subcutâneo em indivíduos com AR moderada a severa e com resposta inadequada ao MTX. O estudo SC-II comparou a eficácia e segurança relativas de abatacept e adalimumab, ambos administrados por via subcutânea sem uma dose de carga intravenosa e num contexto de MTX, em doentes com artrite reumatoide ativa moderada a grave e uma resposta inadequada a terapêutica prévia com MTX. No estudo SC-III, abatacept subcutâneo foi avaliado em associação com metotrexato (MTX), ou como abatacept em monoterapia, e comparado com MTX em monoterapia na indução da remissão após 12 meses de tratamento, e a possível manutenção da remissão livre de fármaco após completar a retirada do fármaco, em doentes adultos com artrite reumatóide, precoce, altamente ativa e sem tratamento prévio com MTX (média DAS28-PCR de 5,4; média de tempo da duração dos sintomas de menos de 6,7 meses), com piores factores de prognóstico para doença rapidamente progressiva (por exemplo, anticorpos anti-proteínas citrulinadas [Anti-CPP+], tal como medido por ensaio anti-CCP2, e/ou RF+, junção de erosões no basal).

Os doentes do estudo I foram aleatorizados para receber 2 ou 10 mg/kg de abatacept ou placebo durante 12 meses. Os doentes do estudo II, III, IV e VI foram aleatorizados para receber uma dose fixa de aproximadamente 10 mg/kg de abatacept ou placebo durante 12 (estudos II, IV e VI) ou 6 meses (estudo III). A dose de abatacept foi de 500 mg para doentes com peso inferior a 60 kg, 750 mg para doentes com peso entre 60 e 100 kg, e 1.000 mg para doentes com peso superior a 100 kg. No estudo SC-I, o abatacept foi dado por via subcutânea aos doentes após uma dose de carga intravenosa única de abatacept e em todas as semanas seguintes. Os indivíduos continuaram a dose atual de MTX desde o dia em que foram aleatorizados. Os doentes do estudo V foram aleatorizados para receber esta mesma dose fixa de abatacept ou 3 mg/kg de infliximab ou placebo durante 6 meses. O estudo V continuou por mais 6 meses apenas com os grupos do abatacept e do infliximab.

Os estudos I, II, III, IV, V, VI, SC-I, SC-II, e SC-III avaliaram 339, 638, 389, 1.441, 431, 509, 1.371, 646 e 351 doentes adultos, respetivamente.

Resposta clínica

Resposta ACR

Na Tabela 3 é apresentada a percentagem de doentes tratados com abatacept que alcançaram respostas ACR 20, 50 e 70 no estudo II (doentes com resposta inadequada ao metotrexato), no estudo III (doentes com resposta inadequada ao inibidor do FNT), no estudo VI (doentes sem terapêutica prévia com metotrexato) e estudo SC-I (abatacept subcutâneo).

Nos doentes tratados com abatacept, nos estudos II e III, após a administração da primeira dose (dia 15) foi observada uma melhoria estatisticamente significativa na resposta ACR 20 versus placebo, e esta melhoria manteve-se significativa enquanto duraram os estudos. No estudo VI foi observada aos 29 dias, mantendo-se durante a duração do estudo, uma melhoria estatisticamente significativa na resposta ACR 20 nos doentes tratados com abatacept em combinação com metotrexato relativamente aos que receberam metotrexato em combinação com placebo. No estudo II, 43% dos doentes que não tinham alcançado uma resposta ACR 20 aos 6 meses, desenvolveram uma resposta ACR 20 aos 12 meses.

No estudo SC-I, no que se refere às respostas ACR 20 até 6 meses, o abatacept administrado por via subcutânea (SC) foi não-inferior em relação à perfusão intravenosa (IV) de abatacept. Os doentes tratados com abatacept subcutâneo também alcançaram respostas ACR 50 e 70 semelhantes às dos doentes que receberam abatacept intravenoso aos 6 meses.

Não foi verificada diferença na resposta clínica entre o abatacept intravenoso e subcutâneo nos 3 grupos de peso. No estudo SC-I, as taxas de resposta ACR 20 ao dia 169 para os grupos subcutâneo e intravenoso, foram, respetivamente, 78,3% (472/603 SC) e 76,0% (456/600 IV) em doentes < 65 anos, versus 61,1% (55/90 SC) e 74,4% (58/78 IV) para doentes ≥ 65 anos.

Tabela 3: Respostas clínicas em ensaios controlados

| | Percentagem de doentes | | | | | | | |
|---|---|----------------------------|---|----------------------------|---|--|--|--|
| | Administração intravenosa | | | | | | Administração subcutânea | |
| | Sem terapêutica prévia com MTX | | Resposta inadequada ao MTX | | Resposta inadequada ao inibidor do FNT | | Resposta inadequada ao MTX | |
| | Estudo VI | | Estudo II | | Estudo III | | Estudo SC-I | |
| Taxa de resposta | Abatacept ^a +MTX n = 256 | Placebo +MTX n = 253 | Abatacept ^a +MTX n = 424 | Placebo +MTX n = 214 | Abatacept ^a +DMARDs ^b n = 256 | Placebo +DMARDs ^b n = 133 | Abatacept ^f SC +MTX n = 693 | Abatacept ^f IV +MTX n = 678 |
| ACR 20 | | | | | | | | |
| Dia 15 | 24% | 18% | 23%* | 14% | 18%** | 5% | 25% | 25% |
| Mês 3 | 64% ^{††} | 53% | 62%*** | 37% | 46%*** | 18% | 68% | 69% |
| Mês 6 | 75% [†] | 62% | 68%*** | 40% | 50%*** | 20% | 76% [§] | 76% |
| Mês 12 | 76% [‡] | 62% | 73%*** | 40% | ND ^d | ND ^d | NA | NA |
| ACR 50 | | | | | | | | |
| Mês 3 | 40% [‡] | 23% | 32%*** | 8% | 18%** | 6% | 33% | 39% |
| Mês 6 | 53% [‡] | 38% | 40%*** | 17% | 20%*** | 4% | 52% | 50% |
| Mês 12 | 57% [‡] | 42% | 48%*** | 18% | ND ^d | ND ^d | NA | NA |
| ACR 70 | | | | | | | | |
| Mês 3 | 19% [†] | 10% | 13%*** | 3% | 6% ^{††} | 1% | 13% | 16% |
| Mês 6 | 32% [†] | 20% | 20%*** | 7% | 10%** | 2% | 26% | 25% |
| Mês 12 | 43% [‡] | 27% | 29%*** | 6% | ND ^d | ND ^d | NA | NA |
| Principal resposta clínica^c | 27% [‡] | 12% | 14%*** | 2% | ND ^d | ND ^d | NA | NA |
| DAS28-Redução da proteína C reactiva^e | | | | | | | | |
| Mês 6 | 28% [‡] | 15% | ND | ND | ND | ND | 24% ^{§§} | 25% |
| Mês 12 | 41% [‡] | 23% | ND | ND | ND | ND | NA | NA |

* p < 0,05, abatacept vs. placebo.

** p < 0,01, abatacept vs. placebo.

*** p < 0,001, abatacept vs. placebo.

[†] p < 0,01, abatacept em combinação com MTX vs. MTX em combinação com placebo

[‡] p < 0,001, abatacept em combinação com MTX vs. MTX em combinação com placebo

^{††} p < 0,05, abatacept em combinação com MTX vs. MTX em combinação com placebo

[§] 95% CI: -4,2, 4,8 (de acordo com margem pré-especificada para não-inferioridade de -7,5%).

^{§§} Dados ITT são apresentados na tabela.

^a Dose fixa de aproximadamente 10 mg/kg (ver secção 4.2).

^b Os DMARDs concomitantes incluíram um ou mais dos seguintes: metotrexato, cloroquina/hidroxicloroquina, sulfassalazina, leflunomida, azatioprina, ouro e anacina.

^c A principal resposta clínica é definida como a obtenção de uma resposta ACR 70 durante um período contínuo de 6 meses.

^d Ao fim de 6 meses, foi dada aos doentes a oportunidade de entrarem num estudo sem ocultação.

^e DAS28-redução da proteína C reativa, definido como uma pontuação DAS28- < 2,6

^f Dados de protocolo são apresentados na tabela. Para ITT; n = 736, 721 para abatacept subcutâneo (SC) e intravenoso (IV), respetivamente.

Na extensão, sem ocultação, dos estudos I, II, III, VI, e SC-I foram observadas respostas ACR 20, 50 e 70 duradouras e mantidas durante 7 anos, 5 anos, 5 anos, 2 anos e 5 anos, respetivamente, do tratamento com abatacept. No estudo I, aos 7 anos, foram avaliadas respostas ACR em 43 doentes com 72% de respostas ACR 20, 58% de respostas ACR 50 e 44% de respostas ACR 70. No estudo II, aos 5 anos, foram avaliadas respostas ACR em 270 doentes, com 84% de respostas ACR 20, 61% de respostas ACR 50 e 40% de respostas ACR 70. No estudo III, aos 5 anos, foram avaliadas respostas ACR em 91 doentes com 74% de respostas ACR 20, 51% de respostas ACR 50 e 23% de respostas ACR 70. No estudo VI, aos 2 anos, foram avaliadas respostas ACR em 232 doentes com 85% de respostas ACR 20, 74% de respostas ACR 50 e 54% de respostas ACR 70. No estudo SC-I, as respostas ACR foram avaliadas aos 5 anos com 85% (356/421) de respostas ACR 20, 66% (277/423) de respostas ACR 50, e 45% (191/425) de respostas ACR 70.

Foram observadas melhorias maiores com o abatacept do que com o placebo noutras medidas da atividade da artrite reumatoide não incluídas nos critérios da resposta ACR, tais como a rigidez matinal.

Resposta DAS28

A atividade da doença foi também avaliada usando o índice Disease Activity Score 28. Nos estudos II, III, V e VI houve uma melhoria significativa no DAS em comparação com o placebo ou com o comparador.

No estudo VI, que apenas incluiu adultos, uma proporção significativamente maior de doentes no grupo a receber abatacept em combinação com metotrexato (41%) atingiu a redução definida de DAS28 (PCR) (pontuação < 2,6) relativamente ao grupo a receber metotrexato em combinação com placebo (23%) no ano 1. A resposta no ano 1 no grupo a receber abatacept foi mantida durante o ano 2.

Estudo V: abatacept ou infliximab versus placebo

Foi realizado um estudo aleatorizado, em dupla ocultação, para avaliar a eficácia e a segurança do abatacept intravenoso ou do infliximab versus placebo em doentes com resposta inadequada ao metotrexato (estudo V). O resultado principal foi a alteração média na atividade da doença nos doentes tratados com abatacept em comparação com os doentes tratados com placebo aos 6 meses com uma avaliação subsequente em dupla ocultação da segurança e eficácia do abatacept e do infliximab aos 12 meses. Aos seis meses, no grupo do ensaio controlado por placebo foi observada uma melhoria superior (p < 0,001) no DAS28 com o abatacept e o infliximab em comparação com o placebo; os resultados entre os grupos do abatacept e do infliximab foram similares. As respostas ACR no estudo V foram consistentes com o índice DAS28. Foi observada uma melhoria adicional com o abatacept aos 12 meses. Aos 6 meses a incidência de acontecimentos adversos de infeções foi de 48,1% (75), 52,1% (86), e de 51,8% (57) e a incidência de acontecimentos adversos graves de infeções foi de 1,3% (2), 4,2% (7), e de 2,7% (3) para os grupos de abatacept, infliximab e placebo, respetivamente. Aos 12 meses, a incidência de acontecimentos adversos de infeções foi de 59,6% (93), 68,5% (113), e a incidência de acontecimentos adversos graves de infeções foi de 1,9% (3) e de 8,5% (14) para os grupos de abatacept e infliximab, respetivamente. O período do estudo sem ocultação forneceu uma avaliação da capacidade de abatacept para manter a eficácia em indivíduos inicialmente aleatorizados para abatacept e a resposta em termos de eficácia nos indivíduos que passaram para abatacept após o

tratamento com infliximab. A redução abaixo da linha de base na média de pontuação para o índice DAS28 ao dia 365 (-3,06) foi mantida até ao dia 729 (-3,34) nos doentes que continuaram com abatacept. Naqueles doentes que receberam inicialmente infliximab e depois passaram para abatacept, a redução na pontuação média para DAS28 relativamente à linha de base foi 3,29 ao dia 729 e 2,48 ao dia 365.

Estudo SC-II: abatacept versus adalimumab

Um estudo de não-inferioridade, aleatorizado, com ocultação (investigador), foi conduzido para avaliar a segurança e eficácia de abatacept administrado semanalmente por via subcutânea (SC) sem uma dose de carga de abatacept intravenoso (I.V.) versus adalimumab de duas em duas semanas por via subcutânea, ambos em contexto de MTX, em doentes com uma resposta inadequada a metotrexato (estudo SC-II). O resultado primário mostrou não-inferioridade (margem prédefinida de 12%) da resposta ACR 20 após 12 meses de tratamento, 64,8% (206/318) para o grupo de abatacept SC e 63,4% (208/328) para o grupo de adalimumab SC; a diferença no tratamento foi de 1,8% [95% de intervalo de confiança (IC): -5,6, 9,2], com respostas comparáveis durante o período de 24 meses. Os respetivos valores para ACR 20 aos 24 meses foram 59,7% (190/318) para o grupo de abatacept SC e 60,1% (197/328) para o grupo de adalimumab SC. Os respetivos valores para ACR 50 e ACR 70 aos 12 meses e 24 meses foram consistentes e similares para abatacept e adalimumab. As alterações médias ajustadas (erro padrão; EP) a partir dos valores base em DAS28-CRP foram -2,35 (EP 0,08) [95% IC: -2,51, -2,19] e -2,33 (EP 0,08) [95% IC: -2,50, -2,17] no grupo de abatacept SC e no grupo de adalimumab, respetivamente, aos 24 meses, com alterações similares ao longo do tempo. Aos 24 meses, 50,6% (127/251) [95% IC: 44,4, 56,8] dos doentes administrados com abatacept e 53,3% (130/244) [95% IC: 47,0, 59,5] de doentes no grupo de adalimumab atingiram DAS 28 < 2,6. A melhoria a partir dos valores base medido por HAQ-DI aos 24 meses e ao longo do tempo foi também similar entre abatacept SC e adalimumab SC.

As avaliações de segurança e danos estruturais foram conduzidas a 1 e 2 anos. O perfil geral de segurança em relação às reações adversas foi similar entre os dois grupos ao longo do período de 24 meses. Após 24 meses, foram notificadas reações adversas em 41,5% (132/318) e 50% (164/328) dos doentes tratados com abatacept e adalimumab. Foram notificadas reações adversas graves em 3,5% (11/318) e 6,1% (20/328) do grupo respetivo. Aos 24 meses, 20,8% (66/318) dos doentes administrados com abatacept e 25,3% (83/328) administrados com adalimumab tinham descontinuado o tratamento.

No estudo SC-II, foram notificadas infeções graves em 3,8% (12/318) dos doentes tratados com abatacept SC semanalmente, nenhum dos quais levou a interrupção e em 5,8% (19/328) dos doentes tratados com adalimumab SC a cada duas semanas, levando a 9 interrupções no período de 24 meses.

A frequência de reações no local de administração foi de 3,8% (12/318) e 9,1% (30/328) aos 12 meses ($p = 0,006$) e 4,1% (13/318) e 10,4% (34/328) aos 24 meses para abatacept SC e adalimumab SC, respetivamente. Durante o período de estudo de 2 anos, 3,8% (12/318) e 1,5% (5/328) dos doentes tratados com abatacept SC e adalimumab SC respetivamente notificaram doenças autoimunes de gravidade ligeira a moderada (por exemplo, psoríase, fenómeno de Raynaud, eritema nodoso).

Estudo SC-III: Indução da remissão em doentes com AR sem tratamento prévio com metotrexato

Um estudo aleatorizado e duplamente oculto avaliou abatacept SC em associação com metotrexato (abatacept + MTX), abatacept SC em monoterapia, ou metotrexato em monoterapia (grupo do MTX) na indução da remissão após 12 meses de tratamento, e manutenção da remissão livre de fármaco após completar a retirada do fármaco em doentes adultos com artrite reumatóide altamente ativa, precoce, com piores factores de prognóstico e sem tratamento prévio com MTX. A retirada completa do fármaco levou a perda da remissão (retomando a doença ativa) nos três braços de tratamento (abatacept com metotrexato, abatacept ou metotrexato apenas) numa maioria de doentes (Tabela 4).

Tabela 4: Taxas de remissão no final do tratamento com o fármaco e fases de retirada do fármaco no estudo SC-III

| Número de doentes | Abatacept SC+ MTX n = 119 | MTX n = 116 | Abatacept SC n = 116 |
|---|---------------------------------|----------------|-------------------------|
| Proporção de doentes aleatorizados com indução de remissão após 12 meses de tratamento | | | |
| Remissão-DAS28 ^a | 60,9% | 45,2% | 42,5% |
| Taxa de probabilidades (IC 95%) vs. MTX | 2,01 (1,18; 3,43) | N/A | 0,92 (0,55; 1,57) |
| Valor-p | 0,010 | N/A | N/A |
| Remissão clínica SDAI ^b | 42,0% | 25,0% | 29,3% |
| Estimativa da diferença (IC 95%) vs. MTX | 17,02 (4,30; 29,73) | N/A | 4,31 (-7,98; 16,61) |
| Remissão clínica de acordo com a definição de Boolean | 37,0% | 22,4% | 26,7% |
| Estimativa da diferença (IC 95%) vs. MTX | 14,56 (2,19; 26,94) | N/A | 4,31 (-7,62; 16,24) |
| Proporção de doentes aleatorizados em remissão aos 12 meses e aos 18 meses (6 meses de retirada completa do fármaco) | | | |
| Remissão DAS28 ^a | 14,8% | 7,8% | 12,4% |
| Taxa de probabilidades (IC 95%) vs. MTX | 2,51 (1,02; 6,18) | N/A | 2,04 (0,81; 5,14) |
| Valor-p | 0,045 | N/A | N/A |

^a Remissão definida DAS28 (DAS28-CRP <2,6)

^b Critério SDAI (SDAI ≤ 3,3)

No estudo SC-III os perfis de segurança dos três grupos de tratamento (abatacept + MTX, abatacept em monoterapia, grupo do MTX) foram, na generalidade, semelhantes. Durante o período de 12 meses de tratamento, foram notificadas reações adversas em 44,5% (53/119), 41,4% (48/116), e 44,0% (51/116), e foram notificadas reações adversas graves em 2,5% (3/119), 2,6% (3/116) e 0,9% (1/116) dos doentes tratados nos três grupos de tratamento, respetivamente. Foram notificadas infeções graves em 0,8% (1/119), 3,4% (4/116) e 0% (0/116) dos doentes.

Resposta radiográfica

Nos estudos II, VI e SC-II foi avaliada a deterioração estrutural da articulação através de radiografias durante um período de dois anos. Os resultados foram medidos usando a Pontuação Total de Sharp (TSS) modificada por Genant e seus componentes, pontuação da erosão e pontuação do estreitamento do espaço articular (EEA).

No estudo II a TSS basal média foi de 31,7 nos doentes tratados com abatacept e de 33,4 nos doentes tratados com placebo. O abatacept/metotrexato reduziu a taxa de progressão das lesões estruturais em comparação com o placebo/metotrexato após 12 meses de tratamento, tal como indicado na Tabela 5. A taxa de progressão de lesão estrutural no ano 2 foi significativamente inferior do que no ano 1 para os doentes aleatorizados para o abatacept ($p < 0,0001$). Todos os indivíduos que entraram na extensão de longo prazo após um ano de tratamento em dupla ocultação receberam tratamento abatacept e a progressão radiográfica foi investigada durante 5 anos. Os dados foram avaliados numa análise, como observado, usando a variação média na pontuação total comparativamente à visita anual anterior. A variação média foi de 0,41 e 0,74 do ano 1 para o ano 2 ($n = 290, 130$), 0,37 e 0,68 do ano 2 para o ano 3 ($n = 293, 130$), 0,34 e 0,43 do ano 3 para o ano 4 ($n = 290, 128$), e a variação foi de 0,26 e

0,29 (n = 233, 114) do ano 4 para o ano 5 para doentes inicialmente aleatorizados para abatacept em combinação com MTX e MTX em combinação com placebo, respetivamente.

Tabela 5: Alterações radiográficas médias ao longo de 12 meses no estudo II

| Parâmetro | Abatacept/MTX n = 391 | Placebo/MTX n = 195 | Valor P ^a |
|--------------------------|--------------------------|------------------------|----------------------|
| Pontuação Total de Sharp | 1,21 | 2,32 | 0,012 |
| Pontuação da erosão | 0,63 | 1,14 | 0,029 |
| Pontuação EEA | 0,58 | 1,18 | 0,009 |

^a Baseado numa análise não paramétrica.

No estudo VI, a variação média na pontuação TSS em 12 meses foi significativamente menor nos doentes tratados com abatacept em combinação com metotrexato em comparação com aqueles tratados com metotrexato em combinação com placebo. Aos 12 meses, 61% (148/242) dos doentes tratados com abatacept em combinação com metotrexato e 53% (128/242) dos doentes tratados com metotrexato em combinação com placebo não tiveram nenhuma progressão (≤ 0 TSS). A progressão ao nível do dano estrutural foi menor nos doentes que receberam de forma contínua abatacept em combinação com metotrexato (durante 24 meses) relativamente aos doentes que receberam inicialmente metotrexato em combinação com placebo (durante 12 meses) e foram transferidos para abatacept em combinação com metotrexato nos 12 meses seguintes. Entre os doentes que entraram no período sem ocultação de 12 meses, 59% (125/213) dos doentes tratados de forma contínua com abatacept em combinação com metotrexato e 48% (92/192) dos doentes que receberam inicialmente metotrexato e passaram para a combinação com o abatacept não tiveram progressão.

No estudo SC-II, foram avaliados os danos estruturais nas articulações através de radiografia e expressados como alteração aos valores base através da Pontuação Total de Sharp (TSS) modificada por van der Heijde (mTSS) e seus componentes. Foi observada inibição semelhante em ambos os grupos de tratamento até 24 meses (mTSS (média \pm desvio padrão [DP] = 0,89 \pm 4,13 vs. 1,13 \pm 8,66), pontuação da erosão (0,41 \pm 2,57 vs. 0,41 \pm 5,04) e pontuação EEA (0,48 \pm 2,18 vs. 0,72 \pm 3,81)) para os grupos de abatacept (n = 257) e adalimumab (n = 260), respetivamente.

No estudo SC-III, uma junção de erosões estruturais foi avaliada por MRI. O abatacept + o grupo de MTX teve menos progressão nas erosões estruturais quando comparado com o grupo de MTX, tal como demonstrado pela diferença de tratamento médio do grupo de abatacept + MTX versus o grupo de MTX (tabela 6).

Tabela 6: Avaliação estrutural e inflamatória do MRI no estudo SC-III

Diferença no tratamento médio entre Abatacept SC+MTX vs. MTX aos 12 meses (IC 95%)*

| | |
|--|----------------------|
| Índice de erosão do MRI | -1,22 (-2,20; -0,25) |
| Índice de osteíte/edema dos ossos do MRI | -1,43 (-2,68; -0,18) |
| Índice de sinovite do MRI | -1,60 (-2,42; -0,78) |

* n = 119 para Abatacept SC + MTX; n = 116 para MTX

Resposta da função física

A melhoria na função física foi medida pelo Índice de Incapacidade do Questionário de Avaliação da Saúde (Health Assessment Questionnaire Disability Index - HAQ-DI) nos estudos II, III, IV, V e VI e pelo HAQ-DI modificado no estudo I. No estudo SC-I, tal como indicado pelo HAQ-DI a 6 meses e ao

longo do tempo, a melhoria desde a linha basal foi semelhante na administração subcutânea e na intravenosa. Os resultados obtidos nos estudos II, III e VI são apresentados na Tabela 7.

Tabela 7: Melhoria na função física nos ensaios controlados

| | Sem terapêutica prévia com MTX | | Resposta inadequada ao metotrexato | | Resposta inadequada ao inibidor do FNT | |
|---|--------------------------------|-------------------|------------------------------------|-------------------|--|---------------------------------|
| | Estudo VI | | Estudo II | | Estudo III | |
| Índice de incapacidade do QAS ^c | Abatacept ^a +MTX | Placebo +MTX | Abatacept ^a +MTX | Placebo +MTX | Abatacept ^a +DMARDs ^b | Placebo +DMARDs ^b |
| Basal (Média) | 1,7 (n = 254) | 1,7 (n = 251) | 1,69 (n = 422) | 1,69 (n = 212) | 1,83 (n = 249) | 1,82 (n = 130) |
| Melhoria média desde o basal (Referência) | | | | | | |
| Mês 6 | 0,85 (n = 250) | 0,68 (n = 249) | 0,59*** (n = 420) | 0,40 (n = 211) | 0,45*** (n = 249) | 0,11 (n = 130) |
| Mês 12 | 0,96 (n = 254) | 0,76 (n = 251) | 0,66*** (n = 422) | 0,37 (n = 212) | ND ^e | ND ^e |
| Proporção de doentes com melhoria clinicamente significativa ^d | | | | | | |
| Mês 6 | 72% [†] | 63% | 61%*** | 45% | 47%*** | 23% |
| Mês 12 | 72% [†] | 62% | 64%*** | 39% | ND ^e | ND ^e |

*** p < 0,001, abatacept vs. placebo.

[†] p < 0,05, abatacept em combinação com MTX vs. MTX em combinação com placebo

^a Dose fixa de aproximadamente 10 mg/kg (ver secção 4.2).

^b Os DMARDs concomitantes incluíram um ou mais dos seguintes: metotrexato, cloroquina/hidroxicloroquina, sulfasalazina, leflunomida, azatioprina, ouro e anacina.

^c Questionário de Avaliação da Saúde; 0 = melhor, 3 = pior; 20 perguntas; 8 categorias: vestir-se e arrancar-se, levantar-se, comer, andar, fazer a higiene, alcançar, agarrar e atividades.

^d Redução no HAQ-DI de $\geq 0,3$ unidades em relação aos valores do basal.

^e Ao fim de seis meses, foi dada aos doentes a oportunidade de entrarem num estudo sem ocultação.

No estudo II, dos doentes com melhoria clinicamente significativa ao mês 12, 88% mantiveram a resposta ao mês 18, e 85% mantiveram a resposta ao mês 24. Durante os períodos sem ocultação dos estudos I, II, III e VI, a melhoria na função física foi mantida durante 7 anos, 5 anos, 5 anos e 2 anos, respetivamente.

No estudo SC-III, a proporção de doentes com resposta HAQ como medida de melhoria clinicamente significativa da função física (redução da linha de base na pontuação HAQ-DI $\geq 0,3$) foi superior para o grupo de abatacept + MTX vs. o grupo de MTX ao mês 12 (65,5% vs. 44,0%, respetivamente; diferença de tratamento vs. grupo de MTX de 21,6% [IC 95%: 8,3; 34,9]).

Resultados relacionados com a saúde e qualidade de vida

A qualidade de vida relacionada com a saúde foi avaliada pelo questionário SF-36 aos 6 meses nos estudos I, II e III, e aos 12 meses nos estudos I e II. Nestes estudos foi observada uma melhoria estatisticamente e clinicamente significativa no grupo do abatacept, em comparação com o grupo do placebo em todos os 8 domínios do SF-36 (4 domínios físicos: função física, desempenho físico, dores

no corpo, saúde em geral; e 4 domínios mentais: vitalidade, função social, desempenho emocional e saúde mental), bem como no Resumo dos Componentes Físicos (RCF) e no Resumo dos Componentes Mentais (RCM). No estudo VI, foram observadas melhorias aos 12 meses no grupo a receber abatacept em combinação com metotrexato comparativamente ao que recebeu metotrexato em combinação com placebo em ambos os RCF e RCM, e estas mantiveram-se durante 2 anos.

Estudo VII: Segurança de abatacept em doentes com ou sem washout da terapêutica anterior com inibidor do FNT

Um estudo de abatacept intravenoso sem ocultação num contexto de DMARDs não biológicos foi conduzido em doentes com artrite reumatoide ativa que tiveram uma resposta inadequada a anterior (washout durante pelo menos 2 meses, n = 449) ou atual (sem período de washout, n = 597) terapêutica inibidora do FNT (estudo VII). O resultado primário, incidência de acontecimentos adversos, acontecimentos adversos graves e interrupções devido a acontecimentos adversos, durante 6 meses de tratamento, assim como a frequência de infeções graves, foi semelhante nos doentes que no recrutamento eram utilizadores anteriores ou atuais de terapêutica inibidora do FNT.

Eficácia clínica e segurança na artrite psoriática em adultos

A eficácia e segurança de abatacept foram avaliadas em dois ensaios aleatorizados, em dupla ocultação e controlados por placebo (Estudos PsA-I e PsA-II) em doentes adultos com idade igual ou superior a 18 anos. Os doentes tinham PsA activa (≥ 3 articulações tumefactas e ≥ 3 articulações com hipersensibilidade) apesar de tratamento prévio com terapia com DMARD e uma lesão psoriática cutânea de qualificação com diâmetro de pelo menos 2 cm.

No estudo PsA-I, 170 doentes receberam placebo ou abatacept por via intravenosa no dia 1, 15, 29, e depois cada 28 dias em dupla ocultação durante 24 semanas, seguido de abatacept 10 mg/kg por via intravenosa sem ocultação cada 28 dias. Os doentes foram aleatorizados para receber placebo ou abatacept 3 mg/kg, 10 mg/kg, ou duas doses de 30 mg/kg seguidas de 10 mg/kg, sem omissões durante 24 semanas, seguido de abatacept 10 mg/kg por via intravenosa sem ocultação cada mês. Foi permitido aos doentes receber concomitantemente doses estáveis de metotrexato, doses baixas de corticosteróides (equivalente a ≤ 10 mg de prednisona) e/ou AINEs durante o ensaio.

No estudo PsA-II, 424 doentes foram aleatorizados 1:1 para receber, em dupla ocultação, doses semanais por via subcutânea de placebo ou abatacept 125 mg sem uma dose de carga durante 24 semanas, seguidas de abatacept 125 mg por via subcutânea sem ocultação, semanalmente. Foi permitido aos doentes receber concomitantemente doses estáveis de metotrexato, sulfasalazina, leflunomida, hidroxicloroquina, doses baixas de corticosteróides (equivalente a ≤ 10 mg of prednisona) e/ou AINEs durante o ensaio. Os doentes que não atingiram uma melhoria de pelo menos 20% do basal nas articulações tumefactas e com hipersensibilidade na semana 16 foram alterados para abatacept 125 mg por via subcutânea semanalmente sem ocultação.

O objetivo principal para o PsA-I e para o PsA-II foi a proporção de doentes a atingir resposta ACR 20 na semana 24 (dia 169).

Resposta clínica

Sinais e sintomas

A percentagem de doentes a atingir respostas ACR 20, 50, ou 70 na dose recomendada de abatacept nos estudos PsA-I (10 mg/kg por via intravenosa) e PsA-II (125 mg por via subcutânea) está apresentada na Tabela 8 abaixo.

Tabela 8: Proporção de doentes com respostas ACR na semana 24 nos estudos PsA-I e PsA-II

| | PsA-I ^a | | | PsA-II ^{b,c} | | |
|---------------|---------------------------------------|-------------------|--|-----------------------------------|--------------------|--|
| | Abatacept 10 mg/kg IV N = 40 | Placebo N = 42 | Estimativa da diferença (95% IC) | Abatacept 125 mg SC N = 213 | Placebo N = 211 | Estimativa da diferença (95% IC) |
| ACR 20 | 47,5%* | 19,0% | 28,7 (9,4; 48,0) | 39,4%* | 22,3% | 17,2 (8,7; 25,6) |
| ACR 50 | 25,0% | 2,4% | 22,7 (8,6; 36,9) | 19,2% | 12,3% | 6,9 (0,1; 13,7) |
| ACR 70 | 12,5% | 0% | 12,5 (2,3; 22,7) | 10,3% | 6,6% | 3,7 (-1,5; 8,9) |

* p < 0.05 vs placebo, valores p não foram avaliados para ACR 50 e ACR 70.

^a 37% dos doentes foram previamente tratados com inibidor TNF.

^b 61% dos doentes foram previamente tratados com inibidor TNF.

^c Doentes com melhoria inferior a 20% na tumefacção ou hipersensibilidade das articulações na semana 16 cumpriram critérios para sair e foram considerados não respondedores.

Uma proporção significativamente superior de doentes atingiram uma resposta ACR 20 após o tratamento com abatacept 10 mg/kg por via intravenosa no PsA-I ou 125 mg por via subcutânea no PsA-II em comparação com placebo na semana 24 nas populações globais de estudo. Foram observadas respostas ACR 20 maiores com abatacept vs. placebo independentemente de tratamento prévio com inibidor TNF em ambos os estudos. No estudo mais pequeno PsA-I, as respostas ACR 20 com abatacept 10 mg/kg por via intravenosa vs. placebo em doentes que não receberam inibidor TNF foram 55,6% vs. 20,0%, respectivamente, e em doentes que receberam inibidor TNF foram 30,8% vs. 16,7%, respectivamente. No estudo PsA-II, as respostas ACR 20 com abatacept 125 mg por via subcutânea vs. placebo em doentes que não receberam previamente inibidor TNF foram 44,0% vs. 22,2%, respectivamente (21,9 [8,3; 35,6], estimativa da diferença [95% IC]), e em doentes que receberam inibidor TNF foram 36,4% vs. 22,3%, respectivamente (14,0 [3,3; 24,8], estimativa da diferença [95% IC]).

Foram observadas respostas ACR 20 maiores no estudo PsA-II com abatacept 125 mg por via subcutânea vs. placebo independentemente de tratamento concomitante com DMARD não biológico. As respostas ACR 20 com abatacept 125 mg por via subcutânea vs. placebo em doentes que não utilizaram DMARDs não biológicos foram 27,3% vs. 12,1%, respectivamente, (15,15 [1,83; 28,47], estimativa da diferença [95% IC]), e em doentes que tinham utilizado DMARDs não biológicos foram 44,9% vs. 26,9%, respectivamente, (18,00 [7,20; 28,81], estimativa da diferença [95% IC]). As respostas clínicas foram mantidas ou continuaram a melhorar até um ano nos estudos PsA-I e PsA-II.

Resposta estrutural

No estudo PsA-II, a proporção de não progressores por radiografia (≤ 0 alteração do basal) no SHS modificado total de PsA por raio-x na semana 24 foi superior com abatacept 125 mg por via subcutânea (42,7%) do que placebo (32,7%) (10,0 [1,0; 19,1] estimativa da diferença [95% IC]).

Resposta função física

No estudo PsA-I, a proporção de doentes com $\geq 0,30$ diminuição do basal na pontuação HAQ-DI foi 45,0% com abatacept por via intravenosa vs. 19,0% com placebo (26,1 [6,8; 45,5], estimativa da diferença [95% IC]) na semana 24. No estudo PsA-II, a proporção de doentes com pelo menos $\geq 0,35$ diminuição do basal no HAQ-DI foi 31,0% com abatacept vs. 23,7% com placebo (7,2 [-1,1; 15,6], estimativa da diferença [95% IC]). A melhoria na pontuação HAQ-DI foi mantida ou melhorada até 1 ano com tratamento continuado com abatacept nos estudos PsA-I e PsA-II.

Não foram observadas alterações nas pontuações PASI com tratamento com abatacept durante o período de 24 semanas em dupla ocultação. Os doentes que entraram nos dois estudos PsA tinham

psoríase ligeira a moderada com mediana de pontuações PASI de 8,6 no PsA-I e de 4,5 no PsA-II. No estudo PsA-I, as proporções de doentes a atingir resposta PASI 50 foi 28,6% com abatacept vs. 14,3% com placebo (14,3 [-15,3; 43,9], estimativa da diferença [95% IC]), e a proporção de doentes que atingiram resposta PASI 75 foi 14,3% com abatacept vs. 4,8% com placebo (9,5 [-13,0; 32,0], estimativa da diferença [95% IC]). No estudo PsA-II, a proporção de doentes que atingiram resposta PASI 50 foi 26,7% com abatacept vs. 19,6% com placebo (7,3 [-2,2; 16,7], estimativa da diferença [95% IC]), e a proporção de doentes que atingiram resposta PASI 75 foi 16,4% com abatacept vs. 10,1% com placebo (6,4 [-1,3; 14,1], estimativa da diferença [95% IC]).

População pediátrica na artrite idiopática juvenil poliarticular

Via subcutânea

A eficácia do abatacept subcutâneo em crianças dos 2 aos 17 anos de idade baseia-se na exposição farmacocinética e na extrapolação da eficácia estabelecida do abatacept intravenoso em doentes com AIJp e do abatacept subcutâneo em doentes adultos com AR e é suportada por dados de um estudo clínico em curso. Neste estudo, crianças e adolescentes com AIJp moderada a grave ativa, com idades entre 2 e 17 anos (46 doentes na coorte de 2 a 5 anos e 173 na coorte de 6 a 17 anos) com resposta inadequada ou intolerância a pelo menos um DMARD, que podem ter incluído agentes biológicos, foram tratadas. A segurança e a eficácia do abatacept subcutâneo foram avaliadas num estudo aberto, de braço único, desenhado com um objetivo primário de concentração no estado estacionário (C_{min}) aos 4 meses (período de curto prazo) na coorte de de 6 a 17 anos. Os doentes continuaram o tratamento com abatacept numa extensão aberta e contínua, que avaliou a segurança e a eficácia a longo prazo por mais 20 meses.

No início do estudo, 79% dos 219 doentes incluídos e tratados no estudo estavam a tomar metotrexato (dose média no início do estudo, 12,3 mg/m²/semana) e 21% dos doentes receberam monoterapia com abatacept. Dos 219 doentes que entraram no estudo, 56 (25,6%) foram previamente tratados com terapêutica DMARD biológica (incluindo inibidores do TNF e tocilizumab).

Os doentes incluídos no estudo tinham uma média de 10,6 anos de idade com duração média da doença de 2,4 anos. Eles tinham doença ativa, com contagem articular ativa média de 11,8, número médio de articulações com perda de movimento de 10,3 e nível médio elevado de proteína C reativa (PCR) de 1,24 mg/dl no início do estudo.

Dos 219 doentes tratados, 205 completaram o período a curto prazo e 200 entraram no período de extensão a longo prazo em curso. Na coorte de 2 a 5 anos, 39 (84,8%) doentes completaram 2 anos. Na coorte de 6 a 17 anos, 132 (76,3%) doentes completaram 2 anos.

As taxas de resposta no final da exposição a curto prazo estão resumidas na Tabela 9:

Tabela 9: Proporção (%) de doentes com AIJ poliarticular com respostas de ACRP ou doença inativa no final do período a curto prazo (4 meses)

| | 2 a 17 anos de idade |
|-----------------|----------------------|
| | n = 219 |
| ACRP30 | 84,5% |
| ACRP50 | 75,3% |
| ACRP70 | 57,1% |
| ACRP90 | 34,7% |
| ACRP100 | 20,1% |
| Doença inativa* | 34,2% |

* Nenhuma articulação ativa, avaliação global do médico sobre a gravidade da doença ≤ 10 mm e PCR $\leq 0,6$ mg/dl.

As respostas do ACRP e os resultados de doença inativa foram mantidos por 2 anos.

Via intravenosa

Foram incluídas crianças e adolescentes com AIJp moderada a grave, com idades entre 6 e 17 anos, com resposta inadequada ou intolerância a pelo menos um DMARD, que podem ter incluído agentes biológicos. A segurança e a eficácia do abatacept intravenoso foram avaliadas num estudo de três partes. O período A foi um período de 4 meses, sem ocultação, de indução para causar uma resposta ACR Pedi 30. Os doentes que atingiram pelo menos uma resposta ACR Pedi 30 no final do Período A foram aleatorizados numa fase de dupla ocultação, de descontinuação (Período B) e receberam abatacept ou placebo durante 6 meses ou até à exacerbação da AIJp como definido no estudo. A menos que tenham interrompido por razões de segurança, a todos os doentes que completaram, ou tiveram uma exacerbação durante o Período B, ou foram não respondedores no Período A, foi dada a possibilidade de entrada no Período C, a extensão sem ocultação que avaliou a segurança e eficácia a longo prazo.

No Período A, todos os doentes receberam 10 mg/kg de abatacept nos dias 1; 15; 29; 57 e 85 e foram avaliados no dia 113. Durante o Período A, 74% estavam a tomar metotrexato (a dose média à entrada no estudo foi 13,2 mg/m²/semana), conseqüentemente, 26% dos doentes receberam abatacept em monoterapia no Período A. Dos 190 doentes que entraram no estudo, 57 (30%) tinham sido previamente tratados com uma terapêutica inibidora do FNT.

No final do Período A, os respondedores ACR Pedi 30 foram aleatorizados para o Período B, a fase de dupla-ocultação, de descontinuação, para receber abatacept ou placebo por 6 meses ou até à exacerbação da AIJ.

A exacerbação foi definida como:

- $\geq 30\%$ de agravamento em pelo menos 3 das 6 variáveis principais da AIJp
- $\geq 30\%$ de melhoria em não mais do que 1 das 6 variáveis principais da AIJp
- ≥ 2 cm (possível até 10 cm) de agravamento tiveram de estar presentes se foi utilizada a Avaliação Global efetuada pelo médico ou pelos pais para definir exacerbação
- agravamento em ≥ 2 articulações teve de estar presente se o número de articulações ativas ou articulações com mobilidade limitada foi utilizado para definir exacerbação

Os doentes que entraram no ensaio tinham uma média de 12,4 anos de idade com duração média da doença de 4,4 anos. Tinham doença ativa, com uma contagem basal média de articulações ativas de 16 e um número médio de articulações com perda de movimento de 16; e níveis elevados de proteína C reativa (média de 3,2 mg/dl) e de VS (média de 32 mm/h). Os seus subtipos de AIJp no início da doença eram: oligoarticular (16%), poliarticular (64%; 20% do total eram fator reumatóide positivo) e sistémico (20%).

Dos 190 doentes incluídos, 170 completaram o Período A, 65% (123/190) obtiveram uma resposta ACR Pedi 30 e 122 foram aleatorizados para o Período B. As respostas foram semelhantes em todos os subtipos de AIJp estudados e para doentes com ou sem uso de metotrexato. Dos 133 (70%) doentes sem terapêutica prévia com inibidores do FNT, 101 (76%) atingiram, pelo menos, uma resposta ACR Pedi 30; dos 57 doentes que tinham recebido previamente terapêutica com inibidores do FNT, 22 (39%) atingiram, pelo menos uma resposta ACR Pedi 30.

Durante o Período B, o tempo até o exacerbamento da doença para os doentes aleatorizados para placebo foi significativamente menor do que para aqueles aleatorizados para o abatacept (objetivo primário, $p = 0,0002$; teste de log-rank). Significativamente mais doentes a receber placebo tiveram exacerbação durante o Período B (33/62; 53%) do que os que mantiveram abatacept (12/60; 20%; qui-quadrado $p < 0,001$). O risco de exacerbação da doença para os doentes que mantiveram abatacept foi menos de um terço do que para os doentes tratados com placebo (estimativa hazard ratio=0,31; IC 95% 0,16; 0,59).

A maioria dos doentes aleatorizados do Período B entrou no Período C (destinatários de abatacept do Período B a 58/60; 59/62 dos beneficiários do placebo do Período B), tal como 36 dos 47 doentes não respondedores do Período A ($n = 153$ doentes no total).

As taxas de resposta no final do Período A, no final do Período B e após 5 anos de exposição no Período C estão resumidas na Tabela 10:

Tabela 10: Proporção (%) de doentes com AIJ poliarticular com respostas de ACR ou doença inativa

| | Fim do Período A (dia 113) | Fim do Período B ^a (dia 169) | | Período C ^b (dia 1765) | | |
|----------------|----------------------------|---|---------|-----------------------------------|-------------------------------|--------------------------------|
| | Abatacept | Abatacept | Placebo | Grupo de abatacept no Período B | Grupo de placebo no Período B | Não respondedores no Período A |
| | n = 190 | n = 58 | n = 59 | n = 33 | n = 30 | n = 13 |
| ACR30 | 65 | 85 | 68 | 97 | 87 | 69 |
| ACR50 | 50 | 79 | 53 | 94 | 80 | 69 |
| ACR70 | 28 | 55 | 31 | 79 | 63 | 54 |
| ACR90 | 13 | 41 | 15 | 67 | 40 | 39 |
| Doença inativa | Não avaliado | 31 | 10 | 52 | 33 | 31 |

^a dia 169 Última observação realizada (*Last Observation Carried Forward, LOCF*) para doentes tratados no Período C

^b Como observado

Os participantes no Período C ao dia 1765 incluíram 33 dos 58 doentes do Período B que receberam abatacept, 30 dos 59 doentes do Período B que receberam placebo, e 13 dos 36 não respondedores do Período A. A mediana da duração do tratamento com abatacept no Período C foi de 1815 dias (intervalo 57–2.415 dias; quase 61 meses). Cento e dois (67%) dos indivíduos tinham recebido, pelo menos, 1.080 dias (~ 36 meses) de terapêutica com abatacept no Período C. Todos os doentes tiveram, pelo menos, 4 meses de tratamento prévio, sem ocultação, com abatacept no Período A.

5.2 Propriedades farmacocinéticas

Artrite reumatóide em adultos

Relativamente à administração intravenosa, a média geométrica estimada (intervalo de confiança de 90 %) para a biodisponibilidade do abatacept após administração subcutânea é 78,6 % (64,7 %, 95,6 %). No estado estacionário, a C_{min} e C_{max} média (intervalo) observada ao fim de 85 dias de tratamento foi 32,5 mcg/ml (66 a 113,8 mcg/ml) e 48,1 mcg/ml (9,8 a 132,4 mcg/ml), respetivamente. Estimativas médias para a depuração sistémica (0,28 ml/h/kg), volume de distribuição (0,11 l/kg) e semivida terminal (14,3 dias) foram comparáveis tanto na administração subcutânea como na intravenosa.

Foi conduzido um único estudo para determinar o efeito na imunogenicidade do uso de abatacept em monoterapia, após administração subcutânea sem uma dose de carga intravenosa. Quando não foi administrada a dose de carga intravenosa, foi atingida uma concentração média de 12,6 mcg/ml ao fim de 2 semanas de tratamento. Neste estudo, a resposta de eficácia ao longo do tempo pareceu consistente com os estudos que incluíram uma dose de carga intravenosa, contudo, não foi formalmente estudado o efeito da dose de carga intravenosa no início da eficácia.

Tal como verificado pelos dados de administração intravenosa, as análises farmacocinéticas populacionais para o abatacept subcutâneo em doentes com AR revelaram que existia uma tendência para uma maior depuração do abatacept com o aumento do peso corporal. A idade e o sexo (quando corrigidos para o peso corporal) não afetaram a depuração aparente. O metotrexato em combinação, os AINEs, os corticosteroides e os inibidores do FNT não influenciam a depuração aparente do abatacept.

Artrite psoriática em adultos

No PsA-I, os doentes foram aleatorizados para receber por via intravenosa placebo ou abatacept 3 mg/kg (3/3 mg/kg), 10 mg/kg (10/10 mg/kg), ou duas doses de 30 mg/kg seguidas de 10 mg/kg (30/10 mg/kg), no dia 1; 15; 29, e depois cada 28 dias. Neste estudo as concentrações do abatacept no estado estacionário foram relacionadas com a dose. A média geométrica (CV%) c_{\min} no dia 169 foi 7,8 mcg/ml (56,3%) para 3/3 mg/kg, 24,3 mcg/ml (40,8%) para 10/10 mg/kg, e 26,6 mcg/ml (39,0%) para o regime 30/10 mg/kg.

No estudo PsA-II após administração subcutânea semanal de abatacept 125 mg, o estado estacionário do abatacept foi atingido no dia 57 com média geométrica (CV%) c_{\min} a variar de 22,3 (54,2%) a 25,6 (47,7%) mcg/ml no dia 57 a 169, respetivamente.

A análise farmacocinética populacional de abatacept em doentes PsA revelou uma tendência para depuração (l/h) maior de abatacept com o aumento do peso corporal, consistente com os resultados observados anteriormente nos doentes com RA.

População AIJp pediátrica

A farmacocinética do abatacept para injeção subcutânea foi estudada em doentes dos 2 aos 17 anos de idade.

O estado estacionário de abatacept foi atingido no dia 85 após a administração semanal por peso corporal, da dose subcutânea de abatacept. Foram alcançadas concentrações comparáveis entre os níveis de peso e grupos etários, através do regime posológico subcutâneo por peso corporal. A média (intervalo) da concentração mínima de abatacept no dia 113 foi de 46,2 mcg/ml (13,4 a 96,2 mcg/ml), 48,0 mcg/ml (22,4 a 122,1 mcg / ml) e 38,5 mcg / ml (9,3 a 73,2 mcg / ml) em doentes pediátricos com AIJp com peso entre 10 e <25 kg, 25 a <50 kg e \geq 50 kg, respetivamente.

A farmacocinética do abatacept é similar em doentes adultos com RA e doentes pediátricos com AIJp, exceto pela maior absorção SC em doentes com AIJp. A biodisponibilidade SC (F) aumentou em 28% e a taxa de absorção constante (KA) foi superior nos doentes com AIJp do que nos doentes com RA.

Consistente com os dados intravenosos, a análise farmacocinética populacional do abatacept subcutâneo em doentes com AIJp revelou que havia uma tendência para uma maior depuração do abatacept com o aumento do peso corporal. A idade e o sexo (quando corrigidos para o peso corporal) não afetaram a depuração aparente. A medicação concomitante, como o metotrexato, os corticosteróides e os AINEs, não influenciou a depuração aparente do abatacept.

5.3 Dados de segurança pré-clínica

Não se observou mutagenicidade ou clastogenicidade com o abatacept numa série de estudos *in vitro*. Num estudo de carcinogenicidade no ratinho, ocorreu aumento na incidência de linfomas malignos e tumores nas glândulas mamárias (nas fêmeas). O aumento na incidência de linfomas e tumores mamários observados nos ratinhos tratados com abatacept pode ter estado associado com a diminuição do controlo do vírus da leucemia em murinos e do vírus do tumor mamário nos ratinhos, respetivamente, na presença de imunomodulação a longo prazo. Num estudo de toxicidade com a duração de um ano, realizado em macacos cinomolgos, o abatacept não esteve associado a nenhuma toxicidade significativa. Os efeitos farmacológicos reversíveis consistiram em decréscimos transitórios mínimos no nível de IgG sérico e na depleção linfóide mínima a grave dos centros germinais dos nódulos do baço e/ou linfóides. Não foi observada evidência de linfomas ou alterações morfológicas preneoplásicas, apesar da presença de um vírus, linfocriptovírus, que é conhecido por causar este tipo de lesões nos macacos imunodeprimidos, dentro do período de tempo deste estudo. Desconhece-se a relevância destes resultados para a utilização clínica de abatacept.

Nos ratos, o abatacept não causou efeitos indesejáveis na fertilidade dos machos ou das fêmeas. Foram realizados estudos de desenvolvimento embrionário com o abatacept em ratinhos, ratos e coelhos, com

doses 20 a 30 vezes superiores à dose humana de 10 mg/kg, não tendo sido observados efeitos indesejáveis nas crias. Nos ratos e coelhos, a exposição ao abatacept foi de até 29 vezes uma exposição humana de 10 mg/kg, com base na AUC. O abatacept mostrou atravessar a placenta em ratos e coelhos. Num estudo de desenvolvimento pré e pós-natal com abatacept em ratos, não foram observados efeitos indesejáveis nas crias das fêmeas que tinham recebido abatacept em doses até 45 mg/kg, representando uma exposição 3 vezes superior à exposição humana de 10 mg/kg, com base na AUC. Com uma dose de 200 mg/kg, representando uma exposição 11 vezes superior à exposição humana de 10 mg/kg com base na AUC, foram observadas alterações limitadas na função imunitária (um aumento de 9 vezes na resposta média dos anticorpos dependentes das células T, nas crias do sexo feminino e inflamação da tireoide de uma cria do sexo feminino em cada 10 crias do sexo masculino e 10 crias do sexo feminino, avaliadas com esta dose).

Estudos não clínicos relevantes para a utilização na população pediátrica

Os estudos em ratos expostos ao abatacept mostraram alterações no sistema imunitário incluindo uma incidência baixa de infecções que levaram à morte (ratos jovens). Adicionalmente, foi frequentemente observada inflamação da tireoide e do pâncreas em ratos jovens e adultos expostos ao abatacept. Os ratos jovens pareceram ser mais sensíveis à inflamação linfocítica da tireoide. Os estudos em ratinhos e macacos adultos não revelaram achados similares. É provável que a sensibilidade aumentada a infecções oportunistas observada nos ratos jovens esteja associada à exposição ao abatacept antes do desenvolvimento das respostas de memória. Desconhece-se a relevância destes resultados para o ser humano

6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS

6.1 Lista dos excipientes

Sacarose
Poloxamero 188
Dihidrogenofosfato de sódio mono-hidratado
Fosfato dissódico anidro
Água para preparações injetáveis

6.2 Incompatibilidades

Na ausência de estudos de compatibilidade, este medicamento não deve ser misturado com outros medicamentos.

6.3 Prazo de validade

2 anos.

6.4 Precauções especiais de conservação

Conservar no frigorífico (2°C - 8°C). Não congelar.
Conservar na embalagem de origem para proteger da luz.

6.5 Natureza e conteúdo do recipiente

ORENCIA 50 mg solução injetável em seringa pré-cheia

Seringa pré-cheia de 0,4 ml (vidro tipo 1) com uma proteção de segurança da agulha automática e bordos extensíveis (êmbolo branco).
Embalagens de 4 seringas pré-cheias com proteção de agulha

ORENCIA 87,5 mg solução injetável em seringa pré-cheia

Seringa pré-cheia de 0,7 ml (vidro tipo 1) com uma proteção de segurança da agulha automática e bordos extensíveis (êmbolo azul claro).

Embalagens de 4 seringas pré-cheias com proteção de agulha

ORENCIA 125 mg solução injetável em seringa pré-cheia

Seringa pré-cheia de 1 ml (vidro tipo 1) com bordos extensíveis ou seringa pré-cheia se 1 ml com uma proteção de segurança da agulha automática e bordos extensíveis (êmbolo cor-de-laranja).

Embalagens de 1 ou 4 seringas pré-cheias e embalagens múltiplas contendo 12 seringas pré-cheias (3 embalagens de 4).

Embalagens de 1, 3 ou 4 seringas pré-cheias com proteção de agulha e embalagens múltiplas contendo 12 seringas pré-cheias (3 embalagens de 4).

A seringa de vidro tipo 1 tem uma tampa revestida de bromobutilo e uma agulha fixa de aço inoxidável com uma proteção rígida para a agulha.

É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

6.6 Precauções especiais de eliminação e manuseamento

Este medicamento destina-se a uma única utilização. Após remoção da seringa pré-cheia do frigorífico e antes da injeção de ORENCIA, deve esperar-se 30 minutos até que a seringa atinja a temperatura ambiente. A seringa não deve ser agitada.

Qualquer medicamento não utilizado ou resíduos devem ser eliminados de acordo com as exigências locais.

7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG
Plaza 254
Blanchardstown Corporate Park 2
Dublin 15, D15 T867
Irlanda

8. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/07/389/004-010

EU/1/07/389/013-014

9. DATA DA PRIMEIRA AUTORIZAÇÃO/RENOVAÇÃO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Data da primeira autorização: 21 de maio de 2007

Data da última renovação: 21 de maio de 2012

10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO

Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento no sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentos: <http://www.ema.europa.eu>.

1. NOME DO MEDICAMENTO

ORENCIA 125 mg solução injetável em caneta pré-cheia

2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Cada caneta pré-cheia contém 125 mg de abatacept por um ml de solução.

Abatacept é uma proteína de fusão produzida pela tecnologia de ADN recombinante em células de ovário de hamster Chinês.

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

3. FORMA FARMACÊUTICA

Solução injetável em caneta pré-cheia (ClickJect).

A solução é límpida, incolor a amarelo pálido, com um pH entre 6,8 a 7,4.

4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

4.1 Indicações terapêuticas

Artrite reumatoide

ORENCIA, em associação com o metotrexato, é indicado para:

- o tratamento da artrite reumatoide (AR) ativa moderada a grave em doentes adultos que apresentaram uma resposta inadequada a terapêutica anterior com um ou mais fármacos antireumáticos modificadores da doença (DMARDs), incluindo metotrexato (MTX) ou um inibidor do fator de necrose tumoral-alfa (FNT).
- o tratamento de doença altamente ativa e progressiva em doentes adultos com artrite reumatóide, sem tratamento prévio com metotrexato.

O abatacept demonstrou reduzir a progressão das lesões articulares e melhorar a função física durante o tratamento em associação com metotrexato.

Artrite psoriática

ORENCIA, utilizado isoladamente ou em associação com metotrexato (MTX), é indicado no tratamento da artrite psoriática ativa (PsA) em doentes adultos quando a resposta a tratamento prévio com DMARDs, incluindo MTX, foi inadequada e para os doentes que não necessitam de terapia sistémica adicional para as lesões cutâneas psoriáticas.

4.2 Posologia e modo de administração

O tratamento deve ser iniciado e supervisionado por médicos especialistas com experiência no diagnóstico e tratamento da artrite reumatoide.

Se não houver resposta ao abatacept após 6 meses de tratamento, a continuação do tratamento deve ser reconsiderada (ver secção 5.1).

Posologia

Artrite reumatoide

Adultos

ORENCIA subcutâneo (SC) pode ser iniciado com ou sem uma dose de carga intravenosa (I.V.). ORENCIA SC deve ser administrado semanalmente numa dose de 125 mg por injeção subcutânea independentemente do peso (ver secção 5.1). Se for administrada uma única perfusão I.V. para iniciar o tratamento (dose de carga I.V. antes da administração SC), os primeiros 125 mg de abatacept SC devem ser administrados no espaço de um dia após a perfusão I.V., seguido de injeções de 125 mg semanais de abatacept SC (para a posologia da dose de carga intravenosa, ver secção 4.2 de ORENCIA 250 mg pó para concentrado para solução para perfusão).

Os doentes que trocam do tratamento com ORENCIA intravenoso para subcutâneo devem administrar a primeira dose subcutânea em vez da próxima dose intravenosa programada.

Não é necessário ajuste posológico quando utilizado em associação com outros DMARDs, corticosteroides, salicilatos, fármacos antiinflamatórios não esteroides (AINEs) ou analgésicos.

Artrite psoriática

Adultos

ORENCIA deve ser administrado semanalmente numa dose de 125 mg por injeção subcutânea sem ser necessária dose de carga por via intravenosa.

Os doentes que trocam do tratamento com ORENCIA intravenoso para subcutâneo devem administrar a primeira dose subcutânea em vez da próxima dose intravenosa programada.

Dose em falta

Os doentes devem ser informados que, se falharem uma dose de ORENCIA até três dias após a data programada, a devem administrar imediatamente e que devem manter o programa semanal de injeções de acordo com as instruções iniciais. Se a dose for esquecida por mais de três dias, o doente deve ser informado da altura da próxima administração após avaliação médica (condição do doente, estado da atividade da doença, etc).

Populações especiais

Doentes idosos

Não é necessário ajuste posológico (ver secção 4.4).

Compromisso renal e hepático

ORENCIA não foi estudado nestas populações de doentes. Não se podem fazer recomendações posológicas.

População pediátrica

A segurança e eficácia da administração subcutânea de ORENCIA em crianças com menos de 18 anos não foram ainda estabelecidas. Não existem dados disponíveis.

ORENCIA pó para concentrado para solução para perfusão está disponível para o tratamento da AIJp em doentes pediátricos com idade igual ou superior a 6 anos (ver Resumo das Características do Medicamento de ORENCIA pó para concentrado para solução para perfusão).

ORENCIA solução injetável em seringa pré-cheia para administração subcutânea está disponível para o tratamento da AIJp para doentes pediátricos com idade igual ou superior a 2 anos (ver Resumo das Características do Medicamento de ORENCIA solução injetável em seringa pré-cheia).

Modo de administração

Via subcutânea.

ORENCIA destina-se a ser administrado sob orientação de um profissional de saúde. Após treino adequado na técnica de injeção subcutânea, o doente pode autoinjetar ORENCIA, se o médico/profissional de saúde considerar que tal é apropriado.

O conteúdo total (1 ml) da caneta pré-cheia deve ser administrado numa única injeção subcutânea. Os locais de injeção devem ser rodados e as injeções nunca devem ser dadas em zonas de pele sensível, ferida, vermelha ou áspera.

O folheto informativo e as "Instruções importantes de utilização" contém informação quanto às instruções de preparação e administração de ORENCIA com uma caneta pré-cheia. Para instruções de preparação do medicamento antes da administração, ver secção 6.6.

4.3 Contraindicações

Hipersensibilidade à substância ativa ou a qualquer um dos excipientes mencionados na secção 6.1.

Infeções graves e não controladas como sépsis e infeções oportunistas (ver secção 4.4).

4.4 Advertências e precauções especiais de utilização

Associação com inibidores do FNT

A experiência da utilização do abatacept com inibidores do FNT é limitada (ver secção 5.1). Nos ensaios clínicos controlados por placebo, os doentes que receberam a associação de inibidores do FNT com abatacept tiveram um aumento de infeções e infeções graves em comparação com os doentes tratados com inibidores do FNT e placebo (ver secção 4.5). O abatacept não é recomendado para utilização em associação com inibidores do FNT.

Durante a transição da terapêutica com inibidores do FNT para a terapêutica com ORENCIA, os doentes devem ser monitorizados quanto a sinais de infeção (ver secção 5.1, estudo VII).

Reações alérgicas

As reações alérgicas foram notificadas pouco frequentemente com a administração de abatacept nos ensaios clínicos em que os doentes não necessitaram de ser pré-tratados para prevenir reações alérgicas (ver secção 4.8). Após a primeira perfusão podem ocorrer anafilaxia ou reações anafilatóides que podem ser potencialmente fatais. Na experiência pós-comercialização foi notificado um caso fatal de anafilaxia após a primeira perfusão de ORENCIA. Se ocorrer qualquer reação alérgica ou anafilática grave, a terapêutica intravenosa ou subcutânea com ORENCIA deve ser interrompida imediatamente, iniciada terapêutica adequada e a utilização de ORENCIA deve ser permanentemente descontinuada (ver secção 4.8).

Efeitos no sistema imunitário

Os medicamentos que afetam o sistema imunitário, incluindo o ORENCIA, podem afetar as defesas contra infeções e neoplasias e a resposta à vacinação.

A coadministração de ORENCIA com agentes imunomoduladores ou imunossuppressores biológicos pode potenciar os efeitos de abatacept no sistema imunitário (ver secção 4.5).

Infeções

Foram notificadas infeções graves com abatacept, incluindo sépsis e pneumonia (ver secção 4.8). Algumas destas infeções foram fatais. Muitas das infeções graves ocorreram em doentes sob terapêutica imunossupressora concomitante, o que, associado à doença subjacente que têm, poderá

aumentar-lhes a predisposição para infeções. O tratamento com ORENCIA não deve ser iniciado em doentes com infeções ativas até que as infeções estejam controladas. Os médicos deverão ter precaução quando considerarem a utilização de ORENCIA em doentes com história de infeções recorrentes ou condições subjacentes que os poderão predispor para infeções. Os doentes que desenvolvam uma nova infeção durante o tratamento com ORENCIA devem ser cuidadosamente monitorizados. A administração de ORENCIA deve ser interrompida se um doente desenvolver uma infeção grave.

Não foi observado aumento da tuberculose nos estudos fundamentais controlados por placebo; no entanto todos os doentes de ORENCIA foram despistados para tuberculose. Não é conhecida a segurança de ORENCIA em indivíduos com tuberculose latente. Houve notificações de tuberculose em doentes a receber ORENCIA (ver secção 4.8). Os doentes devem ser despistados para tuberculose latente antes de iniciarem ORENCIA. Deverão também ser tidas em consideração as orientações médicas disponíveis.

As terapêuticas antireumáticas foram associadas à reativação da hepatite B. Consequentemente, antes do início da terapêutica com ORENCIA, deverá ser efetuada a despistagem da hepatite viral de acordo com as orientações publicadas.

Leucoencefalopatia multifocal progressiva (LMP)

A maioria dos casos de LMP notificados foram de doentes a receber abatacept em associação com outra terapêutica imunossupressora. A LMP pode ser fatal e deve ser tida em consideração no diagnóstico diferencial de doentes imunossuprimidos com início ou agravamento de sintomas neurológicos, psiquiátricos e cognitivos. Se durante a terapêutica com ORENCIA ocorrerem sintomas sugestivos de LMP, o tratamento com ORENCIA deve ser interrompido e iniciadas medidas adequadas para o diagnóstico.

Neoplasias

Nos ensaios clínicos controlados por placebo, a frequência de neoplasias nos doentes tratados com abatacept e com placebo foi de 1,2% e de 0,9%, respetivamente (ver secção 4.8). Os doentes com neoplasias conhecidas não foram incluídos nestes ensaios clínicos. Nos estudos de carcinogenicidade em ratinhos, foi observado um aumento nos linfomas e nos tumores mamários. O significado clínico desta observação não é conhecido (ver secção 5.3). Não é conhecido o papel potencial de abatacept no desenvolvimento de neoplasias, incluindo linfoma. Houve notificações de cancro cutâneo não melanoma em doentes a receber ORENCIA (ver secção 4.8). É recomendado exame cutâneo periódico em todos os doentes, particularmente naqueles com fatores de risco para cancro cutâneo.

Vacinação

Doentes tratados com ORENCIA podem receber vacinas concomitantes, exceto vacinas vivas. Não devem ser dadas vacinas vivas concomitantemente com abatacept, ou até 3 meses após a sua interrupção. Os medicamentos que afetam o sistema imunitário, incluindo abatacept, podem atenuar a eficácia de algumas imunizações (ver secção 4.5).

Doentes idosos

Um total de 404 doentes de idade igual ou superior a 65 anos, incluindo 67 doentes de idade igual ou superior a 75 anos, receberam abatacept intravenoso nos ensaios clínicos controlados por placebo. Um total de 270 doentes com 65 anos de idade ou mais, incluindo 46 doentes com idade igual ou superior a 75 anos, receberam abatacept subcutâneo em ensaios clínicos controlados. A frequência de infeção grave e de neoplasias em relação ao placebo foi superior nos doentes com mais de 65 anos tratados com abatacept intravenoso em comparação com os doentes de idade inferior a 65 anos. De modo semelhante, nos doentes com mais de 65 anos de idade tratados com abatecept subcutâneo, a frequência de infeções graves e neoplasias foi superior do que nos doentes com idade inferior a 65 anos. Uma vez que a incidência de infeções e de neoplasias em geral é superior nos idosos, deverá ter-se precaução quando se tratar doentes idosos (ver secção 4.8).

Processos autoimunes

Existe a hipótese de que o tratamento com abatacept possa aumentar o risco para processos autoimunes em adultos, por exemplo deterioração da esclerose múltipla. Nos ensaios clínicos controlados por placebo, o tratamento com abatacept não levou ao aumento da formação de anticorpos, tais como anticorpos antinucleares e anti-ADN, em relação ao tratamento com placebo (ver secções 4.8 e 5.3).

Doentes com ingestão de sódio controlada

Este medicamento contém 0,014 mmol (0.322 mg) de sódio por caneta pré-cheia, ou seja, é praticamente "isento de sódio".

Rastreabilidade

A fim de melhorar a rastreabilidade dos medicamentos biológicos, o nome e o número do lote do produto administrado devem ser claramente registrados.

4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interação

Associação com inibidores do FNT

A experiência da utilização de abatacept em associação com inibidores do FNT é limitada (ver secção 5.1). Embora os inibidores do FNT não tenham influenciado a depuração do abatacept, nos ensaios clínicos controlados por placebo, os doentes a receber tratamento concomitante com abatacept e inibidores do FNT tiveram mais infeções e infeções graves do que os doentes tratados apenas com inibidores do FNT. Consequentemente, não é recomendada a terapêutica concomitante com abatacept e um inibidor do FNT.

Associação com outros medicamentos

A análise da farmacocinética populacional não detetou qualquer efeito do metotrexato, AINEs e corticosteroides na depuração do abatacept (ver secção 5.2).

Não foram identificados problemas graves de segurança com a utilização do abatacept em associação com sulfassalazina, hidroxicloroquina ou leflunomida.

Associação com outros medicamentos que afetam o sistema imunitário e com vacinação

A coadministração de abatacept com agentes imunomoduladores ou imunossuppressores biológicos pode potenciar os efeitos de abatacept no sistema imunitário. Não há evidência suficiente para avaliar a segurança e eficácia de abatacept em associação com anacina e rituximab (ver secção 4.4).

Vacinação

Não devem ser dadas vacinas vivas concomitantemente com abatacept, ou até 3 meses após a sua interrupção. Não existem dados disponíveis sobre a transmissão secundária da infeção de pessoas que recebem vacinas vivas para doentes a receber abatacept. Os medicamentos que afetam o sistema imunitário, incluindo o abatacept, podem atenuar a eficácia de algumas imunizações (ver secções 4.4 e 4.6).

Estudos exploratórios para avaliar o efeito do abatacept na resposta em anticorpos à vacinação em indivíduos saudáveis assim como a resposta em anticorpos contra as vacinas pneumocócica e contra o influenza em doentes com artrite reumatoide sugeriram que o abatacept pode reduzir a eficácia da resposta imunitária, mas não inibiu de forma significativa a capacidade de desenvolver uma resposta imunitária clinicamente significativa ou positiva.

O abatacept foi avaliado num ensaio aberto em doentes com artrite reumatoide aos quais foi administrada a vacina contra o pneumococos 23 valente. Após vacinação pneumocócica, 62 dos 112 doentes tratados com abatacept foram capazes de obter uma resposta imunitária adequada com um aumento de, pelo menos, 2 vezes nos títulos em anticorpos contra os polissacáridos da vacina pneumocócica.

O abatacept foi igualmente avaliado num ensaio aberto em doentes com artrite reumatoide aos quais foi administrada a vacina sazonal trivalente contra o vírus influenza. Após vacinação contra o influenza, 73 dos 119 doentes tratados com abatacept sem níveis de anticorpos protetores nos níveis basais foram capazes de obter uma resposta imunitária adequada com um aumento de, pelo menos, 4 vezes nos títulos em anticorpos contra a vacina trivalente do influenza.

4.6 Fertilidade, gravidez e aleitamento

Gravidez e mulheres com potencial para engravidar

Não há dados adequados da utilização de abatacept na mulher grávida. Em estudos pré-clínicos de desenvolvimento embrio-fetal não foram observados efeitos indesejáveis com doses até 29 vezes uma dose de 10 mg/kg no ser humano baseada na AUC. Num estudo de desenvolvimento pré e pós-natal em ratos foram observadas alterações limitadas na função imunitária com dose 11 vezes superior à dose de 10 mg/kg no ser humano baseada na AUC (ver secção 5.3).

ORENCIA não deve ser utilizado durante a gravidez, a menos que a condição clínica da mulher exija tratamento com abatacept.

As mulheres com potencial para engravidar têm de utilizar métodos contraceptivos eficazes durante o tratamento e nas 14 semanas depois da última dose do tratamento com abatacept.

Abatacept pode atravessar a placenta para o soro do feto em mulheres tratadas com abatacept durante a gravidez. Consequentemente, estes recém-nascidos podem estar em maior risco de infeção. A segurança na administração de vacinas vivas a recém-nascidos expostos ao abatacept no útero é desconhecida. A administração de vacinas vivas a recém-nascidos expostos ao abatacept no útero não é recomendada durante as 14 semanas depois da última exposição da mãe ao abatacept durante a gravidez.

Amamentação

O abatacept mostrou estar presente no leite de rato.

Desconhece-se se o abatacept é excretado no leite humano.

O risco para os recém-nascidos/lactentes não pode ser excluído.

A amamentação deve ser descontinuada durante o tratamento com ORENCIA e nas 14 semanas depois da última dose do tratamento com abatacept.

Fertilidade

Não foram realizados estudos formais sobre o potencial efeito de abatacept na fertilidade humana. Nos ratos, o abatacept não teve efeitos indesejáveis na fertilidade masculina ou feminina (ver secção 5.3).

4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas

De acordo com o seu mecanismo de ação, é esperado que os efeitos de abatacept sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas sejam nulos ou desprezáveis. No entanto, em doentes tratados com ORENCIA foram notificadas tonturas e acuidade visual diminuída como reações adversas frequentes e

pouco frequentes, respetivamente. Assim, caso um doente apresente estes sintomas, deverá ser evitada a condução e a utilização de máquinas.

4.8 Efeitos indesejáveis

Resumo do perfil de segurança na artrite reumatóide

O abatacept foi estudado em doentes com artrite reumatoide ativa em ensaios clínicos controlados por placebo (2.653 doentes com abatacept, 1.485 doentes com placebo).

Nos ensaios clínicos com abatacept controlados por placebo, as reações adversas (RAs) foram notificadas em 49,4% dos doentes tratados com abatacept e 45,8% dos doentes tratados com placebo. As reações adversas mais frequentemente notificadas ($\geq 5\%$) nos doentes tratados com abatacept foram cefaleias, náuseas e infeções das vias respiratórias superiores (incluindo sinusite). A proporção de doentes que interromperam o tratamento devido a ARs foi de 3,0% para os doentes tratados com abatacept e de 2,0% para os doentes tratados com placebo.

Lista tabelar de reações adversas

As reações adversas observadas em ensaios clínicos e na experiência pós-comercialização estão listadas na Tabela 1 e são apresentadas por classe de sistema de órgão e frequência, utilizando as seguintes categorias: muito frequentes ($\geq 1/10$); frequentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$); pouco frequentes ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$); raros ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$); muito raros ($< 1/10.000$). Os efeitos indesejáveis são apresentados por ordem decrescente de gravidade dentro de cada classe de frequência.

Tabela 1: Reações adversas

| | | |
|---|------------------|---|
| Infeções e infestações | Muito frequentes | Infeções das vias respiratórias superiores (incluindo traqueíte, nasofaringite e sinusite) |
| | Frequentes | Infeções das vias respiratórias inferiores (incluindo bronquite), infeções do trato urinário, infeções por herpes (incluindo herpes simplex, herpes oral e herpes zoster), pneumonia, gripe |
| | Pouco frequentes | Infeção dentária, oncomicoses, sepsis, infeções musculoesqueléticas, abscesso cutâneo, pielonefrite, rinite, infeção da orelha |
| | Raros | Tuberculose, bacterémia, infeção gastrointestinal, doença pélvica inflamatória |
| Neoplasias benignas, malignas e não especificadas (incl. quistos e polipos) | Pouco frequentes | Carcinoma das células basais, papiloma cutâneo |
| | Raros | Linfoma, neoplasia maligna do pulmão, carcinoma das células escamosas |
| Doenças do sangue e do sistema linfático | Pouco frequentes | Trombocitopenia, leucopenia |
| Doenças do sistema imunitário | Pouco frequentes | Hipersensibilidade |

| | | |
|---|--------------------------------|--|
| Perturbações do foro psiquiátrico | Pouco frequentes | Depressão, ansiedade, perturbações do sono (incluindo insónia) |
| Doenças do sistema nervoso | Frequentes Pouco frequentes | Cefaleias, tonturas Enxaqueca, parestesia |
| Afeções oculares | Pouco frequentes | Conjuntivite, olho seco, acuidade visual diminuída |
| Afeções do ouvido e do labirinto | Pouco frequentes | Vertigens |
| Cardiopatias | Pouco frequentes | Palpitações, taquicardia, bradicardia |
| Vasculopatias | Frequentes Pouco frequentes | Hipertensão, pressão arterial aumentada Hipotensão, afrontamentos, rubor, vasculite, pressão arterial diminuída |
| Doenças respiratórias, torácicas e do mediastino | Frequentes Pouco frequentes | Tosse Exacerbação de doença pulmonar obstrutiva crónica, broncoespasmo, sibilos, dispneia, aperto na garganta |
| Doenças gastrointestinais | Frequentes Pouco frequentes | Dor abdominal, diarreia, náuseas, dispepsia, ulceração bucal, estomatite aftosa, vômitos Gastrite |
| Afeções hepatobiliares | Frequentes | Teste de função hepática anormal (incluindo transaminases aumentadas) |
| Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos | Frequentes Pouco frequentes | Erupção cutânea (incluindo dermatite) Tendência aumentada para contusões, pele seca, alopecia, prurido, urticária, psoríase, acne, eritema, hiperidrose |
| Afeções musculoesqueléticas e dos tecidos conjuntivos | Pouco frequentes | Artralgia, dores nas extremidades |
| Doenças dos órgãos genitais e da mama | Pouco frequentes | Amenorreia, menorragia |

| | | |
|--|------------------|---|
| Perturbações gerais e alterações no local de administração | Frequentes | Fadiga, astenia, reações locais no local de injeção, reações sistémicas resultantes da injeção* |
| | Pouco frequentes | Sintomas gripais, aumento de peso |

*(por exemplo, prurido, aperto da garganta, dispneia)

Descrição de reações adversas selecionadas

Infeções

Nos ensaios clínicos controlados por placebo com abatacept foram notificadas infeções possivelmente relacionadas com o tratamento em 22,7% dos doentes tratados com abatacept e em 20,5% dos doentes tratados com placebo.

Foram notificadas infeções graves possivelmente relacionadas com o tratamento em 1,5% dos doentes tratados com abatacept e em 1,1% dos doentes tratados com placebo. O tipo das infeções graves foi similar entre os grupos de tratamento com abatacept e placebo (ver secção 4.4).

As taxas de incidência (95% IC) para infeções graves nos ensaios em dupla ocultação foram 3,0 (2,3; 3,8) por 100 doentes por ano para os doentes tratados com abatacept e de 2,3 (1,5; 3,3) por 100 doentes por ano para os doentes tratados com placebo.

No período cumulativo em ensaios clínicos em 7.044 doentes tratados com abatacept durante o correspondente a 20.510 doentes por ano, a taxa de incidência de infeções graves foi 2,4 por 100 doentes por ano e a taxa de incidência anual manteve-se estável.

Neoplasias

Nos ensaios clínicos controlados por placebo foram notificadas neoplasias em 1,2% (31/2.653) dos doentes tratados com abatacept e em 0,9% (14/1.485) dos doentes tratados com placebo. As taxas de incidência para neoplasias foram 1,3 (0,9; 1,9) por 100 doentes por ano para os doentes tratados com abatacept e de 1,1 (0,6; 1,9) por 100 doentes por ano para os doentes tratados com placebo.

No período cumulativo 7.044 doentes tratados com abatacept durante o correspondente a 21.011 doentes por ano (dos quais mais de 1.000 foram tratados com abatacept por mais de 5 anos), a taxa de incidência de neoplasias foi 1,2 (1,1; 1,4) por 100 doentes por ano e as taxas de incidência anual mantiveram-se estáveis.

A neoplasia notificada com maior frequência nos ensaios clínicos controlados com placebo foi cancro cutâneo não melanoma; 0,6 (0,3; 1,0) por 100 doentes por ano para os doentes tratados com abatacept, de 0,4 (0,1; 0,9) por 100 doentes por ano para os doentes tratados com placebo e de 0,5 (0,4; 0,6) por 100 doentes por ano no período cumulativo.

O cancro de órgãos notificado com maior frequência nos ensaios clínicos controlados com placebo foi o cancro do pulmão 0,17 (0,05; 0,43) por 100 doentes por ano para os doentes tratados com abatacept, de 0 para os doentes tratados com placebo e de 0,12 (0,08; 0,17) por 100 doentes por ano no período cumulativo. A neoplasia hematológica mais frequente foi o linfoma 0,04 (0; 0,24) por 100 doentes por ano para os doentes tratados com abatacept, de 0 para os doentes tratados com placebo e de 0,06 (0,03; 0,1) por 100 doentes por ano no período cumulativo.

Reações adversas em doentes com doença pulmonar obstrutiva crónica (DPOC)

No estudo IV houve 37 doentes com DPOC tratados com abatacept intravenoso e 17 tratados com placebo. Os doentes com DPOC tratados com abatacept desenvolveram reações adversas com maior frequência do que os tratados com placebo (51,4% vs. 47,1%, respetivamente). As perturbações respiratórias ocorreram com maior frequência nos doentes tratados com abatacept do que nos doentes tratados com placebo (10,8% vs. 5,9%, respetivamente); estas incluíram exacerbação do DPOC e dispneia. Uma percentagem superior de doentes com DPOC tratados com abatacept em relação aos

doentes com DPOC tratados com placebo desenvolveu uma reação adversa grave (5,4% vs. 0%), incluindo exacerbação da DPOC (1 de 37 doentes [2,7%]) e bronquite (1 de 37 doentes [2,7%]).

Processos autoimunes

A terapêutica com abatacept em comparação com placebo não levou ao aumento da formação de autoanticorpos, i.e., anticorpos antinucleares e anti-ADN.

A taxa de incidência de doenças autoimunes nos doentes tratados com abatacept durante o período de dupla ocultação foi 8,8 (7,6; 10,1) por 100 indivíduos por ano de exposição e para os doentes tratados com placebo foi 9,6 (7,9; 11,5) por 100 indivíduos por ano de exposição. A taxa de incidência nos doentes tratados com abatacept foi 3,8 por 100 indivíduos por ano no período cumulativo. As doenças relacionadas com perturbações autoimunes mais frequentemente relatadas para além da indicação em estudo durante o período cumulativo foram psoríase, nódulo reumatóide e síndrome de Sjogren.

Imunogenicidade em adultos tratados com abatacept intravenoso

Os anticorpos direcionados contra a molécula de abatacept foram avaliados por ensaios ELISA em 3.985 doentes com artrite reumatoide tratados até 8 anos com abatacept. Cento e oitenta e sete doentes de 3.877 (4,8%) desenvolveram anticorpos antiabatacept durante o tratamento. Nos doentes avaliados para anticorpos antiabatacept após interrupção do abatacept (> 42 dias após a última dose), 103 de 1.888 (5,5%) foram seropositivos.

As amostras com atividade de ligação ao CTLA-4 confirmada foram avaliadas quanto à presença de anticorpos de neutralização. Vinte e dois dos 48 doentes avaliáveis mostraram atividade de neutralização significativa. Desconhece-se a potencial relevância clínica da formação de anticorpos de neutralização.

No total, não houve correlação aparente do desenvolvimento de anticorpos à resposta clínica ou acontecimentos adversos. No entanto, o número de doentes que desenvolveram anticorpos foi demasiado limitado para fazer uma avaliação definitiva. Uma vez que as análises de imunogenicidade são específicas do produto, não é adequada a comparação de taxas de anticorpos com as de outros produtos.

Imunogenicidade em adultos tratados com abatacept subcutâneo

Tendo por base a avaliação por ensaio ELISA, o estudo SC-I comparou a imunogenicidade do abatacept após administração subcutânea e intravenosa. Durante o período inicial duplamente cego de 6 meses (período a curto-prazo), a frequência total de imunogenicidade do abatacept foi 1,1% (8/725) e 2,3% (16/710) para os grupos subcutâneos e intravenosos, respetivamente. A taxa é consistente com experiências anteriores e não se verificaram efeitos da imunogenicidade na farmacocinética, segurança e eficácia.

A imunogenicidade do abatacept subcutâneo após administração prolongada foi avaliada recorrendo a um novo ensaio de eletroquimioluminiscência (ECL). A comparação de taxas de incidência entre ensaios não é adequada, uma vez que o ensaio ECL foi desenvolvido para ter maior sensibilidade e tolerância ao fármaco do que o anterior ensaio ELISA. Com abatacept, com uma duração média de exposição de 48,8 meses, a frequência cumulativa de imunogenicidade do abatacept por ensaio ECL com pelo menos uma amostra positiva em períodos combinados a curto e longo prazo foi de 15,7% (215/1369), e após interrupção (>21 dias após 168 dias da última dose) foi 17,3% (194/1121). A taxa de exposição ajustada à incidência (expressa por 100 pessoas-ano) manteve-se estável ao longo da duração do tratamento.

Tal como na experiência anterior, os títulos e a persistência das respostas dos anticorpos foram em geral baixos e não aumentaram com doses contínuas (6,8% dos indivíduos eram seropositivos em 2 visitas consecutivas). Não existiu correlação aparente entre o desenvolvimento de anticorpos e a resposta clínica, efeitos adversos ou parâmetros farmacocinéticos.

No estudo SC-III, foram verificadas taxas de imunogenicidade semelhantes em doentes em tratamento com abatacept + MTX, e nos grupos de abatacept em monoterapia (2,9% (3/103) e 5,0% (5/101),

respectivamente) durante o período duplamente oculto de 12 meses. Tal como no estudo SC-I, não houve efeito da imunogenicidade na segurança ou eficácia.

Imunogenicidade e segurança do abatacept após interrupção e reinício do tratamento

No programa subcutâneo foi conduzido um estudo para investigar o efeito da interrupção (três meses) e do reinício do tratamento com abatacept subcutâneo na imunogenicidade. Após interrupção do tratamento com abatacept subcutâneo, o aumento da taxa de imunogenicidade foi consistente com o verificado na interrupção do abatacept administrado por via intravenosa. Após reinício do tratamento, introduzido ou não com uma dose de carga intravenosa, doentes que interromperam tratamento subcutâneo por 3 meses não apresentaram reações à injeção e outras questões de segurança, relativamente aos que mantiveram o tratamento subcutâneo. A segurança observada no braço do tratamento que reiniciou a terapia sem uma dose de carga intravenosa foi igualmente consistente com o observado noutros estudos.

No estudo SC-III, foram verificadas taxas de imunogenicidade aumentadas em doentes testados durante 6 meses de retirada completa do fármaco nos grupos de abatacept + MTX e abatacept em monoterapia (37,7% [29/77] e 44,1% [27/59], respectivamente) geralmente com baixo título da resposta de anticorpos. Não foi verificado impacto clínico das respostas destes anticorpos, não foram verificadas preocupações de segurança no início da terapêutica com abatacept.

Reações resultantes da injeção em doentes adultos tratados com abatacept subcutâneo

O estudo SC-I comparou a segurança do abatacept após administração subcutânea ou intravenosa, incluindo reações no local de injeção. A frequência total das reações no local de injeção foram, respetivamente, 2,6 % (19/736) e 2,5 % (18/721) para o grupo com abatacept subcutâneo e para o grupo com placebo subcutâneo (abatacept intravenoso). Todas as reações no local de injeção foram descritas como leves a moderadas (hematoma, prurido ou eritema) e em geral não foi necessário interrupção do fármaco. Durante o período de estudo cumulativo quando todos os indivíduos tratados com abatacept em 7 estudos SC foram incluídos, a frequência das reações no local da injeção foi 4,6% (116/2.538) com uma taxa de incidência de 1,32 por 100 indivíduos por ano. Foram recebidas notificações pós-comercialização de reações sistémicas resultantes da injeção (por exemplo, prurido, aperto da garganta, dispneia) após utilização subcutânea de ORENCIA.

Informação de segurança relacionada com a classe farmacológica

O abatacept é o primeiro modulador seletivo de coestimulação. Na secção 5.1 está resumida a informação sobre a segurança relativa num ensaio clínico versus o infliximab.

Resumo do perfil de segurança na artrite psoriática

O abatacept foi estudado em doentes com artrite psoriática ativa em dois ensaios clínicos controlados por placebo (341 doentes com abatacept, 253 doentes com placebo) (ver secção 5.1). Durante as 24 semanas do período controlado por placebo no maior estudo PsA-II, a proporção de doentes com reações adversas foi similar nos grupos de tratamento de abatacept e de placebo (15,5% e 11,4%, respetivamente). Não houve reações adversas que ocorreram $\geq 2\%$ em nenhum dos grupos de tratamento durante o período de 24 semanas controlado por placebo. O perfil de segurança global foi comparável entre os estudos PsA-I e PsA-II e consistente com o perfil de segurança na artrite reumatóide (Tabela 1).

Notificação de suspeitas de reações adversas

A notificação de suspeitas de reações adversas após a autorização do medicamento é importante, uma vez que permite uma monitorização contínua da relação benefício-risco do medicamento. Pede-se aos profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reações adversas através do sistema nacional de notificação mencionado no [Apêndice V](#).

4.9 Sobredosagem

Foram administradas intravenosamente doses até 50 mg/kg sem efeito tóxico aparente. Em caso de sobredosagem, recomenda-se que o doente seja monitorizado quanto aos sinais ou sintomas de reações adversas e instituído tratamento sintomático adequado.

5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propriedades farmacodinâmicas

Grupo farmacoterapêutico: Agentes imunossupressores, agentes imunossupressores seletivos, código ATC: L04AA24

O abatacept é uma proteína de fusão que consiste no domínio extracelular do antígeno 4 associado ao linfócito T citotóxico humano (CTLA-4), ligado a uma porção Fc modificada da imunoglobulina humana G1 (IgG1). O abatacept é produzido através da tecnologia de ADN recombinante em células do ovário de hamster Chinês.

Mecanismo de ação

O abatacept modula seletivamente um sinal fundamental de coestimulação, necessário para a ativação completa dos linfócitos T que expressam o CD28. A ativação completa dos linfócitos T requer dois sinais fornecidos pelas células que apresentam antígeno: reconhecimento de um antígeno específico por um recetor da célula T (sinal 1) e um segundo, o sinal de coestimulação. Uma das vias principais de coestimulação envolve a ligação das moléculas CD80 e CD86 na superfície das células que apresentam antígeno ao recetor CD28 nos linfócitos T (sinal 2). O abatacept inibe seletivamente esta via de coestimulação ao ligar-se especificamente à CD80 e à CD86. Os estudos indicam que as respostas dos linfócitos T naive são mais afetadas pelo abatacept do que as respostas dos linfócitos T memória.

Os estudos in vitro e em modelos animais demonstram que o abatacept modula as respostas dos anticorpos e a inflamação dependentes dos linfócitos T. In vitro, o abatacept atenua a ativação dos linfócitos T humanos, tal como medido pela diminuição da proliferação e da produção de citocinas. O abatacept diminui a produção de FNT α , interferon- γ e interleucina-2 específicos do antígeno pelos linfócitos T.

Efeitos farmacodinâmicos

Com o abatacept foram observadas reduções dependentes da dose em níveis séricos do recetor solúvel da interleucina-2, um marcador da ativação dos linfócitos T; interleucina-6 sérica, um produto dos macrófagos sinoviais ativados e das células sinoviais tipo fibroblasto na artrite reumatoide; fator reumatoide, um autoanticorpo produzido pelas células plasmáticas; e proteína C-reativa, um reagente da fase aguda da inflamação. Adicionalmente, os níveis séricos da matriz da metaloproteinase-3, que produz a destruição da cartilagem e a remodelação do tecido, tiveram uma diminuição. Também foram observadas reduções do FNT α sérico.

Eficácia e segurança clínicas em adultos com artrite reumatoide

A eficácia e a segurança do abatacept intravenoso foram avaliadas em ensaios clínicos aleatorizados, em dupla ocultação, controlados por placebo, realizados em doentes adultos com artrite reumatoide ativa, diagnosticada de acordo com os critérios de resposta do American College of Rheumatology (ACR). Os estudos I, II, III, V e VI exigiam que os doentes apresentassem, pelo menos, 12 articulações sensíveis ao toque e 10 articulações edemaciadas no momento da aleatorização. O estudo IV não exigia um número específico de articulações sensíveis ao toque ou edemaciadas. O estudo SC-I foi um estudo aleatorizado, em dupla ocultação, com duplo placebo, de não-inferioridade, que comparou a eficácia e a segurança do abatacept administrado por via subcutânea e intravenosa em

indivíduos com artrite reumatoide (AR), estratificados por peso corporal (<60 kg, 60 a 100 kg, >100 kg), a receber tratamento prévio com metotrexato (MTX) e com resposta inadequada ao metotrexato (MTX-RI).

Nos estudos I, II e V a eficácia e segurança do abatacept em comparação com o placebo foram avaliadas em doentes com uma resposta inadequada ao metotrexato e que continuaram a tomar a sua dose fixa de metotrexato. Adicionalmente, o estudo V comparou a eficácia e segurança do abatacept ou do infliximab em relação ao placebo. No estudo III, a eficácia e segurança de abatacept foram avaliadas em doentes com uma resposta inadequada a um inibidor do FNT, sendo o inibidor do FNT suspenso antes da aleatorização; foram permitidos outros DMARDs (fármacos antirreumáticos modificadores da doença). O estudo IV avaliou em primeiro lugar a segurança nos doentes com artrite reumatoide ativa com necessidade de intervenção adicional apesar da terapêutica atual com DMARDs não biológicos e/ou biológicos; todos os DMARDs usados à altura do recrutamento foram continuados. No estudo VI, a eficácia e segurança do abatacept foram avaliadas em doentes sem terapêutica prévia com metotrexato, positivos para o Fator Reumatoide (RF) e/ou para o antipeptídeo citrulinado cíclico 2 (Anti-CCP2), com artrite reumatoide precoce erosiva (≤ 2 anos de duração de doença), que foram aleatorizados para receber abatacept em combinação com metotrexato ou metotrexato em combinação com placebo. O objetivo do estudo SC-I foi demonstrar, relativamente à administração intravenosa, a não inferioridade da eficácia e a comparabilidade de segurança do abatacept subcutâneo em indivíduos com AR moderada a severa e com resposta inadequada ao MTX. O estudo SC-II comparou a eficácia e segurança relativas de abatacept e adalimumab, ambos administrados por via subcutânea sem uma dose de carga intravenosa e num contexto de MTX, em doentes com artrite reumatoide ativa moderada a grave e uma resposta inadequada a terapêutica prévia com MTX. No estudo SC-III, abatacept subcutâneo foi avaliado em associação com metotrexato (MTX), ou como abatacept em monoterapia, e comparado com MTX em monoterapia na indução da remissão após 12 meses de tratamento, e a possível manutenção da remissão livre de fármaco após completar a retirada do fármaco, em doentes adultos com artrite reumatoide, precoce, altamente ativa e sem tratamento prévio com MTX (média DAS28-PCR de 5,4; média de tempo da duração dos sintomas de menos de 6,7 meses), com piores factores de prognóstico para doença rapidamente progressiva (por exemplo, anticorpos anti-proteínas citrulinadas [Anti-CCP+], tal como medido por ensaio anti-CCP2, e/ou RF+, junção de erosões no basal).

Os doentes do estudo I foram aleatorizados para receber 2 ou 10 mg/kg de abatacept ou placebo durante 12 meses. Os doentes do estudo II, III, IV e VI foram aleatorizados para receber uma dose fixa de aproximadamente 10 mg/kg de abatacept ou placebo durante 12 (estudos II, IV e VI) ou 6 meses (estudo III). A dose de abatacept foi de 500 mg para doentes com peso inferior a 60 kg, 750 mg para doentes com peso entre 60 e 100 kg, e 1.000 mg para doentes com peso superior a 100 kg. No estudo SC-I, o abatacept foi dado por via subcutânea aos doentes após uma dose de carga intravenosa única de abatacept e em todas as semanas seguintes. Os indivíduos continuaram a dose atual de MTX desde o dia em que foram aleatorizados. Os doentes do estudo V foram aleatorizados para receber esta mesma dose fixa de abatacept ou 3 mg/kg de infliximab ou placebo durante 6 meses. O estudo V continuou por mais 6 meses apenas com os grupos do abatacept e do infliximab.

Os estudos I, II, III, IV, V, VI, SC-I, SC-II, e SC-III avaliaram 339, 638, 389, 1.441, 431, 509, 1.371, 646 e 351 doentes adultos, respetivamente.

Resposta clínica

Resposta ACR

Na Tabela 3 é apresentada a percentagem de doentes tratados com abatacept que alcançaram respostas ACR 20, 50 e 70 no estudo II (doentes com resposta inadequada ao metotrexato), no estudo III (doentes com resposta inadequada ao inibidor do FNT), no estudo VI (doentes sem terapêutica prévia com metotrexato) e estudo SC-I (abatacept subcutâneo).

Nos doentes tratados com abatacept, nos estudos II e III, após a administração da primeira dose (dia 15) foi observada uma melhoria estatisticamente significativa na resposta ACR 20 versus placebo, e esta melhoria manteve-se significativa enquanto duraram os estudos. No estudo VI foi observada aos

29 dias, mantendo-se durante a duração do estudo, uma melhoria estatisticamente significativa na resposta ACR 20 nos doentes tratados com abatacept em combinação com metotrexato relativamente aos que receberam metotrexato em combinação com placebo. No estudo II, 43% dos doentes que não tinham alcançado uma resposta ACR 20 aos 6 meses, desenvolveram uma resposta ACR 20 aos 12 meses.

No estudo SC-I, no que se refere às respostas ACR 20 até 6 meses, o abatacept administrado por via subcutânea (SC) foi não-inferior em relação à perfusão intravenosa (IV) de abatacept. Os doentes tratados com abatacept subcutâneo também alcançaram respostas ACR 50 e 70 semelhantes às dos doentes que receberam abatacept intravenoso aos 6 meses.

Não foi verificada diferença na resposta clínica entre o abatacept intravenoso e subcutâneo nos 3 grupos de peso. No estudo SC-I, as taxas de resposta ACR 20 ao dia 169 para os grupos subcutâneo e intravenoso, foram, respetivamente, 78,3% (472/603 SC) e 76,0% (456/600 IV) em doentes < 65 anos, versus 61,1% (55/90 SC) e 74,4% (58/78 IV) para doentes ≥ 65 anos.

Tabela 2: Respostas clínicas em ensaios controlados

| Percentagem de doentes | | | | | | | | | |
|------------------------|--|-------------------------|--|-------------------------|--|---|---|---|--|
| Taxa de resposta | Administração intravenosa | | | | | | Administração subcutânea | | |
| | Sem terapêutica prévia com MTX | | Resposta inadequada ao MTX | | Resposta inadequada ao inibidor do FNT | | Resposta inadequada ao MTX | | |
| | Estudo VI | | Estudo II | | Estudo III | | Estudo SC-I | | |
| | Abatacept ^a +MTX n = 256 | Placebo +MTX n = 253 | Abatacept ^a +MTX n = 424 | Placebo +MTX n = 214 | Abatacept ^a +DMARDs ^b n = 256 | Placebo +DMARDs ^b n = 133 | Abatacept ^f SC +MTX n = 693 | Abatacept ^f IV +MTX n = 678 | |
| ACR 20 | | | | | | | | | |
| Dia 15 | 24% | 18% | 23%* | 14% | 18%** | 5% | 25% | 25% | |
| Mês 3 | 64% ^{††} | 53% | 62%*** | 37% | 46%*** | 18% | 68% | 69% | |
| Mês 6 | 75% [†] | 62% | 68%*** | 40% | 50%*** | 20% | 76% [§] | 76% | |
| Mês 12 | 76% [‡] | 62% | 73%*** | 40% | ND ^d | ND ^d | NA | NA | |
| ACR 50 | | | | | | | | | |
| Mês 3 | 40% [‡] | 23% | 32%*** | 8% | 18%** | 6% | 33% | 39% | |
| Mês 6 | 53% [‡] | 38% | 40%*** | 17% | 20%*** | 4% | 52% | 50% | |
| Mês 12 | 57% [‡] | 42% | 48%*** | 18% | ND ^d | ND ^d | NA | NA | |
| ACR 70 | | | | | | | | | |
| Mês 3 | 19% [†] | 10% | 13%*** | 3% | 6% ^{††} | 1% | 13% | 16% | |
| Mês 6 | 32% [†] | 20% | 20%*** | 7% | 10%** | 2% | 26% | 25% | |
| Mês 12 | 43% [‡] | 27% | 29%*** | 6% | ND ^d | ND ^d | NA | NA | |

Percentagem de doentes

| | Administração intravenosa | | | | | | Administração subcutânea | |
|---|--------------------------------|-----|----------------------------|----|--|-----------------|----------------------------|-----|
| | Sem terapêutica prévia com MTX | | Resposta inadequada ao MTX | | Resposta inadequada ao inibidor do FNT | | Resposta inadequada ao MTX | |
| | Estudo VI | | Estudo II | | Estudo III | | Estudo SC-I | |
| Principal resposta clínica^c | 27% [‡] | 12% | 14% ^{***} | 2% | ND ^d | ND ^d | NA | NA |
| DAS28-Redução da proteína C reactiva^e | | | | | | | | |
| Mês 6 | 28% [‡] | 15% | ND | ND | ND | ND | 24% ^{§§} | 25% |
| Mês 12 | 41% [‡] | 23% | ND | ND | ND | ND | NA | NA |

* p < 0,05, abatacept vs. placebo.

** p < 0,01, abatacept vs. placebo.

*** p < 0,001, abatacept vs. placebo.

† p < 0,01, abatacept em combinação com MTX vs. MTX em combinação com placebo

‡ p < 0,001, abatacept em combinação com MTX vs. MTX em combinação com placebo

†† p < 0,05, abatacept em combinação com MTX vs. MTX em combinação com placebo

§ 95% CI: -4,2, 4,8 (de acordo com margem pré-especificada para não-inferioridade de -7,5%).

§§Dados ITT são apresentados na tabela.

^a Dose fixa de aproximadamente 10 mg/kg (ver secção 4.2).

^b Os DMARDs concomitantes incluíram um ou mais dos seguintes: metotrexato, cloroquina/hidroxicloroquina, sulfassalazina, leflunomida, azatioprina, ouro e anacina.

^c A principal resposta clínica é definida como a obtenção de uma resposta ACR 70 durante um período contínuo de 6 meses.

^d Ao fim de 6 meses, foi dada aos doentes a oportunidade de entrarem num estudo sem ocultação.

^e DAS28-redução da proteína C reactiva, definido como uma pontuação DAS28- < 2,6

^f Dados de protocolo são apresentados na tabela. Para ITT; n = 736, 721 para abatacept subcutâneo (SC) e intravenoso (IV), respetivamente.

Na extensão, sem ocultação, dos estudos I, II, III, VI, e SC-I foram observadas respostas ACR 20, 50 e 70 duradouras e mantidas durante 7 anos, 5 anos, 5 anos, 2 anos e 5 anos, respetivamente, do tratamento com abatacept. No estudo I, aos 7 anos, foram avaliadas respostas ACR em 43 doentes com 72% de respostas ACR 20, 58% de respostas ACR 50 e 44% de respostas ACR 70. No estudo II, aos 5 anos, foram avaliadas respostas ACR em 270 doentes, com 84% de respostas ACR 20, 61% de respostas ACR 50 e 40% de respostas ACR 70. No estudo III, aos 5 anos, foram avaliadas respostas ACR em 91 doentes com 74% de respostas ACR 20, 51% de respostas ACR 50 e 23% de respostas ACR 70. No estudo VI, aos 2 anos, foram avaliadas respostas ACR em 232 doentes com 85% de respostas ACR 20, 74% de respostas ACR 50 e 54% de respostas ACR 70. No estudo SC-I, as respostas ACR foram avaliadas aos 5 anos com 85% (356/421) de respostas ACR 20, 66% (277/423) de respostas ACR 50, e 45% (191/425) de respostas ACR 70.

Foram observadas melhorias maiores com o abatacept do que com o placebo noutras medidas da atividade da artrite reumatoide não incluídas nos critérios da resposta ACR, tais como a rigidez matinal.

Resposta DAS28

A atividade da doença foi também avaliada usando o índice Disease Activity Score 28. Nos estudos II, III, V e VI houve uma melhoria significativa no DAS em comparação com o placebo ou com o comparador.

No estudo VI, que apenas incluiu adultos, uma proporção significativamente maior de doentes no grupo a receber abatacept em combinação com metotrexato (41%) atingiu a redução definida de DAS28 (PCR) (pontuação < 2,6) relativamente ao grupo a receber metotrexato em combinação com placebo (23%) no ano 1. A resposta no ano 1 no grupo a receber abatacept foi mantida durante o ano 2.

Estudo V: abatacept ou infliximab versus placebo

Foi realizado um estudo aleatorizado, em dupla ocultação, para avaliar a eficácia e a segurança do abatacept intravenoso ou do infliximab versus placebo em doentes com resposta inadequada ao metotrexato (estudo V). O resultado principal foi a alteração média na atividade da doença nos doentes tratados com abatacept em comparação com os doentes tratados com placebo aos 6 meses com uma avaliação subsequente em dupla ocultação da segurança e eficácia do abatacept e do infliximab aos 12 meses. Aos seis meses, no grupo do ensaio controlado por placebo foi observada uma melhoria superior ($p < 0,001$) no DAS28 com o abatacept e o infliximab em comparação com o placebo; os resultados entre os grupos do abatacept e do infliximab foram similares. As respostas ACR no estudo V foram consistentes com o índice DAS28. Foi observada uma melhoria adicional com o abatacept aos 12 meses. Aos 6 meses a incidência de acontecimentos adversos de infeções foi de 48,1% (75), 52,1% (86), e de 51,8% (57) e a incidência de acontecimentos adversos graves de infeções foi de 1,3% (2), 4,2% (7), e de 2,7% (3) para os grupos de abatacept, infliximab e placebo, respetivamente. Aos 12 meses, a incidência de acontecimentos adversos de infeções foi de 59,6% (93), 68,5% (113), e a incidência de acontecimentos adversos graves de infeções foi de 1,9% (3) e de 8,5% (14) para os grupos de abatacept e infliximab, respetivamente. O período do estudo sem ocultação forneceu uma avaliação da capacidade de abatacept para manter a eficácia em indivíduos inicialmente aleatorizados para abatacept e a resposta em termos de eficácia nos indivíduos que passaram para abatacept após o tratamento com infliximab. A redução abaixo da linha de base na média de pontuação para o índice DAS28 ao dia 365 (-3,06) foi mantida até ao dia 729 (-3,34) nos doentes que continuaram com abatacept. Naqueles doentes que receberam inicialmente infliximab e depois passaram para abatacept, a redução na pontuação média para DAS28 relativamente à linha de base foi 3,29 ao dia 729 e 2,48 ao dia 365.

Estudo SC-II: abatacept versus adalimumab

Um estudo de não-inferioridade, aleatorizado, com ocultação (investigador), foi conduzido para avaliar a segurança e eficácia de abatacept administrado semanalmente por via subcutânea (SC) sem uma dose de carga de abatacept intravenoso (I.V.) versus adalimumab de duas em duas semanas por via subcutânea, ambos em contexto de MTX, em doentes com uma resposta inadequada a metotrexato (estudo SC-II). O resultado primário mostrou não-inferioridade (margem prédefinida de 12%) da resposta ACR 20 após 12 meses de tratamento, 64,8% (206/318) para o grupo de abatacept SC e 63,4% (208/328) para o grupo de adalimumab SC; a diferença no tratamento foi de 1,8% [95% de intervalo de confiança (IC): -5,6, 9,2], com respostas comparáveis durante o período de 24 meses. Os respetivos valores para ACR 20 aos 24 meses foram 59,7% (190/318) para o grupo de abatacept SC e 60,1% (197/328) para o grupo de adalimumab SC. Os respetivos valores para ACR 50 e ACR 70 aos 12 meses e 24 meses foram consistentes e similares para abatacept e adalimumab. As alterações médias ajustadas (erro padrão; EP) a partir dos valores base em DAS28-CRP foram -2,35 (EP 0,08) [95% IC: -2,51, -2,19] e -2,33 (EP 0,08) [95% IC: -2,50, -2,17] no grupo de abatacept SC e no grupo de adalimumab, respetivamente, aos 24 meses, com alterações similares ao longo do tempo. Aos 24 meses, 50,6% (127/251) [95% IC: 44,4, 56,8] dos doentes administrados com abatacept e 53,3% (130/244) [95% IC: 47,0, 59,5] de doentes no grupo de adalimumab atingiram DAS 28 < 2,6. A melhoria a partir dos valores base medido por HAQ-DI aos 24 meses e ao longo do tempo foi também similar entre abatacept SC e adalimumab SC.

As avaliações de segurança e danos estruturais foram conduzidas a 1 e 2 anos. O perfil geral de segurança em relação às reações adversas foi similar entre os dois grupos ao longo do período de 24 meses. Após 24 meses, foram notificadas reações adversas em 41,5% (132/318) e 50% (164/328) dos doentes tratados com abatacept e adalimumab. Foram notificadas reações adversas graves em 3,5% (11/318) e 6,1% (20/328) do grupo respetivo. Aos 24 meses, 20,8% (66/318) dos doentes administrados com abatacept e 25,3% (83/328) administrados com adalimumab tinham descontinuado o tratamento.

No estudo SC-II, foram notificadas infecções graves em 3,8% (12/318) dos doentes tratados com abatacept SC semanalmente, nenhum dos quais levou a interrupção e em 5,8% (19/328) dos doentes tratados com adalimumab SC a cada duas semanas, levando a 9 interrupções no período de 24 meses.

A frequência de reações no local de administração foi de 3,8% (12/318) e 9,1% (30/328) aos 12 meses ($p = 0,006$) e 4,1% (13/318) e 10,4% (34/328) aos 24 meses para abatacept SC e adalimumab SC, respetivamente. Durante o período de estudo de 2 anos, 3,8% (12/318) e 1,5% (5/328) dos doentes tratados com abatacept SC e adalimumab SC respetivamente notificaram doenças autoimunes de gravidade ligeira a moderada (por exemplo, psoríase, fenómeno de Raynaud, eritema nodoso).

Estudo SC-III: Indução da remissão em doentes com AR sem tratamento prévio com metotrexato
Um estudo aleatorizado e duplamente oculo avaliou abatacept SC em associação com metotrexato (abatacept + MTX), abatacept SC em monoterapia, ou metotrexato em monoterapia (grupo do MTX) na indução da remissão após 12 meses de tratamento, e manutenção da remissão livre de fármaco após completar a retirada do fármaco em doentes adultos com artrite reumatóide altamente ativa, precoce, com piores factores de prognóstico e sem tratamento prévio com MTX. A retirada completa do fármaco levou a perda da remissão (retomando a doença ativa) nos três braços de tratamento (abatacept com metotrexato, abatacept ou metotrexato apenas) numa maioria de doentes (Tabela 3).

Tabela 3: Taxas de remissão no final do tratamento com o fármaco e fases de retirada do fármaco no estudo SC-III

| Número de doentes | Abatacept SC+ MTX n = 119 | MTX n = 116 | Abatacept SC n = 116 |
|---|------------------------------|----------------|-------------------------|
| Proporção de doentes aleatorizados com indução de remissão após 12 meses de tratamento | | | |
| Remissão-DAS28 ^a | 60,9% | 45,2% | 42,5% |
| Taxa de probabilidades (IC 95%) vs. MTX | 2,01 (1,18; 3,43) | N/A | 0,92 (0,55; 1,57) |
| Valor-p | 0,010 | N/A | N/A |
| Remissão clínica SDAI ^b | 42,0% | 25,0% | 29,3% |
| Estimativa da diferença (IC 95%) vs. MTX | 17,02 (4,30; 29,73) | N/A | 4,31 (-7,98; 16,61) |
| Remissão clínica de acordo com a definição de Boolean | 37,0% | 22,4% | 26,7% |
| Estimativa da diferença (IC 95%) vs. MTX | 14,56 (2,19; 26,94) | N/A | 4,31 (-7,62; 16,24) |
| Proporção de doentes aleatorizados em remissão aos 12 meses e aos 18 meses (6 meses de retirada completa do fármaco) | | | |
| Remissão DAS28 ^a | 14,8% | 7,8% | 12,4% |
| Taxa de probabilidades (IC 95%) vs. MTX | 2,51 (1,02; 6,18) | N/A | 2,04 (0,81; 5,14) |
| Valor-p | 0,045 | N/A | N/A |

^a Remissão definida DAS28 (DAS28-CRP < 2,6)

^b Critério SDAI (SDAI ≤ 3,3)

No estudo SC-III os perfis de segurança dos três grupos de tratamento (abatacept + MTX, abatacept em monoterapia, grupo do MTX) foram, na generalidade, semelhantes. Durante o período de 12 meses de tratamento, foram notificadas reações adversas em 44,5% (53/119), 41,4% (48/116), e 44,0% (51/116), e foram notificadas reações adversas graves em 2,5% (3/119), 2,6% (3/116) e

0,9% (1/116) dos doentes tratados nos três grupos de tratamento, respetivamente. Foram notificadas infeções graves em 0,8% (1/119), 3,4% (4/116) e 0% (0/116) dos doentes.

Resposta radiográfica

Nos estudos II, VI e SC-II foi avaliada a deterioração estrutural da articulação através de radiografias durante um período de dois anos. Os resultados foram medidos usando a Pontuação Total de Sharp (TSS) modificada por Genant e seus componentes, pontuação da erosão e pontuação do estreitamento do espaço articular (EEA).

No estudo II a TSS basal média foi de 31,7 nos doentes tratados com abatacept e de 33,4 nos doentes tratados com placebo. O abatacept/metotrexato reduziu a taxa de progressão das lesões estruturais em comparação com o placebo/metotrexato após 12 meses de tratamento, tal como indicado na Tabela 4. A taxa de progressão de lesão estrutural no ano 2 foi significativamente inferior do que no ano 1 para os doentes aleatorizados para o abatacept ($p < 0,0001$). Todos os indivíduos que entraram na extensão de longo prazo após um ano de tratamento em dupla ocultação receberam tratamento abatacept e a progressão radiográfica foi investigada durante 5 anos. Os dados foram avaliados numa análise, como observado, usando a variação média na pontuação total comparativamente à visita anual anterior. A variação média foi de 0,41 e 0,74 do ano 1 para o ano 2 ($n = 290, 130$), 0,37 e 0,68 do ano 2 para o ano 3 ($n = 293, 130$), 0,34 e 0,43 do ano 3 para o ano 4 ($n = 290, 128$), e a variação foi de 0,26 e 0,29 ($n = 233, 114$) do ano 4 para o ano 5 para doentes inicialmente aleatorizados para abatacept em combinação com MTX e MTX em combinação com placebo, respetivamente.

Tabela 4: Alterações radiográficas médias ao longo de 12 meses no estudo II

| Parâmetro | Abatacept/MTX n = 391 | Placebo/MTX n = 195 | Valor P^a |
|--------------------------|----------------------------------|--------------------------------|----------------------------|
| Pontuação Total de Sharp | 1,21 | 2,32 | 0,012 |
| Pontuação da erosão | 0,63 | 1,14 | 0,029 |
| Pontuação EEA | 0,58 | 1,18 | 0,009 |

^a Baseado numa análise não paramétrica.

No estudo VI, a variação média na pontuação TSS em 12 meses foi significativamente menor nos doentes tratados com abatacept em combinação com metotrexato em comparação com aqueles tratados com metotrexato em combinação com placebo. Aos 12 meses, 61% (148/242) dos doentes tratados com abatacept em combinação com metotrexato e 53% (128/242) dos doentes tratados com metotrexato em combinação com placebo não tiveram nenhuma progressão (≤ 0 TSS). A progressão ao nível do dano estrutural foi menor nos doentes que receberam de forma contínua abatacept em combinação com metotrexato (durante 24 meses) relativamente aos doentes que receberam inicialmente metotrexato em combinação com placebo (durante 12 meses) e foram transferidos para abatacept em combinação com metotrexato nos 12 meses seguintes. Entre os doentes que entraram no período sem ocultação de 12 meses, 59% (125/213) dos doentes tratados de forma contínua com abatacept em combinação com metotrexato e 48% (92/192) dos doentes que receberam inicialmente metotrexato e passaram para a combinação com o abatacept não tiveram progressão.

No estudo SC-II, foram avaliados os danos estruturais nas articulações através de radiografia e expressados como alteração aos valores base através da Pontuação Total de Sharp (TSS) modificada por van der Heijde (mTSS) e seus componentes. Foi observada inibição semelhante em ambos os grupos de tratamento até 24 meses (mTSS (média \pm desvio padrão [DP]) = $0,89 \pm 4,13$ vs. $1,13 \pm 8,66$), pontuação da erosão ($0,41 \pm 2,57$ vs. $0,41 \pm 5,04$) e pontuação EEA ($0,48 \pm 2,18$ vs. $0,72 \pm 3,81$) para os grupos de abatacept ($n = 257$) e adalimumab ($n = 260$), respetivamente.

No estudo SC-III, uma junção de erosões estruturais foi avaliada por MRI. O abatacept + o grupo de MTX teve menos progressão nas erosões estruturais quando comparado com o grupo de MTX, tal como demonstrado pela diferença de tratamento médio do grupo de abatacept + MTX versus o grupo de MTX (tabela 5).

Tabela 5: Avaliação estrutural e inflamatória do MRI no estudo SC-III

| Diferença no tratamento médio entre Abatacept SC+MTX vs. MTX aos 12 meses (IC 95%)* | |
|---|----------------------|
| Índice de erosão do MRI | -1,22 (-2,20; -0,25) |
| Índice de osteíte/edema dos ossos do MRI | -1,43 (-2,68; -0,18) |
| Índice de sinovite do MRI | -1,60 (-2,42; -0,78) |

* n = 119 para Abatacept SC + MTX; n = 116 para MTX

Resposta da função física

A melhoria na função física foi medida pelo Índice de Incapacidade do Questionário de Avaliação da Saúde (Health Assessment Questionnaire Disability Index - HAQ-DI) nos estudos II, III, IV, V e VI e pelo HAQ-DI modificado no estudo I. No estudo SC-I, tal como indicado pelo HAQ-DI a 6 meses e ao longo do tempo, a melhoria desde a linha basal foi semelhante na administração subcutânea e na intravenosa. Os resultados obtidos nos estudos II, III e VI são apresentados na Tabela 7.

Tabela 6: Melhoria na função física nos ensaios controlados

| | Sem terapêutica prévia com MTX | | Resposta inadequada ao metotrexato | | Resposta inadequada ao inibidor do FNT | |
|---|--------------------------------|-------------------|------------------------------------|-------------------|--|---------------------------------|
| | Estudo VI | | Estudo II | | Estudo III | |
| Índice de incapacidade do QAS ^c | Abatacept ^a +MTX | Placebo +MTX | Abatacept ^a +MTX | Placebo +MTX | Abatacept ^a +DMARDs ^b | Placebo +DMARDs ^b |
| Basal (Média) | 1,7 (n = 254) | 1,7 (n = 251) | 1,69 (n = 422) | 1,69 (n = 212) | 1,83 (n = 249) | 1,82 (n = 130) |
| Melhoria média desde o basal (Referência) | | | | | | |
| Mês 6 | 0,85 (n = 250) | 0,68 (n = 249) | 0,59*** (n = 420) | 0,40 (n = 211) | 0,45*** (n = 249) | 0,11 (n = 130) |
| Mês 12 | 0,96 (n = 254) | 0,76 (n = 251) | 0,66*** (n = 422) | 0,37 (n = 212) | ND ^e | ND ^e |
| Proporção de doentes com melhoria clinicamente significativa ^d | | | | | | |
| Mês 6 | 72% [†] | 63% | 61%*** | 45% | 47%*** | 23% |
| Mês 12 | 72% [†] | 62% | 64%*** | 39% | ND ^e | ND ^e |

*** p < 0,001, abatacept vs. placebo.

[†] p < 0,05, abatacept em combinação com MTX vs. MTX em combinação com placebo

^a Dose fixa de aproximadamente 10 mg/kg (ver secção 4.2).

^b Os DMARDs concomitantes incluíram um ou mais dos seguintes: metotrexato, cloroquina/hidroxicloroquina, sulfassalazina, leflunomida, azatioprina, ouro e anacina.

^c Questionário de Avaliação da Saúde; 0 = melhor, 3 = pior; 20 perguntas; 8 categorias: vestir-se e arrancar-se, levantar-se, comer, andar, fazer a higiene, alcançar, agarrar e atividades.

^d Redução no HAQ-DI de $\geq 0,3$ unidades em relação aos valores do basal.

^e Ao fim de seis meses, foi dada aos doentes a oportunidade de entrarem num estudo sem ocultação.

No estudo II, dos doentes com melhoria clinicamente significativa ao mês 12, 88% mantiveram a resposta ao mês 18, e 85% mantiveram a resposta ao mês 24. Durante os períodos sem ocultação dos estudos I, II, III e VI, a melhoria na função física foi mantida durante 7 anos, 5 anos, 5 anos e 2 anos, respetivamente.

No estudo SC-III, a proporção de doentes com resposta HAQ como medida de melhoria clinicamente significativa da função física (redução da linha de base na pontuação HAQ-DI $\geq 0,3$) foi superior para o grupo de abatacept + MTX vs. o grupo de MTX ao mês 12 (65,5% vs. 44,0%, respetivamente; diferença de tratamento vs. grupo de MTX de 21,6% [IC 95%: 8,3; 34,9]).

Resultados relacionados com a saúde e qualidade de vida

A qualidade de vida relacionada com a saúde foi avaliada pelo questionário SF-36 aos 6 meses nos estudos I, II e III, e aos 12 meses nos estudos I e II. Nestes estudos foi observada uma melhoria estatisticamente e clinicamente significativa no grupo do abatacept, em comparação com o grupo do placebo em todos os 8 domínios do SF-36 (4 domínios físicos: função física, desempenho físico, dores no corpo, saúde em geral; e 4 domínios mentais: vitalidade, função social, desempenho emocional e saúde mental), bem como no Resumo dos Componentes Físicos (RCF) e no Resumo dos Componentes Mentais (RCM). No estudo VI, foram observadas melhorias aos 12 meses no grupo a receber abatacept em combinação com metotrexato comparativamente ao que recebeu metotrexato em combinação com placebo em ambos os RCF e RCM, e estas mantiveram-se durante 2 anos.

Estudo VII: Segurança de abatacept em doentes com ou sem washout da terapêutica anterior com inibidor do FNT

Um estudo de abatacept intravenoso sem ocultação num contexto de DMARDs não biológicos foi conduzido em doentes com artrite reumatoide ativa que tiveram uma resposta inadequada a anterior (washout durante pelo menos 2 meses, n = 449) ou atual (sem período de washout, n = 597) terapêutica inibidora do FNT (estudo VII). O resultado primário, incidência de acontecimentos adversos, acontecimentos adversos graves e interrupções devido a acontecimentos adversos, durante 6 meses de tratamento, assim como a frequência de infeções graves, foi semelhante nos doentes que no recrutamento eram utilizadores anteriores ou atuais de terapêutica inibidora do FNT.

Estudo SC-I: subestudo com caneta pré-cheia

Doentes no subestudo (n = 117) de extensão aberta do estudo SC-I receberam 125 mg de abatacept subcutâneo administrado semanalmente através de seringa pré-cheia durante pelo menos 4 meses, tendo a terapêutica sido alterada para receberem 125 mg de abatacept SC administrado semanalmente através de caneta pré-cheia durante 12 semanas. A média geométrica ajustada de abatacept desde a linha base através da concentração (C_{minss}) foi 25,3 mcg/ml para a caneta pré-cheia subcutânea e 27,8 mcg/ml para a seringa pré-cheia subcutânea com uma razão de 0,91 [CI 90%: 0,83; 1,00]. Durante as 12 semanas do período de subestudo da caneta pré-cheia, não houve mortes nem RAMs graves associadas. Três doentes tiveram RAMs graves (infeção da ferida pós-operatória, vírus influenza H1N1, e isquemia miocárdica, cada uma em cada 1 doente) que não foram consideradas relacionadas com o medicamento em estudo. Houve seis descontinuações totais durante este período, sendo apenas uma devido a um evento adverso (a RAM grave da infeção da ferida pós-operatória). Dois doentes (2/117; 1,7%) a utilizar a caneta pré-cheia SC experienciaram reações no local da injeção.

Eficácia clínica e segurança na artrite psoriática em adultos

A eficácia e segurança de abatacept foram avaliadas em dois ensaios aleatorizados, em dupla ocultação e controlados por placebo (Estudos PsA-I e PsA-II) em doentes adultos com idade igual ou superior a 18 anos. Os doentes tinham PsA activa (≥ 3 articulações tumefactas e ≥ 3 articulações com hipersensibilidade) apesar de tratamento prévio com terapia com DMARD e uma lesão psoriática cutânea de qualificação com diâmetro de pelo menos 2 cm.

No estudo PsA-I, 170 doentes receberam placebo ou abatacept por via intravenosa (IV) no dia 1, 15, 29, e depois cada 28 dias em dupla ocultação durante 24 semanas, seguido de abatacept 10 mg/kg por via intravenosa sem ocultação cada 28 dias. Os doentes foram aleatorizados para receber placebo ou abatacept 3 mg/kg, 10 mg/kg, ou duas doses de 30 mg/kg seguidas de 10 mg/kg, sem omissões durante 24 semanas, seguido de abatacept 10 mg/kg por via intravenosa sem ocultação cada mês. Foi permitido aos doentes receber concomitantemente doses estáveis de metotrexato, doses baixas de corticosteróides (equivalente a ≤ 10 mg de prednisona) e/ou AINEs durante o ensaio.

No estudo PsA-II, 424 doentes foram aleatorizados 1:1 para receber, em dupla ocultação, doses semanais por via subcutânea de placebo ou abatacept 125 mg sem uma dose de carga durante 24 semanas, seguidas de abatacept 125 mg por via subcutânea sem ocultação, semanalmente. Foi permitido aos doentes receber concomitantemente doses estáveis de metotrexato, sulfasalazina, leflunomida, hidroxicloroquina, doses baixas de corticosteróides (equivalente a ≤ 10 mg of prednisona) e/ou AINEs durante o ensaio. Os doentes que não atingiram uma melhoria de pelo menos 20% do basal nas articulações tumefactas e com hipersensibilidade na semana 16 foram alterados para abatacept 125 mg por via subcutânea semanalmente sem ocultação.

O objetivo principal para o PsA-I e para o PsA-II foi a proporção de doentes a atingir resposta ACR 20 na semana 24 (dia 169).

Resposta clínica

Sinais e sintomas

A percentagem de doentes a atingir respostas ACR 20, 50, ou 70 na dose recomendada de abatacept nos estudos PsA-I (10 mg/kg por via intravenosa) e PsA-II (125 mg por via subcutânea) está apresentada na Tabela 7 abaixo.

Tabela 7: Proporção de doentes com respostas ACR na semana 24 nos estudos PsA-I e PsA-II

| | PsA-I ^a | | | PsA-II ^{b,c} | | |
|---------------|---------------------------------|-------------------|----------------------------------|--------------------------------|--------------------|----------------------------------|
| | Abatacept 10 mg/kg IV N = 40 | Placebo N = 42 | Estimativa da diferença (95% IC) | Abatacept 125 mg SC N = 213 | Placebo N = 211 | Estimativa da diferença (95% IC) |
| ACR 20 | 47,5%* | 19,0% | 28,7 (9,4; 48,0) | 39,4%* | 22,3% | 17,2 (8,7; 25,6) |
| ACR 50 | 25,0% | 2,4% | 22,7 (8,6; 36,9) | 19,2% | 12,3% | 6,9 (0,1; 13,7) |
| ACR 70 | 12,5% | 0% | 12,5 (2,3; 22,7) | 10,3% | 6,6% | 3,7 (-1,5; 8,9) |

* $p < 0.05$ vs placebo, valores p não foram avaliados para ACR 50 e ACR 70.

^a 37% dos doentes foram previamente tratados com inibidor TNF.

^b 61% dos doentes foram previamente tratados com inibidor TNF.

^c Doentes com melhoria inferior a 20% na tumefacção ou hipersensibilidade das articulações na semana 16 cumpriram critérios para sair e foram considerados não respondedores.

Uma proporção significativamente superior de doentes atingiram uma resposta ACR 20 após o tratamento com abatacept 10 mg/kg por via intravenosa no PsA-I ou 125 mg por via subcutânea no PsA-II em comparação com placebo na semana 24 nas populações globais de estudo. Foram

observadas respostas ACR 20 maiores com abatacept vs. placebo independentemente de tratamento prévio com inibidor TNF em ambos os estudos. No estudo mais pequeno PsA-I, as respostas ACR 20 com abatacept 10 mg/kg por via intravenosa vs. placebo em doentes que não receberam inibidor TNF foram 55,6% vs. 20,0%, respectivamente, e em doentes que receberam inibidor TNF foram 30,8% vs. 16,7%, respectivamente. No estudo PsA-II, as respostas ACR 20 com abatacept 125 mg por via subcutânea vs. placebo em doentes que não receberam previamente inibidor TNF foram 44,0% vs. 22,2%, respectivamente (21,9 [8,3; 35,6], estimativa da diferença [95% IC]), e em doentes que receberam inibidor TNF foram 36,4% vs. 22,3%, respectivamente (14,0 [3,3; 24,8], estimativa da diferença [95% IC]).

Foram observadas respostas ACR 20 maiores no estudo PsA-II com abatacept 125 mg por via subcutânea vs. placebo independentemente de tratamento concomitante com DMARD não biológico. As respostas ACR 20 com abatacept 125 mg por via subcutânea vs. placebo em doentes que não utilizaram DMARDs não biológicos foram 27,3% vs. 12,1%, respectivamente, (15,15 [1,83; 28,47], estimativa da diferença [95% IC]), e em doentes que tinham utilizado DMARDs não biológicos foram 44,9% vs. 26,9%, respectivamente, (18,00 [7,20; 28,81], estimativa da diferença [95% IC]). As respostas clínicas foram mantidas ou continuaram a melhorar até um ano nos estudos PsA-I e PsA-II.

Resposta estrutural

No estudo PsA-II, a proporção de não progressores por radiografia (≤ 0 alteração do basal) no SHS modificado total de PsA por raio-x na semana 24 foi superior com abatacept 125 mg por via subcutânea (42,7%) do que placebo (32,7%) (10,0 [1,0; 19,1] estimativa da diferença [95% IC]).

Resposta função física

No estudo PsA-I, a proporção de doentes com $\geq 0,30$ diminuição do basal na pontuação HAQ-DI foi 45,0% com abatacept por via intravenosa vs. 19,0% com placebo (26,1 [6,8; 45,5], estimativa da diferença [95% IC]) na semana 24. No estudo PsA-II, a proporção de doentes com pelo menos $\geq 0,35$ diminuição do basal no HAQ-DI foi 31,0% com abatacept vs. 23,7% com placebo (7,2 [-1,1; 15,6], estimativa da diferença [95% IC]). A melhoria na pontuação HAQ-DI foi mantida ou melhorada até 1 ano com tratamento continuado com abatacept nos estudos PsA-I e PsA-II.

Não foram observadas alterações nas pontuações PASI com tratamento com abatacept durante o período de 24 semanas em dupla ocultação. Os doentes que entraram nos dois estudos PsA tinham psoríase ligeira a moderada com mediana de pontuações PASI de 8,6 no PsA-I e de 4,5 no PsA-II. No estudo PsA-I, as proporções de doentes a atingir resposta PASI 50 foi 28,6% com abatacept vs. 14,3% com placebo (14,3 [-15,3; 43,9], estimativa da diferença [95% IC]), e a proporção de doentes que atingiram resposta PASI 75 foi 14,3% com abatacept vs. 4,8% com placebo (9,5 [-13,0; 32,0], estimativa da diferença [95% IC]). No estudo PsA-II, a proporção de doentes que atingiram resposta PASI 50 foi 26,7% com abatacept vs. 19,6% com placebo (7,3 [-2,2; 16,7], estimativa da diferença [95% IC]), e a proporção de doentes que atingiram resposta PASI 75 foi 16,4% com abatacept vs. 10,1% com placebo (6,4 [-1,3; 14,1], estimativa da diferença [95% IC]).

População pediátrica

ORENCIA pó para concentrado para solução para perfusão e ORENCIA solução injetável em seringa pré-cheia estão aprovados em doentes pediátricos com AIJp. Por favor consulte o RCM de ORENCIA 250 mg pó para concentrado para solução para perfusão e ORENCIA 125 mg, 87,5 mg e 50 mg solução injetável em seringas pré-cheias.

5.2 Propriedades farmacocinéticas

Artrite reumatóide em adultos

Relativamente à administração intravenosa, a média geométrica estimada (intervalo de confiança de 90 %) para a biodisponibilidade do abatacept após administração subcutânea é 78,6 % (64,7 %,

95,6 %). No estado estacionário, a c_{\min} e c_{\max} média (intervalo) observada ao fim de 85 dias de tratamento foi 32,5 mcg/ml (66 a 113,8 mcg/ml) e 48,1 mcg/ml (9,8 a 132,4 mcg/ml), respetivamente. Estimativas médias para a depuração sistémica (0,28 ml/h/kg), volume de distribuição (0,11 l/kg) e semivida terminal (14,3 dias) foram comparáveis tanto na administração subcutânea como na intravenosa.

Foi conduzido um único estudo para determinar o efeito na imunogenicidade do uso de abatacept em monoterapia, após administração subcutânea sem uma dose de carga intravenosa. Quando não foi administrada a dose de carga intravenosa, foi atingida uma concentração média de 12,6 mcg/ml ao fim de 2 semanas de tratamento. Neste estudo, a resposta de eficácia ao longo do tempo pareceu consistente com os estudos que incluíram uma dose de carga intravenosa, contudo, não foi formalmente estudado o efeito da dose de carga intravenosa no início da eficácia.

Tal como verificado pelos dados de administração intravenosa, as análises farmacocinéticas populacionais para o abatacept subcutâneo em doentes com AR revelaram que existia uma tendência para uma maior depuração do abatacept com o aumento do peso corporal. A idade e o sexo (quando corrigidos para o peso corporal) não afetaram a depuração aparente. O metotrexato em combinação, os AINEs, os corticosteroides e os inibidores do FNT não influenciam a depuração aparente do abatacept.

Artrite psoriática em adultos

No PsA-I, os doentes foram aleatorizados para receber por via intravenosa placebo ou abatacept 3 mg/kg (3/3 mg/kg), 10 mg/kg (10/10 mg/kg), ou duas doses de 30 mg/kg seguidas de 10 mg/kg (30/10 mg/kg), no dia 1; 15; 29, e depois cada 28 dias. Neste estudo as concentrações do abatacept no estado estacionário foram relacionadas com a dose. A média geométrica (CV%) c_{\min} no dia 169 foi 7,8 mcg/ml (56,3%) para 3/3 mg/kg, 24,3 mcg/ml (40,8%) para 10/10 mg/kg, e 26,6 mcg/ml (39,0%) para o regime 30/10 mg/kg.

No estudo PsA-II após administração subcutânea semanal de abatacept 125 mg, o estado estacionário do abatacept foi atingido no dia 57 com média geométrica (CV%) c_{\min} a variar de 22,3 (54,2%) a 25,6 (47,7%) mcg/ml no dia 57 a 169, respetivamente.

A análise farmacocinética populacional de abatacept em doentes PsA revelou uma tendência para depuração (l/h) maior de abatacept com o aumento do peso corporal, consistente com os resultados observados anteriormente nos doentes com RA.

5.3 Dados de segurança pré-clínica

Não se observou mutagenicidade ou clastogenicidade com o abatacept numa série de estudos *in vitro*. Num estudo de carcinogenicidade no ratinho, ocorreu aumento na incidência de linfomas malignos e tumores nas glândulas mamárias (nas fêmeas). O aumento na incidência de linfomas e tumores mamários observados nos ratinhos tratados com abatacept pode ter estado associado com a diminuição do controlo do vírus da leucemia em murinos e do vírus do tumor mamário nos ratinhos, respetivamente, na presença de imunomodulação a longo prazo. Num estudo de toxicidade com a duração de um ano, realizado em macacos cinomolgos, o abatacept não esteve associado a nenhuma toxicidade significativa. Os efeitos farmacológicos reversíveis consistiram em decréscimos transitórios mínimos no nível de IgG sérico e na depleção linfóide mínima a grave dos centros germinais dos nódulos do baço e/ou linfóides. Não foi observada evidência de linfomas ou alterações morfológicas preneoplásicas, apesar da presença de um vírus, linfocriptovírus, que é conhecido por causar este tipo de lesões nos macacos imunodeprimidos, dentro do período de tempo deste estudo. Desconhece-se a relevância destes resultados para a utilização clínica de abatacept.

Nos ratos, o abatacept não causou efeitos indesejáveis na fertilidade dos machos ou das fêmeas. Foram realizados estudos de desenvolvimento embrionário com o abatacept em ratinhos, ratos e coelhos, com doses 20 a 30 vezes superiores à dose humana de 10 mg/kg, não tendo sido observados efeitos indesejáveis nas crias. Nos ratos e coelhos, a exposição ao abatacept foi de até 29 vezes uma exposição humana de 10 mg/kg, com base na AUC. O abatacept mostrou atravessar a placenta em

ratos e coelhos. Num estudo de desenvolvimento pré e pós-natal com abatacept em ratos, não foram observados efeitos indesejáveis nas crias das fêmeas que tinham recebido abatacept em doses até 45 mg/kg, representando uma exposição 3 vezes superior à exposição humana de 10 mg/kg, com base na AUC. Com uma dose de 200 mg/kg, representando uma exposição 11 vezes superior à exposição humana de 10 mg/kg com base na AUC, foram observadas alterações limitadas na função imunitária (um aumento de 9 vezes na resposta média dos anticorpos dependentes das células T, nas crias do sexo feminino e inflamação da tiroide de uma cria do sexo feminino em cada 10 crias do sexo masculino e 10 crias do sexo feminino, avaliadas com esta dose).

Estudos não clínicos relevantes para a utilização na população pediátrica

Os estudos em ratos expostos ao abatacept mostraram alterações no sistema imunitário incluindo uma incidência baixa de infeções que levaram à morte (ratos jovens). Adicionalmente, foi frequentemente observada inflamação da tiroide e do pâncreas em ratos jovens e adultos expostos ao abatacept. Os ratos jovens pareceram ser mais sensíveis à inflamação linfocítica da tiroide. Os estudos em ratinhos e macacos adultos não revelaram achados similares. É provável que a sensibilidade aumentada a infeções oportunistas observada nos ratos jovens esteja associada à exposição ao abatacept antes do desenvolvimento das respostas de memória. Desconhece-se a relevância destes resultados para o ser humano

6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS

6.1 Lista dos excipientes

Sacarose
Poloxamero 188
Dihidrogenofosfato de sódio mono-hidratado
Fosfato dissódico anidro
Água para preparações injetáveis

6.2 Incompatibilidades

Na ausência de estudos de compatibilidade, este medicamento não deve ser misturado com outros medicamentos.

6.3 Prazo de validade

2 anos.

6.4 Precauções especiais de conservação

Conservar no frigorífico (2°C - 8°C). Não congelar.
Conservar na embalagem de origem para proteger da luz.

6.5 Natureza e conteúdo do recipiente

Seringa pré-cheia de um ml (vidro tipo 1) numa caneta pré-cheia. A seringa de vidro tipo 1 tem uma tampa revestida e uma agulha fixa de aço inoxidável com uma proteção rígida para a agulha.

Embalagens de 4 canetas pré-cheias e embalagens múltiplas contendo 12 canetas pré-cheias (3 embalagens de 4).

É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

6.6 Precauções especiais de eliminação e manuseamento

Este medicamento destina-se a uma única utilização. Após remoção da caneta pré-cheia do frigorífico e antes da injeção de ORENCIA, deve esperar-se 30 minutos até que a caneta atinja a temperatura ambiente. A caneta não deve ser agitada.

Qualquer medicamento não utilizado ou resíduos devem ser eliminados de acordo com as exigências locais.

7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG
Plaza 254
Blanchardstown Corporate Park 2
Dublin 15, D15 T867
Irlanda

8. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/07/389/011-012

9. DATA DA PRIMEIRA AUTORIZAÇÃO/RENOVAÇÃO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Data da primeira autorização: 21 de maio de 2007

Data da última renovação: 21 de maio de 2012

10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO

Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento no sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentos: <http://www.ema.europa.eu>.

ANEXO II

- A. FABRICANTE DA SUBSTÂNCIA ATIVA DE ORIGEM BIOLÓGICA E FABRICANTE RESPONSÁVEL PELA LIBERTAÇÃO DO LOTE**
- B. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS AO FORNECIMENTO E UTILIZAÇÃO**
- C. OUTRAS CONDIÇÕES E REQUISITOS DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**
- D. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS À UTILIZAÇÃO SEGURA E EFICAZ DO MEDICAMENTO**

A. FABRICANTE DA SUBSTÂNCIA ATIVA DE ORIGEM BIOLÓGICA E FABRICANTE RESPONSÁVEL PELA LIBERTAÇÃO DO LOTE

Nome e endereço do fabricante da substância ativa de origem biológica

Bristol-Myers Squibb Co.
38 Jackson Road
Devens, MA 01434
EUA

Nome e endereço do fabricante responsável pela libertação do lote

CATALENT ANAGNI S.R.L.
Loc. Fontana del Ceraso snc
Strada Provinciale 12 Casilina, 41
03012 Anagni (FR)
Itália

Swords Laboratories Unlimited Company t/a Bristol-Myers Squibb Cruiserath Biologics
Cruiserath Road, Mulhuddart
Dublin 15
Irlanda

O folheto informativo que acompanha o medicamento tem de mencionar o nome e endereço do fabricante responsável pela libertação do lote em causa

B. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS AO FORNECIMENTO E UTILIZAÇÃO

Medicamento de receita médica restrita, de utilização reservada a certos meios especializados (ver anexo I: Resumo das Características do Medicamento, secção 4.2).

C. OUTRAS CONDIÇÕES E REQUISITOS DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

• **Relatórios periódicos de segurança (RPSs) atualizados**

Os requisitos para a apresentação de RPSs para este medicamento estão estabelecidos na lista Europeia de datas de referência (lista EURD), tal como previsto nos termos do n.º 7 do artigo 107.º-C da Diretiva 2001/83 e quaisquer atualizações subsequentes publicadas no portal europeu de medicamentos.

D. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS À UTILIZAÇÃO SEGURA E EFICAZ DO MEDICAMENTO

• **Plano de gestão do risco (PGR)**

O Titular da autorização de introdução no mercado (AIM) deve efetuar as atividades e as intervenções de farmacovigilância requeridas e detalhadas no PGR apresentado no Módulo 1.8.2 da autorização de introdução no mercado, e quaisquer atualizações subsequentes do PGR acordadas.

Deve ser apresentado um PGR atualizado:

- A pedido da Agência Europeia de Medicamentos
- Sempre que o sistema de gestão do risco for modificado, especialmente como resultado da receção de nova informação que possa levar a alterações significativas no perfil benefício-risco

ou como resultado de ter sido atingido um objetivo importante (farmacovigilância ou minimização do risco).

- **Medidas adicionais de minimização do risco**

O Titular da Autorização de Introdução no Mercado (AIM) deve assegurar que, em cada Estado-Membro onde ORENCIA é comercializado, todos os doentes em que seja expectável a utilização de ORENCIA tenham acesso ao Cartão de Alerta do Doente (fornecido em cada embalagem do medicamento).

- **Cartão de Alerta do Doente:**

- Uma mensagem de aviso para os profissionais de saúde que tratam o doente em qualquer momento, inclusive em condições de emergência, de que o doente está utilizando ORENCIA
- De que o tratamento com ORENCIA pode aumentar o risco de infeções e reações alérgicas.
- Sinais ou sintomas da preocupação com a segurança e quando procurar atenção de um profissional de saúde
- Detalhes de contato do prescritor de ORENCIA
- Uma mensagem de aviso para doentes que receberam ORENCIA durante a gravidez para informar os profissionais de saúde antes de qualquer vacinação ser administrada ao bebé devido ao potencial risco de infeção grave causada pela imunização com vacinas vivas

ANEXO III
ROTULAGEM E FOLHETO INFORMATIVO

A. ROTULAGEM

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO

EMBALAGEM EXTERIOR PARA EMBALAGEM DE 1 FRASCO PARA INJETÁVEIS

1. NOME DO MEDICAMENTO

ORENCIA 250 mg pó para concentrado para solução para perfusão
abatacept

2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)

Cada frasco para injetáveis contém 250 mg de abatacept.

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

Excipientes: maltose, dihidrogenofosfato de sódio mono-hidratado e cloreto de sódio

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

Pó para concentrado para solução para perfusão

1 frasco para injetáveis

1 seringa sem silicone

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.

Via intravenosa após reconstituição e diluição.

Apenas para uma utilização.

Para a reconstituição utilizar a seringa descartável sem silicone incluída na embalagem.

6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO

8. PRAZO DE VALIDADE

EXP

Ler o folheto informativo quanto à validade do medicamento após reconstituição.

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

Conservar no frigorífico.
Conservar na embalagem de origem para proteger da luz.

10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL

Rejeitar qualquer solução não utilizada.

11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG
Plaza 254
Blanchardstown Corporate Park 2
Dublin 15, D15 T867
Irlanda

12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/07/389/001 1 frasco para injetáveis e 1 seringa sem silicone

13. NÚMERO DO LOTE

Lot

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO**15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO****16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE**

A justificação para não incluir a informação em Braille foi aceite.

17. IDENTIFICADOR ÚNICO - CÓDIGO DE BARRAS 2D

Código de barras 2D com identificador único incluído.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - DADOS PARA LEITURA HUMANA

PC:
SN:
NN:

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO

EMBALAGEM EXTERIOR PARA EMBALAGENS MÚLTIPLA (INCLUINDO BLUE BOX)

1. NOME DO MEDICAMENTO

ORENCIA 250 mg pó para concentrado para solução para perfusão
abatacept

2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)

Cada frasco para injetáveis contém 250 mg de abatacept.

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

Excipientes: maltose, dihidrogenofosfato de sódio mono-hidratado e cloreto de sódio

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

Pó para concentrado para solução para perfusão

Embalagem múltipla: 2 frascos para injetáveis e 2 seringas sem silicone (2 embalagens de 1)

Embalagem múltipla: 3 frascos para injetáveis e 3 seringas sem silicone (3 embalagens de 1)

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.

Via intravenosa após reconstituição e diluição.

Apenas para uma utilização.

Para a reconstituição utilizar a seringa descartável sem silicone incluída na embalagem.

6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO

8. PRAZO DE VALIDADE

EXP

Ler o folheto informativo quanto à validade do medicamento após reconstituição.

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

Conservar no frigorífico.
Conservar na embalagem de origem para proteger da luz.

10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL

Rejeitar qualquer solução não utilizada.

11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG
Plaza 254
Blanchardstown Corporate Park 2
Dublin 15, D15 T867
Irlanda

12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/07/389/002 2 frascos para injetáveis e 2 seringas sem silicone (2 embalagens de 1)
EU/1/07/389/003 3 frascos para injetáveis e 3 seringas sem silicone (3 embalagens de 1)

13. NÚMERO DO LOTE

Lot

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO**15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO****16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE**

A justificação para não incluir a informação em Braille foi aceite.

17. IDENTIFICADOR ÚNICO - CÓDIGO DE BARRAS 2D

Código de barras 2D com identificador único incluído.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - DADOS PARA LEITURA HUMANA

PC:
SN:
NN:

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO**ACONDICIONAMENTO, COMO EMBALAGEM INTERMÉDIA (SEM BLUE BOX)****1. NOME DO MEDICAMENTO**

ORENCIA 250 mg pó para concentrado para solução para perfusão
abatacept

2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)

Cada frasco para injetáveis contém 250 mg de abatacept.

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

Excipientes: maltose, dihidrogenofosfato de sódio mono-hidratado e cloreto de sódio

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

Pó para concentrado para solução para perfusão

1 frasco para injetáveis

1 seringa sem silicone

Componente da embalagem múltipla, não pode ser vendido em separado.

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.

Via intravenosa após reconstituição e diluição.

Apenas para uma utilização.

Para a reconstituição utilizar a seringa descartável sem silicone incluída na embalagem.

6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO

8. PRAZO DE VALIDADE

EXP

Ler o folheto informativo quanto à validade do medicamento após reconstituição.

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

Conservar no frigorífico.

Conservar na embalagem de origem para proteger da luz.

10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL

Rejeitar qualquer solução não utilizada.

11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG
Plaza 254
Blanchardstown Corporate Park 2
Dublin 15, D15 T867
Irlanda

12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/07/389/002 2 frascos para injetáveis e 2 seringas sem silicone (2 embalagens de 1)
EU/1/07/389/003 3 frascos para injetáveis e 3 seringas sem silicone (3 embalagens de 1)

13. NÚMERO DO LOTE

Lot

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO**15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO****16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE**

A justificação para não incluir a informação em Braille foi aceite.

17. IDENTIFICADOR ÚNICO - CÓDIGO DE BARRAS 2D

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - DADOS PARA LEITURA HUMANA

**INDICAÇÕES MÍNIMAS A INCLUIR EM PEQUENAS UNIDADES DE
ACONDICIONAMENTO PRIMÁRIO**

RÓTULO DO FRASCO PARA INJETÁVEIS

1. NOME DO MEDICAMENTO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

ORENCIA 250 mg pó para concentrado para solução para perfusão
abatacept
Via intravenosa

2. MODO DE ADMINISTRAÇÃO

3. PRAZO DE VALIDADE

EXP

4. NÚMERO DO LOTE

Lot

5. CONTEÚDO EM PESO, VOLUME OU UNIDADE

6. OUTRAS

Para a reconstituição utilizar a seringa descartável sem silicone incluída na embalagem.

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO

EMBALAGEM EXTERIOR PARA EMBALAGENS DE 4 SERINGAS PRÉ-CHEIAS COM PROTEÇÃO DE AGULHA

1. NOME DO MEDICAMENTO

ORENCIA 50 mg solução injetável em seringa pré-cheia
abatacept

2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)

Uma seringa pré-cheia contém 50 mg de abatacept em 0,4 ml.

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

Excipientes: sacarose, polomaxero 188, dihidrogenofosfato de sódio mono-hidratado, fosfato dissódico anidro, água para preparações injetáveis.

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

Solução injetável em seringas pré-cheias

4 seringas pré-cheias com proteção de agulha

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.
Via subcutânea.

6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO

8. PRAZO DE VALIDADE

EXP

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

Conservar no frigorífico.
Não congelar.
Conservar na embalagem de origem para proteger da luz.

10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL**11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG
Plaza 254
Blanchardstown Corporate Park 2
Dublin 15, D15 T867
Irlanda

12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/07/389/013 4 seringas pré-cheias com proteção de agulha

13. NÚMERO DO LOTE

Lot

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO**15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO****16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE**

ORENCIA 50 mg

17. IDENTIFICADOR ÚNICO - CÓDIGO DE BARRAS 2D

Código de barras 2D com identificador único incluído.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - DADOS PARA LEITURA HUMANA

PC:
SN:
NN:

**INDICAÇÕES MÍNIMAS A INCLUIR EM PEQUENAS UNIDADES DE
ACONDICIONAMENTO PRIMÁRIO**

RÓTULO PARA SERINGA

1. NOME DO MEDICAMENTO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

ORENCIA 50 mg injetável
abatacept
SC

2. MODO DE ADMINISTRAÇÃO

3. PRAZO DE VALIDADE

EXP

4. NÚMERO DO LOTE

Lot

5. CONTEÚDO EM PESO, VOLUME OU UNIDADE

6. OUTRAS

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO

EMBALAGEM EXTERIOR PARA EMBALAGENS DE 4 SERINGAS PRÉ-CHEIAS COM PROTEÇÃO DE AGULHA

1. NOME DO MEDICAMENTO

ORENCIA 87,5 mg solução injetável em seringa pré-cheia
abatacept

2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)

Uma seringa pré-cheia contém 87,5 mg de abatacept em 0,7 ml.

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

Excipientes: sacarose, polomaxero 188, dihidrogenofosfato de sódio mono-hidratado, fosfato dissódico anidro e água para preparações injetáveis.

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

Solução injetável em seringas pré-cheias

4 seringas pré-cheias com proteção de agulha

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.
Via subcutânea.

6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO

8. PRAZO DE VALIDADE

EXP

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

Conservar no frigorífico.
Não congelar.
Conservar na embalagem de origem para proteger da luz.

10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL**11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG
Plaza 254
Blanchardstown Corporate Park 2
Dublin 15, D15 T867
Irlanda

12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/07/389/014 4 seringas pré-cheias com proteção de agulha

13. NÚMERO DO LOTE

Lot

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO**15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO****16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE**

ORENCIA 87,5 mg

17. IDENTIFICADOR ÚNICO - CÓDIGO DE BARRAS 2D

Código de barras 2D com identificador único incluído.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - DADOS PARA LEITURA HUMANA

PC:
SN:
NN:

**INDICAÇÕES MÍNIMAS A INCLUIR EM PEQUENAS UNIDADES DE
ACONDICIONAMENTO PRIMÁRIO**

RÓTULO PARA SERINGA

1. NOME DO MEDICAMENTO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

ORENCIA 87,5 mg injetável
abatacept
SC

2. MODO DE ADMINISTRAÇÃO

3. PRAZO DE VALIDADE

EXP

4. NÚMERO DO LOTE

Lot

5. CONTEÚDO EM PESO, VOLUME OU UNIDADE

6. OUTRAS

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO**EMBALAGEM EXTERIOR PARA EMBALAGENS DE 1, 3 E 4 SERINGAS PRÉ-CHEIAS COM PROTEÇÃO DE AGULHA****1. NOME DO MEDICAMENTO**

ORENCIA 125 mg solução injetável em seringa pré-cheia
abatacept

2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)

Uma seringa pré-cheia contém 125 mg de abatacept em um ml.

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

Excipientes: sacarose, polomaxero 188, dihidrogenofosfato de sódio mono-hidratado, fosfato dissódico anidro e água para preparações injetáveis.

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

Solução injetável em seringa pré-cheia

1 seringa pré-cheia com proteção de agulha

3 seringas pré-cheias com proteção de agulha

4 seringa pré-cheia com proteção de agulha

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.
Via subcutânea.

6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO**8. PRAZO DE VALIDADE**

EXP

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

Conservar no frigorífico.
Não congelar.
Conservar na embalagem de origem para proteger da luz.

10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL**11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG
Plaza 254
Blanchardstown Corporate Park 2
Dublin 15, D15 T867
Irlanda

12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/07/389/007 1 seringa pré-cheia com proteção de agulha
EU/1/07/389/008 4 seringas pré-cheias com proteção de agulha
EU/1/07/389/010 3 seringas pré-cheias com proteção de agulha

13. NÚMERO DO LOTE

Lot

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO**15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO****16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE**

ORENCIA 125 mg

17. IDENTIFICADOR ÚNICO - CÓDIGO DE BARRAS 2D

Código de barras 2D com identificador único incluído.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - DADOS PARA LEITURA HUMANA

PC:
SN:
NN:

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO**EMBALAGEM EXTERIOR PARA EMBALAGEM MÚLTIPLA (INCLUINDO BLUE BOX)****1. NOME DO MEDICAMENTO**

ORENCIA 125 mg solução injetável em seringa pré-cheia
abatacept

2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)

Uma seringa pré-cheia contém 125 mg de abatacept em um ml.

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

Excipientes: sacarose, polomaxero 188, dihidrogenofosfato de sódio mono-hidratado, fosfato dissódico anidro e água para preparações injetáveis.

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

Solução injetável em seringa pré-cheia

Embalagem múltipla 12 seringas pré-cheias com proteção de agulha (3 embalagens de 4)

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.
Via subcutânea.

6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO**8. PRAZO DE VALIDADE**

EXP

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

Conservar no frigorífico.
Não congelar.
Conservar na embalagem de origem para proteger da luz.

10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL**11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG
Plaza 254
Blanchardstown Corporate Park 2
Dublin 15, D15 T867
Irlanda

12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/07/389/009 12 seringas pré-cheias com proteção de agulha (3 embalagens de 4)

13. NÚMERO DO LOTE

Lot

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO**15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO****16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE**

ORENCIA 125 mg

17. IDENTIFICADOR ÚNICO - CÓDIGO DE BARRAS 2D

Código de barras 2D com identificador único incluído.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - DADOS PARA LEITURA HUMANA

PC:
SN:
NN:

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO**ACONDICIONAMENTO COMO EMBALAGEM INTERMÉDIA (SEM BLUE BOX)****1. NOME DO MEDICAMENTO**

ORENCIA 125 mg solução injetável em seringa pré-cheia
abatacept

2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)

Uma seringa pré-cheia contém 125 mg de abatacept em um ml.

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

Excipientes: sacarose, polomaxero 188, dihidrogenofosfato de sódio mono-hidratado, fosfato dissódico anidro e água para preparações injetáveis.

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

Solução injetável em seringa pré-cheia

4 seringas pré-cheias com proteção de agulha

Componente da embalagem múltipla, não pode vender-se em separado.

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Via subcutânea.

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.

6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO**8. PRAZO DE VALIDADE**

EXP

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

Conservar no frigorífico.
Não congelar.
Conservar na embalagem de origem para proteger da luz.

10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL**11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG
Plaza 254
Blanchardstown Corporate Park 2
Dublin 15, D15 T867
Irlanda

12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/07/389/009 12 seringas pré-cheias com proteção de agulha (3 embalagens de 4)

13. NÚMERO DO LOTE

Lot

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO**15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO****16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE**

ORENCIA 125 mg

17. IDENTIFICADOR ÚNICO - CÓDIGO DE BARRAS 2D**18. IDENTIFICADOR ÚNICO - DADOS PARA LEITURA HUMANA**

**INDICAÇÕES MÍNIMAS A INCLUIR EM PEQUENAS UNIDADES DE
ACONDICIONAMENTO PRIMÁRIO**

RÓTULO PARA SERINGA

1. NOME DO MEDICAMENTO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

ORENCIA 125 mg injetável
abatacept
SC

2. MODO DE ADMINISTRAÇÃO

3. PRAZO DE VALIDADE

EXP

4. NÚMERO DO LOTE

Lot

5. CONTEÚDO EM PESO, VOLUME OU UNIDADE

6. OUTRAS

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO

EMBALAGEM EXTERIOR PARA EMBALAGENS DE 1 E 4 SERINGAS PRÉ-CHEIAS

1. NOME DO MEDICAMENTO

ORENCIA 125 mg solução injetável em seringa pré-cheia
abatacept

2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)

Uma seringa pré-cheia contém 125 mg de abatacept em um ml.

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

Excipientes: sacarose, polomaxero 188, dihidrogenofosfato de sódio mono-hidratado, fosfato dissódico anidro e água para preparações injetáveis.

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

Solução injetável em seringa pré-cheia

1 seringa pré-cheia

4 seringas pré-cheias

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.
Via subcutânea.

6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO

8. PRAZO DE VALIDADE

EXP

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

Conservar no frigorífico.
Não congelar.
Conservar na embalagem de origem para proteger da luz.

10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL**11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG
Plaza 254
Blanchardstown Corporate Park 2
Dublin 15, D15 T867
Irlanda

12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/07/389/004 1 seringa pré-cheia
EU/1/07/389/005 4 seringas pré-cheias

13. NÚMERO DO LOTE

Lot

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO**15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO****16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE**

ORENCIA 125 mg

17. IDENTIFICADOR ÚNICO - CÓDIGO DE BARRAS 2D

Código de barras 2D com identificador único incluído.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - DADOS PARA LEITURA HUMANA

PC:
SN:
NN:

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO**EMBALAGEM EXTERIOR PARA EMBALAGEM MÚLTIPLA (INCLUINDO BLUE BOX)****1. NOME DO MEDICAMENTO**

ORENCIA 125 mg solução injetável em seringa pré-cheia
abatacept

2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)

Uma seringa pré-cheia contém 125 mg de abatacept em um ml.

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

Excipientes: sacarose, polomaxero 188, dihidrogenofosfato de sódio mono-hidratado, fosfato dissódico anidro e água para preparações injetáveis.

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

Solução injetável em seringa pré-cheia

Embalagem múltipla: 12 seringas pré-cheias (3 embalagens de 4)

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.
Via subcutânea.

6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO**8. PRAZO DE VALIDADE**

EXP

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

Conservar no frigorífico.
Não congelar.
Conservar na embalagem de origem para proteger da luz.

10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL**11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG
Plaza 254
Blanchardstown Corporate Park 2
Dublin 15, D15 T867
Irlanda

12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/07/389/006 12 seringas pré-cheias (3 embalagens de 4)

13. NÚMERO DO LOTE

Lot

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO**15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO****16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE**

ORENCIA 125 mg

17. IDENTIFICADOR ÚNICO - CÓDIGO DE BARRAS 2D

Código de barras 2D com identificador único incluído.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - DADOS PARA LEITURA HUMANA

PC:
SN:
NN:

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO**ACONDICIONAMENTO COMO EMBALAGEM INTERMÉDIA (SEM BLUE BOX)****1. NOME DO MEDICAMENTO**

ORENCIA 125 mg solução injetável em seringas pré-cheias
abatacept

2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)

Uma seringa pré-cheia contém 125 mg de abatacept em um ml.

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

Excipientes: sacarose, polomaxero 188, dihidrogenofosfato de sódio mono-hidratado, fosfato dissódico anidro e água para preparações injetáveis.

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

Solução injetável em seringa pré-cheia

4 seringas pré-cheias

Componente de uma embalagem múltipla, não pode ser vendido em separado.

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.
Via subcutânea.

6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO**8. PRAZO DE VALIDADE**

EXP

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

Conservar no frigorífico.
Não congelar.
Conservar na embalagem de origem para proteger da luz.

10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL**11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG
Plaza 254
Blanchardstown Corporate Park 2
Dublin 15, D15 T867
Irlanda

12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/07/389/006 12 seringas pré-cheias (3 embalagens de 4)

13. NÚMERO DO LOTE

Lot

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO**15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO****16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE**

ORENCIA 125 mg

17. IDENTIFICADOR ÚNICO - CÓDIGO DE BARRAS 2D**18. IDENTIFICADOR ÚNICO - DADOS PARA LEITURA HUMANA**

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO

EMBALAGEM EXTERIOR PARA EMBALAGEM DE 4 CANETAS PRÉ-CHEIAS

1. NOME DO MEDICAMENTO

ORENCIA 125 mg solução injetável em canetas pré-cheias
abatacept

2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)

Uma caneta pré-cheia contém 125 mg de abatacept em um ml de solução.

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

Excipientes: sacarose, polomaxero 188, dihidrogenofosfato de sódio mono-hidratado, fosfato dissódico anidro e água para preparações injetáveis.

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

Solução injetável em caneta pré-cheia (ClickJect)

4 canetas pré-cheias ClickJect

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.
Via subcutânea.

6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO

8. PRAZO DE VALIDADE

EXP

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

Conservar no frigorífico.
Não congelar.
Conservar na embalagem de origem para proteger da luz.

10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL**11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG
Plaza 254
Blanchardstown Corporate Park 2
Dublin 15, D15 T867
Irlanda

12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/07/389/011 4 canetas pré-cheias

13. NÚMERO DO LOTE

Lot

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO**15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO****16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE**

ORENCIA 125 mg

17. IDENTIFICADOR ÚNICO - CÓDIGO DE BARRAS 2D

Código de barras 2D com identificador único incluído.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - DADOS PARA LEITURA HUMANA

PC:
SN:
NN:

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO**ACONDICIONAMENTO PARA EMBALAGEM MÚLTIPLA (INCLUINDO BLUE BOX)****1. NOME DO MEDICAMENTO**

ORENCIA 125 mg solução injetável em caneta pré-cheia
abatacept

2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)

Uma caneta pré-cheia contém 125 mg de abatacept em um ml de solução.

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

Excipientes: sacarose, polomaxero 188, dihidrogenofosfato de sódio mono-hidratado, fosfato dissódico anidro, água para preparações injetáveis.

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

Solução injetável em caneta pré-cheia (ClickJect)

Embalagem múltipla: 12 canetas pré-cheias ClickJect (3 embalagens de 4)

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.
Via subcutânea.

6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO**8. PRAZO DE VALIDADE**

EXP

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

Conservar no frigorífico.
Não congelar.
Conservar na embalagem de origem para proteger da luz.

10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL**11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG
Plaza 254
Blanchardstown Corporate Park 2
Dublin 15, D15 T867
Irlanda

12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/07/389/012 12 canetas pré-cheias (3 embalagens de 4)

13. NÚMERO DO LOTE

Lot

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO**15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO****16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE**

ORENCIA 125 mg

17. IDENTIFICADOR ÚNICO - CÓDIGO DE BARRAS 2D

Código de barras 2D com identificador único incluído.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - DADOS PARA LEITURA HUMANA

PC:
SN:
NN:

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO**ACONDICIONAMENTO COMO EMBALAGEM INTERMÉDIA (SEM BLUE BOX)****1. NOME DO MEDICAMENTO**

ORENCIA 125 mg solução injetável em canetas pré-cheias
abatacept

2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)

Uma caneta pré-cheia contém 125 mg de abatacept em um ml de solução.

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

Excipientes: sacarose, polomaxero 188, dihidrogenofosfato de sódio mono-hidratado, fosfato dissódico anidro, água para preparações injetáveis.

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

Solução injetável em caneta pré-cheia (ClickJect)

4 canetas pré-cheias ClickJect

Componente da embalagem múltipla, não pode vender-se em separado.

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.
Via subcutânea.

6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO**8. PRAZO DE VALIDADE**

EXP

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

Conservar no frigorífico.
Não congelar.
Conservar na embalagem de origem para proteger da luz.

10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL**11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG
Plaza 254
Blanchardstown Corporate Park 2
Dublin 15, D15 T867
Irlanda

12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/07/389/012 12 canetas pré-cheias (3 embalagens de 4)

13. NÚMERO DO LOTE

Lot

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO**15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO****16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE**

ORENCIA 125 mg

17. IDENTIFICADOR ÚNICO - CÓDIGO DE BARRAS 2D**18. IDENTIFICADOR ÚNICO - DADOS PARA LEITURA HUMANA**

**INDICAÇÕES MÍNIMAS A INCLUIR EM PEQUENAS UNIDADES DE
ACONDICIONAMENTO PRIMÁRIO**

RÓTULO PARA CANETA PRÉ-CHEIA

1. NOME DO MEDICAMENTO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

ORENCIA 125 mg injetável
abatacept
Via subcutânea

2. MODO DE ADMINISTRAÇÃO

3. PRAZO DE VALIDADE

EXP

4. NÚMERO DO LOTE

Lot

5. CONTEÚDO EM PESO, VOLUME OU UNIDADE

6. OUTRAS

TEXTO PARA O CARTÃO DE ALERTA DO DOENTE DE ORENCIA IV

| | |
|--|--|
| <p style="text-align: center;">Cartão de Alerta do doente sobre ORENCIA</p> <p>Este cartão de alerta contém informação de segurança importante que necessitará de saber antes de ORENCIA lhe ser administrado e durante o tratamento com ORENCIA.</p> <ul style="list-style-type: none">• Mostre este cartão a qualquer médico envolvido no seu tratamento. <p>Infeções</p> <p>ORENCIA aumenta o risco de infeções.</p> <ul style="list-style-type: none">- Não pode ser tratado com ORENCIA se tiver infeções graves.- Deve ser examinado quanto a certas infeções antes do tratamento com ORENCIA. <p>Tuberculose: Deve ser examinado quanto a tuberculose latente antes do tratamento com ORENCIA. É muito importante que informe o seu médico caso já tenha tido tuberculose, ou se esteve em contacto próximo com alguém que teve tuberculose.</p> <p>Hepatite: As terapêuticas antireumáticas foram associadas à reativação da hepatite B. Deve ser examinado quanto a hepatite viral de acordo com orientações publicadas.</p> | <p>Infeções</p> <ul style="list-style-type: none">- Se desenvolver sintomas sugestivos de infeções, tais como febre, tosse persistente, perda de peso ou apatia, procure cuidados médicos de imediato. <p>Reações alérgicas</p> <p>Após a utilização de ORENCIA podem ocorrer reações alérgicas. Se tiver sintomas como aperto no peito, respiração ruidosa, tonturas graves ou atordoamento, procure cuidados médicos de imediato.</p> <p>Datas do tratamento com ORENCIA:</p> <p>Início: _____</p> <p>Mais recente: _____</p> <ul style="list-style-type: none">• Ver o folheto informativo de ORENCIA para informação adicional.• Certifique-se que também tem consigo uma lista de todos os seus outros medicamentos quando procurar um profissional de saúde. <p>Nome do Doente: _____</p> <p>Nome do Médico: _____</p> <p>Telefone do Médico: _____</p> <p>Mantenha este cartão consigo durante 3 meses após a última dose de ORENCIA, uma vez que os efeitos secundários podem ocorrer muito tempo após a última dose de ORENCIA.</p> <p>ORENCIA não deve ser utilizado em mulheres grávidas, excepto caso seja claramente necessário. Caso tenha utilizado ORENCIA enquanto estava grávida, é importante que informe o profissional de saúde do seu bebé. O seu bebé pode estar em risco de infeções graves causadas por "vacinas vivas" durante as 14 semanas depois da sua última administração de ORENCIA.</p> <p style="text-align: right;">[Mmm YYYY]</p> |
|--|--|

TEXTO PARA O CARTÃO DE ALERTA DO DOENTE DE ORENCIA SC

| | |
|--|--|
| <p style="text-align: center;">Cartão de Alerta do doente sobre ORENCIA</p> <p>Este cartão de alerta contém informação de segurança importante que necessitará de saber antes de ORENCIA lhe ser administrado e durante o tratamento com ORENCIA.</p> <ul style="list-style-type: none">• Mostre este cartão a qualquer médico envolvido no seu tratamento. <p>Infeções</p> <p>ORENCIA aumenta o risco de infeções.</p> <ul style="list-style-type: none">- Não pode ser tratado com ORENCIA se tiver infeções graves.- Deve ser examinado quanto a certas infeções antes do tratamento com ORENCIA. <p>Tuberculose: Deve ser examinado quanto a tuberculose latente antes do tratamento com ORENCIA. É muito importante que informe o seu médico caso já tenha tido tuberculose, ou se esteve em contacto próximo com alguém que teve tuberculose.</p> <p>Hepatite: As terapêuticas antireumáticas foram associadas à reativação da hepatite B. Deve ser examinado quanto a hepatite viral de acordo com orientações publicadas.</p> | <p>Infeções</p> <ul style="list-style-type: none">- Se desenvolver sintomas sugestivos de infeções, tais como febre, tosse persistente, perda de peso ou apatia, procure cuidados médicos de imediato. <p>Reações alérgicas</p> <p>Após a utilização de ORENCIA podem ocorrer reações alérgicas. Se tiver sintomas como aperto no peito, respiração ruidosa, tonturas graves ou atordoamento, procure cuidados médicos de imediato.</p> <p>Início do tratamento com ORENCIA:</p> <p>_____</p> <ul style="list-style-type: none">• Ver o folheto informativo de ORENCIA para informação adicional.• Certifique-se que também tem consigo uma lista de todos os seus outros medicamentos quando procurar um profissional de saúde. <p>Nome do Doente: _____</p> <p>Nome do Médico: _____</p> <p>Telefone do Médico: _____</p> <p>Mantenha este cartão consigo durante 3 meses após a última dose de ORENCIA, uma vez que os efeitos secundários podem ocorrer muito tempo após a última dose de ORENCIA.</p> <p>ORENCIA não deve ser utilizado em mulheres grávidas, excepto caso seja claramente necessário. Caso tenha utilizado ORENCIA enquanto estava grávida, é importante que informe o profissional de saúde do seu bebé. O seu bebé pode estar em risco de infeções graves causadas por "vacinas vivas" durante as 14 semanas depois da sua última administração de ORENCIA.</p> <p style="text-align: right;">[Mmm YYYY]</p> |
|--|--|

B. FOLHETO INFORMATIVO

Folheto informativo: Informação para o utilizador
ORENCIA 250 mg pó para concentrado para solução para perfusão
abatacept

Leia com atenção todo este folheto antes de começar a utilizar este medicamento, pois contém informação importante para si.

- Conserve este folheto. Pode ter necessidade de o ler novamente.
- Caso ainda tenha dúvidas, fale com o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro.
- Se tiver quaisquer efeitos secundários, incluindo possíveis efeitos secundários não indicados neste folheto, fale com o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro. Ver secção 4.

O que contém este folheto:

1. O que é ORENCIA e para que é utilizado
2. O que precisa de saber antes de utilizar ORENCIA
3. Como utilizar ORENCIA
4. Efeitos secundários possíveis
5. Como conservar ORENCIA
6. Conteúdo da embalagem e outras informações

1. O que é ORENCIA e para que é utilizado

ORENCIA contém a substância ativa abatacept, uma proteína produzida em culturas celulares. ORENCIA diminui o ataque do sistema imunitário aos tecidos normais, interferindo com as células imunitárias (chamadas de células T) que contribuem para o desenvolvimento de artrite reumatoide. ORENCIA modula seletivamente a ativação das células T envolvidas na resposta inflamatória do sistema imunitário.

ORENCIA é utilizado para tratar a artrite reumatoide e artrite psoriática em adultos e também a artrite idiopática juvenil poliarticular em crianças com idade igual ou superior a 6 anos

Artrite reumatoide

A artrite reumatoide é uma doença sistémica progressiva de longo prazo que, se não for tratada, pode levar a consequências graves, tais como, destruição das articulações e aumento da incapacidade para realizar as atividades diárias. Nas pessoas com artrite reumatoide, o próprio sistema imunitário ataca os tecidos normais causando dor e inchaço das articulações. Esta situação pode causar lesão nas articulações. A artrite reumatoide afeta as pessoas de forma diferente. Na maioria das pessoas, os sintomas nas articulações desenvolvem-se gradualmente ao longo de vários anos. Contudo, em algumas pessoas a artrite reumatoide pode progredir rapidamente e outras podem ter artrite reumatoide por um período de tempo limitado e entrar depois num período de remissão. A artrite reumatoide é atualmente uma doença crónica (longo prazo) e progressiva. Isto significa que a artrite reumatoide pode continuar a danificar as suas articulações, mesmo se estiver a fazer tratamento e apresentar ou não sintomas. A evolução da doença pode ser diminuída com um plano de tratamento adequado a si, o que pode reduzir os danos nas articulações a longo prazo, dor, fadiga e melhorar a sua qualidade de vida em geral.

ORENCIA é utilizado para tratar a artrite reumatoide moderada a grave quando o doente não apresentou uma resposta suficiente a terapêutica anterior com outros fármacos modificadores da doença ou com um outro grupo de medicamentos chamados inibidores do fator de necrose tumoral (FNT). É utilizado em associação com um medicamento chamado metotrexato. ORENCIA pode também ser utilizado com metotrexato para tratar artrite reumatoide altamente activa e progressiva, sem tratamento prévio com metotrexato.

Artrite psoriática

A artrite psoriática é uma doença inflamatória das articulações, geralmente acompanhada de psoríase, uma doença inflamatória da pele. Se tiver artrite psoriática activa, de início receberá outros

medicamentos. Se a resposta a estes medicamentos não for suficiente poderá ser administrado ORENCIA para:

- Reduzir os sinais e sintomas da doença.
- Atrasar as lesões dos ossos e articulações.
- Melhorar a função física e a capacidade de desempenhar actividades normais diárias.

ORENCIA é utilizado para tratar a artrite psoriática, isoladamente ou em associação com metotrexato.

Artrite Idiopática Juvenil Poliarticular

A artrite idiopática juvenil poliarticular é uma doença inflamatória a longo prazo que afeta uma ou mais articulações nas crianças e adolescentes.

ORENCIA solução injetável em seringa pré-cheia é utilizado em crianças e adolescentes com idades entre os 6 e 17 anos quando um medicamento modificador da doença anterior não funcionou bem ou suficiente ou não é adequado para eles. ORENCIA é habitualmente utilizado em associação com metotrexato, embora o ORENCIA também possa ser utilizado sozinho em caso de intolerância ao metotrexato ou se o tratamento com metotrexato for inadequado.

ORENCIA é utilizado para:

- atrasar a lesão nas articulações
- melhorar a função física
- melhorar outros sinais e sintomas da artrite idiopática juvenil poliarticular

2. O que precisa de saber antes de utilizar ORENCIA

Não lhe deve ser administrado ORENCIA

- **se tem alergia** ao abatacept ou a qualquer outro componente deste medicamento (indicados na secção 6).
- **se tem uma infeção grave ou não controlada**, não inicie terapêutica com ORENCIA. A presença de uma infeção pode colocá-lo em risco de ter efeitos secundários graves com ORENCIA.

Advertências e precauções

Fale com o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro:

- **se tiver reações alérgicas** como aperto no peito, respiração ruidosa, tonturas graves ou atordoamento, inchaço ou erupção na pele, **informe o seu médico imediatamente**.
- se detetar, ou o seu parceiro ou cuidador detetarem, **o início ou o agravamento de sintomas neurológicos**, incluindo fraqueza muscular geral, distúrbios visuais, dificuldade em falar, uma **alteração na forma de andar** ou problemas de **equilíbrio** e **alterações na forma de pensar, na memória e na orientação** que provoquem confusão e mudanças de personalidade, **contacte o seu médico imediatamente**, pois estes podem ser sintomas de uma infeção cerebral muito rara, grave e potencialmente fatal chamada leucoencefalopatia multifocal progressiva (LMP).
- **se tem qualquer tipo de infeção**, incluindo infeção de longa duração ou localizada, se tem infeções frequentemente ou **se tiver sintomas de infeção (por ex. febre, mal-estar, problemas nos dentes)**, **é importante que informe o seu médico**. ORENCIA pode diminuir a capacidade do seu organismo combater infeções e o tratamento pode torná-lo mais suscetível a ter infeções ou agravar qualquer infeção que tenha.
- **se já teve tuberculose** ou tem sintomas de tuberculose (tosse persistente, perda de peso, apatia, febre ligeira) **informe o seu médico**. Antes de lhe ser administrado ORENCIA, o seu médico irá examiná-lo quanto a uma possível tuberculose ou fazer um teste na pele.
- **se sofre de hepatite viral** informe o seu médico. Antes de lhe ser administrado ORENCIA, o seu médico poderá examiná-lo quanto a uma possível hepatite.
- **se sofre de cancro**, o seu médico decidirá se ORENCIA lhe poderá continuar a ser administrado.
- **se foi vacinado recentemente** ou se planeia ser vacinado, **informe o seu médico**. Algumas vacinas não devem ser administradas durante o tratamento com ORENCIA. **Confirme com o seu médico antes de lhe serem administradas quaisquer vacinas**. Recomenda-se que os doentes com artrite idiopática juvenil poliarticular antes de iniciarem a terapêutica com

ORENCIA estejam, se possível, com todas as vacinas em dia, de acordo com o plano de vacinação atual. Algumas vacinações podem causar infeções associadas à vacina. Caso lhe tenha sido administrado ORENCIA enquanto estava grávida, o seu bebé pode estar em risco elevado de contrair uma infeção até aproximadamente 14 semanas após a última dose que lhe foi administrada durante a gravidez. É importante que informe o profissional de saúde do seu bebé e outros profissionais de saúde acerca da utilização de ORENCIA durante a gravidez, de modo a que lhes seja possível decidir quando é que deverá ser administrada qualquer vacina ao seu bebé.

- **se está a utilizar um aparelho de medição de glucose no sangue** para controlar os níveis de glucose no sangue. ORENCIA contém maltose, que é um tipo de açúcar que, com alguns aparelhos de medição de glucose no sangue, pode levar a falsas leituras de níveis elevados de glucose no sangue. O seu médico poderá recomendar um método diferente para monitorizar os seus níveis de glucose no sangue.

O seu médico também poderá efetuar testes para examinar os valores sanguíneos.

Crianças e adolescentes

ORENCIA pó para concentrado para solução para perfusão não foi estudado em crianças e adolescentes com idade inferior a 6 anos, pelo que a utilização de ORENCIA pó para concentrado para solução para perfusão não é recomendada nesta população de doentes.

ORENCIA solução injetável em seringa pré-cheia está disponível para administração subcutânea para doentes pediátricos com idade superior ou igual a 2 anos.

Outros medicamentos e ORENCIA

Informe o seu médico ou farmacêutico se estiver a tomar, tiver tomado recentemente, ou se vier a tomar outros medicamentos.

ORENCIA não se destina a ser utilizado com medicamentos biológicos para a artrite reumatoide, incluindo inibidores FNT como adalimumab, etanercept e infliximab; não há evidência suficiente para recomendar a sua administração com anacinra e rituximab.

ORENCIA pode ser administrado com outros medicamentos frequentemente utilizados para tratar a artrite reumatoide, tais como esteroides ou medicamentos para as dores, incluindo anti-inflamatórios não esteroides como o ibuprofeno ou diclofenac.

Consulte o seu médico ou farmacêutico antes de tomar qualquer medicamento durante o tratamento com ORENCIA.

Gravidez e amamentação

Os efeitos de ORENCIA na gravidez não são conhecidos, pelo que ORENCIA não lhe deverá ser dado se estiver grávida, a não ser que seja especificamente recomendado pelo seu médico.

- Se pode ficar grávida, deve usar métodos contraceptivos adequados (pílula) durante o tratamento com ORENCIA e nas 14 semanas após a última dose. O seu médico irá aconselhá-la sobre os métodos adequados.
- Se engravidar durante o tratamento com ORENCIA informe o seu médico.

Caso lhe tenha sido administrado ORENCIA enquanto estava grávida, o seu bebé pode estar em risco elevado de contrair uma infeção. É importante que informe o médico do seu bebé e outros profissionais de saúde acerca da utilização de ORENCIA durante a gravidez antes de ser administrada qualquer vacina ao seu bebé (para mais informação, consulte a secção de vacinação).

Desconhece-se se o ORENCIA passa para o leite humano. **Deverá interromper o aleitamento** se estiver a ser medicada com ORENCIA e nas 14 semanas após a última dose.

Condução de veículos e utilização de máquinas

Não é esperado que a utilização do ORENCIA afete a capacidade de conduzir, pedalar ou de utilizar máquinas. No entanto, se se sentir cansado, ou se não se sentir bem após ter recebido ORENCIA, não deverá conduzir, pedalar nem operar máquinas.

ORENCIA contém sódio

Este medicamento contém 34,5 mg de sódio (principal componente de sal de cozinha/sal de mesa) por dose máxima de 4 frascos para injetáveis (8,625 mg de sódio por frasco para injetável). Isto é equivalente a 1,7% da ingestão diária máxima recomendada de sódio para um adulto.

3. Como utilizar ORENCIA

ORENCIA ser-lhe-á administrado sob supervisão de um médico experiente.

Dose recomendada em adultos

A dose recomendada de abatacept para adultos com artrite reumatoide ou artrite psoriática é baseada no peso corporal:

| Peso | Dose | Fras- cos para inje- táveis |
|----------------|-------------|--|
| Menos de 60 kg | 500 mg | 2 |
| 60 kg - 100 kg | 750 mg | 3 |
| Mais de 100 kg | 1 000 mg | 4 |

O seu médico irá aconselhá-lo sobre a duração do tratamento e sobre outros medicamentos que poderá continuar a tomar durante o tratamento com ORENCIA, se algum, incluindo outros medicamentos modificadores da doença.

ORENCIA pode ser utilizado por adultos com idade superior a 65 anos sem alteração na dose.

Utilização em crianças e adolescentes

Para crianças e adolescentes de 6 a 17 anos de idade com artrite idiopática juvenil poliarticular que pesam menos de 75 kg, a dose recomendada de abatacept intravenoso é 10 mg/kg. Às crianças com peso igual ou superior a 75 kg deve ser administrado ORENCIA pó para concentrado para solução para perfusão de acordo com o regime posológico do adulto.

Como ORENCIA lhe é administrado

ORENCIA é administrado numa veia, habitualmente no braço, durante um período de 30 minutos. Este procedimento é chamado perfusão. Enquanto estiver a receber a perfusão de ORENCIA será monitorizado por profissionais de saúde.

ORENCIA é fornecido como um pó para solução para perfusão. Assim, antes de ORENCIA lhe ser administrado, tem de ser dissolvido em água para preparações injetáveis, e depois diluído em solução injetável de cloreto de sódio 9 mg/ml (0,9%).

Com que frequência ORENCIA lhe é administrado

ORENCIA deverá ser-lhe novamente administrado 2 e 4 semanas após a primeira perfusão. Depois irá receber uma dose cada 4 semanas. O seu médico irá aconselhá-lo sobre a duração do tratamento e sobre os medicamentos que poderá continuar a tomar durante o tratamento com ORENCIA.

Se lhe for administrado mais ORENCIA do que deveria

Se esta situação acontecer, o seu médico irá monitorizá-lo quanto a quaisquer sinais ou sintomas de efeitos secundários, e, caso necessário, tratar estes sintomas.

Caso se tenha esquecido de receber ORENCIA

Caso não tenha recebido ORENCIA na altura devida, pergunte ao seu médico para calendarizar a próxima dose.

Se parar de utilizar ORENCIA

A decisão de parar de utilizar ORENCIA deve ser discutida com o seu médico.

Caso ainda tenha dúvidas sobre a utilização deste medicamento, fale com o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro.

4. Efeitos secundários possíveis

Como todos os medicamentos, este medicamento pode causar efeitos secundários, embora estes não se manifestam em todas as pessoas.

Os efeitos secundários mais frequentes com ORENCIA são infeções das vias respiratórias superiores (incluindo infeções do nariz e da garganta), cefaleias e náuseas, tal como listado em baixo. ORENCIA pode causar efeitos secundários graves que podem necessitar de tratamento.

Os possíveis efeitos secundários graves incluem infeções graves, neoplasias (cancro) e reações alérgicas, tal como listado em baixo.

Informe imediatamente o seu médico se detetar quaisquer dos seguintes:

- erupção grave na pele, urticária ou outros sinais de reação alérgica
- face, mãos ou pés inchados
- dificuldade em respirar ou engolir
- febre, tosse persistente, perda de peso, apatia

Informe o seu médico logo que possível se detetar quaisquer dos seguintes:

- mal-estar geral, problemas nos dentes, sensação de ardor durante a micção (ao urinar), erupção dolorosa na pele, vesícula dolorosa na pele, tosse

Os sintomas acima descritos podem ser sinais dos efeitos secundários listados em baixo. Todos estes efeitos foram observados com ORENCIA durante ensaios clínicos com adultos:

Muito frequentes (podem afetar mais de 1 em 10 pessoas):

- infeções das vias respiratórias superiores (incluindo infeções do nariz, garganta e seios).

Frequentes (podem afetar até 1 em 10 pessoas):

- infeções dos pulmões, infeções urinárias, vesículas dolorosas na pele (herpes), gripe
- dores de cabeça, tonturas
- tensão arterial aumentada
- tosse
- dor abdominal, diarreia, náuseas, mal-estar do estômago, feridas na boca, vômitos
- erupção na pele
- fadiga, fraqueza
- valores da função hepática anormais

Pouco frequentes (podem afetar até 1 em 100 pessoas):

- infeção nos dentes, infeções fúngicas das unhas, infeção dos músculos, infeção na corrente sanguínea, porção de pus sob a pele, infeção dos rins, infeção da orelha
- contagem baixa de glóbulos brancos
- cancro cutâneo, verrugas na pele
- contagem baixa das plaquetas
- reações alérgicas
- depressão, ansiedade, dificuldade em dormir

- enxaqueca
- dormência
- secura do olho, diminuição da visão,
- inflamação do olho
- palpitação, batimento cardíaco rápido, batimento cardíaco lento
- tensão arterial baixa, rubor, inflamação dos vasos sanguíneos, afrontamentos
- dificuldade em respirar, pieira, falta de ar, agravamento agudo de uma doença dos pulmões chamada doença pulmonar obstrutiva crónica (DPOC)
- aperto na garganta
- rinite
- tendência aumentada para contusões, secura da pele, psoríase, vermelhidão da pele, sudação excessiva, acne
- perda de cabelo, prurido, urticária
- dor nas articulações
- dor nas extremidades
- ausência de menstruação, menstruação excessiva
- sintomas gripais, aumento de peso, reações relacionadas com a perfusão

Raros (podem afetar até 1 em 1000 pessoas):

- tuberculose
- inflamação do útero, trompas de falópio e/ou ovários
- infeção gastrointestinal
- cancro dos glóbulos brancos do sangue, cancro do pulmão

Crianças e adolescentes com artrite idiopática juvenil poliarticular

Conforme descrito acima, os efeitos secundários sentidos por crianças e adolescentes com artrite idiopática juvenil poliarticular são semelhantes aos sentidos por adultos, com as seguintes diferenças:

Frequentes (podem afetar até 1 em 10 pessoas):

- infeções das vias respiratórias superiores (incluindo infeções do nariz, garganta e seios).
- febre

Pouco frequentes (podem afetar até 1 em 100 pessoas):

- sangue na urina
- infeções no ouvido

Comunicação de efeitos secundários

Se tiver quaisquer efeitos secundários, incluindo possíveis efeitos secundários não indicados neste folheto, fale com o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro. Também poderá comunicar efeitos secundários diretamente através do sistema nacional de notificação mencionado no [Apêndice V](#). Ao comunicar efeitos secundários, estará a ajudar a fornecer mais informações sobre a segurança deste medicamento.

5. Como conservar ORENCIA

Manter este medicamento fora da vista e do alcance das crianças.

Não utilize este medicamento após o prazo de validade impresso no rótulo e na embalagem exterior, após EXP. O prazo de validade corresponde ao último dia do mês indicado.

Conservar no frigorífico (2 °C - 8 °C).

Conservar na embalagem de origem para proteger da luz.

Após reconstituição e diluição, a solução para perfusão é estável durante 24 horas no frigorífico mas, por razões microbiológicas, é para ser utilizada imediatamente.

Não utilize este medicamento se verificar partículas opacas, alteração da cor ou outras partículas na solução para perfusão.

Não deite fora quaisquer medicamentos na canalização ou no lixo doméstico. Pergunte ao seu farmacêutico como deitar fora os medicamentos que já não utiliza. Estas medidas ajudarão a proteger o ambiente.

6. Conteúdo da embalagem e outras informações

Qual a composição de ORENCIA

- A substância ativa é o abatacept. Cada frasco para injetáveis contém 250 mg de abatacept.
- Após reconstituição, cada ml contém 25 mg de abatacept.
- Os outros componentes são maltose, dihidrogenofosfato de sódio mono-hidratado e cloreto de sódio (ver secção 2 "ORENCIA contém sódio").

Qual o aspeto de ORENCIA e conteúdo da embalagem

ORENCIA pó para concentrado para solução para perfusão é um pó branco a esbranquiçado que se pode apresentar sólido ou fragmentado em pedaços.

ORENCIA está disponível em embalagens de 1 frasco para injetáveis e 1 seringa sem silicone, e em embalagens múltiplas contendo 2 ou 3 frascos para injetáveis e 2 ou 3 seringas sem silicone (2 ou 3 embalagens de 1).

É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

Titular da Autorização de Introdução no Mercado

Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG
Plaza 254
Blanchardstown Corporate Park 2
Dublin 15, D15 T867
Irlanda

Fabricante

CATALENT ANAGNI S.R.L.
Loc. Fontana del Ceraso snc
Strada Provinciale 12 Casilina, 41
03012 Anagni (FR)
Itália

Swords Laboratories Unlimited Company t/a Bristol-Myers Squibb Cruiserath Biologics
Cruiserath Road, Mulhuddart
Dublin 15
Irlanda

Este folheto foi revisto pela última vez em

Outras fontes de informação

Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento no sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentos: <http://www.ema.europa.eu>.

A informação que se segue destina-se apenas aos profissionais de saúde:

A reconstituição e a diluição devem ser realizadas de acordo com as boas práticas, nomeadamente em relação à assépsia.

Seleção da dose: ver secção 3 "Como utilizar ORENCIA" do Folheto Informativo.

Reconstituição dos frascos para injetáveis: sob condições assépticas, reconstituir cada frasco para injetáveis com 10 ml de água para preparações injetáveis, utilizando a **seringa sem silicone fornecida com cada frasco para injetáveis** e uma agulha de 18-21 gauge. Remover a tampa do frasco para injetáveis e limpar o topo com um algodão embebido em álcool. Inserir a agulha da seringa no frasco para injetáveis pelo centro da rolha de borracha e direcionar o jato de água para preparações injetáveis para a parede de vidro do frasco para injetáveis. Não utilizar o frasco para injetáveis se não houver vácuo. Remover a seringa e a agulha após a introdução de 10 ml de água para preparações injetáveis. Para minimizar a formação de espuma nas soluções de ORENCIA, o frasco para injetáveis deve ser suavemente rodado com movimentos circulares até o conteúdo estar completamente dissolvido. **Não agitar. Evitar agitação prolongada ou vigorosa.** Após completa dissolução do pó, a rolha do frasco para injetáveis deve ser perfurada com uma agulha para dissipar qualquer espuma que possa estar presente. Após reconstituição, a solução deve ser transparente e incolor a amarelo pálido. Não utilizar se estiverem presentes partículas opacas, alteração da cor ou outras partículas.

Preparação da perfusão: imediatamente após a reconstituição, diluir o concentrado até 100 ml com solução injetável de cloreto de sódio 9 mg/ml (0,9%). De um saco ou frasco para perfusão de 100 ml, retirar um volume de solução injetável de cloreto de sódio a 0,9% igual ao volume dos frascos para injetáveis de ORENCIA reconstituídos. Lentamente, adicionar a solução de ORENCIA reconstituída de cada frasco para injetáveis para o saco ou frasco de perfusão utilizando a mesma **seringa sem silicone descartável fornecida com cada frasco para injetáveis**. Misturar suavemente. A concentração final de abatacept no saco ou frasco irá depender da quantidade de substância ativa adicionada, mas não será superior a 10 mg/ml.

Administração: quando a reconstituição e a diluição são realizadas sob condições assépticas, a solução para perfusão de ORENCIA pode ser utilizada imediatamente ou até 24 horas se refrigerada de 2 °C a 8 °C. No entanto, por razões microbiológicas, deve ser utilizada imediatamente. Antes de ser administrada, a solução de ORENCIA deve ser visualmente inspecionada quanto a partículas e a coloração. Rejeitar a solução se forem observadas partículas ou alteração da cor. Toda a solução de ORENCIA após diluição total deve ser administrada durante um período de 30 minutos e tem de ser administrada com um sistema de perfusão e um filtro esterilizado, não pirogénico, com baixa ligação às proteínas (tamanho dos poros de 0,2 a 1,2 µm). Não conservar para reutilização qualquer porção da solução para perfusão não utilizada.

Outros medicamentos: ORENCIA não deve ser misturado com outros medicamentos e a perfusão não deverá ser feita concomitantemente com outros medicamentos na mesma linha intravenosa. Não foram efetuados estudos de compatibilidade física ou bioquímica para avaliar a coadministração de ORENCIA com outros medicamentos.

Não deite fora quaisquer medicamentos na canalização ou no lixo doméstico. Pergunte ao seu farmacêutico como deitar fora os medicamentos que já não utiliza. Estas medidas ajudarão a proteger o ambiente.

Folheto informativo: Informação para o utilizador
ORENCIA 50 mg solução injetável em seringa pré-cheia
ORENCIA 87,5 mg solução injetável em seringa pré-cheia
ORENCIA 125 mg solução injetável em seringa pré-cheia
abatacept

Leia com atenção todo este folheto antes de começar a utilizar este medicamento pois, contém informação importante para si.

- Conserve este folheto. Pode ter necessidade de o ler novamente.
- Caso ainda tenha dúvidas, fale com o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro.
- Este medicamento foi receitado apenas para si. Não deve dá-lo a outros. O medicamento pode ser-lhes prejudicial mesmo que apresentem os mesmos sinais de doença.
- Se tiver quaisquer efeitos secundários, incluindo possíveis efeitos secundários não indicados neste folheto, fale com o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro. Ver secção 4.

O que contém este folheto:

1. O que é ORENCIA e para que é utilizado
2. O que precisa de saber antes de utilizar ORENCIA
3. Como utilizar ORENCIA
4. Efeitos secundários possíveis
5. Como conservar ORENCIA
6. Conteúdo da embalagem e outras informações

1. O que é ORENCIA e para que é utilizado

ORENCIA contém a substância ativa abatacept, uma proteína produzida em culturas celulares. ORENCIA diminui o ataque do sistema imunitário aos tecidos normais, interferindo com as células imunitárias (chamadas de células T) que contribuem para o desenvolvimento de artrite reumatoide. ORENCIA modula seletivamente a ativação das células T envolvidas na resposta inflamatória do sistema imunitário.

ORENCIA é utilizado para tratar a artrite reumatoide e artrite psoriática em adultos e também a artrite idiopática juvenil poliarticular em crianças com idade igual ou superior a 2 anos

Artrite reumatoide

A artrite reumatoide é uma doença sistémica progressiva de longo prazo que, se não for tratada, pode levar a consequências graves, tais como, destruição das articulações e aumento da incapacidade para realizar as atividades diárias. Nas pessoas com artrite reumatoide, o próprio sistema imunitário ataca os tecidos normais causando dor e inchaço das articulações. Esta situação pode causar lesão nas articulações. A artrite reumatoide afeta as pessoas de forma diferente. Na maioria das pessoas, os sintomas nas articulações desenvolvem-se gradualmente ao longo de vários anos. Contudo, em algumas pessoas a artrite reumatoide pode progredir rapidamente e outras podem ter artrite reumatoide por um período de tempo limitado e entrar depois num período de remissão. A artrite reumatoide é atualmente uma doença crónica (longo prazo) e progressiva. Isto significa que a artrite reumatoide pode continuar a danificar as suas articulações, mesmo se estiver a fazer tratamento e apresentar ou não sintomas. A evolução da doença pode ser diminuída com um plano de tratamento adequado a si, o que pode reduzir os danos nas articulações a longo prazo, dor, fadiga e melhorar a sua qualidade de vida em geral.

ORENCIA é utilizado para tratar a artrite reumatoide moderada a grave quando o doente não apresentou uma resposta suficiente a terapêutica anterior com outros fármacos modificadores da doença ou com um outro grupo de medicamentos chamados inibidores do fator de necrose tumoral (FNT). É utilizado em associação com um medicamento chamado metotrexato. ORENCIA pode também ser utilizado com metotrexato para tratar artrite reumatoide altamente activa e progressiva, sem tratamento prévio com metotrexato.

ORENCIA é utilizado para:

- atrasar a lesão nas articulações
- melhorar a função física

Artrite psoriática

A artrite psoriática é uma doença inflamatória das articulações, geralmente acompanhada de psoríase, uma doença inflamatória da pele. Se tiver artrite psoriática activa, de início receberá outros medicamentos. Se a resposta a estes medicamentos não for suficiente poderá ser administrado ORENCIA para:

- Reduzir os sinais e sintomas da doença.
- Atrasar as lesões dos ossos e articulações.
- Melhorar a função física e a capacidade de desempenhar actividades normais diárias.

ORENCIA é utilizado para tratar a artrite psoriática, isoladamente ou em associação com metotrexato.

Artrite Idiopática Juvenil Poliarticular

A artrite idiopática juvenil poliarticular é uma doença inflamatória a longo prazo que afeta uma ou mais articulações nas crianças e adolescentes.

ORENCIA solução injetável em seringa pré-cheia é utilizado em crianças e adolescentes com idades entre os 2 e 17 anos quando um medicamento modificador da doença anterior não funcionou bem o suficiente ou não é adequado para eles. ORENCIA é habitualmente utilizado em associação com metotrexato, embora o ORENCIA também possa ser utilizado sozinho se o tratamento com metotrexato for inadequado.

ORENCIA é utilizado para:

- atrasar a lesão nas articulações
- melhorar a função física
- melhorar outros sinais e sintomas da artrite idiopática juvenil poliarticular

2. O que precisa de saber antes de utilizar ORENCIA

Não utilize ORENCIA

- **se tem alergia** ao abatacept ou a qualquer outro componente deste medicamento (indicados na secção 6).
- **se tem uma infeção grave ou não controlada**, não inicie terapêutica com ORENCIA. A presença de uma infeção pode colocá-lo em risco de ter efeitos secundários graves com ORENCIA.

Advertências e precauções

Fale com o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro:

- **se tiver reações alérgicas** como aperto no peito, respiração ruidosa, tonturas graves ou atordoamento, inchaço ou erupção na pele, **informe o seu médico imediatamente**.
- se detetar, ou o seu parceiro ou cuidador detetarem, **o início ou o agravamento de sintomas neurológicos**, incluindo fraqueza muscular geral, distúrbios visuais, dificuldade em falar, uma **alteração na forma de andar** ou problemas de **equilíbrio** e **alterações na forma de pensar, na memória e na orientação** que provoquem confusão e mudanças de personalidade, **contacte o seu médico imediatamente**, pois estes podem ser sintomas de uma infeção cerebral muito rara, grave e potencialmente fatal chamada leucoencefalopatia multifocal progressiva (LMP).
- **se tem qualquer tipo de infeção**, incluindo infeção de longa duração ou localizada, se tem infeções frequentemente ou **se tiver sintomas de infeção (por ex. febre, mal-estar, problemas nos dentes)**, **é importante que informe o seu médico**. ORENCIA pode diminuir a capacidade

do seu organismo combater infecções e o tratamento pode torná-lo mais suscetível a ter infecções ou agravar qualquer infecção que tenha.

- **se já teve tuberculose** ou tem sintomas de tuberculose (tosse persistente, perda de peso, apatia, febre ligeira) **informe o seu médico**. Antes de usar ORENCIA, o seu médico irá examiná-lo quanto a uma possível tuberculose ou fazer um teste na pele.
- **se sofre de hepatite viral** informe o seu médico. Antes usar ORENCIA, o seu médico poderá examiná-lo quanto a uma possível hepatite.
- **se sofre de cancro**, o seu médico decidirá se ORENCIA lhe poderá continuar a ser administrado.
- **se foi vacinado recentemente** ou se planeia ser vacinado, **informe o seu médico**. Algumas vacinas não devem ser administradas durante o tratamento com ORENCIA. **Confirme com o seu médico antes de lhe serem administradas quaisquer vacinas**. Algumas vacinações podem causar infecções associadas à vacina. Caso lhe tenha sido administrado ORENCIA enquanto estava grávida, o seu bebé pode estar em risco elevado de contrair uma infecção até aproximadamente 14 semanas após a última dose que lhe foi administrada durante a gravidez. É importante que informe o profissional de saúde do seu bebé e outros profissionais de saúde acerca da utilização de ORENCIA durante a gravidez, de modo a que lhes seja possível decidir quando é que deverá ser administrada qualquer vacina ao seu bebé.

O seu médico também poderá efetuar testes para examinar os valores sanguíneos.

Crianças e adolescentes

ORENCIA solução injetável em seringa pré-cheia não foi estudado em crianças e adolescentes com idade inferior a 2 anos. Assim sendo, ORENCIA solução injetável em seringa pré-cheia não é recomendado para utilização nesta população de doentes.

Outros medicamentos e ORENCIA

Informe o seu médico ou farmacêutico se estiver a tomar, tiver tomado recentemente, ou se vier a tomar outros medicamentos.

ORENCIA não se destina a ser utilizado com medicamentos biológicos para a artrite reumatoide, incluindo inibidores FNT como adalimumab, etanercept e infliximab; não há evidência suficiente para recomendar a sua administração com anacinra e rituximab.

ORENCIA pode ser utilizado com outros medicamentos frequentemente utilizados para tratar a artrite reumatoide, tais como esteroides ou medicamentos para as dores, incluindo anti-inflamatórios não esteroides como o ibuprofeno ou diclofenac.

Consulte o seu médico ou farmacêutico antes de tomar qualquer medicamento durante o tratamento com ORENCIA.

Gravidez e amamentação

Os efeitos de ORENCIA na gravidez não são conhecidos, pelo que não deve usar ORENCIA se estiver grávida, a não ser que seja especificamente recomendado pelo seu médico.

- Se pode ficar grávida, deve usar métodos contraceptivos adequados (pílula) durante o tratamento com ORENCIA e nas 14 semanas após a última dose. O seu médico irá aconselhá-la sobre os métodos adequados.
- Se engravidar durante o tratamento com ORENCIA informe o seu médico.

Caso lhe tenha sido administrado ORENCIA enquanto estava grávida, o seu bebé pode estar em risco elevado de contrair uma infecção. É importante que informe o médico do seu bebé e outros profissionais de saúde acerca da utilização de ORENCIA durante a gravidez antes de ser administrada qualquer vacina ao seu bebé (para mais informação, consulte a secção de vacinação).

Desconhece-se se o ORENCIA passa para o leite humano. **Deve interromper o aleitamento** se estiver a ser medicada com ORENCIA e nas 14 semanas após a última dose.

Condução de veículos e utilização de máquinas

Não é esperado que a utilização do ORENCIA afete a capacidade de conduzir, pedalar ou de utilizar máquinas. No entanto, se se sentir cansado, ou se não se sentir bem após ter recebido ORENCIA, não deverá conduzir, pedalar nem operar máquinas.

ORENCIA contém sódio

Este medicamento contém menos de 1 mmol (23 mg) de sódio por dose, ou seja, é praticamente "isento de sódio".

3. Como utilizar ORENCIA

Utilize este medicamento exatamente como indicado pelo seu médico ou farmacêutico. Fale com o seu médico ou farmacêutico se tiver dúvidas.

ORENCIA solução injetável é injetado sob a pele (via subcutânea).

Dose recomendada em adultos

A dose recomendada de ORENCIA para adultos com artrite reumatoide ou artrite psoriática é 125 mg todas as semanas independentemente do peso.

O seu médico poderá iniciar o tratamento com ORENCIA com ou sem uma dose única de pó para concentrado para solução para perfusão (administrado numa veia, habitualmente no braço, durante um período de 30 minutos). Se for dada uma única dose intravenosa para começar o tratamento, a primeira a injeção subcutânea de ORENCIA deverá ser dada até um dia após a perfusão intravenosa, seguido das injeções subcutâneas semanais de 125 mg.

ORENCIA pode ser utilizado por adultos com idade superior a 65 anos sem alteração na dose.

Utilização em crianças e adolescentes

Para doentes dos 2 aos 17 anos de idade com artrite idiopática juvenil poliarticular, a dose semanal recomendada de ORENCIA solução injetável em seringa pré-cheia é baseada no peso corporal:

| Dose semanal de ORENCIA | |
|--------------------------------|-------------|
| Peso corporal do doente | Dose |
| 10 kg a menos de 50 kg | 50 mg |
| 25 kg a menos de 50 kg | 87,5 mg |
| 50 kg ou mais | 125 mg |

Se já está a fazer tratamento intravenoso com ORENCIA e pretende transitar para ORENCIA subcutâneo, deve receber uma injeção subcutânea na altura da próxima perfusão intravenosa e continuar com injeções subcutâneas semanais de ORENCIA.

O seu médico irá aconselhá-lo sobre a duração do tratamento e sobre os medicamentos que poderá continuar a tomar durante o tratamento com ORENCIA, se algum, incluindo outros medicamentos modificadores da doença.

No início do tratamento, ORENCIA será injetado pelo seu médico ou enfermeiro. No entanto, pode ser acordado com o seu médico que passe a injetar-se a si próprio com ORENCIA. Se tal for o caso, receberá treino para autoinjetar ORENCIA.

Fale com o seu médico se tiver dúvidas quanto a injetar-se a si próprio. Pode encontrar instruções detalhadas para a preparação e administração de ORENCIA no final deste folheto informativo (ver "**Instruções importantes para a preparação e administração da injeção subcutânea de ORENCIA**").

Se utilizar mais ORENCIA do que deveria

Se esta situação acontecer, contate imediatamente o seu médico, o qual irá monitorizá-lo quanto a quaisquer sinais ou sintomas de efeitos secundários, e, caso necessário, tratar estes sintomas.

Caso se tenha esquecido de utilizar ORENCIA

Memorize a altura da próxima dose. É importante usar ORENCIA exatamente como prescrito pelo seu médico. Se se esqueceu de uma dose até três dias da altura suposta de administração, injete a sua dose assim que se lembrar e depois siga a calendarização inicial de doses. Se se esqueceu de uma dose ao fim de mais de três dias, pergunte ao seu médico quando deve injetar a próxima dose.

Se parar de utilizar ORENCIA

A decisão de parar de utilizar ORENCIA deve ser discutida com o seu médico.

Caso ainda tenha dúvidas sobre a utilização deste medicamento, **fale com o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro.**

4. Efeitos secundários possíveis

Como todos os medicamentos, este medicamento pode causar efeitos secundários, embora estes não se manifestem em todas as pessoas. Os efeitos secundários mais frequentes com ORENCIA são infeções das vias respiratórias superiores (incluindo infeções do nariz e da garganta), cefaleias e náuseas, tal como listado em baixo. ORENCIA pode causar efeitos secundários graves que podem necessitar de tratamento.

Os possíveis efeitos secundários graves incluem infeções graves, neoplasias (cancro) e reações alérgicas, tal como listado em baixo.

Informe imediatamente o seu médico se detetar quaisquer dos seguintes:

- erupção grave na pele, urticária ou outros sinais de reação alérgica
- face, mãos ou pés inchados
- dificuldade em respirar ou engolir
- febre, tosse persistente, perda de peso, apatia

Informe o seu médico logo que possível se detetar quaisquer dos seguintes:

- mal-estar geral, problemas nos dentes, sensação de ardor durante a micção (ao urinar), erupção dolorosa na pele, vesícula dolorosa na pele, tosse

Os sintomas acima descritos podem ser sinais dos efeitos secundários listados em baixo. Todos estes efeitos foram observados com ORENCIA durante ensaios clínicos com adultos:

Lista de efeitos secundários:

Muito frequentes (podem afetar mais de 1 em 10 pessoas):

- infeções das vias respiratórias superiores (incluindo infeções do nariz, garganta e seios).

Frequentes (podem afetar até 1 em 10 pessoas):

- infeções dos pulmões, infeções urinárias, vesículas dolorosas na pele (herpes), gripe
- dores de cabeça, tonturas
- tensão arterial aumentada
- tosse
- dor abdominal, diarreia, náuseas, mal-estar do estômago, feridas na boca, vômitos
- erupção na pele
- fadiga, fraqueza, reações no local de injeção
- valores da função hepática anormais

Pouco frequentes (podem afetar até 1 em 100 pessoas):

- infecção nos dentes, infecções fúngicas das unhas, infecção dos músculos, infecção na corrente sanguínea, porção de pus sob a pele, infecção dos rins, infecção da orelha
- contagem baixa de glóbulos brancos
- cancro cutâneo, verrugas na pele
- contagem baixa das plaquetas
- reações alérgicas
- depressão, ansiedade, dificuldade em dormir
- enxaqueca
- dormência
- secura do olho, diminuição da visão,
- inflamação do olho
- palpitação, batimento cardíaco rápido, batimento cardíaco lento
- tensão arterial baixa, rubor, inflamação dos vasos sanguíneos, afrontamento
- dificuldade em respirar, pieira, falta de ar, agravamento agudo de uma doença dos pulmões chamada doença pulmonar obstrutiva crónica (DPOC)
- aperto na garganta
- rinite
- tendência aumentada para contusões, secura da pele, psoríase, vermelhidão da pele, sudação excessiva, acne
- perda de cabelo, prurido, urticária
- dor nas articulações
- dor nas extremidades
- ausência de menstruação, menstruação excessiva
- sintomas gripais, aumento de peso

Raros (podem afetar até 1 em 1000 pessoas):

- tuberculose
- inflamação do útero, trompas de falópio e/ou ovários
- infecção gastrointestinal
- cancro dos glóbulos brancos, cancro do pulmão

Crianças e adolescentes com artrite idiopática juvenil poliarticular

Os efeitos secundários sentidos por crianças e adolescentes com artrite idiopática juvenil poliarticular são semelhantes aos sentidos por adultos com artrite reumatoide, com as seguintes diferenças:

Frequentes (podem afetar até 1 em 10 pessoas):

- infecções das vias respiratórias superiores (incluindo infecções do nariz, garganta e seios)
- febre

Pouco frequentes (podem afetar até 1 em 100 pessoas):

- sangue na urina
- infecções no ouvido

Comunicação de efeitos secundários

Se tiver quaisquer efeitos secundários, incluindo possíveis efeitos secundários não indicados neste folheto, fale com o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro. Também poderá comunicar efeitos secundários diretamente através do sistema nacional de notificação mencionado no [Apêndice V](#). Ao comunicar efeitos secundários, estará a ajudar a fornecer mais informações sobre a segurança deste medicamento.

5. Como conservar ORENCIA

Manter este medicamento fora da vista e do alcance das crianças.

Não utilize este medicamento após o prazo de validade impresso no rótulo e na embalagem exterior, após EXP. O prazo de validade corresponde ao último dia do mês indicado.

Conservar no frigorífico (2 °C a 8 °C). Não congelar.

Conservar na embalagem de origem para proteger da luz.

Não utilize este medicamento se o líquido estiver turvo ou descolorado, ou apresentar partículas grandes. O líquido deve ser transparente a amarelo pálido.

Não deite fora quaisquer medicamentos na canalização ou no lixo doméstico. Pergunte ao seu farmacêutico como deitar fora os medicamentos que já não utiliza. Estas medidas ajudarão a proteger o ambiente.

6. Conteúdo da embalagem e outras informações

Qual a composição de ORENCIA

ORENCIA 50 mg solução injetável em seringa pré-cheia

- A substância ativa é o abatacept.
- Cada seringa pré-cheia contém 50 mg de abatacept por 0,4 ml de solução.

ORENCIA 87,5 mg solução injetável em seringa pré-cheia

- A substância ativa é o abatacept.
- Cada seringa pré-cheia contém 87,5 mg de abatacept por 0,7 ml.

ORENCIA 125 mg solução injetável em seringa pré-cheia

- A substância ativa é o abatacept.
- Cada seringa pré-cheia contém 125 mg de abatacept em um ml de solução.
- Os outros componentes são sacarose, poloxamero 188, dihidrogenofosfato de sódio mono-hidratado, fosfato dissódico anidro e água para preparações injetáveis (ver secção 2 "ORENCIA contém sódio").

Qual o aspeto de ORENCIA e conteúdo da embalagem

ORENCIA solução injetável (injetável) é uma solução límpida, incolor a amarelo pálido.

ORENCIA está disponível nas seguintes apresentações:

ORENCIA 50 mg solução injetável em seringa pré-cheia com êmbolo branco

- embalagem de 4 seringas pré-cheias com proteção de agulha

ORENCIA 87,5 mg solução injetável em seringa pré-cheia com êmbolo azul claro

- embalagem de 4 seringas pré-cheias com proteção de agulha

ORENCIA 125 mg solução injetável em seringa pré-cheia com êmbolo cor-de-laranja

- embalagens de 1 ou 4 seringas pré-cheias e embalagens múltiplas que contêm 12 seringas pré-cheias (3 embalagens de 4).
- embalagens de 1, 3 ou 4 seringas pré-cheias com proteção de agulha e embalagens múltiplas contendo 12 seringas pré-cheias com proteção de agulha (3 embalagens de 4).

É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

Titular da Autorização de Introdução no Mercado

Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG
Plaza 254
Blanchardstown Corporate Park 2
Dublin 15, D15 T867
Irlanda

Fabricante

CATALENT ANAGNI S.R.L.
Loc. Fontana del Ceraso snc
Strada Provinciale 12 Casilina, 41
03012 Anagni (FR)
Itália

Swords Laboratories Unlimited Company t/a Bristol-Myers Squibb Cruiserath Biologics
Cruiserath Road, Mulhuddart
Dublin 15
Irlanda

Este folheto foi revisto pela última vez em

Outras fontes de informação

Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento no sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentos: <http://www.ema.europa.eu>.

Instruções importantes de utilização. Leia cuidadosamente.

COMO UTILIZAR

ORENCIA 50 mg

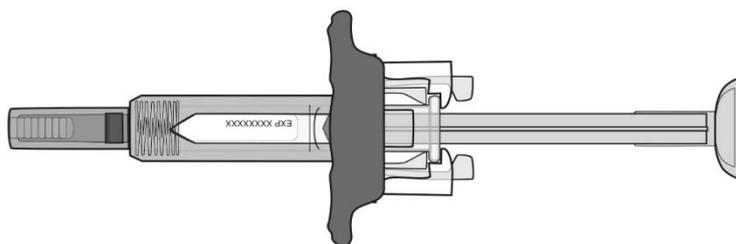
ORENCIA 87,5 mg

ORENCIA 125 mg

Solução injetável em seringas pré-cheias com proteção de agulha

Abatacept

Via subcutânea



Leia estas instruções antes de utilizar ORENCIA seringa pré-cheia.

Antes de utilizar a seringa pré-cheia pela primeira vez certifique-se de que o seu médico, enfermeiro ou farmacêutico lhe mostra o modo correto de a utilizar.

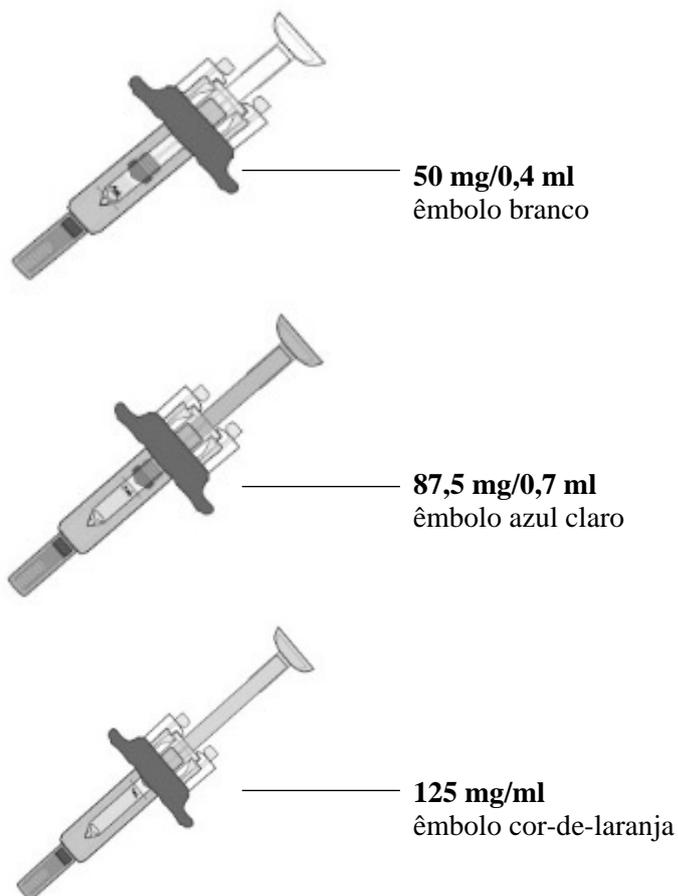
Mantenha a caneta refrigerada até estar pronta a utilizar. NÃO CONGELE.

Caso tenha dúvidas acerca deste medicamento, por favor leia o Folheto Informativo.

ANTES DE COMEÇAR:

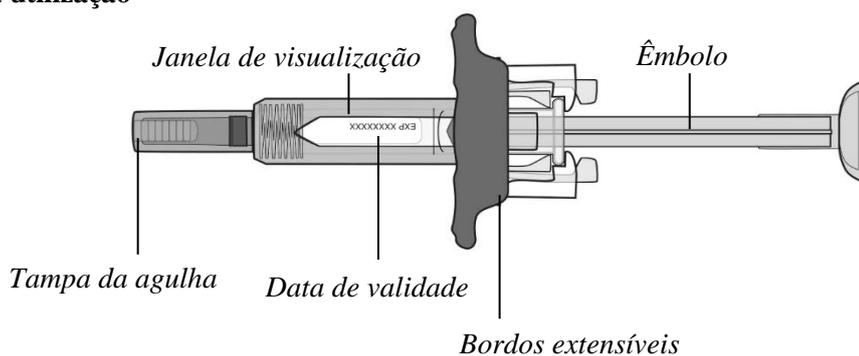
Fique a conhecer a seringa pré-cheia

Existem **3 tipos** de seringas pré-cheias:

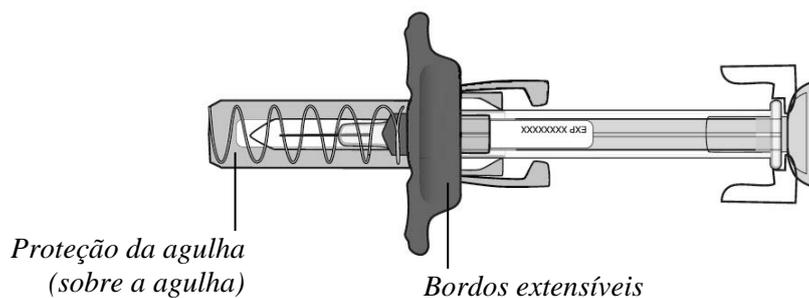


O tipo de seringa pré-cheia que irá receber depende da dose prescrita pelo seu médico A seringa pré-cheia de 125 mg/ml é apresentada abaixo.

Antes da utilização



Depois da utilização



A seringa pré-cheia possui **bordos extensíveis** que facilitam a fixação e a injeção, e um **protetor da agulha** que cobre automaticamente a agulha após uma perfusão completa.



NÃO remova a tampa laranja da agulha até estar pronto a injetar.

NÃO PUXE o êmbolo para trás em nenhum momento.

NÃO REUTILIZE a seringa pré-cheia em nenhum momento, pois isso pode danificar, dobrar ou quebrar a agulha.

Segure sempre a seringa pelo corpo.

Proceda ao Passo 1

Passo 1: Preparar-se para um injeção de ORENCIA

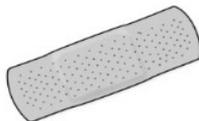
Reúna todo o material para a injeção numa superfície plana e limpa

Apenas a seringa pré-cheia está incluída na embalagem:

- Cotonete com álcool



- Penso rápido



- Bola de algodão ou gaze



- Seringa pré-cheia com uma proteção de agulha passiva UltraSafe



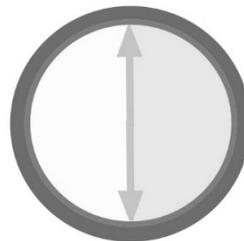
- Recipiente para objetos cortantes

Deixe a seringa pré-cheia aquecer.

Remova uma seringa pré-cheia do frigorífico e aguarde **30 minutos** para que a seringa atinja a temperatura ambiente.

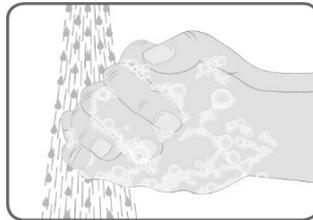
- **Não** acelere o processo de aquecimento de forma alguma, como por exemplo, utilizando o micro-ondas ou colocando a seringa em água quente.
- **Não** remova a tampa da agulha enquanto aguarda que a seringa pré-cheia atinja a temperatura ambiente.

Aguarde



30 minutos

Prepare-se para a injeção lavando bem as suas mãos com sabão e água.

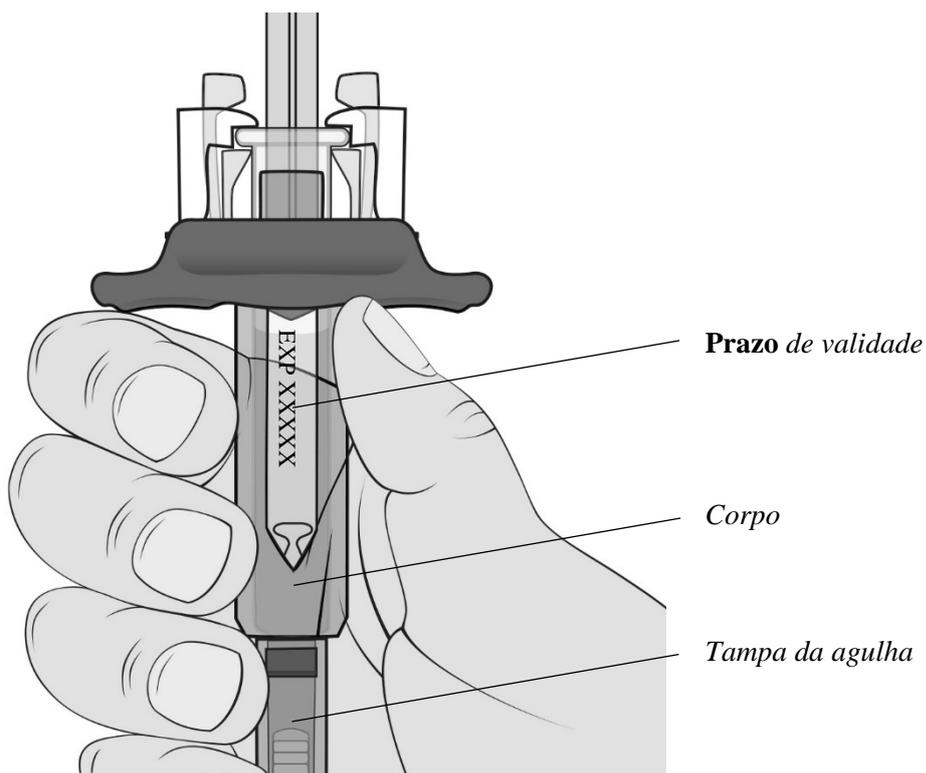


Prossiga para o Passo 2

Passo 2: Examine a seringa pré-cheia

Segure a seringa pré-cheia pelo corpo com a tampa da agulha voltada para baixo, como mostrado.

- Verifique o prazo de validade impresso no rótulo.
Não utilize se o prazo de validade tiver sido ultrapassado.
- Verifique a seringa pré-cheia quanto a danos.
Não a utilize caso esteja rachada ou partida.

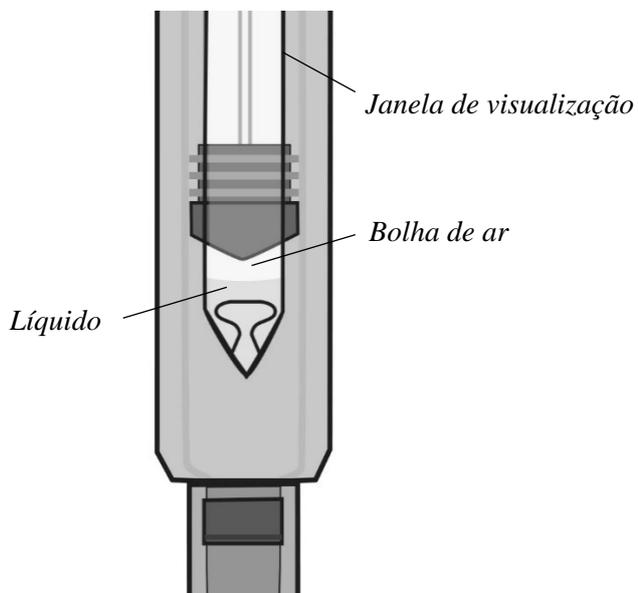


Verifique o líquido

Verifique o líquido na seringa pré-cheia através da janela de visualização. O líquido deve ser transparente a amarelo pálido.

Poderá ver uma pequena bolha de ar. **Não** tente removê-la.

Não injete caso o líquido esteja turvo, descolorado ou caso tenha partículas visíveis.

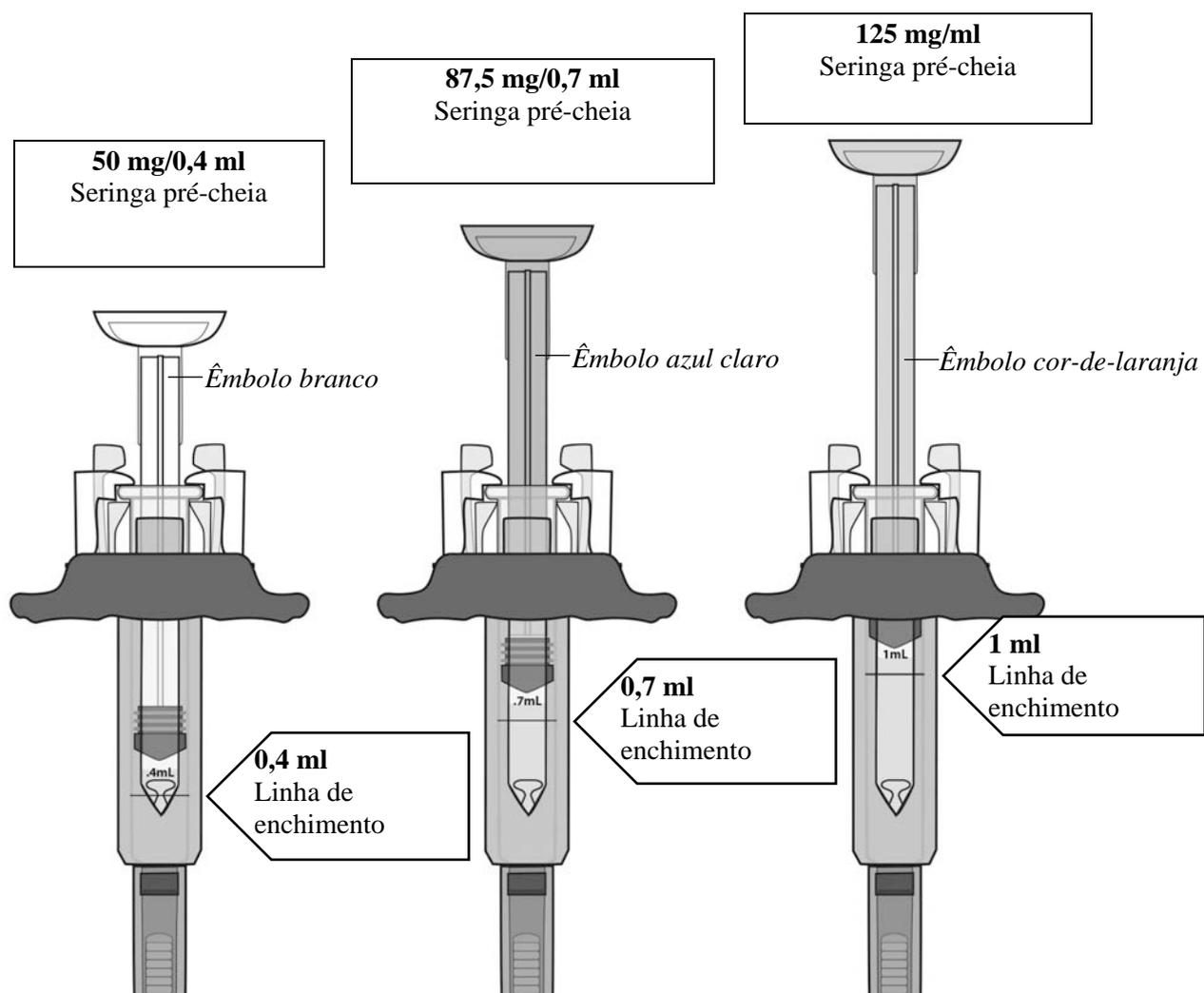


Nota: a figura apresenta uma seringa pré-cheia de 50 mg

Prossiga para o Passo 3

Passo 3: Verifique a dose na seringa pré-cheia

Segure a seringa ao nível dos olhos. Observe atentamente para se certificar de que a quantidade de líquido na seringa pré-cheia é **igual ou superior à linha de enchimento** da sua dose prescrita:



Não utilize se a sua seringa pré-cheia não tiver a quantidade correta de líquido. Contacte o seu médico, enfermeiro, ou farmacêutico para mais instruções.

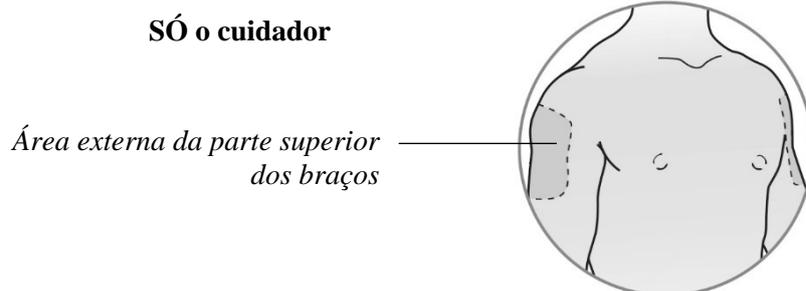
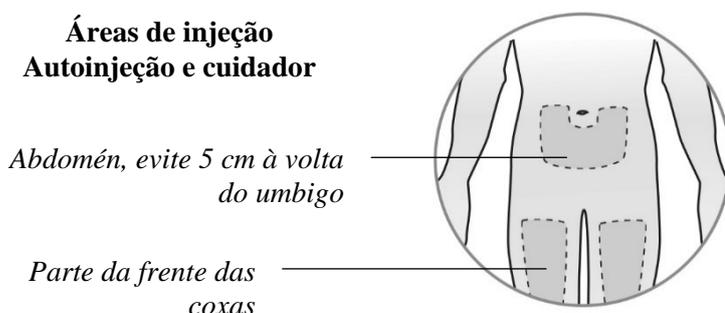
Prossiga para o Passo 4

Passo 4: Escolha e prepare o local de injeção

Escolha o local da sua injeção quer no **abdómen**, na parte da frente das **coxas** ou na área externa da **parte superior dos braços** (somente se o cuidador administrar).

Mude o local da injeção

- Em cada semana poderá utilizar a mesma área do corpo, mas utilize um local diferente de injeção nessa área.
- **Não** injete em locais onde a sua pele esteja sensível, ferida, vermelha, escamosa ou áspera. **Não** administre a injeção em nenhuma área com cicatrizes ou estrias.
- Registe a data, a hora e o local onde efetuou a injeção.



Limpe cuidadosamente o local da injeção

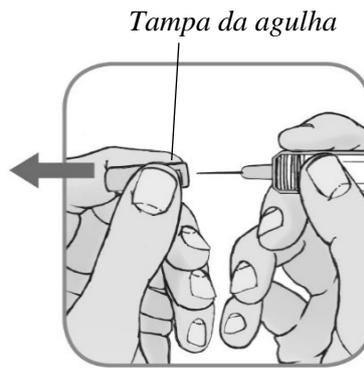
- Limpe cuidadosamente o local de injeção com um cotonete com álcool e deixe a sua pele secar.
- **Não** toque no local de injeção antes de dar a injeção.
- **Não** ventile ou sobre na zona limpa.

Remova a tampa da agulha segurando o corpo da seringa pré-cheia com uma mão e puxando a tampa para fora com a outra mão.

Depois de remover a tampa da agulha não volte a colocá-la novamente na agulha. Depois da injeção pode descartar a tampa diretamente para o seu lixo doméstico.

- **Não** utilize a seringa pré-cheia se esta cair depois de retirar a tampa da agulha.
- **Não** utilize a seringa pré-cheia se a agulha estiver danificada ou dobrada.

Nota: É normal ver uma gota de líquido a sair da agulha.

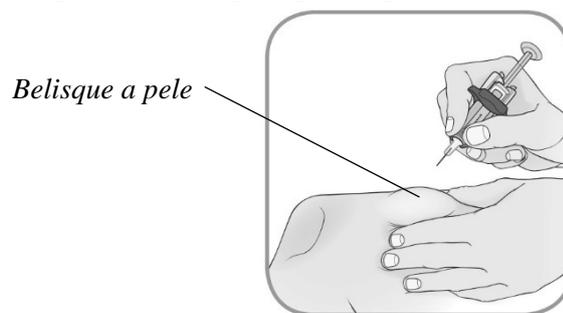


NÃO REUTILIZE a seringa pré-cheia pois pode danificar a agulha.

Prossiga para o Passo 5

Passo 5: Injete um dose de ORENCIA

Segure o corpo da seringa pré-cheia na sua mão utilizando o dedo polegar e o dedo indicador. Com a sua outra mão, **belisque a zona da pele que limpou**.

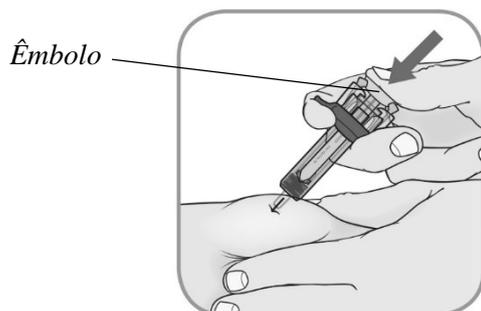


Insira a agulha

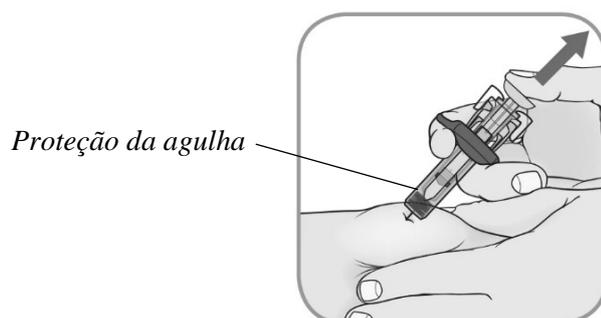
Insira delicadamente a agulha na pele beliscada num ângulo de 45°.



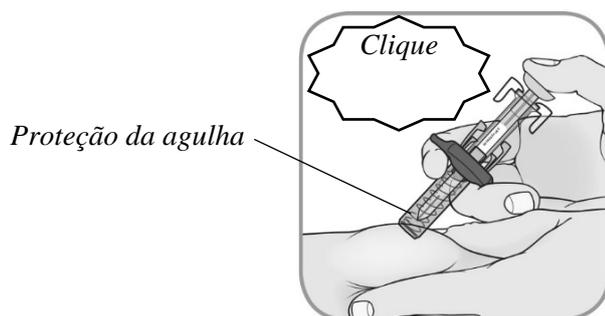
Complete **TODOS** os passos para administrar a dose completa do medicamento



Injetar: empurre o êmbolo com o polegar o máximo possível.



Liberte o protetor da agulha: levante lentamente o dedo polegar do êmbolo para ativar o protetor da agulha.



Confirme: após uma injeção completa, **o protetor da agulha cobrirá a agulha** e você poderá ouvir um clique.

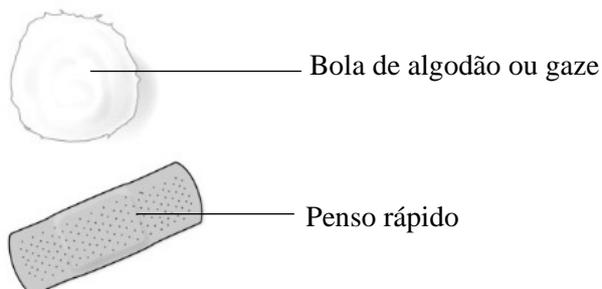
Retire a seringa pré-cheia do local de injeção e solte a pele comprimida.

Prossiga para o Passo 6

Passo 6: Depois da injeção

Cuidado do local de injeção:

- Poderá haver algum sangramento no local de injeção. Pode pressionar uma bola de algodão ou gaze sobre o local de injeção.
- **Não** esfregue o local de injeção.
- Se necessário, pode aplicar um penso rápido no local da injeção.



Rejeite a seringa pré-cheia num recipiente para objetos cortantes logo depois da sua utilização. Caso tenha dúvidas, pergunte ao seu farmacêutico.

Para informação adicional acerca da eliminação, ver **Folheto Informativo**.

Caso a sua injeção seja administrada por um cuidador, esta pessoa deverá também manusear a seringa cuidadosamente de modo a prevenir lesões associadas à picada da agulha e possível alastramento de infecção.

Mantenha este medicamento e o recipiente de eliminação fora da vista e do alcance das crianças.

Instruções importantes para utilização

Por favor leia as instruções com atenção e siga-as passo a passo.

Irá ser treinado pelo seu médico ou enfermeiro em como autoinjetar ORENCIA usando a seringa pré-cheia.

Não tente autoinjetar-se se não tiver a certeza de que percebeu como preparar e administrar a injeção. Após treino adequado, pode administrar a injeção a si próprio ou pode ser dada por outra pessoa, por exemplo, um familiar ou um amigo.

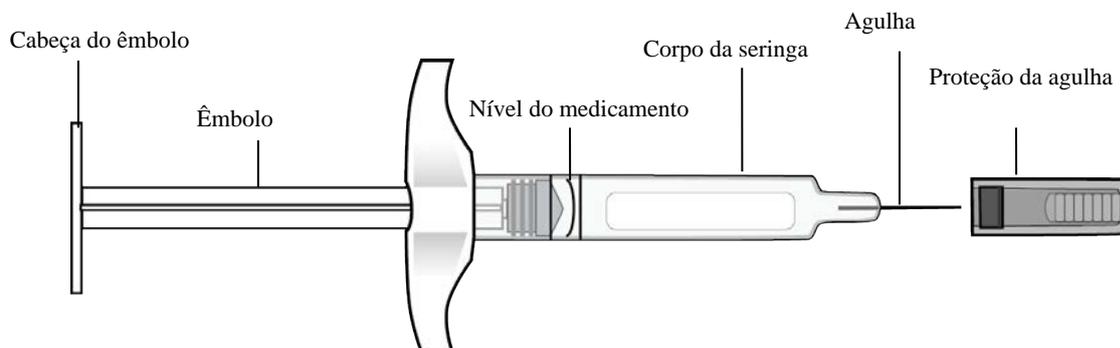


Figura 1

Antes de começar - o que deve e não deve fazer

O que deve fazer

- ✓ Utilize a seringa de ORENCIA sempre com cuidado, especialmente se estiver perto de outras pessoas e crianças.
- ✓ Segure sempre a seringa pelo corpo.
- ✓ Guarde seringas não usadas no frigorífico na embalagem original.
- ✓ Antes de se injetar, tenha sempre pronto material de apoio à administração de injetáveis.
 - ☑ **Lista de material:** compressas de álcool, bola de algodão ou gaze, penso rápido, recipiente para objetos cortantes.Estes recipientes são contentores especiais resistentes à perfuração para descarte de objetos cortantes.

O que não deve fazer

- ✗ Não retire a proteção da agulha (tampa) até estar pronto para a injeção.
- ✗ Nunca puxe o êmbolo para trás.
- ✗ Não agite a seringa, já que pode danificar o medicamento ORENCIA.
- ✗ NÃO volte a tapar a agulha com a proteção.

PASSO 1: Preparar a seringa

A. Verifique o prazo validade e o número de lote na embalagem exterior

- O prazo de validade encontra-se na embalagem de ORENCIA e na seringa.
- Se a validade expirou, não use as seringas. Contate o seu médico ou farmacêutico para assistência.

B. Deixe a seringa aquecer

- Procure um espaço confortável com uma superfície de trabalho limpa e plana.
- Remova a seringa do frigorífico. Deixe as seringas por usar no frigorífico na embalagem original.
- Verifique se o prazo de validade e o número de lote coincidem com as da embalagem exterior.
- Inspeccione a seringa quanto a falhas, mas **não** remova a proteção da agulha.

- Deixe a seringa atingir a temperatura ambiente durante 30 a 60 minutos antes de se injetar.
- ✘ **Não** acelere o processo de aquecimento de forma alguma, como por exemplo, usando o micro-ondas ou colocando a seringa em água quente.

C. Verifique o líquido na seringa

- Segure a seringa pelo corpo, com a agulha coberta virada para baixo.

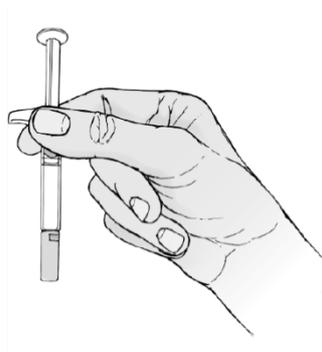


Figura 2

- Verifique o líquido na seringa (Figura 2). O líquido deve ser transparente a amarelo pálido.
- ✘ **Não** injete o líquido se estiver turvo ou descolorado ou possuir partículas visíveis.
- É normal que veja uma bolha de ar e não é necessário removê-la. Deve ser injetado todo o conteúdo da seringa.

D. Junte todo o material de apoio à administração de injetáveis de forma a estar facilmente acessível.

E. Lave as mãos abundantemente com sabão e água quente.

PASSO 2: escolha e prepare o local de injeção

Tenha a seringa pronta para utilização imediatamente após a preparação do local da injeção.

A. Escolha uma área do seu corpo para a injeção (local de injeção)

- Pode usar:
 - a parte da frente da sua coxa
 - o seu abdômen, desde que numa área 5 cm afastada do umbigo (Figura 3).

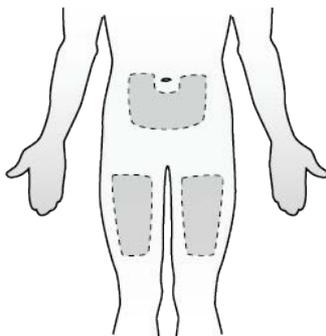


Figura 3

- Escolha um local de injeção diferente para cada nova injeção. Pode usar a mesma coxa para injeções semanais, desde que o local de injeção seja aproximadamente 2,5 cm afastado do local da última injeção.
- ✗ **Não** injete em locais onde a sua pele esteja sensível, ferida, vermelha, escamosa ou áspera. Evite áreas com cicatrizes ou estrias.

B. Prepare o local de injeção

- Limpe o local de injeção com uma compressa com álcool em movimentos circulares.
- Deixe a pele secar antes da injeção.
 - ✗ **Não** toque no local de injeção antes de dar a injeção.
 - ✗ **Não** sobre na zona limpa.

PASSO 3: injete ORENCIA

A. Remova a proteção da agulha (tampa) apenas quando estiver pronto a administrar a injeção.

- Com uma mão segure a seringa pelo corpo e com a outra mão puxe a proteção da agulha para fora (Figura 4).

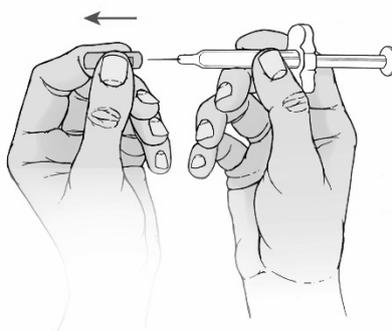


Figura 4

Pode existir uma pequena bolha de ar no líquido da seringa. Não é necessário remover a bolha de ar.

Pode reparar que uma gota de fluído sai da agulha. Isto é normal e não vai afetar a sua dose.

- ✗ **Não** toque no êmbolo enquanto remove a proteção da agulha.
- ✗ **Não remova a proteção da agulha até estar pronto para injetar ORENCIA.**
- ✗ **Não** toque na agulha e não deixe que esta toque em quaisquer superfícies.
- ✗ Se a seringa cair sem ter a proteção na agulha **não** a utilize.
- ✗ Uma vez removida a proteção da agulha, **não** a volte a colocar.
- ✗ **Não** utilize a seringa no caso de se verificarem sinais visíveis de dano ou dobras.

B. Posicionar a seringa e injetar ORENCIA

- Com uma mão, segure a seringa pelo corpo entre o dedo indicador e o polegar (Figura 5).
 - ✗ Não pressione o êmbolo até começar a injeção.
 - ✗ Nunca puxe o êmbolo para trás.
- Com a sua outra mão, belisque suavemente a zona de pele que limpou. Segure-a firmemente.
- Insira a agulha, com um movimento rápido, num ângulo de 45° na pele presa (Figura 5).

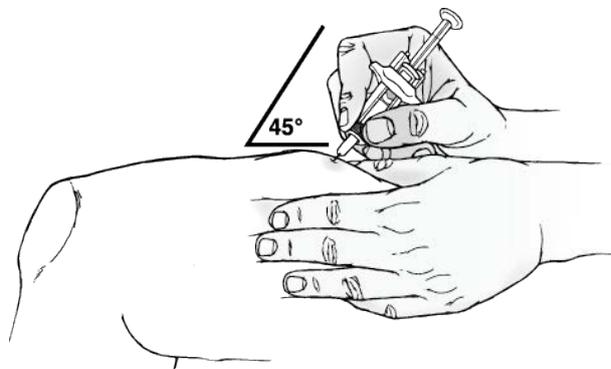


Figura 5



Figura 6

- Use o seu polegar para empurrar o êmbolo para baixo, pressionando firmemente até o êmbolo não avançar mais e após todo o medicamento ter sido injetado (Figura 6).
- Remova a agulha e deixe de apertar a pele.
 - ✗ NÃO volte a colocar a proteção na agulha.
- Pressione uma bola de algodão no local de injeção e mantenha por 10 segundos.
 - ✗ Não esfregue o local de injeção. É normal que ocorra algum sangramento.
- Se necessário pode aplicar um penso rápido no local de injeção.

PASSO 4: Descarte a seringa e mantenha um registo

A. Descarte a seringa usada no recipiente para objetos cortantes.

- Pergunte ao seu médico, enfermeiro ou farmacêutico quanto aos requisitos locais para descarte de material médico que contém agulhas.
- ✓ Mantenha **sempre** o seu recipiente para objetos cortantes fora do alcance de crianças e animais.
- ✗ Não deite fora seringas usadas no lixo doméstico ou em contentores para reciclagem.

B. Mantenha um registo da sua injeção

- Escreva a data, hora e parte específica do corpo onde se injetou. Também pode ser útil escrever as questões ou dúvidas que tenha para colocar ao seu médico, enfermeiro ou farmacêutico.

Não deite fora quaisquer medicamentos na canalização ou no lixo doméstico. Estas medidas ajudarão a proteger o ambiente.

Folheto informativo: Informação para o utilizador
ORENCIA 125 mg solução injetável em caneta pré-cheia
abatacept

Leia com atenção todo este folheto antes de começar a utilizar este medicamento pois, contém informação importante para si.

- Conserve este folheto. Pode ter necessidade de o ler novamente.
- Caso ainda tenha dúvidas, fale com o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro.
- Este medicamento foi receitado apenas para si. Não deve dá-lo a outros. O medicamento pode ser-lhes prejudicial mesmo que apresentem os mesmos sinais de doença.
- Se tiver quaisquer efeitos secundários, incluindo possíveis efeitos secundários não indicados neste folheto, fale com o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro. Ver secção 4.

O que contém este folheto:

1. O que é ORENCIA e para que é utilizado
2. O que precisa de saber antes de utilizar ORENCIA
3. Como utilizar ORENCIA
4. Efeitos secundários possíveis
5. Como conservar ORENCIA
6. Conteúdo da embalagem e outras informações

1. O que é ORENCIA e para que é utilizado

ORENCIA contém a substância ativa abatacept, uma proteína produzida em culturas celulares. ORENCIA diminui o ataque do sistema imunitário aos tecidos normais, interferindo com as células imunitárias (chamadas de células T) que contribuem para o desenvolvimento de artrite reumatoide. ORENCIA modula seletivamente a ativação das células T envolvidas na resposta inflamatória do sistema imunitário.

ORENCIA é utilizado para tratar a artrite reumatoide e artrite psoriática em adultos.

Artrite reumatoide

A artrite reumatoide é uma doença sistémica progressiva de longo prazo que, se não for tratada, pode levar a consequências graves, tais como, destruição das articulações e aumento da incapacidade para realizar as atividades diárias. Nas pessoas com artrite reumatoide, o próprio sistema imunitário ataca os tecidos normais causando dor e inchaço das articulações. Esta situação pode causar lesão nas articulações. A artrite reumatoide afeta as pessoas de forma diferente. Na maioria das pessoas, os sintomas nas articulações desenvolvem-se gradualmente ao longo de vários anos. Contudo, em algumas pessoas a artrite reumatoide pode progredir rapidamente e outras podem ter artrite reumatoide por um período de tempo limitado e entrar depois num período de remissão. A artrite reumatoide é atualmente uma doença crónica (longo prazo) e progressiva. Isto significa que a artrite reumatoide pode continuar a danificar as suas articulações, mesmo se estiver a fazer tratamento e apresentar ou não sintomas. A evolução da doença pode ser diminuída com um plano de tratamento adequado a si, o que pode reduzir os danos nas articulações a longo prazo, dor, fadiga e melhorar a sua qualidade de vida em geral.

ORENCIA é utilizado para tratar a artrite reumatoide moderada a grave quando o doente não apresentou uma resposta suficiente a terapêutica anterior com outros fármacos modificadores da doença ou com um outro grupo de medicamentos chamados inibidores do fator de necrose tumoral (FNT). É utilizado em associação com um medicamento chamado metotrexato.

ORENCIA pode também ser utilizado com metotrexato para tratar artrite reumatóide altamente activa e progressiva, sem tratamento prévio com metotrexato.

ORENCIA é utilizado para:

- atrasar a lesão nas articulações
- melhorar a função física

Artrite psoriática

A artrite psoriática é uma doença inflamatória das articulações, geralmente acompanhada de psoríase, uma doença inflamatória da pele. Se tiver artrite psoriática activa, de início receberá outros medicamentos. Se a resposta a estes medicamentos não for suficiente poderá ser administrado ORENCIA para:

- Reduzir os sinais e sintomas da doença.
- Atrasar as lesões dos ossos e articulações.
- Melhorar a função física e a capacidade de desempenhar actividades normais diárias.

ORENCIA é utilizado para tratar a artrite psoriática, isoladamente ou em associação com metotrexato.

2. O que precisa de saber antes de utilizar ORENCIA

Não utilize ORENCIA

- **se tem alergia** ao abatacept ou a qualquer outro componente deste medicamento (indicados na secção 6).
- **se tem uma infeção grave ou não controlada**, não inicie terapêutica com ORENCIA. A presença de uma infeção pode colocá-lo em risco de ter efeitos secundários graves com ORENCIA.

Advertências e precauções

Fale com o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro:

- **se tiver reações alérgicas** como aperto no peito, respiração ruidosa, tonturas graves ou atordoamento, inchaço ou erupção na pele, **informe o seu médico imediatamente**.
- se detetar, ou o seu parceiro ou cuidador detetarem, **o início ou o agravamento de sintomas neurológicos**, incluindo fraqueza muscular geral, distúrbios visuais, dificuldade em falar, uma **alteração na forma de andar** ou problemas de **equilíbrio e alterações na forma de pensar, na memória e na orientação** que provoquem confusão e mudanças de personalidade, **contacte o seu médico imediatamente**, pois estes podem ser sintomas de uma infeção cerebral muito rara, grave e potencialmente fatal chamada leucoencefalopatia multifocal progressiva (LMP).
- **se tem qualquer tipo de infeção**, incluindo infeção de longa duração ou localizada, se tem infeções frequentemente ou **se tiver sintomas de infeção (por ex. febre, mal-estar, problemas nos dentes)**, **é importante que informe o seu médico**. ORENCIA pode diminuir a capacidade do seu organismo combater infeções e o tratamento pode torná-lo mais suscetível a ter infeções ou agravar qualquer infeção que tenha.
- **se já teve tuberculose** ou tem sintomas de tuberculose (tosse persistente, perda de peso, apatia, febre ligeira) **informe o seu médico**. Antes de usar ORENCIA, o seu médico irá examiná-lo quanto a uma possível tuberculose ou fazer um teste na pele.
- **se sofre de hepatite viral** informe o seu médico. Antes usar ORENCIA, o seu médico poderá examiná-lo quanto a uma possível hepatite.
- **se sofre de cancro**, o seu médico decidirá se ORENCIA lhe poderá continuar a ser administrado.
- **se foi vacinado recentemente** ou se planeia ser vacinado, **informe o seu médico**. Algumas vacinas não devem ser administradas durante o tratamento com ORENCIA. **Confirme com o seu médico antes de lhe serem administradas quaisquer vacinas**. Algumas vacinações podem causar infeções associadas à vacina. Caso lhe tenha sido administrado ORENCIA enquanto estava grávida, o seu bebé pode estar em risco elevado de contrair uma infeção até aproximadamente 14 semanas após a última dose que lhe foi administrada durante a gravidez. É importante que informe o profissional de saúde do seu bebé e outros profissionais de saúde acerca da utilização de ORENCIA durante a gravidez, de modo a que lhes seja possível decidir quando é que deverá ser administrada qualquer vacina ao seu bebé.

O seu médico também poderá efetuar testes para examinar os valores sanguíneos.

Crianças e adolescentes

ORENCIA solução injetável em seringa pré-cheia não foi estudado em crianças e adolescentes com idade inferior a 18 anos. Assim sendo, ORENCIA solução injetável em seringa pré-cheia não é recomendado para utilização nesta população de doentes.

ORENCIA pó para concentrado para solução para perfusão está disponível para doentes pediátricos com 6 ou mais anos de idade.

ORENCIA solução injetável em seringa pré-cheia está disponível para doentes pediátricos com 2 ou mais anos de idade.

Outros medicamentos e ORENCIA

Informe o seu médico ou farmacêutico se estiver a tomar, tiver tomado recentemente, ou se vier a tomar outros medicamentos.

ORENCIA não se destina a ser utilizado com medicamentos biológicos para a artrite reumatoide, incluindo inibidores FNT como adalimumab, etanercept e infliximab; não há evidência suficiente para recomendar a sua administração com anacinra e rituximab.

ORENCIA pode ser utilizado com outros medicamentos frequentemente utilizados para tratar a artrite reumatoide, tais como esteroides ou medicamentos para as dores, incluindo anti-inflamatórios não esteroides como o ibuprofeno ou diclofenac.

Consulte o seu médico ou farmacêutico antes de tomar qualquer medicamento durante o tratamento com ORENCIA.

Gravidez e amamentação

Os efeitos de ORENCIA na gravidez não são conhecidos, pelo que não deve usar ORENCIA se estiver grávida, a não ser que seja especificamente recomendado pelo seu médico.

- Se pode ficar grávida, deve usar métodos contraceptivos adequados (pílula) durante o tratamento com ORENCIA e nas 14 semanas após a última dose. O seu médico irá aconselhá-la sobre os métodos adequados.
- Se engravidar durante o tratamento com ORENCIA informe o seu médico.

Caso lhe tenha sido administrado ORENCIA enquanto estava grávida, o seu bebé pode estar em risco elevado de contrair uma infeção. É importante que informe o médico do seu bebé e outros profissionais de saúde acerca da utilização de ORENCIA durante a gravidez antes de ser administrada qualquer vacina ao seu bebé (para mais informação, consulte a secção de vacinação).

Desconhece-se se o ORENCIA passa para o leite humano. **Deve interromper o aleitamento** se estiver a ser medicada com ORENCIA e nas 14 semanas após a última dose.

Condução de veículos e utilização de máquinas

Não é esperado que a utilização do ORENCIA afete a capacidade de conduzir e de utilizar máquinas. No entanto, se se sentir cansado, ou se não se sentir bem após ter recebido ORENCIA, não deverá conduzir nem operar máquinas.

ORENCIA contém sódio

Este medicamento contém menos de 1 mmol (23 mg) de sódio por dose, ou seja, é praticamente "isento de sódio".

3. Como utilizar ORENCIA

Utilize este medicamento exatamente como indicado pelo seu médico ou farmacêutico. Fale com o seu médico ou farmacêutico se tiver dúvidas.

ORENCIA solução injetável é injetado sob a pele (via subcutânea).

Dose recomendada

A dose recomendada de ORENCIA para adultos com artrite reumatoide ou artrite psoriática é 125 mg de abatacept todas as semanas independentemente do peso.

O seu médico poderá iniciar o tratamento com ORENCIA com ou sem uma dose única de pó para concentrado para solução para perfusão (administrado numa veia, habitualmente no braço, durante um período de 30 minutos). Se for dada uma única dose intravenosa para começar o tratamento, a primeira a injeção subcutânea de ORENCIA deverá ser dada até um dia após a perfusão intravenosa, seguido das injeções subcutâneas semanais de 125 mg.

ORENCIA pode ser utilizado por adultos com idade superior a 65 anos sem alteração na dose.

Se já está a fazer tratamento intravenoso com ORENCIA e pretende transitar para ORENCIA subcutâneo, deve receber uma injeção subcutânea na altura da próxima perfusão intravenosa e continuar com injeções subcutâneas semanais de ORENCIA.

O seu médico irá aconselhá-lo sobre a duração do tratamento e sobre os medicamentos que poderá continuar a tomar durante o tratamento com ORENCIA, se algum, incluindo outros medicamentos modificadores da doença.

No início do tratamento, ORENCIA será injetado pelo seu médico ou enfermeiro. No entanto, pode ser acordado com o seu médico que passe a injetar-se a si próprio com ORENCIA. Se tal for o caso, receberá treino para autoinjetar ORENCIA.

Fale com o seu médico se tiver dúvidas quanto a injetar-se a si próprio. Pode encontrar instruções detalhadas para a preparação e administração de ORENCIA no final deste folheto informativo (ver "**Instruções importantes para utilização**").

Se utilizar mais ORENCIA do que deveria

Se esta situação acontecer, contate imediatamente o seu médico, o qual irá monitorizá-lo quanto a quaisquer sinais ou sintomas de efeitos secundários, e, caso necessário, tratar estes sintomas.

Caso se tenha esquecido de utilizar ORENCIA

Memorize a altura da próxima dose. É importante usar ORENCIA exatamente como prescrito pelo seu médico. Se se esqueceu de uma dose até três dias da altura suposta de administração, injete a sua dose assim que se lembrar e depois siga a calendarização inicial de doses. Se se esqueceu de uma dose ao fim de mais de três dias, pergunte ao seu médico quando deve injetar a próxima dose.

Se parar de utilizar ORENCIA

A decisão de parar de utilizar ORENCIA deve ser discutida com o seu médico.

Caso ainda tenha dúvidas sobre a utilização deste medicamento, **fale com o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro.**

4. Efeitos secundários possíveis

Como todos os medicamentos, este medicamento pode causar efeitos secundários, embora estes não se manifestem em todas as pessoas. Os efeitos secundários mais frequentes com ORENCIA são infeções das vias respiratórias superiores (incluindo infeções do nariz e da garganta), cefaleias e náuseas, tal

como listado em baixo. ORENCIA pode causar efeitos secundários graves que podem necessitar de tratamento.

Os possíveis efeitos secundários graves incluem infeções graves, neoplasias (cancro) e reações alérgicas, tal como listado em baixo.

Informe imediatamente o seu médico se detetar quaisquer dos seguintes:

- erupção grave na pele, urticária ou outros sinais de reação alérgica
- face, mãos ou pés inchados
- dificuldade em respirar ou engolir
- febre, tosse persistente, perda de peso, apatia

Informe o seu médico logo que possível se detetar quaisquer dos seguintes:

- mal-estar geral, problemas nos dentes, sensação de ardor durante a micção (ao urinar), erupção dolorosa na pele, vesícula dolorosa na pele, tosse

Os sintomas acima descritos podem ser sinais dos efeitos secundários listados em baixo. Todos estes efeitos foram observados com ORENCIA durante ensaios clínicos com adultos:

Lista de efeitos secundários:

Muito frequentes (podem afetar mais de 1 em 10 pessoas):

- infeções das vias respiratórias superiores (incluindo infeções do nariz, garganta e seios).

Frequentes (podem afetar até 1 em 10 pessoas):

- infeções dos pulmões, infeções urinárias, vesículas dolorosas na pele (herpes), gripe
- dores de cabeça, tonturas
- tensão arterial aumentada
- tosse
- dor abdominal, diarreia, náuseas, mal-estar do estômago, feridas na boca, vômitos
- erupção na pele
- fadiga, fraqueza, reações no local de injeção
- valores da função hepática anormais.

Pouco frequentes (podem afetar até 1 em 100 pessoas):

- infeção nos dentes, infeções fúngicas das unhas, infeção dos músculos, infeção na corrente sanguínea, porção de pus sob a pele, infeção dos rins, infeção da orelha
- contagem baixa de glóbulos brancos
- cancro cutâneo, verrugas na pele
- contagem baixa das plaquetas
- reações alérgicas
- depressão, ansiedade, dificuldade em dormir
- enxaqueca
- dormência
- secura do olho, diminuição da visão,
- inflamação do olho
- palpitação, batimento cardíaco rápido, batimento cardíaco lento
- tensão arterial baixa, rubor, inflamação dos vasos sanguíneos, afrontamentos
- dificuldade em respirar, pieira, falta de ar, agravamento agudo de uma doença dos pulmões chamada doença pulmonar obstrutiva crónica (DPOC)
- aperto na garganta
- rinite
- tendência aumentada para contusões, secura da pele, psoríase, vermelhidão da pele, sudação excessiva, acne
- perda de cabelo, prurido, urticária
- dor nas articulações
- dor nas extremidades

- ausência de menstruação, menstruação excessiva
- sintomas gripais, aumento de peso

Raros (podem afetar até 1 em 1000 pessoas):

- tuberculose
- inflamação do útero, trompas de falópio e/ou ovários
- infecção gastrointestinal
- cancro dos glóbulos brancos, cancro do pulmão

Comunicação de efeitos secundários

Se tiver quaisquer efeitos secundários, incluindo possíveis efeitos secundários não indicados neste folheto, fale com o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro. Também poderá comunicar efeitos secundários diretamente através do sistema nacional de notificação mencionado no [Apêndice V](#). Ao comunicar efeitos secundários, estará a ajudar a fornecer mais informações sobre a segurança deste medicamento.

5. Como conservar ORENCIA

Manter este medicamento fora da vista e do alcance das crianças.

Não utilize este medicamento após o prazo de validade impresso no rótulo e na embalagem exterior, após EXP. O prazo de validade corresponde ao último dia do mês indicado.

Conservar no frigorífico (2 °C a 8 °C). Não congelar.

Conservar na embalagem de origem para proteger da luz.

Não utilize este medicamento se o líquido estiver turvo ou descolorado, ou apresentar partículas grandes. O líquido deve ser transparente a amarelo pálido.

Não deite fora quaisquer medicamentos na canalização ou no lixo doméstico. Pergunte ao seu farmacêutico como deitar fora os medicamentos que já não utiliza. Estas medidas ajudarão a proteger o ambiente.

6. Conteúdo da embalagem e outras informações

Qual a composição de ORENCIA

- A substância ativa é o abatacept.
- Cada caneta pré-cheia contém 125 mg de abatacept em um ml de solução.
- Os outros componentes são sacarose, poloxamero 188, dihidrogenofosfato de sódio mono-hidratado, fosfato dissódico anidro e água para preparações injetáveis (ver secção 2 "ORENCIA contém sódio").

Qual o aspeto de ORENCIA e conteúdo da embalagem

ORENCIA solução injetável (injetável) é uma solução límpida, incolor a amarelo pálido fornecida numa caneta pré-cheia designada ClickJect.

ORENCIA está disponível nas seguintes apresentações:

- embalagem de 4 canetas pré-cheias e embalagem múltipla contendo 12 canetas pré-cheias (3 embalagens de 4).

É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

Titular da Autorização de Introdução no Mercado

Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG
Plaza 254
Blanchardstown Corporate Park 2
Dublin 15, D15 T867
Irlanda

Fabricante

CATALENT ANAGNI S.R.L.
Loc. Fontana del Ceraso snc
Strada Provinciale 12 Casilina, 41
03012 Anagni (FR)
Itália

Swords Laboratories Unlimited Company t/a Bristol-Myers Squibb Cruiserath Biologics
Cruiserath Road, Mulhuddart
Dublin 15
Irlanda

Este folheto foi revisto pela última vez em

Outras fontes de informação

Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento no sítio da Agência Europeia de Medicamentos: <http://www.ema.europa.eu>.

Instruções importantes de utilização. Leia cuidadosamente.

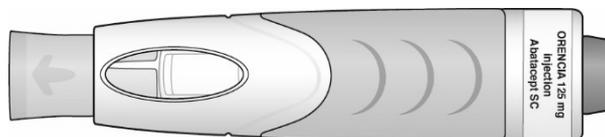
COMO UTILIZAR

ORENCIA (abatacept)

Caneta pré-cheia ClickJect

125 mg, solução injetável

uso subcutâneo



Leia estas instruções antes de utilizar a caneta pré-cheia ClickJect.

Antes de utilizar a caneta ClickJect pela primeira vez, assegure-se que o seu profissional de saúde mostrou-lhe a melhor maneira de a utilizar.

Mantenha a caneta refrigerada até estar pronta a utilizar. **NÃO CONGELE.**

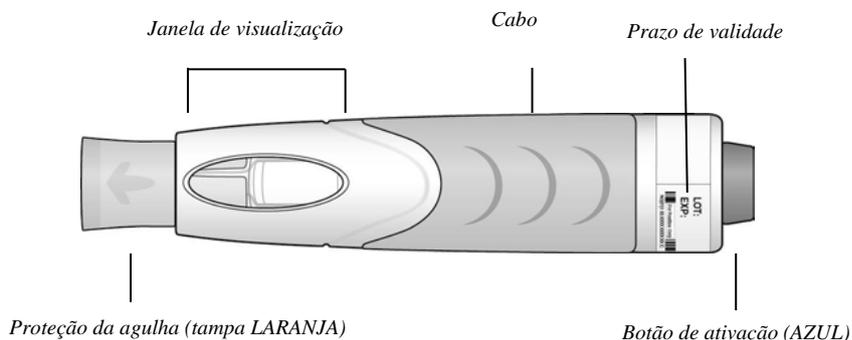
Caso tenha dúvidas acerca deste medicamento, por favor leia o Folheto Informativo.

ANTES DE COMEÇAR

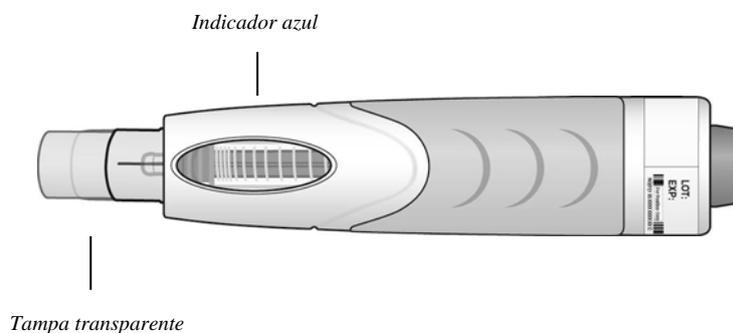
Fique a conhecer a caneta pré-cheia ClickJect

- A caneta administra automaticamente o medicamento. A tampa transparente efectua o bloqueio da agulha assim que a injeção estiver concluída e a caneta removida da pele.
- **NÃO remova a tampa laranja da agulha até estar pronto a injetar.**

Antes da utilização



Depois da utilização



Reúna todo o material para a injeção numa superfície plana e limpa

(apenas a caneta pré-cheia ClickJect está incluída na embalagem):

- Cotonete com álcool
- Penso rápido
- Bola de algodão ou gaze

- Caneta pré-cheia ClickJect
- Recipiente para objetos cortantes

Proceda ao Passo 1

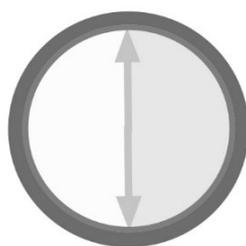
1. PREPARE A SUA CANETA CLICKJECT

Deixe a caneta ClickJect aquecer.

Remova uma caneta do frigorífico e deixe-a à temperatura ambiente (cerca de 25°C) durante **30 minutos**.

NÃO remova a protecção da agulha da caneta enquanto esta estiver à temperatura ambiente.

Aguarde

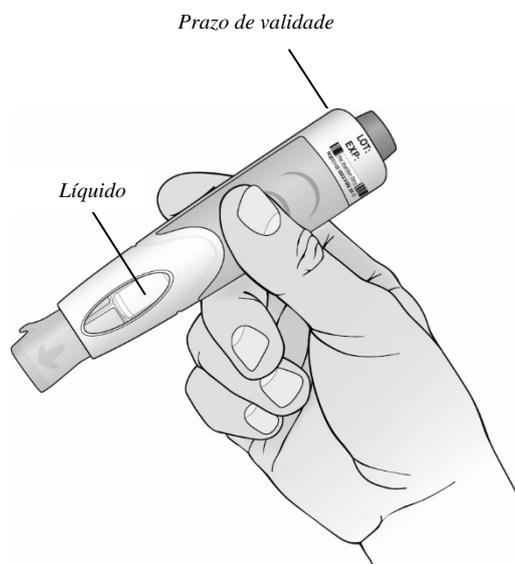


30 minutos

Prepare-se para a injeção lavando bem as suas mãos com sabão e água.

Examine a caneta pré-cheia ClickJect:

- **Verifique o prazo de validade** impresso no rótulo.
NÃO a utilize caso tenha passado o prazo de validade.
- **Verifique se a caneta está danificada.**
NÃO a utilize caso esteja rachada ou partida.
- **Verifique o líquido** através da janela de visualização. O líquido deve ser transparente a amarelo pálido. Poderá ver uma bolha de ar. Não é necessário removê-la.
NÃO injete caso o líquido esteja turvo, descolorado ou caso tenha partículas visíveis.



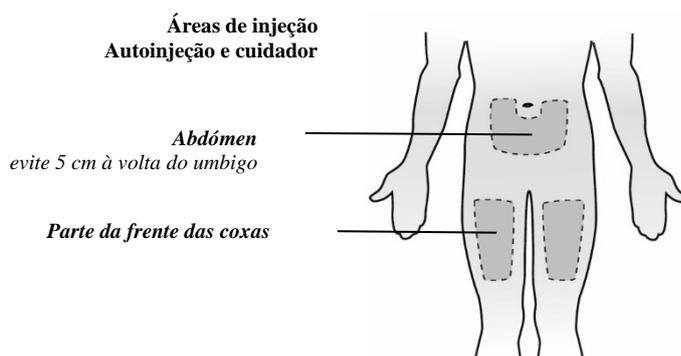
Proceda ao Passo 2

2. PREPARE-SE PARA A INJEÇÃO

Escolha o local de injeção tanto no **abdómen** como na parte da frente da **coxa**.

Em cada semana poderá utilizar a mesma área do corpo, mas utilize um local diferente de injeção nessa área.

NÃO injeite em locais onde a sua pele esteja sensível, ferida, vermelha, escamosa ou áspera. Evite áreas com cicatrizes ou estrias.

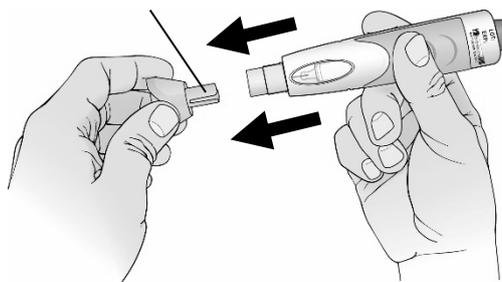


Limpe cuidadosamente o local de injeção com um cotonete com álcool e deixe a sua pele secar.

REMOVA a proteção laranja da agulha

- **NÃO** rode a proteção da agulha.
- **NÃO** volte a colocar a proteção na caneta.
Depois da injeção pode descartar a proteção da caneta diretamente para o seu lixo doméstico.
- **NÃO** utilize a caneta caso a tenha deixado cair depois da proteção ter sido removida.
É normal ver uma gota de líquido a sair da agulha.

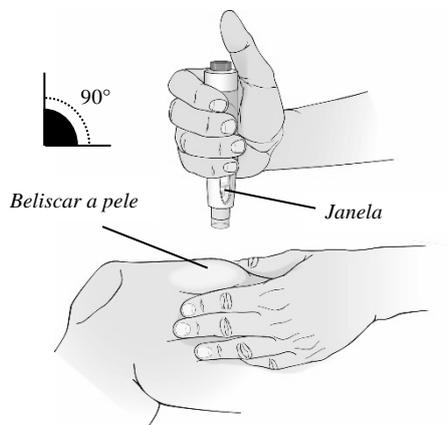
Puxe a tampa da agulha para fora



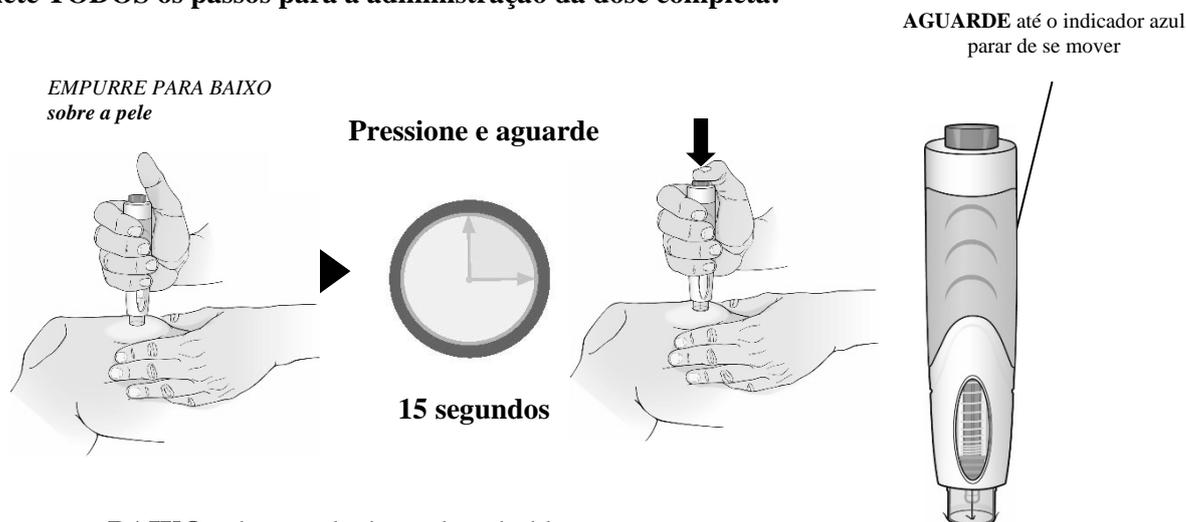
Proceda ao Passo 3

3. INJETE A DOSE

Posicione a caneta ClickJect de modo a que consiga visualizar a **janela de visualização** e que esteja num ângulo de 90° do local de injeção. Com a sua outra mão, **belisque suavemente a zona de pele que limpou**.



Complete **TODOS** os passos para a administração da dose completa:



Empurre para BAIXO sobre a pele de modo a desbloquear a caneta.

Pressione o botão, MANTER A PRESSÃO por 15 segundos E visualize a janela.

- Ouvirá um click assim que se iniciar a injeção.
- Para a administração da dose completa, mantenha pressionada a caneta durante 15 segundos E aguarde até o indicador azul parar de se mover na janela.

Remova a caneta ClickJect pré-cheia do local de injeção levantando-a. Uma vez removida da sua pele, a proteção transparente irá bloquear a agulha. Deixe de apertar a pele.

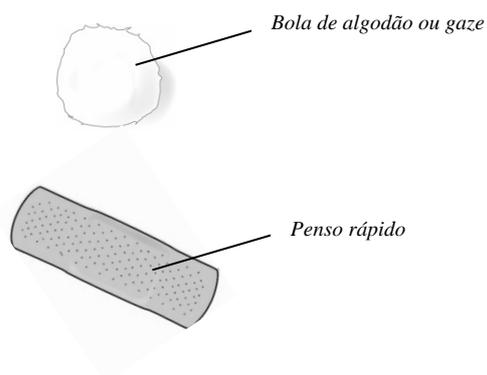
Proceda ao Passo 4

4. DEPOIS DA INJEÇÃO

Cuidado do local de injeção:

- Poderá haver algum sangramento no local de injeção. Pode pressionar uma bola de algodão ou gaze sobre o local de injeção.

- **NÃO** esfregue o local de injeção.
- Se necessário, pode aplicar um penso rápido no local da injeção.



Rejeite a caneta pré-cheia ClickJect num recipiente para objetos cortantes logo depois da sua utilização. Caso tenha dúvidas, pergunte ao seu farmacêutico.

- **NÃO** substitua a proteção da caneta usada.

Para informação adicional acerca da eliminação, ver o Folheto Informativo.

Caso a sua injeção seja administrada por um cuidador, esta pessoa deverá também manusear a caneta cuidadosamente de modo a prevenir lesões associadas à picada da agulha e possível alastramento de infeção.

Mantenha a caneta e o recipiente de eliminação fora do alcance das crianças.

Registe a data, a hora e o local onde efetuou a injeção.