



# Resumen Características de producto



Bristol-Myers Squibb



ORFENCIA<sup>®</sup>  
▲ (abatacept)

## Tabla de Contenidos

<b>1.</b>	<b>NOMBRE DEL MEDICAMENTO</b>	<b>3</b>
<b>2.</b>	<b>COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA</b>	<b>3</b>
<b>3.</b>	<b>FORMA FARMACÉUTICA</b>	<b>3</b>
<b>4.</b>	<b>DATOS CLÍNICOS</b>	<b>3</b>
4.1	Indicaciones terapéuticas	3
4.2	Posología y forma de administración	3
4.3	Contraindicaciones	4
4.4	Advertencias y precauciones especiales de empleo	4
4.5	Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción	5
4.6	Embarazo y lactancia	6
4.7	Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas	6
4.8	Reacciones adversas	6
4.9	Sobredosis	9
<b>5.</b>	<b>PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS</b>	<b>9</b>
5.1	Propiedades farmacodinámicas	9
5.2	Propiedades farmacocinéticas	12
5.3	Datos preclínicos sobre seguridad	13
<b>6.</b>	<b>DATOS FARMACÉUTICOS</b>	<b>13</b>
6.1	Lista de excipientes	13
6.2	Incompatibilidades	13
6.3	Periodo de validez	14
6.4	Precauciones especiales de conservación	14
6.5	Naturaleza y contenido del envase	14
6.6	Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones	14
<b>7.</b>	<b>TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN</b>	<b>15</b>
<b>8.</b>	<b>NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN</b>	<b>15</b>
<b>9.</b>	<b>FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN</b>	<b>15</b>
<b>10.</b>	<b>FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO</b>	<b>15</b>
<b>11.</b>	<b>CONDICIONES DE LA PRESTACIÓN FARMACÉUTICA DEL SISTEMA NACIONAL DE SALUD</b>	<b>15</b>
<b>12.</b>	<b>FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN</b>	<b>15</b>
<b>13.</b>	<b>FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO</b>	<b>15</b>

## 1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

ORENCIA 250 mg polvo para concentrado para solución para perfusión.

## 2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada vial contiene 250 mg de abatacept.

Cada ml contiene 25 mg de abatacept, después de la reconstitución.

Abatacept es una proteína de fusión que se obtiene mediante tecnología de ADN recombinante en células de ovario de hámster chino.

Excipiente: sodio: 0,375 mmol por vial

Para la lista completa de excipientes, ver sección 6.1.

## 3. FORMA FARMACÉUTICA

Polvo para concentrado para solución para perfusión.

El polvo se presenta en forma compacta o fragmentada de color blanco a blanquecino.

## 4. DATOS CLÍNICOS

### 4.1 Indicaciones terapéuticas

ORENCIA en combinación con metotrexato está indicado para el tratamiento de la artritis reumatoide activa de moderada a grave, en pacientes adultos que hayan presentado una respuesta inadecuada o intolerancia a otros fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad (FAMEs), incluyendo al menos un inhibidor del factor de necrosis tumoral (TNF). Se ha demostrado una reducción en la progresión del daño articular y una mejora de la función física durante el tratamiento con abatacept en combinación con metotrexato.

### 4.2 Posología y forma de administración

El tratamiento debe ser iniciado y supervisado por especialistas con experiencia en el diagnóstico y tratamiento de la artritis reumatoide.

#### Adultos

Administrar como perfusión intravenosa de 30 minutos a la dosis que se especifica en la Tabla 1. Tras la administración inicial, ORENCIA se debe administrar 2 y 4 semanas después de la primera perfusión, y a partir de entonces, cada 4 semanas.

Tabla 1: Dosis de ORENCIA<sup>a</sup>

Peso del paciente	Dosis	Número de viales <sup>b</sup>
< 60 kg	500 mg	2
≥ 60 kg hasta ≤ 100 kg	750 mg	3
> 100 kg	1.000 mg	4

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

<sup>b</sup> Cada vial proporciona 250 mg de abatacept para administración.

Cada vial de ORENCIA 250 mg tiene que reconstituirse con 10 ml de agua para preparaciones inyectables, utilizando la jeringuilla sin silicona que se proporciona en el envase. Seguidamente, la solución reconstituída tiene que diluirse hasta 100 ml con cloruro de sodio 9 mg/ml (0,9%) solución inyectable, antes de su administración mediante perfusión intravenosa (ver sección 6.6).

No es necesario ajustar la dosis cuando se utiliza en combinación con otros FAMEs, corticosteroides, salicilatos, antiinflamatorios no esteroideos (AINEs), o analgésicos.



Si no se produce respuesta a abatacept durante 6 meses de tratamiento, se deben considerar los posibles beneficios de continuar el tratamiento, los riesgos conocidos y potenciales, y las alternativas terapéuticas (ver sección 5.1).

#### **Pacientes ancianos**

No se necesita ajuste de dosis.

#### **Pacientes pediátricos**

No hay experiencia en niños ni adolescentes. Por lo tanto, no se recomienda el uso de ORENCIA en niños ni adolescentes hasta que se disponga de más datos.

#### **Insuficiencia renal y hepática**

ORENCIA no se ha estudiado en estas poblaciones de pacientes. No pueden hacerse recomendaciones de dosis.

### **4.3 Contraindicaciones**

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes.

Infecciones graves y no controladas como septicemia e infecciones oportunistas (ver sección 4.4).

### **4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo**

#### **Combinación con agentes bloqueantes del TNF**

La experiencia con el uso de abatacept en combinación con agentes bloqueantes del TNF es limitada (ver sección 5.1). En ensayos clínicos controlados con placebo, los pacientes que recibieron la combinación de un agente bloqueante del TNF con abatacept experimentaron un aumento de infecciones en general y de infecciones graves en comparación con los pacientes tratados con agentes bloqueantes del TNF y placebo (ver sección 4.5). No se recomienda el uso de abatacept en combinación con agentes bloqueantes del TNF.

Mientras se lleva a cabo la transición del tratamiento con un agente bloqueante del TNF a ORENCIA, los pacientes deben estar bajo vigilancia por si hubiera signos de infección.

#### **Reacciones alérgicas**

Las reacciones alérgicas con la administración de abatacept en ensayos clínicos, en los cuales no se requirió que los pacientes fueran pretratados para prevenir reacciones alérgicas, se han notificado poco frecuentemente (ver sección 4.8). Se debe tener especial cuidado en pacientes con antecedentes de reacciones alérgicas a abatacept o a cualquiera de los excipientes. Si se produce cualquier reacción alérgica o anafiláctica grave, se debe interrumpir inmediatamente el tratamiento con ORENCIA e iniciarse un tratamiento apropiado.

#### **Efectos sobre el sistema inmunitario**

Los medicamentos que afectan al sistema inmunitario, incluido ORENCIA, pueden afectar a las defensas del huésped frente a infecciones y neoplasias malignas, así como a las respuestas a las vacunas.

La administración conjunta de ORENCIA con agentes biológicos inmunodepresores o inmunomoduladores podría potenciar los efectos de ORENCIA sobre el sistema inmunitario. No existe evidencia suficiente que determine la seguridad y eficacia de ORENCIA en combinación con anakinra o rituximab.

#### *Infecciones*

Se han notificado infecciones graves con abatacept (ver sección 4.8). No debe iniciarse el tratamiento con ORENCIA en pacientes con infecciones activas hasta que no estén controladas. Los médicos deben tener precaución al considerar el uso de ORENCIA en pacientes con antecedentes de infecciones recurrentes o afecciones subyacentes que puedan predisponerles a las infecciones. Los pacientes que desarrollen una infección nueva mientras reciben tratamiento con ORENCIA deben ser monitorizados estrechamente. Si un paciente desarrolla una infección grave, debe interrumpirse la administración de ORENCIA.

En los ensayos pivotaes controlados con placebo no se observó aumento de tuberculosis. Sin embargo, los pacientes deben ser examinados para descartar tuberculosis latente, antes de iniciar el tratamiento con ORENCIA. También se deben tener en cuenta las guías clínicas vigentes.

Los tratamientos antirreumáticos se han asociado con la reactivación de hepatitis B. Por lo tanto, se debe realizar una detección sistemática de la hepatitis viral de acuerdo con las guías clínicas publicadas antes de comenzar un tratamiento con ORENCIA.

### *Neoplasias malignas*

En los ensayos clínicos controlados con placebo, las frecuencias de neoplasias malignas en los pacientes tratados con abatacept y con placebo fue de 1,4% y 1,1%, respectivamente (ver sección 4.8). En estos ensayos clínicos no se incluyeron pacientes con neoplasias malignas conocidas. En estudios de carcinogenicidad en ratones, se observó un aumento de linfomas y tumores mamarios. Se desconoce la importancia clínica de esta observación (ver sección 5.3). Se desconoce el posible papel de ORENCIA en el desarrollo de neoplasias malignas, incluido el linfoma, en seres humanos.

### *Vacunas*

No deben administrarse vacunas vivas simultáneamente con ORENCIA o antes de 3 meses desde su interrupción. No se dispone de datos sobre la transmisión secundaria de infección de personas que recibieron vacunas vivas a pacientes que recibían ORENCIA. No hay datos disponibles suficientes sobre los efectos de las vacunas en pacientes que reciben ORENCIA. Los medicamentos que afectan al sistema inmunitario, incluido ORENCIA, pueden atenuar la efectividad de algunas inmunizaciones.

### **Pacientes ancianos**

Un total de 323 pacientes mayores de 65 años, entre los que había 53 pacientes mayores de 75 años, recibieron abatacept en ensayos clínicos controlados con placebo. La eficacia observada fue similar en estos pacientes y en pacientes más jóvenes. En comparación con el placebo, la frecuencia de infecciones graves y neoplasias malignas entre los pacientes tratados con abatacept mayores de 65 años fue mayor que entre los menores de 65 años. Debido a la mayor incidencia de infecciones y neoplasias malignas en la población anciana en general, se debe tener precaución al tratar a los ancianos (ver sección 4.8).

### **Procesos autoinmunes**

Existe una preocupación teórica de que el tratamiento con ORENCIA pueda incrementar el riesgo de procesos autoinmunes, por ejemplo empeoramiento de la esclerosis múltiple. En los ensayos clínicos controlados con placebo, el tratamiento con abatacept no provocó aumento en la formación de autoanticuerpos, como anticuerpos antinucleares y anti-DNAbs, en comparación con el placebo (ver sección 4.8).

### **Prueba de glucosa en sangre**

Los medicamentos parenterales que contienen maltosa pueden interferir con los resultados de pruebas de glucosa en sangre que emplean tiras con glucosa deshidrogenasa pirroloquinolinequinona (GDH PQQ). Los sistemas de control de glucemia basados en la GDH PQQ pueden reaccionar con la maltosa presente en ORENCIA, dando lugar a falsas lecturas de glucosa elevada en sangre el día de la perfusión. Cuando se administre ORENCIA, se debe aconsejar a los pacientes que requieren control de glucosa en sangre que tengan en cuenta métodos que no reaccionen con la maltosa, como los basados en la prueba de la glucosa deshidrogenasa nicotina adenina dinucleotido (GDH NAD), la glucosa oxidasa, o la glucosa hexokinasa.

### **Pacientes con ingesta controlada de sodio**

Este medicamento contiene 1,5 mmol (o 34,5 mg) de sodio por dosis máxima de 4 viales (0,375 mmol ó 8,625 mg de sodio por vial). A tener en cuenta cuando se trate a pacientes con una ingesta controlada de sodio.

## **4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción**

### **Combinación con agentes bloqueantes del TNF**

La experiencia con el uso de abatacept en combinación con agentes bloqueantes del TNF es limitada (ver sección 5.1). Aunque los agentes bloqueantes del TNF no influyeron en el aclaramiento de abatacept, en los ensayos clínicos controlados con placebo, los pacientes que recibían tratamiento concomitante con abatacept y agentes bloqueantes del TNF presentaron más infecciones e infecciones graves que los pacientes tratados sólo con agentes bloqueantes del TNF. Por lo tanto, no se recomienda el tratamiento concomitante de ORENCIA con un agente bloqueante del TNF.



#### **Combinación con otros medicamentos**

En los análisis farmacocinéticos poblacionales no se detectó ningún efecto del metotrexato, los AINEs y los corticosteroides sobre el aclaramiento de abatacept (ver sección 5.2).

No se identificaron problemas de seguridad importantes con el uso de abatacept en combinación con sulfasalazina, hidroxiclороquina, o leflunomida.

En lo que respecta a la combinación con otros medicamentos que afectan al sistema inmunitario y a las vacunas, ver sección 4.4.

### **4.6 Embarazo y lactancia**

No hay datos suficientes sobre el uso de abatacept en mujeres embarazadas. En estudios del desarrollo embriofetal no se observaron efectos adversos a dosis de hasta 29 veces la dosis de 10 mg/kg en humanos, según el AUC. En un estudio de desarrollo prenatal y postnatal con 11 veces la dosis de 10 mg/kg en humanos, se observaron cambios limitados en la función inmunitaria según el AUC (ver sección 5.3). No se recomienda el uso de ORENCIA en mujeres embarazadas a menos que sea claramente necesario. Durante el tratamiento con ORENCIA las mujeres en edad fértil deben utilizar métodos anticonceptivos eficaces hasta 14 semanas después de la última dosis de tratamiento con abatacept.

#### **Uso durante la lactancia**

Se ha demostrado que abatacept se detecta en la leche de la rata. Se desconoce si abatacept se excreta en la leche materna. Las mujeres no deben amamantar a sus hijos mientras estén en tratamiento con ORENCIA hasta 14 semanas después de la última dosis de tratamiento con abatacept.

#### **Fertilidad**

No se han realizado estudios formales del posible efecto de ORENCIA sobre la fertilidad humana. En ratas, abatacept no tuvo efectos adversos sobre la fertilidad de los machos o las hembras (ver sección 5.3).

### **4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas**

No se han realizado estudios sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas.

### **4.8 Reacciones adversas**

Abatacept se ha estudiado en pacientes con artritis reumatoide activa en ensayos clínicos controlados con placebo (1.955 pacientes con abatacept, 989 con placebo). Los ensayos fueron doble ciego, controlados con placebo durante un período de 6 meses (258 pacientes con abatacept, 133 con placebo) o de 1 año (1.697 pacientes con abatacept, 856 con placebo). La mayoría de los pacientes en estos ensayos estaban tomando metotrexato (81,9% con abatacept, 83,3% con placebo). Otras medicaciones concomitantes incluían: AINEs (83,9% con abatacept, 85,1% con placebo); corticosteroides sistémicos (74,7% con abatacept, 75,8% con placebo); tratamiento con FAME no biológicos, especialmente cloroquina/hidroxiclороquina, leflunomida y/o sulfasalazina (26,9% con abatacept, 32,1% con placebo); agentes bloqueantes del TNF, principalmente etanercept (9,4% con abatacept, 12,3% con placebo); y anakinra (1,1% con abatacept, 1,6% con placebo).

En los ensayos clínicos con abatacept controlados con placebo, se notificaron reacciones adversas al medicamento (RAM) en un 52,2% de los pacientes tratados con abatacept y en un 46,1% de los pacientes tratados con placebo. Las reacciones adversas al medicamento notificadas con mayor frecuencia ( $\geq 5\%$ ) entre los pacientes tratados con abatacept fueron cefaleas y náuseas. La proporción de pacientes que suspendieron el tratamiento debido a RAMs fue de 3,4% en el caso de los pacientes tratados con abatacept y de 2,2% en el de los pacientes tratados con placebo.

En la Tabla 2 se enumeran las reacciones adversas al medicamento que se produjeron con mayor frecuencia (diferencia  $> 0,2\%$ ) en pacientes tratados con abatacept que en pacientes tratados con placebo. La lista se presenta por sistema de clasificación de órganos y por frecuencia, utilizando las siguientes categorías: muy frecuentes ( $\geq 1/10$ ); frecuentes ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ); poco frecuentes ( $\geq 1/1.000$ ,  $< 1/100$ ); raras ( $\geq 1/10.000$ ,  $< 1/1.000$ ); muy raras ( $< 1/10.000$ ). Las reacciones adversas se presentan en orden decreciente de gravedad dentro de cada intervalo de frecuencia.

Entre las RAMs notificadas en pacientes tratados con abatacept que no se produjeron con excesiva incidencia (es decir, la diferencia no fue  $> 0,2\%$ ) en relación al placebo pero que se consideraron médicamente relevantes se incluyen los siguientes casos:

Frecuentes: herpes zoster;

Poco frecuentes: neumonía, hipersensibilidad, pielonefritis, broncoespasmo, urticaria, psoriasis, cistitis, migraña, opresión en la garganta, ojo seco;

Raras: septicemia, bacteriemia.

Tabla 2: Reacciones adversas en ensayos controlados con placebo

Exploraciones complementarias	Frecuentes	Aumento de la presión arterial, pruebas de función hepática anormal (incluyendo aumento de transaminasas)
	Poco frecuentes	Descenso de la presión arterial, aumento de peso
Trastornos cardíacos	Poco frecuentes	Taquicardia, bradicardia, palpitaciones
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Poco frecuentes	Trombocitopenia, leucopenia
Trastornos del sistema nervioso	Muy frecuentes	Cefaleas
	Frecuentes	Mareos
	Poco frecuentes	Parestesia
Trastornos oculares	Poco frecuentes	Conjuntivitis, disminución de la agudeza visual
Trastornos del oído y el laberinto	Poco frecuentes	Vértigo
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Frecuentes	Tos
Trastornos gastrointestinales	Frecuentes	Dolor abdominal, diarrea, náuseas, dispepsia
	Poco frecuentes	Gastritis, úlceras bucales, estomatitis aftosa
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Frecuentes	Erupción cutánea (incluyendo dermatitis)
	Poco frecuentes	alopecia, piel seca
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	Poco frecuentes	Artralgia, dolor en las extremidades
Infecciones e infestaciones	Frecuentes	Infección de las vías respiratorias inferiores (incluyendo bronquitis), infección de las vías urinarias, herpes simple, infección de las vías respiratorias superiores (incluyendo traqueítis, nasofaringitis), rinitis
	Poco frecuentes	Infección dental, úlceras cutáneas infectadas, onicomiosis
Neoplasias benignas, malignas y no especificadas (incl. quistes y pólipos)	Poco frecuentes	Carcinoma de células basales
Trastornos vasculares	Frecuentes	Hipertensión, rubor
	Poco frecuentes	Hipotensión, sofocos
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Frecuentes	Fatiga, astenia
	Poco frecuentes	Síndrome pseudogripal
Trastornos del aparato reproductor y de la mama	Poco frecuentes	Amenorrea
Trastornos psiquiátricos	Poco frecuentes	Depresión, ansiedad

## Información adicional

### *Infecciones*

En los ensayos clínicos controlados con placebo, se notificaron infecciones como al menos posiblemente relacionadas con el tratamiento en un 23,2% de los pacientes tratados con abatacept y en un 19,5% de los pacientes tratados con placebo.

Se notificaron infecciones graves como al menos posiblemente relacionadas con el tratamiento en un 1,8% de los pacientes tratados con abatacept y en un 1,0% de los pacientes tratados con placebo. Entre las infecciones graves notificadas en al menos un paciente tratado con abatacept (0,05% de los pacientes) figuran las siguientes: neumonía; bronquitis; celulitis; pielonefritis aguda; infección de las vías urinarias; diverticulitis, abscesos intestinales; infección localizada; abscesos cutáneos; infecciones musculoesqueléticas; septicemia; empiema; hepatitis E; y tuberculosis (ver sección 4.4).

### *Neoplasias malignas*

En ensayos clínicos controlados con placebo, se notificaron neoplasias malignas en 27 de 1.955 pacientes tratados con abatacept observadas durante 1.687 pacientes-años y en 11 de 989 pacientes tratados con placebo observadas durante 794 pacientes-años.

En ensayos clínicos doble ciego y con diseño abierto, se comunicaron neoplasias malignas en 66 de 2.688 pacientes tratados con abatacept durante 4.764 pacientes-años. Esta cifra incluyó 33 pacientes con cánceres de piel no melanoma, 28 con cánceres en órganos sólidos y 6 con neoplasias hematológicas (4 con linfomas y 2 con síndromes mielodisplásicos). El cáncer de órgano sólido notificado con mayor frecuencia fue el carcinoma de pulmón (11 casos). El tipo y el patrón de neoplasias malignas notificadas durante el periodo abierto de los ensayos clínicos fueron similares a los notificados durante la fase doble ciego.

El número de neoplasias observadas fue coherente con lo esperado en la población con artritis reumatoide ajustada por edad y sexo (ver sección 4.4).

### *Reacciones relacionadas con la perfusión*

Los acontecimientos agudos relacionados con la perfusión (reacciones adversas que se produjeron en la primera hora después de iniciar la perfusión) en los Ensayos II, III y IV (ver sección 5.1) fueron más frecuentes en los pacientes tratados con abatacept que en los pacientes tratados con placebo (9,8% con abatacept, 6,7% con placebo). Los acontecimientos notificados con mayor frecuencia con abatacept (1 2%) fueron mareos, cefaleas e hipertensión.

Los acontecimientos agudos relacionados con la perfusión que se comunicaron en  $> 0,1\%$  y  $\leq 1\%$  de los pacientes tratados con abatacept incluían síntomas cardiopulmonares como hipotensión, aumento de la presión arterial, descenso de la presión arterial y disnea; otros síntomas incluían náuseas, rubor, urticaria, tos, hipersensibilidad, prurito, erupción cutánea y sibilancias. La mayoría de estas reacciones fueron de leves a moderadas.

Las reacciones de hipersensibilidad fueron poco frecuentes. En 2.688 pacientes tratados con abatacept durante 4.764 pacientes-años, hubo 1 caso de anafilaxia. Otros acontecimientos adversos potencialmente asociados a hipersensibilidad al medicamento, como hipotensión, urticaria y disnea, se produjeron en cada caso en menos del 0,6% de los pacientes tratados con abatacept.

Se produjo interrupción del tratamiento debido a reacción aguda relacionada con la perfusión en un 0,4% de los pacientes que recibían abatacept y en un 0,2% de los pacientes tratados con placebo.

### *Reacciones adversas al medicamento en pacientes con enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC)*

En el Ensayo IV, hubo 37 pacientes con EPOC tratados con abatacept y 17 tratados con placebo. Los pacientes con EPOC tratados con abatacept desarrollaron reacciones adversas al medicamento con más frecuencia que los tratados con placebo (51,4% frente a 47,1%, respectivamente). Los trastornos respiratorios se produjeron con más frecuencia en los pacientes tratados con abatacept que en los pacientes tratados con placebo (10,8% frente a 5,9%, respectivamente); dichos trastornos incluían reagudización de la EPOC y disnea. Un mayor porcentaje de pacientes con EPOC tratados con abatacept que con placebo desarrolló una reacción adversa grave (5,4% frente a 0%), incluyendo reagudización de la EPOC (1 de 37 pacientes [2,7%]) y bronquitis (1 de 37 pacientes [2,7%]).

### *Autoanticuerpos*

El tratamiento con abatacept no provocó aumento en la formación de autoanticuerpos en comparación con el placebo.

### *Inmunogenicidad*

Se valoraron los anticuerpos dirigidos contra la molécula abatacept mediante ensayos ELISA en pacientes con artritis reumatoide tratados durante periodos de hasta 3 años con abatacept. Sesenta y dos de 2.237 (2,8%) pacientes desarrollaron anticuerpos de unión. En pacientes en quienes la valoración para anticuerpos se hizo al menos 56 días después de interrumpir el abatacept, 15 de 203 (7,4%) desarrollaron anticuerpos.



Se evaluaron muestras con actividad de unión a CTLA-4 confirmada para determinar la presencia de anticuerpos neutralizantes. En ocho de 13 pacientes evaluables se demostró que poseían anticuerpos neutralizantes.

En conjunto, no hubo correlación aparente entre el desarrollo de anticuerpos y la respuesta clínica o las reacciones adversas. Sin embargo, el número de pacientes que desarrollaron anticuerpos fue demasiado limitado para poder hacer una valoración definitiva. No se conoce la posible relevancia clínica de la formación de anticuerpos neutralizantes. Debido a que los análisis de inmunogenicidad son específicos de producto, la comparación de tasas de anticuerpos con las de otros productos no es adecuada.

*Información de seguridad según la clase farmacológica*

Abatacept es el primer modulador selectivo de la co-estimulación. La información sobre la seguridad relativa en un ensayo clínico versus infliximab se resume en la sección 5.1.

## 4.9 Sobredosis

Se han administrado dosis de hasta 50 mg/kg sin efectos tóxicos aparentes. En caso de sobredosis, se recomienda monitorizar al paciente para observar cualquier signo o síntoma de reacciones adversas y aplicar el tratamiento sintomático adecuado.

## 5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

### 5.1 Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: inmunosupresores selectivos, código ATC: L04AA24

Abatacept es una proteína de fusión formada por el dominio extracelular del antígeno 4 (CTLA-4) asociado al linfocito-T citotóxico humano unido a un fragmento modificado Fc de la inmunoglobulina humana G1 (IgG1). Abatacept se obtiene mediante tecnología de ADN recombinante en células de ovario de hámster chino.

#### Mecanismo de acción

Abatacept modula selectivamente una señal coestimuladora clave que es necesaria para la activación completa de los linfocitos T que expresan CD28. La activación completa de los linfocitos T requiere dos señales proporcionadas por las células presentadoras de antígeno: el reconocimiento de un antígeno específico por un receptor del linfocito T (señal 1) y una segunda señal coestimuladora. Una vía de coestimulación mayor implica la unión de moléculas CD80 y CD86 sobre la superficie del antígeno presentador de células al receptor de CD28 en los linfocitos T (señal 2). Abatacept inhibe selectivamente esta vía de coestimulación mediante su unión específica a CD80 y CD86. Algunos estudios indican que abatacept afecta más a las respuestas de los linfocitos T vírgenes que a las respuestas de los linfocitos T de memoria.

Estudios in vitro y en modelos en animales demostraron que abatacept modula las respuestas a anticuerpos dependientes de linfocitos T y la inflamación. In vitro, abatacept atenúa la activación de los linfocitos T humanos medida por la disminución de la proliferación y la producción de citocina. Abatacept disminuye la producción de TNF $\alpha$  específico de antígeno, interferón- $\gamma$  e interleucina 2 por los linfocitos T.

#### Efectos farmacodinámicos

Se observaron reducciones dependientes de la dosis con abatacept en las concentraciones séricas del receptor de interleucina 2 soluble, un marcador de la activación de los linfocitos T; interleucina 6 sérica, un producto de macrófagos sinoviales activados y sinoviocitos fibroblastoides en la artritis reumatoide; factor reumatoide, un autoanticuerpo producido por las células plasmáticas; y proteína C reactiva, un reactante de la inflamación de fase aguda. Además, disminuyeron las concentraciones séricas de metaloproteína 3 de matriz, que da lugar a la destrucción del cartílago y remodelación tisular. También se observaron reducciones en el TNF $\alpha$  sérico.



### Eficacia clínica y seguridad

La eficacia y la seguridad de abatacept fueron evaluadas en ensayos clínicos aleatorizados, doble ciego y controlados con placebo en pacientes adultos con artritis reumatoide activa diagnosticada según los criterios del Colegio Americano de Reumatología (ACR). En los Ensayos I, II, III, y V se requería que los pacientes refiriesen al menos dolor en 12 articulaciones y presentasen signos inflamatorios en 10 articulaciones inflamadas en el momento de la aleatorización. El Ensayo IV no requirió ningún número específico de articulaciones inflamadas ni de dolores en las articulaciones.

En los Ensayos I, II, y V se evaluaron la eficacia y seguridad de abatacept comparado con el placebo en pacientes con respuesta inadecuada al metotrexato y que continuaron en tratamiento con una dosis estable de metotrexato. Además, el Ensayo V investigó la seguridad y eficacia de abatacept o infliximab en relación al placebo. En el Ensayo III se evaluaron la eficacia y seguridad de abatacept en pacientes con respuesta inadecuada a un agente bloqueante del TNF, tras la interrupción del tratamiento con el mismo previa a la aleatorización; se permitió el uso de otros FAMEs. El Ensayo IV evaluó principalmente la seguridad en pacientes con artritis reumatoide activa que, a pesar del tratamiento con FAMEs no biológicos y/o biológicos, requerían intervención adicional. Todos los FAMEs utilizados en el momento de la inclusión se mantuvieron.

En el Ensayo I los pacientes fueron aleatorizados para recibir 2 ó 10 mg/kg de abatacept o placebo durante 12 meses. En los Ensayos II, III, y IV los pacientes fueron aleatorizados para recibir una dosis fija de aproximadamente 10 mg/kg de abatacept o placebo durante 12 (Ensayos II y IV) ó 6 meses (Ensayo III). La dosis de abatacept fue de 500 mg para los pacientes con peso inferior a 60 kg, 750 mg para los pacientes que pesaban de 60 a 100 kg, y 1 gramo para los pacientes que pesaban más de 100 kg. En el Ensayo V los pacientes fueron aleatorizados para recibir esta misma dosis fija de abatacept o 3 mg/kg de infliximab o placebo durante 6 meses. El Ensayo V continuó durante un período adicional de 6 meses con los grupos de abatacept e infliximab solamente.

Los Ensayos I, II, III, IV, y V evaluaron 339, 638, 389, 1.441, y 431 pacientes, respectivamente.

### Respuesta clínica

#### Respuesta ACR

El porcentaje de pacientes tratados con abatacept que alcanzaron respuestas ACR 20, 50 y 70 en los Ensayos II (pacientes con respuesta inadecuada a metotrexato) y III (pacientes con respuesta inadecuada a un agente bloqueante del TNF) se muestra en la Tabla 3.

**Tabla 3: Respuestas ACR en ensayos controlados con placebo**

Tasa de respuesta	Porcentaje de pacientes			
	Respuesta inadecuada a metotrexato (MTX)		Respuesta inadecuada a agente bloqueante del TNF	
	Ensayo II		Ensayo III	
	Abatacept <sup>a</sup> +MTX n = 424	Placebo +MTX n = 214	Abatacept <sup>a</sup> +FAME <sup>b</sup> n = 256	Placebo +FAME <sup>b</sup> n = 133
<b>ACR 20</b>				
Día 15	23%*	14%	18%**	5%
Mes 6	68%***	40%	50%***	20%
Mes 12	73%***	40%	NA <sup>d</sup>	NA <sup>d</sup>
<b>ACR 50</b>				
Mes 6	40%***	17%	20%***	4%
Mes 12	48%***	18%	NA <sup>d</sup>	NA <sup>d</sup>
<b>ACR 70</b>				
Mes 6	20%***	7%	10%**	2%
Mes 12	29%***	6%	NA <sup>d</sup>	NA <sup>d</sup>
<b>Respuesta clínica principal<sup>c</sup></b>	14%***	2%	NA <sup>d</sup>	NA <sup>d</sup>

<sup>a</sup> Dosis fija de aproximadamente 10 mg/kg (ver sección 4.2).

<sup>b</sup> Los FAME simultáneos incluían uno o más de los siguientes: metotrexato, cloroquina/ hidroxiclороquina, sulfasalazina, leflunomida, azatioprina, oro, y anakinra.

<sup>c</sup> La respuesta clínica principal se define como la obtención de una respuesta ACR 70 durante un periodo continuo de 6 meses.

<sup>d</sup> Después de 6 meses, se dio a los pacientes la oportunidad de participar en un ensayo con diseño abierto.

\* p < 0,05, abatacept frente a placebo.

\*\* p < 0,01, abatacept frente a placebo.

\*\*\* p < 0,001, abatacept frente a placebo.

Entre los pacientes que recibieron abatacept en los Ensayos II y III, se observó una mejoría estadísticamente significativa en la respuesta ACR 20 frente a placebo después de la administración de la primera dosis (día 15), y esta mejoría continuó siendo significativa durante la duración de los ensayos. En el Ensayo II, el 43% de los pacientes que no habían alcanzado una respuesta ACR 20 a los 6 meses desarrollaron una respuesta ACR 20 a los 12 meses.

En la fase de extensión abierta de los Ensayos I, II y III, se observaron respuestas ACR 20, 50 y 70 duraderas y sostenidas durante 48, 24 y 18 meses, respectivamente, de tratamiento con abatacept. En el Ensayo I, se observaron respuestas ACR 20 en el 71% (42/59) de los pacientes, ACR 50 en el 41% (24/59) y ACR 70 en el 31% (18/58) a los 48 meses. En el Ensayo II, se observaron respuestas ACR 20 en el 88% (291/332) de los pacientes, ACR 50 en el 62% (205/332), y ACR 70 en el 38% (127/334) en 24 meses. En el Ensayo III, se observaron respuestas ACR 20 en el 70% (118/167) de los pacientes, ACR 50 en el 43% (73/168), y ACR 70 en el 22% (37/169) a los 18 meses.

Se observaron mejorías mayores con abatacept que con placebo en otras medidas de actividad de la enfermedad en artritis reumatoide no incluidas en los criterios de respuesta de ACR, tales como la rigidez matinal.

#### Respuesta DAS28

La actividad de la enfermedad también se evaluó utilizando la Puntuación de la Actividad de la Enfermedad 28 (DAS28 VSG). Hubo una mejora significativa en el DAS en los Ensayos II, III, y V comparado con placebo.

#### Ensayo V: abatacept o infliximab versus placebo

Se realizó un ensayo doble ciego, aleatorizado, para evaluar la seguridad y eficacia de abatacept o infliximab versus placebo en pacientes con respuesta inadecuada a metotrexato (Ensayo V). La variable primaria del ensayo fue el cambio medio en la actividad de la enfermedad en pacientes tratados con abatacept comparado con los pacientes tratados con placebo a los 6 meses con una posterior evaluación doble ciego de la seguridad y eficacia de abatacept e infliximab a los 12 meses. Se observó una mejoría mayor ( $p < 0,001$ ) en el DAS28 en los grupos de abatacept e infliximab comparado con el grupo placebo a los seis meses en la parte del ensayo controlado con placebo; los resultados entre los grupos de abatacept e infliximab fueron similares. Las respuestas ACR del Ensayo V fueron compatibles con la puntuación del DAS28. Se observó una mejoría mayor a los 12 meses con abatacept. A los 6 meses, la frecuencia de Acontecimientos Adversos (AA) por infecciones fue del 48,1% (75), 52,1% (86), y 51,8% (57) y la frecuencia de AA graves por infecciones fue del 1,3% (2), 4,2% (7), y 2,7% (3) para los grupos de abatacept, infliximab y placebo, respectivamente. A los 12 meses, la frecuencia de AA por infecciones fue del 59,6% (93), 68,5% (113), y la frecuencia de AA graves por infecciones fue del 1,9% (3) y 8,5% (14) para los grupos de abatacept e infliximab, respectivamente.

#### Respuesta radiográfica

El daño articular estructural se evaluó radiográficamente durante un periodo de dos años en el Ensayo II. Los resultados se midieron usando la puntuación total de Sharp modificada por Genant (TSS) y sus componentes, la puntuación de las erosiones y la puntuación del estrechamiento del espacio articular (JSN). La mediana basal del TSS fue de 31,7 en pacientes tratados con abatacept y 33,4 en pacientes tratados con placebo. Abatacept/metotrexato redujo la tasa de progresión del daño estructural comparado con placebo/metotrexato después de 12 meses de tratamiento como se muestra en la Tabla 4. La tasa de progresión del daño estructural en el 2º año fue significativamente más baja que la del primer año para los pacientes aleatorizados a abatacept ( $p < 0,0001$ ).

**Tabla 4: Cambios radiográficos medios durante 12 meses en el ensayo II**

Parámetros	Abatacept/MTX n = 391	Placebo/MTX n = 195	Valor P <sup>a</sup>
Puntuación total de Sharp	1,21	2,32	0,012
Puntuación de erosión	0,63	1,14	0,029
Puntuación JSN	0,58	1,18	0,009

<sup>a</sup> Basado en análisis no paramétricos



### Respuesta de la función física

La mejora de la función física se midió por el Índice de Discapacidad del Cuestionario de Evaluación de la Salud (HAQ-ID) en los Ensayos II, III, IV y V y por el HAQ-ID modificado en el Ensayo I. Los resultados de los Ensayos II y III se presentan en la Tabla 5.

**Tabla 5: Mejora de la función física en ensayos controlados con placebo**

Índice de discapacidad HAQ <sup>c</sup>	Respuesta inadecuada a metotrexato Ensayo II		Respuesta inadecuada a agente bloqueante TNF Ensayo III	
	Abatacept <sup>a</sup> +MTX	Placebo +MTX	Abatacept <sup>a</sup> +FAME <sup>b</sup>	Placebo +FAME <sup>b</sup>
Inicio (media)	1,69 (n = 422)	1,69 (n = 212)	1,83 (n = 249)	1,82 (n = 130)
Mejora media desde el inicio				
Mes 6	0,59*** (n = 420)	0,40 (n = 211)	0,45*** (n = 249)	0,11 (n = 130)
Mes 12	0,66*** (n = 422)	0,37 (n = 212)	NA <sup>e</sup>	NA <sup>e</sup>
Proporción de pacientes con una mejora clínicamente significativa <sup>d</sup>				
Mes 6	61%***	45%	47%***	23%
Mes 12	64%***	39%	NA <sup>e</sup>	NA <sup>e</sup>

\*\*\* p < 0,001, abatacept frente a placebo.

<sup>a</sup> Dosis fija de aproximadamente 10 mg/kg (ver sección 4.2).

<sup>b</sup> Los FAME simultáneos incluían uno o más de los siguientes: metotrexato, cloroquina/hidroxicloroquina, sulfasalazina, leflunomida, azatioprina, oro, y anakinra.

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

<sup>d</sup> Reducción en el HAQ-DI de  $\geq 0,3$  unidades desde el inicio.

<sup>e</sup> Después de 6 meses, se ofreció a los pacientes la oportunidad de entrar en un ensayo de diseño abierto.

En el Ensayo II, entre los pacientes que presentaban una mejora clínicamente significativa a los 12 meses, un 88% mantuvo la respuesta a los 18 meses y un 85% mantuvo la respuesta a los 24 meses. Durante el periodo abierto de los Ensayos I, II y III, la mejora de la función física se ha mantenido durante 48, 24 y 18 meses, respectivamente.

### Calidad de vida y resultados relacionados con la salud

La calidad de vida relacionada con la salud se evaluó mediante el cuestionario SF-36 a los 6 meses en los Ensayos I, II y III y a los 12 meses en los Ensayos I y II. En estos ensayos, se observaron mejoras clínicas y estadísticamente significativas en el grupo tratado con abatacept en comparación con el grupo placebo en las 8 dimensiones del SF-36 (4 dimensiones físicas: función física, rol físico, dolor corporal, salud general; y 4 dimensiones mentales: vitalidad, función social, rol emocional, salud mental), así como el Resumen del componente físico y el Resumen del componente mental.

## 5.2 Propiedades farmacocinéticas

Después de múltiples perfusiones intravenosas (días 1, 15, 30 y posteriormente cada 4 semanas), la farmacocinética de abatacept en pacientes con artritis reumatoide mostró incrementos proporcionales de C<sub>max</sub> y AUC sobre el intervalo de dosis de 2 mg/kg a 10 mg/kg. A la dosis de 10 mg/kg, el promedio de vida media terminal fue de 13,1 días, oscilando desde 8 hasta 25 días. El volumen de distribución medio (V<sub>ss</sub>) fue de 0,07 l/kg y osciló desde 0,02 hasta 0,13 l/kg. El aclaramiento sistémico fue de aproximadamente 0,22 ml/h/kg. Las concentraciones valle medias en estado de equilibrio fueron de aproximadamente 25 microgramos (µg)/ml, y los valores de la C<sub>max</sub> media fueron de aproximadamente 290 µg/ml. No se produjo acumulación sistémica de abatacept al continuar con el tratamiento repetido con 10 mg/kg a intervalos mensuales en pacientes con artritis reumatoide.

Los análisis poblacionales farmacocinéticos revelaron una tendencia hacia un mayor aclaramiento de abatacept a medida que se incrementa el peso corporal. La edad y el sexo (después de la corrección por

peso corporal), no influyeron sobre el aclaramiento. Se observó que el metotrexato, los AINEs, los corticosteroides y los agentes bloqueantes del TNF no influían sobre el aclaramiento de abatacept.

La farmacocinética de abatacept no se ha estudiado en niños ni adolescentes. No se han realizado ensayos para examinar los efectos del deterioro renal o hepático sobre la farmacocinética de abatacept.

### 5.3 Datos preclínicos sobre seguridad

No se observó mutagenicidad ni clastogenicidad con abatacept en una batería de estudios in vitro. En un estudio de carcinogenicidad en ratones, se produjeron aumentos en la incidencia de linfomas malignos o tumores de las glándulas mamarias (en las hembras). El aumento de la incidencia de linfomas y tumores mamarios observado en ratones tratados con abatacept puede haber estado asociado con una disminución del control del virus de la leucemia murino y del virus del tumor mamario en el ratón, respectivamente, en presencia de inmunomodulación prolongada. En un estudio de toxicidad a un año en monos cynomolgus, abatacept no se asoció a ninguna toxicidad importante. Los efectos farmacológicos reversibles consistieron en mínimos descensos transitorios en la IgG sérica y depleción linfoide de mínima a severa de los centros germinales en el bazo y/o los ganglios linfáticos. Dentro del marco temporal de este estudio, no se observaron indicios de linfomas ni cambios morfológicos preneoplásicos a pesar de la presencia del virus linfocriptovirus, que se sabe provoca estas lesiones en monos inmunodeprimidos. Se desconoce la relevancia que estos hallazgos puedan tener en el uso clínico de ORENCIA.

En ratas, abatacept no tuvo efectos no deseados sobre la fertilidad de machos o hembras. Se realizaron estudios de desarrollo embrionario con abatacept en ratones, ratas y conejos a dosis de hasta 20 a 30 veces la dosis de 10 mg/kg en humanos y no se observaron efectos no deseados en las crías. En ratas y conejos, la exposición a abatacept fue hasta 29 veces la dosis de 10 mg/kg en humanos basada en el AUC. Se ha demostrado que abatacept atraviesa la placenta en ratas y conejos. En un estudio de desarrollo prenatal y posnatal con abatacept en ratas, no se observaron efectos no deseados en las crías de madres que recibieron abatacept a dosis de hasta 45 mg/kg, lo que representa 3 veces la dosis de 10 mg/kg en humanos basada en el AUC. A una dosis de 200 mg/kg, que representa una dosis de 11 veces la dosis de 10 mg/kg en humanos basada en el AUC, se observaron cambios limitados en la función inmunitaria (un aumento de 9 veces en la respuesta media de anticuerpos dependientes de linfocitos T en crías hembras e inflamación del tiroides, en 1 cría hembra de entre 10 crías machos y 10 crías hembras evaluadas a esta dosis).

## 6. DATOS FARMACÉUTICOS

### 6.1 Lista de excipientes

Maltosa

Dihidrógeno fosfato sódico monohidrato

Cloruro sódico

### 6.2 Incompatibilidades

En ausencia de estudios de compatibilidad, este medicamento no debe mezclarse con otros.

ORENCIA no se debe administrar simultáneamente con otros medicamentos en la misma vía intravenosa.

ORENCIA NO debe usarse con jeringuillas siliconizadas (ver sección 6.6).



### 6.3 Periodo de validez

**Vial cerrado:** 2 años

**Después de la reconstitución:** se ha demostrado la estabilidad química y física en uso durante 24 horas entre 2°C - 8°C. Desde un punto de vista microbiológico, la solución reconstituida debe diluirse inmediatamente.

**Después de la dilución:** se ha demostrado que cuando la solución reconstituida se diluye inmediatamente, la estabilidad química y física en uso de la solución de perfusión diluida se mantiene durante 24 horas entre 2°C - 8°C. Desde un punto de vista microbiológico, el producto debe usarse inmediatamente.

### 6.4 Precauciones especiales de conservación

Conservar en nevera (entre 2°C y 8°C).

Conservar en el embalaje original para protegerlo de la luz.

Para las condiciones de conservación del medicamento reconstituido, ver sección 6.3.

### 6.5 Naturaleza y contenido del envase

250 mg de polvo en un vial (vidrio Tipo I) con un tapón (caucho-butilo) y precinto flip off (aluminio) con una jeringuilla sin silicona (polietileno).

Envases de 1, 2 ó 3 viales (de 15 ml cada uno) y 1, 2, ó 3 jeringuillas sin silicona, respectivamente.

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

### 6.6 Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

La reconstitución y dilución se deben realizar conforme a las reglas de buenas prácticas, en particular en lo que a asepsia se refiere.

#### Reconstitución

1. Determinar la dosis y el número de viales de ORENCIA necesarios (ver sección 4.2).
2. En condiciones asépticas, reconstituir cada vial con 10 ml de agua para preparaciones inyectables, utilizando la **jeringuilla sin silicona que se incluye con cada vial** (ver sección 6.2) y una aguja de calibre 18 21.
  - Retirar el tapón del vial y limpiar la parte superior con un algodón humedecido en alcohol.
  - Insertar la aguja de la jeringuilla en el vial a través del centro del tapón de caucho y dirigir el chorro de agua para inyectable a la pared de vidrio del vial.
  - No usar el vial si no hay vacío.
  - Extraer la jeringuilla y la aguja después de inyectar 10 ml de agua para preparaciones inyectables en el vial.
  - Para minimizar la formación de espuma en las soluciones de ORENCIA, debe girarse el vial con movimientos en espiral hasta que el contenido esté completamente disuelto. **No agitar.** Evitar la agitación prolongada o vigorosa.
  - Una vez disuelto el polvo, debe extraerse el aire del vial con una aguja para disipar la espuma que pudiera estar presente.
  - Después de la reconstitución, la solución debe ser transparente y entre incolora y amarillo pálido. No usar si se observan partículas opacas, cambios de color u otras partículas extrañas.

#### Dilución

3. Inmediatamente después de la reconstitución, el producto debe diluirse hasta 100 ml con cloruro de sodio 9 mg/ml (0,9%) solución para inyectable.
  - Extraer de una bolsa o frasco de perfusión de 100 ml, un volumen de cloruro de sodio 9 mg/ml (0,9%) solución para inyectable igual al volumen de los viales reconstituidos de ORENCIA (para 2 viales extraer 20 ml, para 3 viales 30 ml, para 4 viales 40 ml).
  - Añadir lentamente la solución reconstituida de ORENCIA reconstituida de cada vial a la bolsa o frasco de perfusión utilizando la misma **jeringuilla sin silicona que se incluye con cada vial**.
  - Mezclar con cuidado. La concentración de la solución de ORENCIA completamente diluida en la bolsa o frasco de perfusión será de aproximadamente 5, 7,5 ó 10 mg de abatacept por ml de solución dependiendo de si se utilizan 2, 3 ó 4 viales de abatacept.

- Cualquier cantidad no utilizada que quede en los viales debe eliminarse inmediatamente de acuerdo con las normativas locales.

4. Cuando la reconstitución y la dilución se realizan en condiciones asépticas, la solución de perfusión de ORENCIA puede usarse inmediatamente o en el plazo de 24 horas si se conserva en nevera entre 2°C y 8°C. Antes de la administración, la solución de ORENCIA debe inspeccionarse visualmente para detectar la presencia de partículas y cambios de color. Eliminar la solución si se observan partículas o cambios de color. Toda la solución de ORENCIA completamente diluida debe administrarse en el plazo de 30 minutos y utilizando un kit de perfusión y un filtro estéril apirógeno de baja unión a proteínas (tamaño de poro de 0,2 a 1,2 µm).

- No conservar la porción no utilizada de la solución de perfusión para reutilizar.

La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él, se realizará de acuerdo con las normativas locales.

## **7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG

Uxbridge Business Park

Sanderson Road

Uxbridge UB8 1DH

Reino Unido

## **8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

EU/1/07/389/001

## **9. RÉGIMEN DE PRESCRIPCIÓN Y DISPENSACIÓN**

Con receta médica. Uso Hospitalario.

## **10. PRESENTACIÓN, FORMA FARMACÉUTICA Y PRECIO DE VENTA AL PÚBLICO**

Envases de 1, 2 ó 3 viales (de 15 ml cada uno) y 1, 2, ó 3 jeringuillas sin silicona, respectivamente.

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

ORENCIA 250 mg polvo para concentrado para solución para perfusión

1 vial: PVP: 379.72 € PVP IVA: 394.91 €

## **11. CONDICIONES DE LA PRESTACIÓN FARMACÉUTICA DEL SISTEMA NACIONAL DE SALUD**

Uso Hospitalario

## **12. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN**

Fecha de la primera autorización: 21 de Mayo de 2007

## **13. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO**

Junio 2007

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea del Medicamento (EMA) <http://www.emea.europa.eu/>.



