

ANEXO I
RESUMEN DE LAS CARACTERÍSTICAS DEL PRODUCTO

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

NULOJIX 250 mg polvo para concentrado para solución para perfusión

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada vial contiene 250 mg de belatacept.

Después de la reconstitución, cada ml de concentrado contiene 25 mg de belatacept.

Belatacept es una proteína de fusión producida en células de ovario de hámster chino mediante tecnología de ADN recombinante.

Excipiente con efecto conocido:

Cada vial contiene 0,65 mmol de sodio.

Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección 6.1.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Polvo para concentrado para solución para perfusión (polvo para concentrado).

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

4. DATOS CLÍNICOS

4.1 Indicaciones terapéuticas

NULOJIX, en combinación con corticosteroides y ácido micofenólico (AMF), está indicado para la profilaxis del rechazo del trasplante en pacientes adultos receptores de un trasplante renal (ver datos sobre la función renal en la sección 5.1).

4.2 Posología y forma de administración

El tratamiento debe ser prescrito y supervisado por médicos especialistas con experiencia en el manejo de la terapia inmunosupresora y en pacientes con trasplante renal.

Belatacept no ha sido estudiado en pacientes con Anticuerpos Reactivos contra Panel (ARP) > 30% (que suelen requerir un aumento en la inmunosupresión). Debido al riesgo de una alta carga total de inmunosupresión, belatacept sólo se debe utilizar en estos pacientes después de considerar una terapia alternativa (ver sección 4.4).

Posología

Inicio en el momento del trasplante

Para los receptores de trasplante que reciben tratamiento con NULOJIX desde el momento del trasplante (“pacientes recién trasplantados”), se recomienda añadir un antagonista del receptor de interleucina-2 (IL-2).

La dosis recomendada depende del peso del paciente (kg). A continuación se presenta la dosis y frecuencia de administración.

Tabla 1: Dosis de belatacept para los pacientes que reciben un trasplante renal

Fase de inicio	Dosis
Día del trasplante, antes del trasplante (Día 1)	10 mg/kg
Día 5, día 14 y día 28	10 mg/kg
Al final de las semanas 8 y 12 después del trasplante	10 mg/kg
Fase de mantenimiento	Dosis
Cada 4 semanas (\pm 3 días), empezando al final de la semana 16 después del trasplante	5 mg/kg

Para más información sobre el cálculo de dosis, ver sección 6.6.

No es necesario administrar premedicación antes de la administración de belatacept.

En el momento del trasplante, NULOJIX se debe administrar en combinación con una inducción con basiliximab, micofenolato mofetilo y corticosteroides. La reducción de dosis de corticosteroides en pacientes a los que se les administra belatacept se debe realizar de forma cuidadosa, especialmente en pacientes con 4 a 6 incompatibilidades del antígeno leucocitario humano (HLA) (ver secciones 4.4 y 5.1).

Conversión a partir de un tratamiento con un inhibidor de calcineurina (ICN) tras un periodo mínimo de 6 meses pos-trasplante

Para la conversión de los pacientes de un tratamiento con un ICN a un tratamiento de mantenimiento con NULOJIX tras un periodo mínimo de 6 meses post-trasplante, se recomienda administrar una dosis de 5 mg/kg de NULOJIX cada 2 semanas durante las 8 primeras semanas, seguida a continuación de la misma dosis cada 4 semanas. Después del inicio del tratamiento con NULOJIX, se debe continuar con el inhibidor de calcineurina, reduciendo gradualmente la dosis, durante el menos 4 semanas después de la infusión de la dosis inicial de NULOJIX (ver sección 5.1). Se recomienda una monitorización más frecuente para el rechazo de trasplante, de acuerdo a la práctica clínica local, durante al menos 6 meses después de la conversión a NULOJIX (ver sección 4.4).

En los ensayos clínicos se han notificado reacciones relacionadas con la perfusión tras la administración de belatacept. Si se produce cualquier reacción alérgica grave o anafiláctica, se suspenderá inmediatamente el tratamiento con belatacept y se iniciará el tratamiento adecuado (ver sección 4.4).

No es necesaria la monitorización terapéutica de belatacept.

Durante los ensayos clínicos, no hubo modificaciones de la dosis de belatacept por variaciones de peso inferiores al 10%.

Poblaciones especiales

Pacientes de edad avanzada

No es necesario ajustar la dosis (ver secciones 5.1 y 5.2).

Insuficiencia renal

No se recomienda ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia renal o en diálisis (ver sección 5.2).

Insuficiencia hepática

En los protocolos de trasplante renal no se estudió a pacientes con insuficiencia hepática, por lo tanto no se recomienda modificar la dosis de belatacept en pacientes con insuficiencia hepática.

Población pediátrica

No se ha establecido todavía la seguridad y eficacia de belatacept en niños y adolescentes de 0 a 18 años. No hay datos disponibles.

Forma de administración

NULOJIX es sólo para uso intravenoso.

La solución diluida se debe administrar como perfusión intravenosa a velocidad constante durante 30 minutos. La perfusión de la primera dosis se administrará en el preoperatorio inmediato o durante la intervención quirúrgica, pero antes de finalizar la anastomosis vascular del trasplante.

Para consultar las instrucciones de reconstitución y dilución del medicamento antes de la administración, ver sección 6.6.

4.3 Contraindicaciones

Receptores de trasplante con serología del virus de Epstein-Barr (VEB) negativa o desconocida.

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1 (ver sección 4.4).

4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo

Trastornos linfoproliferativos postrasplante (TLPT)

En ensayos de fase 2 y 3 (3 ensayos) en pacientes recién trasplantados, la incidencia de TLPT fue mayor en los pacientes tratados con belatacept que en los pacientes tratados con ciclosporina (ver sección 4.8). Los receptores de trasplante tratados con belatacept y con serología negativa para el VEB tienen mayor riesgo de TLPT que aquellos con serología positiva para el VEB (ver sección 4.8). Antes de la administración de belatacept se determinará la serología del VEB. No se debe administrar belatacept a receptores de trasplante con serología negativa o desconocida para el VEB (ver sección 4.3).

Además del estado de seronegatividad para el VEB, son también factores de riesgo de TLPT la infección por citomegalovirus (CMV) y la terapia de depleción de linfocitos T, que se usó con más frecuencia en los estudios de fase 3 para tratar el rechazo agudo en pacientes tratados con belatacept (ver sección 5.1).

En los pacientes tratados con belatacept, los TLPT se presentaron con mayor frecuencia en el sistema nervioso central (SNC). Los médicos deben tener en cuenta los TLPT en el diagnóstico diferencial de los pacientes en los que aparecen o empeoran signos y síntomas neurológicos, cognitivos y conductuales.

Infecciones

El uso de inmunosupresores como belatacept, puede aumentar la susceptibilidad a infecciones, incluidas las infecciones mortales, oportunistas, tuberculosis y herpes (ver la advertencia sobre leucoencefalopatía multifocal progresiva (LMP) y también la sección 4.8).

Se recomienda profilaxis del CMV como mínimo durante 3 meses después del trasplante, especialmente en los pacientes con mayor riesgo de infección por CMV. Se recomienda profilaxis de la neumonía por *Pneumocystis* como mínimo durante 6 meses después del trasplante.

En los ensayos clínicos se observó mayor incidencia de tuberculosis en los pacientes que recibieron belatacept que en los que recibieron ciclosporina (ver sección 4.8). La mayoría de los casos de tuberculosis se produjeron en pacientes que vivían o habían vivido anteriormente en países con una elevada prevalencia de tuberculosis. Antes de iniciar el tratamiento con belatacept se debe realizar una prueba de tuberculosis y de infección latente. Antes de administrar belatacept se debe iniciar el tratamiento adecuado de la infección tuberculosa latente.

Leucoencefalopatía multifocal progresiva

La LMP es una infección oportunista del SNC rara, a menudo rápidamente progresiva y mortal causada por el virus John Cunningham (JC). En los ensayos clínicos con belatacept se notificaron 2 casos de LMP en pacientes que recibieron belatacept en dosis superiores a la pauta recomendada. En los ensayos de belatacept en trasplante renal se notificó un caso de LMP en un paciente tratado de forma concomitante con un antagonista del receptor de IL-2, micofenolato de mofetilo (MMF) y corticosteroides. En el estudio de trasplante hepático, el paciente recibía tratamiento concomitante con MMF y corticosteroides. Teniendo en cuenta que un alto grado de inmunosupresión se asocia con un mayor riesgo de padecer LMP y otras infecciones, no se deben exceder las dosis recomendadas de belatacept e inmunosupresores concomitantes como MMF y AMF (ver sección 4.5).

El diagnóstico y tratamiento precoz pueden mitigar las consecuencias de la LMP. Los médicos deben tener en cuenta la LMP en el diagnóstico diferencial de los pacientes en los que aparecen o empeoran signos y síntomas neurológicos, cognitivos y conductuales. La LMP se diagnostica habitualmente mediante neuroimágenes como la resonancia magnética nuclear (RMN) y la tomografía computarizada (TAC), y el análisis del virus JC en el líquido cefalorraquídeo (LCR) mediante reacción en cadena de la polimerasa (PCR). Si existe una fuerte sospecha de LMP y no se puede establecer el diagnóstico mediante el análisis del LCR por PCR ni mediante neuroimágenes, se debe tener en cuenta la biopsia cerebral. Se recomienda consultar con un neurólogo cualquier caso de LMP presunta o confirmada.

Si se diagnostica una LMP, se recomienda la reducción o retirada de la inmunosupresión, teniendo en cuenta el riesgo para el injerto. La plasmaféresis puede acelerar la eliminación del belatacept.

Neoplasias malignas

Además de los TLPT, los pacientes en tratamiento con inmunosupresores, como belatacept, tienen mayor riesgo de padecer neoplasias malignas, como cáncer de piel (ver sección 4.8). Debe limitarse la exposición a la luz solar y a la luz ultravioleta (UV) mediante el uso de prendas protectoras y un protector solar con factor de protección alto.

Trombosis de injerto

En los ensayos clínicos, en el período post-trasplante en receptores de donante con criterios ampliados se observó un incremento en la incidencia de trombosis de injerto. En la experiencia poscomercialización en pacientes con otros factores de riesgo predisponentes para la trombosis del aloinjerto renal, se ha producido trombosis del aloinjerto renal cuando la dosis inicial de globulina antitímocítica, como inducción inmunosupresora, se coadministró al mismo tiempo o casi al mismo tiempo que la primera dosis de belatacept (ver sección 4.8).

Conversión a partir de un tratamiento con un ICN

La conversión de pacientes clínicamente estables en tratamiento con un ICN a un tratamiento con belatacept puede aumentar inicialmente el riesgo de rechazo agudo de trasplante. Se recomienda una monitorización más estrecha para el rechazo agudo de trasplante durante al menos 6 meses después de la conversión a belatacept, de acuerdo a la práctica clínica local. No hay datos sobre conversión en pacientes considerados de mayor riesgo inmunológico ya que se excluyeron de los estudios de conversión basándose en los criterios definidos en el protocolo en relación a su historial de rechazo previo (ver sección 5.1). Inicialmente, dichos pacientes pueden presentar un mayor riesgo de rechazo agudo después de la conversión a belatacept que aquellos estudiados. En sujetos con un elevado riesgo inmunológico, solo debe considerarse la conversión cuando los potenciales beneficios superen a los riesgos.

Trasplante de hígado

No se ha establecido la seguridad y eficacia de belatacept en pacientes con trasplante de hígado, y por lo tanto no se recomienda su uso. En un único ensayo clínico en Fase 2 en pacientes *de novo* con trasplante de hígado, se observó un incremento en el número de muertes en 2 de los 3 regímenes estudiados que contenían belatacept. Estos regímenes de dosificación fueron diferentes a los estudiados en receptores de trasplante renal (ver sección 5.1).

Uso concomitante con otros agentes inmunosupresores

Belatacept se ha administrado con los siguientes inmunosupresores en estudios clínicos: basiliximab, un AMF y corticosteroides.

Terapias de Depleción de Linfocitos y AMF: Dado que la carga total de inmunosupresión es un factor de riesgo para la producción de neoplasias malignas e infecciones oportunistas, se deben evitar dosis concomitantes de agentes inmunosupresores por encima de las recomendadas. Los tratamientos reductores de linfocitos para tratar el rechazo agudo se deben usar con precaución.

Los pacientes con ARP elevado normalmente requieren un aumento de inmunosupresión. Belatacept no se ha estudiado en pacientes con ARP > 30% (ver sección 4.2).

Reducción de dosis de corticosteroides: La reducción de dosis de corticosteroides en pacientes que reciben belatacept se debe realizar con precaución, especialmente en pacientes con alto riesgo inmunológico, como los pacientes que tengan de 4 a 6 incompatibilidades del antígeno leucocitario humano (HLA). Según la experiencia tras la comercialización, el uso de belatacept junto con una inducción de basiliximab, micofenolato de mofetilo y una reducción de dosis de corticosteroides a 5 mg/día antes de la semana 6 después del trasplante se asoció con un incremento en la frecuencia de rechazo agudo, especialmente rechazo de grado III. Estos rechazos de grado III se presentaron en pacientes que tenían de 4 a 6 incompatibilidades HLA (ver secciones 4.2 y 5.1).

Para los pacientes a los que se les pueda cambiar de belatacept a otro inmunosupresor, los médicos tienen que tener en cuenta que la semivida de belatacept es de 8-10 días para evitar una posible inmunosupresión excesiva o insuficiente tras suspender el belatacept.

Reacciones alérgicas

En los ensayos clínicos se han notificado reacciones relacionadas con la perfusión tras la administración de belatacept. No es necesario que los pacientes sean pretratados para evitar reacciones alérgicas (ver sección 4.8). Hay que ser especialmente cuidadoso en pacientes con antecedentes de reacciones alérgicas a belatacept o a alguno de los excipientes. Se han notificado casos de anafilaxia durante la vigilancia posterior a la comercialización (ver sección 4.8). Si se produce cualquier reacción alérgica grave o anafiláctica, se debe suspender inmediatamente el tratamiento con NULOJIX e iniciar el tratamiento adecuado.

Vacunas

El tratamiento inmunosupresor puede influir en la respuesta a las vacunas. Por lo tanto, durante el tratamiento con belatacept, las vacunas podrían ser menos eficaces, aunque en los ensayos clínicos no se ha estudiado este aspecto. Debe evitarse el uso de vacunas vivas (ver sección 4.5).

Procesos autoinmunes

Existe una preocupación teórica de que el tratamiento con belatacept pueda aumentar el riesgo de procesos autoinmunes (ver sección 4.8).

Inmunogenicidad

Aunque hubo pocos pacientes que desarrollaron anticuerpos y no hubo asociación aparente entre el desarrollo de anticuerpos y la respuesta clínica o los acontecimientos adversos, los datos son demasiado escasos para hacer una valoración definitiva (ver sección 4.8).

La seguridad y eficacia del retratamiento con belatacept no ha sido estudiada. Se debe tener en cuenta el impacto potencial de anticuerpos anti-belatacept preexistentes cuando se considere volver a tratar con belatacept después de una interrupción prolongada, especialmente en pacientes que no hayan recibido inmunosupresión de forma continuada.

Pacientes con dieta hiposódica

Este medicamento contiene 0,65 mmol ó 15 mg de sodio por vial. Esto corresponde a 1,95 mmol (o 45 mg) de sodio por dosis máxima de 3 viales, equivalente a un 2,25% de la ingesta máxima diaria de 2 g de sodio recomendada por la OMS para un adulto. Debe tenerse en cuenta cuando se trate a pacientes con una dieta hiposódica.

Trazabilidad

Con objeto de mejorar la trazabilidad de los medicamentos biológicos, el nombre y el número de lote del medicamento administrado deben estar claramente registrados.

4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Belatacept es una proteína de fusión que no es de esperar que sea metabolizada por las enzimas del citocromo P450 (CYP) y las UDP-glucuronosiltransferasas (UGT). Parece que belatacept no tiene ningún efecto directo relevante en los niveles de citocina en pacientes que reciben un trasplante de hígado ni en voluntarios sanos. Por lo tanto, no se espera que belatacept afecte a las enzimas del citocromo P450 a través de sus efectos sobre las citocinas.

No es de esperar que belatacept interrumpa la recirculación enterohepática del AMF. A una dosis determinada de MMF, la exposición al AMF es aproximadamente un 40% mayor con la coadministración de belatacept que con la coadministración de ciclosporina.

La terapia inmunosupresora puede influir en la respuesta a la vacunación. Por lo tanto, durante el tratamiento con belatacept, las vacunas pueden ser menos efectivas aunque esto no se ha estudiado en ensayos clínicos. Se debe evitar el uso de vacunas de microorganismos vivos (ver sección 4.4).

4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia

Mujeres en edad fértil/Anticoncepción en hombres y mujeres

Las mujeres en edad fértil deben utilizar métodos anticonceptivos efectivos durante el tratamiento con belatacept y hasta 8 semanas tras finalizar el tratamiento ya que se desconoce el posible riesgo para el desarrollo embrionario o fetal.

Embarazo

No hay datos suficientes del uso de belatacept en mujeres embarazadas. Los estudios en animales no indican efectos perjudiciales directos o indirectos relacionados con el desarrollo embrionario o fetal con una dosis de hasta 16 y 19 veces la dosis en humanos de 10 mg/kg según el cálculo del AUC. En un estudio de desarrollo pre- y postnatal realizado en ratas, se observaron variaciones mínimas de la función inmunitaria a una dosis 19 veces mayor que la dosis en humanos de 10 mg/kg, según el AUC (ver sección 5.3). No se debe utilizar belatacept en mujeres embarazadas a no ser que sea claramente necesario.

Lactancia

Los estudios realizados en ratas han mostrado la excreción de belatacept en la leche. Se desconoce si belatacept se excreta en la leche humana (ver sección 5.3). Las mujeres no deben amamantar a sus hijos mientras estén en tratamiento con belatacept.

Fertilidad

No hay datos sobre el uso de belatacept y su efecto sobre la fertilidad humana. En ratas, belatacept 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

Belatacept ejerce una pequeña influencia sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas ya que puede causar cansancio, malestar y/o náuseas. Se debe instruir a los pacientes para que si sufren estos síntomas eviten tareas potencialmente peligrosas como conducir o utilizar máquinas.

4.8 Reacciones adversas

Resumen del perfil de seguridad

El perfil de reacciones adversas asociado a los inmunosupresores es a menudo difícil de establecer debido a la enfermedad subyacente y al uso concomitante de diversos medicamentos.

En los ensayos realizados para apoyar el uso en pacientes recién trasplantados, las reacciones adversas graves notificadas con más frecuencia ($\geq 2\%$) con ambas pautas de belatacept (más intensivo [+I] y menos intensivo [-I]) acumuladas hasta el año 3 consistieron en infección del tracto urinario, infección por CMV, fiebre, aumento de la creatinina en sangre, pielonefritis, diarrea, gastroenteritis, disfunción del injerto, leucopenia, neumonía, carcinoma basocelular, anemia y deshidratación.

Las reacciones adversas notificadas con más frecuencia ($\geq 20\%$) entre los pacientes tratados con ambas pautas de belatacept (+I y -I) hasta el año 3 consistieron en diarrea, anemia, infección del tracto urinario, edema periférico, estreñimiento, hipertensión, fiebre, náuseas, disfunción del injerto, tos, vómitos, leucopenia, hipofosfatemia y cefalea.

Las reacciones adversas que ocasionaron la suspensión o abandono del tratamiento con belatacept en $\geq 1\%$ de los pacientes hasta el año 3, fueron trombosis de la vena renal e infección por CMV.

Tabla de reacciones adversas

En la Tabla 2 se presentan, por clasificación de órganos y categorías de frecuencia, el listado de reacciones adversas con al menos una sospecha de relación causal, notificadas en ensayos clínicos en pacientes recién trasplantados de forma acumulada hasta el año 3 y con las dos pautas de belatacept (+I y -I).

Las categorías de frecuencia se definen como sigue: muy frecuentes ($\geq 1/10$); frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$); poco frecuentes ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$). En cada categoría de frecuencia se presentan las reacciones adversas por orden decreciente de gravedad.

Tabla 2: Reacciones adversas en los ensayos clínicos en pacientes recién trasplantados

Infecciones e infestaciones	
Muy frecuentes	infecciones del tracto urinario, infección de las vías respiratorias altas, infección por citomegalovirus*, bronquitis
Frecuentes	septicemia, neumonía, gripe, gastroenteritis, herpes zoster, sinusitis, herpes simple, candidiasis oral, pielonefritis, onicomicosis, infección por virus BK, infección de las vías respiratorias, candidiasis, rinitis, celulitis, infección de heridas, infección localizada, infección por virus del herpes, infección fúngica, infección de la piel por hongos
Poco frecuentes	leucoencefalopatía multifocal progresiva*, infección fúngica cerebral, citomegalovirus (CMV), colitis, nefropatía asociada al virus polioma, herpes genital, infección estafilocócica endocarditis, tuberculosis*, bronquiectasia, osteomielitis, estrongiloidiasis, infección por blastocystis, giardiasis, linfangitis
Neoplasias benignas, malignas y no especificadas (incl quistes y pólipos)*	
Frecuentes	carcinoma cutáneo escamocelular, carcinoma basocelular, papiloma cutáneo.
Poco frecuentes	trastorno linfoproliferativo asociado al VEB**, cáncer de pulmón, cáncer rectal, cáncer de mama, sarcoma, sarcoma de Kaposi, cáncer de próstata, cáncer de cérvix, cáncer de laringe, linfoma, mieloma múltiple, carcinoma de células transicionales
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	
Muy frecuentes	anemia, leucopenia
Frecuentes	trombocitopenia, neutropenia, leucocitosis, policitemia, linfopenia
Poco frecuentes	monocitopenia, aplasia pura de células rojas, agranulocitosis, hemólisis, hipercoagulación
Trastornos del sistema inmunológico	
Frecuentes	inmunoglobulina G disminuida, inmunoglobulina M disminuida
Poco frecuentes	hipogammaglobulinemia, alergia estacional
Trastornos endocrinos	
Frecuentes	síndrome cushingoide
Poco frecuentes	insuficiencia suprarrenal
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	
Muy frecuentes	hipofosfatemia, hipopotasemia, dislipidemia, hiperpotasemia, hiperglucemia, hipocalcemia
Frecuentes	aumento de peso, diabetes mellitus, deshidratación, pérdida de peso, acidosis, retención de líquidos, hipercalcemia, hipoproteinemia
Poco frecuentes	cetoacidosis diabética, pie diabético, alcalosis, pérdida de apetito, deficiencia de vitamina D
Trastornos psiquiátricos	
Muy frecuentes	insomnio, ansiedad
Frecuentes	depresión
Poco frecuentes	sueños anormales, cambios de humor, desorden de déficit de atención/hiperactividad, aumento de la libido
Trastornos del sistema nervioso	
Muy frecuentes	cefaleas
Frecuentes	temblor, parestesias, accidente cerebrovascular, mareo, síncope, letargia, neuropatía periférica
Poco frecuentes	encefalitis, síndrome de Guillain-Barré*, edema cerebral, aumento de la presión intracraneal, encefalopatía, convulsiones, hemiparesia, desmielinización,

	parálisis facial, disgeusia, trastorno cognitivo, deterioro de la memoria, migraña, sensación de quemazón, neuropatía diabética, síndrome de piernas inquietas
Trastornos oculares	
Frecuentes	cataratas, hiperemia ocular, visión borrosa
Poco frecuentes	retinitis, conjuntivitis, inflamación del ojo, queratitis, fotofobia, edema palpebral
Trastornos del oído y del laberinto	
Frecuentes	vértigo, dolor de oído, tinnitus
Poco frecuentes	hipoacusia
Trastornos cardiacos	
Frecuentes	taquicardia, bradicardia, fibrilación auricular, fallo cardíaco, angina de pecho, hipertrofia ventricular izquierda
Poco frecuentes	síndrome coronario agudo, bloqueo auriculoventricular de segundo grado, enfermedad de la válvula aórtica, arritmia supraventricular
Trastornos vasculares	
Muy frecuentes	hipertensión, hipotensión
Frecuentes	shock, infarto, hematoma, linfocle, angiopatía, fibrosis arterial
Poco frecuentes	trombosis venosa, trombosis arterial, tromboflebitis, estenosis arterial, claudicación intermitente, enrojecimiento
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	
Muy frecuentes	disnea, tos
Frecuentes	edema pulmonar, sibilancias, hipocapnia, ortopnea, epistaxis, dolor orofaríngeo
Poco frecuentes	síndrome de distrés respiratorio agudo, hipertensión pulmonar, neumonitis, hemoptisis, bronconeumopatía, respiración dolorosa, derrame pleural, síndrome de apnea del sueño, disfonía, ampollas orofaríngeas
Trastornos gastrointestinales	
Muy frecuentes	diarrea, estreñimiento, náuseas, vómitos, dolor abdominal
Frecuentes	dispepsia, estomatitis aftosa, hernia abdominal
Poco frecuentes	trastornos gastrointestinales, pancreatitis, úlcera de intestino grueso, melena, úlcera gastroduodenal, hemorragia rectal, obstrucción del intestino delgado, queilitis, hiperplasia gingival, dolor en las glándulas salivales, decoloración de las heces
Trastornos hepatobiliares	
Frecuentes	hepatitis citolítica pruebas de función hepática anormales
Poco frecuentes	colecistitis, quiste hepático, esteatosis hepática
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	
Frecuentes	acné, prurito, alopecia, lesión cutánea, exantema, sudoración nocturna, hiperhidrosis
Poco frecuentes	psoriasis, crecimiento anormal del pelo, onicoclasia, ulceración del pene, hinchazón de la cara, tricorrexia
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	
Muy frecuentes	artralgias, dolor de espalda, dolor en las extremidades
Frecuentes	mialgia, debilidad muscular, dolor de huesos, hinchazón de las articulaciones, trastorno del disco intervertebral, bloqueo articular, espasmos musculares, osteoartritis
Poco frecuentes	trastorno del metabolismo óseo, osteitis, osteolisis, sinovitis
Trastornos renales y urinarios	

Muy frecuentes	Proteinuria, aumento de la creatinina en sangre, disuria, hematuria
Frecuentes	necrosis tubular renal, trombosis de la vena renal*, estenosis de la arteria renal, glucosuria, hidronefrosis, reflujo vesicoureteral, incontinencia urinaria, retención urinaria, nicturia
Poco frecuentes	trombosis de la arteria renal*, nefritis, nefrosclerosis, atrofia tubular renal, cistitis hemorrágica, fibrosis renal
Trastornos del aparato reproductor y de la mama	
Poco frecuentes	epididimitis, priapismo, displasia cervical, bulto mamario, dolor testicular, ulceración vulvar, vulvovaginitis atrófica, infertilidad, edema escrotal
Trastornos congénitos, familiares y genéticos	
Frecuentes	hidrocele
Poco frecuentes	hipofosfatasa
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	
Muy frecuentes	edema periférico, fiebre
Frecuentes	dolor torácico, cansancio, malestar, alteración de la cicatrización
Poco frecuentes	reacción relacionada con la perfusión*, irritabilidad, fibrosis, inflamación, recurrencia de la enfermedad, sensación de calor, úlcera
Exploraciones complementarias	
Frecuentes	proteína C reactiva aumentada, aumento de la hormona paratiroidea en sangre
Poco frecuentes	aumento de las enzimas pancreáticas, aumento de la troponina, desequilibrio de electrolitos, aumento del antígeno prostático específico, aumento de ácido úrico en sangre, disminución de orina, disminución de glucosa en la sangre, disminución de linfocitos CD4
Lesiones traumáticas, intoxicaciones y complicaciones de procedimientos terapéuticos	
Muy frecuentes	disfunción del injerto
Frecuentes	nefropatía crónica del aloinjerto (NCA), hernia incisional
Poco frecuentes	fracaso del trasplante, reacción a la transfusión, dehiscencia de la herida, fractura, rotura del tendón, hipotensión postural, hipertensión postural, hematomas post-procedimiento, dolor postural, dolor de cabeza, contusión

* Ver sección "Descripción de reacciones adversas seleccionadas".

** Comprende todos los acontecimientos comunicados durante una media de 3,3 años en los estudios de fase 3 en pacientes recién trasplantados, y una media de 7 años aproximadamente en el estudio de fase 2 en pacientes recién trasplantados.

Extensión a largo plazo en el Ensayo 1 y el Ensayo 2

De los 1209 pacientes aleatorizados y recién trasplantados en los dos estudios de Fase 3 (ver sección 5.1), 761 pacientes continuaron después del año 3, en un período de extensión a largo plazo hasta 4 años adicionales y siguieron recibiendo la medicación de estudio según el tratamiento inicial asignado. Comparado con los resultados de los 3 primeros años, no se detectaron nuevas reacciones adversas ni aumento de la incidencia de reacciones adversas (enumeradas más arriba, desde el periodo inicial de 3 años) durante la extensión abierta a largo plazo de 4 años.

Estudios de conversión 1 y 2

El perfil de seguridad global de belatacept en los dos estudios de conversión fue consistente con el conocido perfil de seguridad de la población clínica general de los estudios en pacientes recién trasplantados presentado en la Tabla 2 anterior.

Descripción de reacciones adversas seleccionadas

Neoplasias malignas y trastornos linfoproliferativos postrasplante

En los ensayos en pacientes recién trasplantados, en la Tabla 3 se presentan las frecuencias de neoplasias en los años 1 y 3, excepto en el caso de los TLPT que se presentan en el año 1 y > 3 años

(la media de días de seguimiento fue de 1.199 días para el tratamiento +I de belatacept. 1.206 días para el belatacept -I y 1.139 días para la ciclosporina). La frecuencia de neoplasias malignas en el año 3, sin contar el cáncer de piel no melanoma, fue similar en los grupos de belatacept -I y ciclosporina y mayor en el grupo con la pauta +I de belatacept. El porcentaje de TLPT fue mayor en los dos grupos tratados con belatacept que en el grupo tratado con ciclosporina (ver sección 4.4). Los cánceres cutáneos no melanoma acontecieron con menor frecuencia con el tratamiento -I de belatacept que con ciclosporina o con el tratamiento de belatacept +I.

Tabla 3: Neoplasias malignas acontecidas por grupo de tratamiento (%)

	Hasta el Año 1			Hasta el Año 3***		
	Belatacept +I N= 477	Belatacept -I N= 472	Ciclosporina N= 476	Belatacept +I N= 477	Belatacept -I N= 472	Ciclosporina N= 476
Cualquier neoplasia maligna	3,4	1,9	3,4	8,6	5,7	7,1
Cáncer de piel no melanoma	1,0	0,2	1,5	4,2	1,5	3,6
Neoplasias malignas que excluyen cánceres de piel no melanoma	2,3	1,7	1,9	4,4	4,2	3,6
TLPT	0,8	0,8	0,2	1,7	1,3	0,6
Neoplasias malignas que excluyen cáncer de piel no melanoma y los TLPT	1,5	0,8	1,7	2,7	3,2	3,4

*La mediana de seguimiento en el conjunto de los estudios, excluidos los TLPT, es de 1.092 días en cada grupo de tratamiento.

**La mediana de seguimiento para TLPT en el conjunto de los estudios es de 1.199 días para el tratamiento MI, 1.206 días para el LI y 1.139 días para la ciclosporina.

En los 3 ensayos (uno de Fase 2 y dos de Fase 3, Estudio 1 y Estudio 2) en pacientes recién trasplantados, la frecuencia acumulada de TLPT fue mayor en los pacientes tratados con la pauta de administración recomendada (-I) (1,3%; 6/472) que en el grupo tratado con ciclosporina (0,6%; 3/476), correspondiendo la mayor frecuencia al grupo con tratado con la pauta +I de belatacept (1,7%; 8/477). Nueve de 14 casos de TLPT en pacientes tratados con belatacept se localizaron en el SNC; durante el periodo de observación, 8 de los 14 casos fueron mortales (6 de los casos mortales afectaban al SNC). De los 6 casos de TLPT de la pauta -I, 3 afectaban al SNC y fueron mortales.

Los pacientes con seronegatividad para el VEB que reciben tratamiento inmunosupresor tienen un riesgo de TLPT especialmente mayor (ver las secciones 4.3 y 4.4). En los ensayos clínicos, el riesgo de TLPT fue significativamente mayor en los pacientes receptores de trasplante en tratamiento con belatacept y con seronegatividad para el VEB que en los pacientes con seropositividad para el VEB (7,7%; 7/91 frente al 0,7%; 6/810, respectivamente). Con la pauta posológica recomendada de belatacept, hubo 404 receptores positivos para el VEB y se produjeron 4 casos de TLPT (1,0%); 2 de los cuales afectaban al SNC.

Durante el período de extensión a largo plazo, se notificaron neoplasias malignas (incluyendo TLPT) en el 10,3 %, 8,4 %, y 14,7 % de pacientes en los grupos de belatacept MI, belatacept LI, y ciclosporina, de forma respectiva, en el Estudio 1; y en el 19,2 %, 13,3 % y 16,1 % de los pacientes en los grupos de belatacept MI, belatacept LI y ciclosporina, respectivamente, en el Estudio 2. Los casos de TLPT variaron según la situación serológica. En el Estudio 1, se notificó un caso adicional de TLPT en el grupo de ciclosporina, en un paciente VEB seropositivo en el momento del trasplante. En el Estudio 2, entre los pacientes VEB seropositivo en el momento del trasplante, hubo un caso de

TLPT en cada uno de los tres grupos de tratamiento. En el Estudio 2 entre los pacientes VEB seronegativos en el momento del trasplante (para los que no se recomienda el uso de belatacept), hubo tres casos de TLPT en el grupo de belatacept LI, y ninguno en el de belatacept MI ni en el de ciclosporina.

Infecciones

En los ensayos en pacientes recién trasplantados, en la Tabla 4 se presentan las frecuencias de infecciones ocurridas en el año 1 y el año 3 por grupo de tratamiento. La incidencia global de infecciones tuberculosas e infecciones herpéticas no graves fue mayor con los tratamientos de belatacept que con ciclosporina. La mayoría de los casos de tuberculosis tuvieron lugar en pacientes que vivían o habían vivido anteriormente en países con una alta prevalencia de tuberculosis (ver sección 4.4). El número de infecciones producidas por el virus polioima y de infecciones fúngicas fue menor en el grupo tratado con la pauta -I de belatacept que en los grupos tratados con la pauta +I de belatacept y los grupos tratados con ciclosporina.

Dentro del programa clínico de belatacept, hubo dos pacientes diagnosticados de LMP. Se notificó un caso de LMP mortal en un receptor de trasplante renal tratado con la pauta posológica +I de belatacept, un antagonista del receptor de IL-2, MMF y corticosteroides durante 2 años en un estudio de fase 3. El otro caso notificado de LMP era un receptor de un trasplante hepático de un ensayo de fase 2 que recibió 6 meses de tratamiento con una pauta posológica de belatacept +I aumentada, MMF a dosis mayores que la dosis recomendada y corticosteroides (ver sección 4.4).

Las infecciones que afectan al SNC fueron más frecuentes en el grupo tratado con belatacept +I (8 casos, incluido el caso de LMP comentado anteriormente; 1,7%) que en el grupo de belatacept -I (2 casos, 0,4%) y en el grupo de ciclosporina (un caso, 0,2%). La infección del SNC más frecuente fue la meningitis criptocócica.

Tabla 4: Infecciones acontecidas en cada grupo de tratamiento en los ensayos en pacientes recién trasplantados (%)

	Hasta el Año 1			Hasta el Año 3*		
	Belatacept +I N= 477	Belatacept -I N= 472	Ciclosporina N= 476	Belatacept +I N= 477	Belatacept -I N= 472	Ciclosporina N= 476
Infecciones e infestaciones	70,7	71,8	73,7	79,2	82,0	80,6
Infecciones graves	26,8	23,3	27,3	35,8	33,5	37,8
Infecciones víricas	26,4	25,0	27,7	38,8	39,0	36,1
CMV	11,1	11,9	13,7	13,8	13,8	14,7
Poliomavirus	4,8	2,3	4,8	6,3	3,8	5,7
Herpes	8,0	6,6	6,1	15,5	14,2	10,7
Infecciones fúngicas	13,8	11,0	15,1	22,9	16,7	20,6
Tuberculosis	0,4	0,4	0,2	1,3	1,3	0,2

*La exposición media en el conjunto de los estudios es de 1.092 días en cada grupo de tratamiento.

Durante el período de extensión a largo plazo en los ensayos en pacientes recién trasplantados, se produjeron infecciones graves en el 30,3 % y el 23,5 % de los pacientes en los grupos de belatacept MI y LI, de forma respectiva, y en el 27,2 % de los pacientes del grupo ciclosporina del Estudio 1; y en el 35,6 % y el 38,1 % de los pacientes en los grupos de belatacept MI y LI, de forma respectiva, y en el 37,9 % de los pacientes del grupo ciclosporina del Estudio 2. Se notificó un caso de LMP (Estudio 1) en el grupo de ciclosporina a los 82 meses después del trasplante (más de 56 días después de la interrupción del tratamiento).

Trombosis del injerto

En un ensayo de Fase 3 en receptores recién trasplantados de riñones de donantes con criterios ampliados (Ensayo 2), se produjo trombosis del injerto con más frecuencia en los grupos tratados con

belatacept (4,3% y 5,1% para las pautas +I y -I, respectivamente) frente al grupo tratado con ciclosporina (2,2%). En otro ensayo de Fase 3 en receptores recién trasplantados de donantes vivos y de riñones de donantes fallecidos con criterios estándar (Estudio 1), la incidencia de trombosis del injerto con las pautas +I y -I fue, respectivamente, del 2,3% y del 0,4%, frente al 1,8% en el grupo tratado con ciclosporina. En un ensayo de Fase 2 en pacientes recién trasplantados, hubo 2 casos de trombosis del injerto, 1 en el grupo tratado con la pauta +I y otro en el grupo con la pauta -I (incidencia del 1,4% en ambos casos) frente a 0 casos en el grupo tratado con ciclosporina. En general, estos episodios sucedieron pronto y la mayoría ocasionaron la pérdida del injerto. En la experiencia poscomercialización en pacientes con otros factores de riesgo predisponentes para la trombosis del aloinjerto renal, se ha notificado trombosis del aloinjerto renal cuando la dosis inicial de globulina antitrombótica se coadministró al mismo tiempo o casi al mismo tiempo que la primera dosis de belatacept (ver sección 4.4).

Reacciones relacionadas con la perfusión

Se han notificado casos de anafilaxia durante la vigilancia posterior a la comercialización (ver sección 4.4).

En los estudios en pacientes recién trasplantados, hasta el año 3, se produjeron reacciones agudas relacionadas con la perfusión (reacciones que se producen en la primera hora después de iniciar la perfusión) en el 5,5% de los pacientes del grupo tratado con la pauta +I de belatacept y en el 4,4% de los pacientes tratados con la pauta -I. Las reacciones relacionadas con la perfusión notificadas con más frecuencia en el conjunto de las dos pautas fueron hipotensión, hipertensión, sofocos y cefaleas. La mayoría de los acontecimientos no fueron graves, sino de intensidad leve o moderada y no se repitieron. Al comparar belatacept con las perfusiones de placebo, no hubo diferencias en cuanto a los porcentajes de acontecimientos (se administraron perfusiones de placebo en las semanas 6 y 10 de la pauta de belatacept -I para enmascarar las pautas +I y -I).

Inmunogenicidad

En los dos ensayos de fase 3 en pacientes recién trasplantados se estudió la presencia de anticuerpos contra la molécula de belatacept en 796 receptores de trasplante renal (de los cuales 551 habían recibido tratamiento al menos durante 3 años). En el ensayo de extensión a largo plazo de un ensayo de fase 2 en pacientes recién trasplantados, otros 51 pacientes recibieron tratamiento durante una media de 7 años. El desarrollo de anticuerpos contra belatacept no se asoció a una alteración del aclaramiento de belatacept.

Un total de 45 de 847 pacientes (5,3%) desarrollaron anticuerpos durante el tratamiento con belatacept. En los ensayos por separado, el porcentaje de pacientes con anticuerpos osciló desde el 4,5% y 5,2% de los estudios de fase 3 hasta el 11,8% en la extensión a largo plazo del estudio en fase 2. Sin embargo, la tasa de inmunogenicidad normalizada durante de la exposición fue uniforme entre los tres estudios, del 2,0 al 2,1 por 100 paciente-años. De los 153 pacientes en los que se realizó un análisis de anticuerpos al menos 56 días (aproximadamente 7 semividas) después de suspender el tratamiento con belatacept, otros 10 (6,5%) desarrollaron anticuerpos. En general, los títulos de anticuerpos fueron bajos, habitualmente transitorios y a menudo se hicieron indetectables con el tratamiento continuado.

Para evaluar la presencia de anticuerpos neutralizantes, se evaluaron muestras de 29 pacientes con actividad confirmada de unión a la región modificada del antígeno 4 asociado al linfocito T citotóxico (CTLA-4) de la molécula, mediante una prueba in vitro; se demostró que 8 (27,6%) pacientes presentaban anticuerpos neutralizantes. La relevancia clínica de dichos anticuerpos es incierta.

Autoinmunidad

En los estudios en pacientes recién trasplantados, los acontecimientos autoinmunes en los estudios clínicos esenciales fueron infrecuentes, produciéndose en porcentajes del 1,7%, 1,7% y 1,9% en el año 3 en los grupos tratados con la pauta +I, -I, y con ciclosporina, respectivamente. Un paciente en tratamiento con la pauta de belatacept +I presentó un síndrome de Guillain-Barré que obligó a la suspensión del tratamiento, resolviéndose posteriormente. En general, las pocas notificaciones en los

ensayos clínicos sugieren que la exposición prolongada a belatacept no predispone a los pacientes a un riesgo mayor de acontecimientos autoinmunes.

Durante el período de extensión a largo plazo, se produjeron acontecimientos autoinmunes en el 2,6 % y el 3,0 % de pacientes en los grupos de belatacept MI y LI, respectivamente, y en el 3,7 % de los pacientes del grupo ciclosporina en el Estudio 1; y en el 5,8 % y el 3,5 % de los pacientes en los grupos de belatacept MI y LI, de forma respectiva, y en el 0 % de los pacientes del grupo de ciclosporina en el Estudio 2.

Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del **sistema nacional de notificación** incluido en el [Apéndice V](#).

4.9 Sobredosis

Se han administrado dosis de hasta 20 mg/kg sin efectos tóxicos aparentes. En caso de sobredosis, se recomienda que el paciente sea monitorizado por la posible aparición de signos o síntomas de reacciones adversas y aplicar el tratamiento sintomático adecuado.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: Inmunosupresores, inmunosupresores selectivos, código ATC: L04AA28.

Belatacept, un bloqueador selectivo de la coestimulación, es una proteína de fusión soluble formada por un dominio extracelular modificado del antígeno 4 asociado al linfocito T citotóxico humano (CTLA-4) unido a una porción (región bisagra en los dominios CH2-CH3) del fragmento Fc de un anticuerpo inmunoglobulina G1 humana. Belatacept se produce mediante tecnología de ADN recombinante en un sistema de cultivo celular de mamífero. Se sustituyeron dos aminoácidos (L104 por E; A29 por Y) en la región de unión al ligando del CTLA-4.

Mecanismo de acción

Belatacept se une a CD80 y CD86 en las células presentadoras de antígeno. Como consecuencia de ello, belatacept bloquea la coestimulación de los linfocitos T mediada por los CD28, inhibiendo su activación. Los linfocitos T activados son los principales mediadores de la respuesta inmunológica al riñón trasplantado. Belatacept, una forma modificada de CTLA4-Ig, se une a CD80 y CD86 más ávidamente que la molécula principal CTLA4-Ig de la que procede. Esta mayor avididad proporciona un grado de inmunosupresión que es necesario para evitar el fracaso y la disfunción del aloinjerto mediada por el sistema inmunológico.

Efectos farmacodinámicos

En un ensayo clínico, tras la administración inicial de belatacept se observó una saturación de los receptores CD86 en la superficie de las células presentadoras de antígeno de sangre periférica del 90% aproximadamente. En el mes siguiente al trasplante, se mantuvo una saturación de CD86 del 85%. Hasta 3 meses después del trasplante con la pauta posológica recomendada, el grado de saturación de CD86 se mantuvo aproximadamente al 70%, y en el mes 12 alrededor del 65%.

Eficacia clínica y seguridad

Ensayos 1 y 2: ensayos de fase 3 en pacientes recién trasplantados

En dos ensayos a 3 años aleatorizados, parcialmente enmascarados y multicéntricos se estudió la seguridad y eficacia de belatacept como parte de un tratamiento inmunosupresor tras un trasplante renal; el criterio principal de valoración se determinó en el año 1. Estos ensayos compararon dos pautas posológicas de belatacept (+I y -I) con ciclosporina en receptores de órganos de donante con

criterios estándar (Ensayo 1) o ampliados (Ensayo 2). Todos los pacientes recibieron tratamiento con basiliximab, MMF y corticosteroides. El tratamiento más intensivo (+I), que consistía en una administración más frecuente y en dosis más alta durante los 6 meses siguientes al trasplante, ocasionó doble exposición a belatacept que el tratamiento menos intensivo (-I) desde el mes 2 al mes 7 después del trasplante. La eficacia fue similar entre el tratamiento +I y -I aunque el perfil de seguridad general fue mejor con el -I. Por lo tanto, la dosis recomendada de belatacept es la de la pauta posológica -I. Por lo tanto, la dosis recomendada de belatacept es la de la pauta posológica -I.

Ensayo 1: Receptores de riñones de donante vivo y de donante fallecido con criterios estándar

Se definieron como órganos de donante con criterios estándar los órganos procedentes de un donante vivo o de un donante fallecido con un tiempo de isquemia fría de < 24 horas y que no cumpliera la definición de órganos de donante con criterios ampliados. El estudio 1 excluyó (1) pacientes a los que se les había practicado un primer trasplante cuyo último Panel de Anticuerpos Reactivos (PRA) era $\geq 50\%$; (2) pacientes re-trasplantados cuyo último PRA era $\geq 30\%$; (3) pacientes cuya pérdida del injerto previa fue debida a rechazo agudo y en caso de una prueba cruzada con células T linfocitotóxicas positiva.

En este ensayo fueron incluidos, distribuidos aleatoriamente y trasplantados 666 pacientes; 219 asignados a belatacept +I, 226 a belatacept -I y 221 a ciclosporina. La media de edad era de 45 años; el 58% de los órganos donados procedía de pacientes vivos; el 3% fueron re-trasplantados; el 69% de la población del estudio era masculina; el 61% de pacientes eran blancos, el 8% eran negros/afro-americanos, el 31% fueron clasificados como de otras razas; el 16% tenía un PRA $\geq 10\%$; y un 41% tuvo de 4 a 6 incompatibilidades HLA.

La dosis de corticosteroides utilizada en todos los grupos de tratamiento se fue reduciendo durante los primeros 6 meses después del trasplante. La media de dosis de corticosteroides administrada con el régimen recomendado de belatacept para los meses 1, 3 y 6 fue de 20 mg, 12 mg, y 10 mg, respectivamente.

Ensayo 2: Receptores de riñones de donantes con criterios ampliados

Los donantes con criterios ampliados se definieron como donantes fallecidos con una de las siguientes características como mínimo: (1) edad del donante ≥ 60 años; (2) edad del donante ≥ 50 años y otras enfermedades concomitantes del donante (≥ 2 de las siguientes: accidente cerebrovascular, hipertensión, creatinina sérica > 1,5 mg/dl); (3) donación tras parada cardíaca o (4) tiempo de isquemia fría ≥ 24 horas. El estudio 2 excluyó receptores con un PRA actual $\geq 30\%$, pacientes re-trasplantados, y en caso de una prueba cruzada con células T linfocitotóxicas positiva.

En este ensayo participaron 543 pacientes que fueron distribuidos aleatoriamente y trasplantados; 184 a belatacept +I, 175 a belatacept -I y 184 a ciclosporina. La media de edad fue de 58 años; el 67% de la población del estudio era masculina; el 75% de los pacientes eran blancos, el 13% eran negros/afro-americanos, el 12% fueron clasificados como de otras razas; el 3% tenía un PRA $\geq 10\%$; y el 53% tenía de 4 a 6 incompatibilidades HLA.

La dosis de corticosteroides utilizada en todos los grupos de tratamiento se fue reduciendo durante los primeros 6 meses después del trasplante. La media de dosis de corticosteroides administrada con el régimen recomendado de belatacept para los meses 1, 3 y 6 fue de 21 mg, 13 mg, y 10 mg, respectivamente.

En la tabla 5 se resumen los resultados del tratamiento -I de belatacept en comparación con ciclosporina para el objetivo compuesto de eficacia de muerte y pérdida del injerto, criterio compuesto de insuficiencia renal, y rechazo agudo (definido como la sospecha clínica y demostración por biopsia de rechazo agudo). La supervivencia de los pacientes e injertos fueron similares con belatacept y con ciclosporina. En el grupo tratado con belatacept hubo menos pacientes que alcanzaran el criterio compuesto de insuficiencia renal y la media de la tasa de filtrado glomerular (TFG) fue mayor que con ciclosporina.

En el Ensayo 1 el rechazo agudo (RA) fue más frecuente con belatacept que con ciclosporina, y en el Ensayo 2 la frecuencia fue similar. Aproximadamente el 80% de los acontecimientos de RA tuvieron lugar antes del mes 3 y fueron infrecuentes después del mes 6. En el Ensayo 1, 11/39 rechazos agudos en el grupo de belatacept y 3/21 en el grupo de ciclosporina eran de grado \geq IIb en la clasificación de Banff 97 en el año 3. En el Ensayo 2, 9/33 rechazos agudos en el grupo de belatacept y 5/29 en el grupo de ciclosporina eran de grado \geq IIb en la clasificación de Banff 97 en el año 3. El rechazo agudo se trató más frecuentemente con terapia deplectora de linfocitos (un factor de riesgo de TLPT; ver sección 4.4) en el grupo de belatacept que en el de ciclosporina. En los dos ensayos, en pacientes con RA, se encontraron en el año 2 anticuerpos específicos contra el donante, uno de los criterios para el diagnóstico de rechazo mediado por anticuerpos, en el 6% (2/32, Ensayo 2)-8% (3/39, Ensayo 1) y 20% (4/20, Ensayo 1) d-26% (7/27, Ensayo 2) de los grupos de belatacept y ciclosporina en el año 3, respectivamente. El RA recurrente fue similar entre los grupos ($< 3\%$), detectándose RA subclínico en la biopsia del protocolo en el año 1 en el 5% de ambos grupos. En el Ensayo 1, 5/39 pacientes tratados con belatacept y 1/21 tratados con ciclosporina con RA sufrieron pérdida del injerto, y 5/39 pacientes del grupo de belatacept y ninguno del grupo tratado con ciclosporina con RA había fallecido en el año 3. En el Ensayo 2, 5/33 pacientes del grupo tratado con belatacept y 6/29 del grupo tratado con ciclosporina con RA habían sufrido pérdida del injerto, y 5/33 pacientes del grupo de belatacept y 5/29 del grupo de ciclosporina con RA habían fallecido en año 3. En los dos ensayos, la TFG media tras el RA fue similar en los pacientes tratados con belatacept y los tratados con ciclosporina.

Tabla 5: Principales resultados de eficacia en los años 1 y 3

Parámetro	Estudio 1: donantes vivos y fallecidos con criterios convencionales		Estudio 2: donantes con criterios ampliados	
	Belatacept - I	Ciclosporina	Belatacept - I	Ciclosporina
	N = 226	N = 221	N = 175	N = 184
Supervivencia de pacientes y del injerto (%)				
Año 1 [IC 95%]	96,5 [94,1-98,9]	93,2 [89,9-96,5]	88,6 [83,9-93,3]	85,3 [80,2-90,4]
Año 3 [IC 95%]	92,0 [88,5-95,6]	88,7 [84,5-92,9]	82,3 [76,6-87,9]	79,9 [74,1-85,7]
Fallecimiento (%)				
Año 1	1,8	3,2	2,9	4,3
Año 3	4,4	6,8	8,6	9,2
Pérdida del injerto (%)				
Año 1	2,2	3,6	9,1	10,9
Año 3	4,0	4,5	12,0	12,5
% de pacientes que alcanzan el criterio compuesto de insuficiencia renal en el año 1^a	54,2	77,9	76,6	84,8
Valor de p	< 0,0001	-	< 0,07	-
RA (%)				
Año 1 (%) [IC 95%]	17,3 [12,3-22,2]	7,2 [3,8-10,7]	17,7 [12,1-23,4]	14,1 [9,1-19,2]
Año 3 (%) [IC 95%]	17,3 [12,3-22,2]	9,5 [5,6-13,4]	18,9 [13,1-24,7]	15,8 [10,5-21,0]
TFG media medida^b ml/min/1,73 m²				
Año 1	63,4	50,4	49,6	45,2
Año 2	67,9	50,5	49,7	45,0
TFG media calculada^c ml/min/1,73 m²				
Mes 1	61,5	48,1	39,6	31,8
Año 1	65,4	50,1	44,5	36,5
Año 2	65,4	47,9	42,8	34,9
Año 3	65,8	44,4	42,2	31,5

^aPorcentaje de pacientes con TFG medida < 60 ml/min/1,73 m² o con disminución de la TFG medida ≥ 10 ml/min/1,73 m² desde el mes 3 hasta el mes 12.

^b La TFG medida se evaluó mediante iotalamato únicamente en los años 1 y 2

^c La TFG estimada se calculó mediante la fórmula MDRD en el mes 1 y en los años 1, 2 y 3

Progresión del estadio clínico de enfermedad renal crónica (ERC)

En el Ensayo 1, la TFG estimada media en el año 3 fue 21 ml/min/1,73 m² mayor con belatacept que con ciclosporina, alcanzando el estadio 4/5 de ERC (TFG < 30 ml/min/1,73 m²) el 10% y el 20% de los pacientes tratados con belatacept y con ciclosporina, respectivamente. En el Ensayo 2, la TFG estimada media en el año 3 fue 11 ml/min/1,73 m² mayor con belatacept, alcanzando el estadio 4/5 de ERC (TFG < 30 ml/min/1,73 m²) el 27% y el 44% de los pacientes tratados con belatacept y con ciclosporina respectivamente.

Nefropatía crónica del aloinjerto/Fibrosis Intersticial y Atrofia Tubular (FIAT)

La prevalencia de NCA/FIAT en el año 1 de los ensayos 1 y 2, fue numéricamente menor con belatacept que con ciclosporina (~ 9,4% y 5%, respectivamente).

Diabetes Mellitus post trasplante y Presión arterial

En un análisis predefinido conjunto de los ensayos 1 y 2 realizado en el año 1, la incidencia de diabetes mellitus post trasplante (DMPT), definida como el uso de un antidiabético durante ≥ 30 días o una cifra de glucemia en ayunas en ≥ 2 determinaciones > 126 mg/dl (7,0 mmol/l) después del trasplante, fue del 5% con belatacept y del 10% con ciclosporina. En el año 3, la incidencia de DMPT fue del 8% con belatacept y del 10% con ciclosporina.

En los ensayos 1 y 2, en los años 1 y 3, belatacept se asoció a una presión arterial sistólica de 6 a 9 mm menor, aproximadamente una presión diastólica de 2 a 4 mm menor y menor uso de medicamentos antihipertensivos que ciclosporina.

Extensión a largo plazo en el Ensayo 1 y en el Ensayo 2

Un total de 321 de pacientes del grupo belatacept (MI: 155 y LI: 166) y 136 pacientes del grupo de ciclosporina completaron los 3 años de tratamiento en el Estudio 1 y entraron en el período de extensión a largo plazo de 4 años (hasta 7 años en total). Durante el período de extensión a largo plazo interrumpieron más pacientes en el grupo de ciclosporina (32,4 %) que en cada uno de los grupos de belatacept (17,4 % y 18,1 % en los grupos MI y LI, respectivamente). Un total de 217 de pacientes del grupo belatacept (MI: 104 y LI: 113) y 87 pacientes del grupo de ciclosporina completaron los 3 años de tratamiento en el Estudio 2 y entraron en el período de extensión a largo plazo de 4 años (hasta 7 años en total). Durante el período de extensión a largo plazo interrumpieron más pacientes en el grupo de ciclosporina (34,5%) que en cada uno de los grupos de belatacept (28,8% y 25,7% en los grupos MI y LI, respectivamente).

Comparado con ciclosporina y evaluado según el hazard ratio (HR) estimado (para la muerte o pérdida del injerto) de un análisis ad hoc de regresión de Cox, la supervivencia global del paciente y del injerto fueron más altas en los pacientes tratados con belatacept del Estudio 1, HR 0,588 (IC del 95 %: 0,356-0,972) para el grupo MI y HR 0,585 (IC del 95%: 0,356-0,961) para el grupo LI, y comparable entre los grupos de tratamiento del Estudio 2, HR 0,932 (IC del 95%: 0,635-1,367) para el grupo MI y HR 0,944 (IC del 95%: 0,644-1,383) para el grupo LI. La proporción total de pacientes con muerte o pérdida del injerto fue inferior en los pacientes tratados con belatacept (MI: 11,4%, LI: 11,9%) comparado con los pacientes tratados con ciclosporina (17,6%) en el Estudio 1. La proporción total de pacientes con muerte o pérdida del injerto fue comparable en los grupos de tratamiento (29,3%, 30,9%, y 28,3% para MI, LI y ciclosporina, de forma respectiva) en el Estudio 2. En el Estudio 1, en los grupos MI, LI, y ciclosporina, de forma respectiva, se produjo la muerte en el 7,8%, 7,5%, y 11,3% de los pacientes, y la pérdida del injerto en el 4,6%, 4,9%, y 7,7% de los pacientes. En el Estudio 2, en los grupos MI, LI, y ciclosporina respectivamente, se produjo la muerte en el 20,1%, 21,1%, y 15,8% de los pacientes, y la pérdida del injerto en el 11,4%, 13,1%, y 15,8% de los pacientes. La mayor proporción de muertes en el grupo LI del Estudio 2 fue debida, principalmente, a neoplasias (MI: 3,8%, LI: 7,1%, ciclosporina: 2,3%).

La tasa más alta de filtrado glomerular (TFG) observada en pacientes tratados con belatacept en relación a los pacientes tratados con ciclosporina durante los 3 primeros años fue mantenida durante el período de extensión a largo plazo. En el Estudio 1, la tasa media de filtrado glomerular (TFG) calculada a los 7 años fue del 74,0, 77,9 y 50,7 ml/min/1,73 m² en los grupos de belatacept MI, belatacept LI y ciclosporina, de forma respectiva. En el Estudio 2, la tasa media de filtrado glomerular (TFG) calculada a los 7 años fue del 57,6, 59,1 y 44,6 ml/min/1,73 m² en los mismos grupos, de forma respectiva. Se analizó el tiempo hasta la muerte, la pérdida del injerto, o la TFG < 30 ml/min/1,73 m² durante el período de 7 años: en el Estudio 1, se observó una reducción del 60%, aproximadamente, en el riesgo de muerte, la pérdida del injerto, o TFG < 30 ml/min/1,73 m² entre los pacientes de los grupos de belatacept comparado con aquellos asignados a ciclosporina. En el Estudio 2, se observó una reducción en este riesgo del 40%, de manera aproximada, entre los pacientes de los grupos de belatacept comparados con aquellos asignados a ciclosporina.

Conversión de un tratamiento con inhibidor de calcineurina (ICN) a belatacept

Estudio de conversión 1:

En un ensayo abierto, aleatorizado prospectivo multicéntrico se incluyeron un total de 173 receptores de trasplante renal tratados con un ICN (ciclosporina; CsA: 76 pacientes o tacrolimus; TAC:

97 pacientes), que habían recibido un trasplante renal alogénico de un donante vivo o muerto entre los 6 y 36 meses antes de la participación en el estudio. Se consideró que los pacientes con un historial de tratamiento para el rechazo agudo comprobado por biopsia (RACB) en los 3 meses antes de la participación en el estudio, RACB recurrente, rechazo celular grado IIA de Banff IIA o superior, o rechazo mediado por anticuerpos con un alotrasplante actual; pérdida de alotrasplante previo debido a RACB; o prueba cruzada positiva de linfocitotoxicidad frente a células T con un alotrasplante actual, tenían un mayor riesgo inmunológico y fueron excluidos del estudio. Los pacientes fueron aleatorizados 1:1 para continuar su tratamiento con ICN o para cambiar a un tratamiento con belatacept. Durante la fase de conversión, se administró una dosis de 5 mg/kg de belatacept en el Día 1 y cada dos semanas durante las 8 primeras semanas. Se redujo gradualmente la dosis de ICN entre el Día 1 y el Día 29: en el día 1 los pacientes recibieron un 100% de la dosis de ICN, seguida de un 40-60% en el día 15, un 20-30% en el día 23, y nada en el día 29. Después de la fase de conversión inicial de 8 semanas, a continuación se administró una dosis de 5 mg/kg de belatacept cada 4 semanas, empezando a las 12 semanas de la primera dosis (ver Sección 4.2). La duración del estudio fue de 12 meses, con un periodo de extensión a largo plazo (ELP) desde el Mes 12 al Mes 36. La variable primaria (descriptiva) fue la función renal (cambio en la TFGe desde el basal) a los 12 meses.

En el Mes 12, todos los 84 pacientes (100%) en el grupo de conversión a belatacept y el 98,9% (88/89) de los pacientes en el grupo que continuó con ICN sobrevivieron con un trasplante funcional. Se notificó RACB en el 7,1% (6/84) de los pacientes en el grupo de conversión a belatacept y ninguno en el grupo que continuó con ICN. De los 81 pacientes de cada grupo que entraron en el periodo ELP (subpoblación ITT-LT), el 97% (79/81) en el grupo de conversión a belatacept y el 98,8% (80/81) en el grupo que continuó con ICN sobrevivieron con un trasplante funcional en el Mes 36. Durante el periodo ELP se notificó un caso de RACB en el grupo de conversión a belatacept y tres casos de RACB en el grupo que continuó con ICN; en la subpoblación ITT-LT hasta los 36 meses se notificó RACB en el 6,2% (5/81) de los pacientes en el grupo de conversión a belatacept vs 3,7% (3/81) de los pacientes en el grupo que continuó con ICN. Ninguno de los acontecimientos de RACB fue de gravedad grado III de Banff. Un paciente de cada grupo con RACB experimentó una subsiguiente pérdida del trasplante. En el Mes 12, el cambio medio (DE) en la TFGe desde el valor basal fue +7,0 (12,0) ml/min/1,73 m² en el grupo de conversión a belatacept (N=84) en comparación a +2,1 (10,3) ml/min/1,73 m² en el grupo que continuó con ICN (N=89). En el Mes 36, el cambio medio en la TFGe desde el valor basal fue +8,2 (16,1) ml/min/1,73 m² en el grupo de conversión a belatacept (N=72) en comparación a +1,4 (16,9) ml/min/1,73 m² en el grupo que continuó con ICN (N=69).

Estudio de conversión 2:

En un ensayo abierto, aleatorizado prospectivo multicéntrico se incluyeron un total de 446 pacientes con trasplante de riñón en tratamiento con ICN (CsA: 48 pacientes o TAC: 398 pacientes), que habían recibido un trasplante renal alogénico de un donante vivo o muerto entre los 6 y 60 meses antes de la participación en el estudio. Se consideró que los pacientes con un historial de tratamiento para el rechazo agudo comprobado por biopsia (RACB) en los 3 meses antes de la participación en el estudio, RACB recurrente, rechazo celular grado IIA de Banff IIA o superior, o rechazo mediado por anticuerpos con un alotrasplante actual; pérdida de alotrasplante previo debido a RACB; o prueba cruzada positiva de linfocitotoxicidad frente a células T con un alotrasplante actual, tenían un mayor riesgo inmunológico y fueron excluidos del estudio. Los pacientes fueron aleatorizados 1:1 para continuar su tratamiento con ICN o para cambiar a un tratamiento con belatacept. La fase de reducción de ICN y conversión a belatacept siguió un régimen similar al del Estudio de conversión 1 (ver arriba). La duración del estudio fue de 24 meses. La variable primaria (descriptiva) compuesta fue la proporción de sujetos que sobrevivieron con un trasplante funcional en el Mes 24.

La proporción de pacientes que sobrevivieron con un trasplante funcional fue similar entre el grupo de conversión a belatacept (98,2%; 219/223) y el que continuó con ICN (97,3%; 217/223) en el Mes 24. Cuatro pacientes (1,8%) de cada grupo murieron y dos (0,9%) en el grupo que continuó con ICN perdieron el trasplante. En el Mes 12, se notificó RACB en 18/223 pacientes (8,1%) de los pacientes en el grupo de conversión a belatacept y 4/223 pacientes (1,8%) en el grupo que continuó con ICN. En el Mes 24, no hubo casos posteriores de RACB en el grupo de conversión a belatacept, pero hubo 5 casos adicionales en el grupo que continuó con ICN (total de 9/223 (4%) en el Mes 24). La mayoría de los casos de RACB notificados en el grupo de conversión a belatacept se produjeron durante los

primeros 6 meses; todos fueron tratados satisfactoriamente sin la subsiguiente pérdida del trasplante. La gravedad global de los acontecimientos de RACB fue mayor en el grupo de conversión a belatacept que en el grupo que continuó con ICN. Cuando se analizó la imputación a cero para la muerte y la pérdida de trasplante, los valores para la TFGe media en el Mes 24 fueron 55,5 y 48,5 ml/min/1,73 m² en el grupo de conversión a belatacept y en el grupo que continuó con ICN, respectivamente. Los correspondientes valores de TFGe ajustados por el cambio del valor basal fueron +5,2 y 1,9 ml/min/1,73 m², respectivamente.

Ensayo de trasplante de hígado en Fase 2

Se realizó un único ensayo de belatacept de Fase 2 controlado, multicéntrico, randomizado en receptores *de novo* con trasplante hepático ortotópico. Se aleatorizaron un total de 250 pacientes a 1 de 5 grupos de tratamiento (3 grupos de belatacept y 2 de tacrolimus). La dosis de belatacept utilizada en este ensayo de hígado fue más alta en los 3 brazos de belatacept que la dosis de belatacept utilizada en los ensayos de Fase 2 y 3 de trasplante renal.

Se observó un exceso de mortalidad y pérdida del injerto en el grupo de belatacept LI + MMF y un exceso de mortalidad en el grupo de belatacept MI + MMF. No se identificó ningún patrón común en las causas de muerte. En los grupos de belatacept hubo un aumento de infecciones virales y fúngicas versus los grupos de tacrolimus, sin embargo la frecuencia total de infecciones graves no fue diferente entre todos los grupos de tratamiento (ver sección 4.4).

Pacientes de edad avanzada

Doscientos diecisiete (217) pacientes de 65 años en adelante recibieron belatacept en un ensayo de fase 2 y en dos ensayos de fase 3 en trasplante renal.

En los pacientes de edad avanzada, la seguridad y la eficacia, evaluadas mediante la supervivencia del paciente y del injerto, la función renal y el rechazo agudo, fueron consecuentes con las de la población general.

Población pediátrica

La Agencia Europea de Medicamentos ha concedido al titular un aplazamiento para presentar los resultados de los ensayos realizados con belatacept en uno o más grupos de la población pediátrica en trasplante renal (ver sección 4.2 para consultar la información sobre el uso en población pediátrica).

5.2 Propiedades farmacocinéticas

Absorción

La farmacocinética de belatacept en pacientes con trasplante renal y en sujetos sanos es aparentemente equiparable. Tras una dosis única de 1 a 20 mg/kg administrada en perfusión intravenosa, la farmacocinética de belatacept fue lineal, aumentando proporcionalmente la exposición a belatacept en sujetos sanos. Los parámetros farmacocinéticos medios (intervalo) de belatacept tras varias perfusiones intravenosas en dosis de 5 y 10 mg/kg en sujetos receptores de un trasplante renal fueron: semivida terminal, 8,2 (3,1-11,9) y 9,8 (6,1-15,1) días, respectivamente; aclaramiento sistémico 0,51 (0,33-0,75) y 0,49 (0,23-0,70) ml/h/kg, respectivamente; y volumen de distribución en estado de equilibrio, 0,12 (0,09-0,17) y 0,11 (0,067-0,17) l/kg, respectivamente. Con la pauta posológica recomendada, la concentración sérica generalmente alcanzó el estado de equilibrio en la semana 8 de la fase inicial posterior al trasplante y hacia el mes 6 durante la fase de mantenimiento. En los meses 1, 4 y 6 siguientes al trasplante, las concentraciones mínimas medias (intervalo) de belatacept fueron 22,7 (11,1-45,2), 7,6 (2,1-18,0), y 4,0 (1,5-6,6) µg/ml, respectivamente.

Distribución

Según el análisis farmacocinético de la población de 944 receptores de trasplante renal de hasta 1 año después del trasplante, los parámetros farmacocinéticos de belatacept fueron similares en diferentes periodos después del trasplante. La concentración valle de belatacept se mantuvo regularmente hasta 5 años después del trasplante. Tras múltiples perfusiones de dosis de 5 ó 10 mg/kg cada 4 semanas en receptores de trasplante renal, la acumulación sistémica de belatacept fue mínima. El índice de acumulación de belatacept en estado de equilibrio es 1,1.

Eliminación

El análisis de la población farmacocinética en pacientes receptores de trasplante renal reveló una tendencia hacia un mayor aclaramiento de belatacept con el aumento del peso corporal. No se identificaron efectos clínicamente relevantes de edad, sexo, raza, función renal (TFG estimada), diabetes, o diálisis concomitante en el aclaramiento de belatacept.

No hay datos disponibles en pacientes con insuficiencia hepática.

5.3 Datos preclínicos sobre seguridad

Belatacept tiene menos actividad en roedores que abatacept, una proteína de fusión que se diferencia de belatacept en dos aminoácidos situados en los dominios de unión de CD80/86. Dada la similitud entre abatacept y belatacept en cuanto a estructura y mecanismo de acción y su mayor actividad en roedores, se usó abatacept como homólogo más activo de belatacept en roedores. Por lo tanto, además de los estudios realizados con belatacept, se han usado los estudios preclínicos de abatacept para respaldar la seguridad de belatacept.

En una batería de estudios *in vitro* con abatacept no se observó mutagenicidad ni clastogenicidad. En un estudio de carcinogenicidad en ratones, se produjeron aumentos en la incidencia de linfomas malignos y tumores mamarios (en las hembras). La mayor incidencia de linfomas y tumores mamarios observados en ratones tratados con abatacept podría estar relacionado con el menor control del virus de la leucemia murina y el virus del tumor mamario del ratón, respectivamente, en presencia de inmunomodulación prolongada. En un estudio de toxicidad a seis meses y un año en monos cinomolgos con belatacept y abatacept, respectivamente, no se observó toxicidad significativa. Los efectos farmacológicos reversibles consistieron en descensos mínimos de la IgG sérica y reducción linfoide de mínima a severa de los centros germinales del bazo y/o los ganglios linfáticos. En ninguno de los estudios se observaron linfomas ni cambios morfológicos preneoplásicos. Todo ello a pesar de la presencia de un virus en el estudio de abatacept, el linfocriptovirus, que se sabe causa estas lesiones en monos inmunodeprimidos, en el transcurso de estos estudios. En el estudio de belatacept no se determinó el estado vírico pero, como este virus es prevalente en monos, probablemente estaba también presente en estos monos.

En ratas, belatacept no tuvo efectos indeseables sobre la fertilidad de machos o hembras. Belatacept no fue teratogénico cuando se administró a ratas y conejos gestantes en dosis de hasta 200 mg/kg y 100 mg/kg diarios, respectivamente, representando aproximadamente 16 y 19 veces la exposición asociada con la dosis máxima recomendada en humanos (DMRH) de 10 mg/kg basada en el AUC. Belatacept administrado a ratas hembra diariamente durante la gestación y durante todo el periodo de lactancia se asoció con infecciones en un pequeño porcentaje de animales con todas las dosis (≥ 20 mg/kg, ≥ 3 veces la exposición de la DMRH basada en el AUC), y no produjo efectos adversos en la descendencia en dosis de hasta 200 mg/kg que representa 19 veces la exposición de la DMRH basada en el AUC. Se demostró que belatacept atraviesa la placenta en ratas y conejos. Abatacept, administrado a ratas hembra cada tres días durante la gestación y durante todo el periodo de lactancia, no produjo efectos adversos en la descendencia en dosis de hasta 45 mg/kg, que representa 3 veces la exposición con la DMRH de 10 mg/kg basada en el AUC. Sin embargo, a 200 mg/kg, 11 veces la exposición de la DMRH, se observaron alteraciones de la función inmunitaria que consistieron en un aumento de 9 veces en la respuesta de anticuerpos dependiente de los linfocitos T en crías hembra, e inflamación tiroidea en una cría hembra. Se desconoce si estos hallazgos indican un riesgo para el desarrollo de enfermedades autoinmunes en seres humanos expuestos *in útero* a abatacept o belatacept.

Estudios en ratas expuestas a abatacept han mostrado anomalías del sistema inmunitario, incluyendo una baja incidencia de infecciones mortales (ratas jóvenes) así como inflamación del tiroides y el páncreas (ratas jóvenes y adultas). Los estudios realizados en ratones adultos y en monos no han demostrado hallazgos similares. Es probable que la mayor sensibilidad a las infecciones oportunistas observada en ratas jóvenes se asocie con la exposición a abatacept antes del desarrollo de las respuestas de memoria.

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1 Lista de excipientes

Sacarosa
Dihidrógeno fosfato de sodio monohidrato
Cloruro de sodio
Hidróxido de sodio (para ajustar el pH)
Ácido clorhídrico (para ajustar el pH)

6.2 Incompatibilidades

Este medicamento no debe mezclarse con otros excepto con los mencionados en la sección 6.6.

NULOJIX no debe utilizarse con jeringas siliconadas para evitar la formación de grumos (ver sección 6.6).

6.3 Periodo de validez

Viales sin abrir
3 años

Después de la reconstitución

La solución reconstituida se debe transferir inmediatamente desde el vial a la bolsa o frasco de perfusión.

Después de la dilución

La estabilidad química y física de la solución para perfusión ha sido demostrada durante 24 horas cuando se almacena en nevera (2°C - 8°C). Desde un punto de vista microbiológico, el producto se debe usar inmediatamente. Si no se usa inmediatamente, la solución para perfusión se debe guardar en nevera (2°C - 8°C) durante 24 horas como máximo. Fuera de estas 24 horas, la solución para perfusión puede ser almacenada por debajo de 25°C durante un máximo de 4 horas. No congelar. La perfusión de NULOJIX debe completarse dentro de las 24 horas de la reconstitución del polvo.

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 tras la reconstitución o dilución del medicamento, ver sección 6.3.

6.5 Naturaleza y contenido del envase

NULOJIX se presenta en un vial de vidrio Tipo I con un tapón (caucho de butilo gris) y precinto de fácil apertura flip off (aluminio). Cada vial va embalado con una jeringuilla de polipropileno desechable.

Tamaños de envases: 1 vial con una jeringuilla o 2 viales y 2 jeringuillas.

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

6.6 Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

- Para reconstituir los viales y diluir la solución para administración se utilizará una técnica aséptica.
- Para reconstituir los viales y añadir la solución a la perfusión se utilizará la jeringuilla desechable sin silicona proporcionada. Esto evitará la formación de grumos (ver sección 6.2).

- No agitar los viales. Así se evitará la formación de espuma.
- La solución para perfusión se debe usar junto con un filtro estéril apirógeno, de baja unión a proteínas (tamaño del poro de 0,2 µm a 1,2 µm).

Elección de la dosis y reconstitución de los viales

Calcular la dosis y el número de viales de NULOJIX necesarios. Cada vial de NULOJIX proporciona 250 mg de belatacept.

- La dosis total de belatacept en mg es igual al peso del paciente en kg multiplicado por la dosis de belatacept en mg/kg (5 ó 10 mg/kg, ver sección 4.2).
- No se recomienda la modificación de la dosis de NULOJIX para una variación de peso inferior al 10%.
- El número de viales necesarios es igual a la dosis de belatacept en mg dividido por 250 redondeando hasta el siguiente número completo de viales.
- Reconstituir cada vial con 10,5 ml de solución.
- El volumen necesario de la solución reconstituida (ml) es igual a la dosis total de belatacept en mg dividido por 25.

Detalles prácticos para la reconstitución de los viales

En condiciones asépticas, reconstituir cada vial con 10,5 ml de uno de los siguientes disolventes (agua estéril para preparaciones inyectables, cloruro de sodio 9 mg/ml (0,9%) solución para preparaciones inyectables o solución glucosada para preparaciones inyectables al 5%), utilizando la jeringuilla desechable que se incluye en el envase (necesario para evitar la formación de partículas) y una aguja de calibre 18-21. Las jeringuillas están marcadas en unidades de 0,5 ml; por lo tanto, la dosis calculada debe redondearse hasta los 0,5 ml más próximos.

Retirar el precinto de fácil apertura (*flip-off*) del vial y limpiar la parte superior con un algodón humedecido en alcohol. Insertar la aguja de la jeringuilla en el vial atravesando el centro del tapón de caucho. Dirigir el chorro del líquido a las paredes de vidrio del vial y no al polvo. Retirar la jeringuilla y la aguja después de añadir al vial 10,5 ml de líquido de reconstitución.

Para minimizar la formación de espuma, girar e invertir suavemente el vial durante al menos 30 segundos hasta que el polvo esté completamente disuelto. No agitar. Aunque puede permanecer un poco de espuma en la superficie de la solución reconstituida, en cada vial se incluye un exceso suficiente de belatacept para considerar las posibles pérdidas. Por lo tanto, se pueden extraer de cada vial 10 ml de una solución de 25 mg/ml de belatacept.

La solución reconstituida debe ser transparente o ligeramente opalescente y entre incolora y amarillo pálido. No se debe utilizar si se observan partículas opacas, cambios de color u otras partículas extrañas. Se recomienda transferir inmediatamente la solución reconstituida desde el vial a la bolsa o frasco de perfusión.

Detalles prácticos para la preparación de la solución para perfusión

Tras la reconstitución, diluir el producto hasta 100 ml con cloruro de sodio 9 mg/ml (0,9%) para preparaciones inyectables o solución glucosada para preparaciones inyectables al 5%. Extraer de una bolsa o frasco de perfusión de 100 ml (habitualmente un volumen de perfusión de 100 ml será adecuado para la mayoría de los pacientes y de las dosis, aunque se puede utilizar un volumen de perfusión de 50 ml a 250 ml) un volumen de cloruro sódico 9 mg/ml (0,9%) para preparaciones inyectables o glucosada al 5% igual al volumen de la solución de belatacept reconstituida (ml igual a la dosis total en mg dividida por 25) necesario para proporcionar la dosis y desechar el resto. Lentamente añadir la cantidad requerida de solución de belatacept reconstituida del vial a la bolsa o frasco de perfusión utilizando la misma jeringuilla desechable utilizada para la reconstitución del polvo. Mezclar con cuidado el contenedor de la perfusión. La concentración final de belatacept en la perfusión debería ser de 2 mg a 10 mg de belatacept por ml de solución.

Cualquier porción de los viales no utilizada debe descartarse de acuerdo con la normativa local.

Administración

Cuando la reconstitución y la dilución se realizan en condiciones asépticas, la perfusión de NULOJIX debe iniciarse inmediatamente o debe finalizar en las 24 horas siguientes a la reconstitución del polvo. Si no se usa inmediatamente, la solución para perfusión se guardará en la nevera (2°C - 8°C) durante 24 horas como máximo. No congelar. La solución para perfusión se puede almacenar durante un máximo de 4 de un total de 24 horas por debajo de 25°C. La perfusión se debe completar en las 24 horas de la reconstitución del polvo. Antes de la administración, la solución para perfusión se debe inspeccionar visualmente para detectar la presencia de partículas o cambios de color. Si se observan partículas o cambios de color se desechará la perfusión. La solución íntegra completamente diluida debe administrarse en 30 minutos utilizando un equipo de perfusión y un filtro estéril, apirógeno, de escasa unión a proteínas (tamaño del poro de 0,2 µm a 1,2 µm). Tras la administración, se recomienda aclarar la vía intravenosa con líquido de perfusión para asegurar la administración de la dosis íntegra. No conservar la porción no utilizada de la solución para perfusión para su reutilización.

NULOJIX no se debe administrar concomitantemente en la misma vía intravenosa que otros agentes. No se han realizado estudios de compatibilidad física o bioquímica para evaluar la coadministración de NULOJIX con otros agentes.

Eliminación

La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él, se realizará de acuerdo con la normativa local.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

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

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/11/694/001-002

9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN

Fecha de la primera autorización: 17/Junio/2011

Fecha de la última renovación: 18/Febrero/2016

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos <http://www.ema.europa.eu>.

ANEXO II

A. FABRICANTE(S) DEL(DE LOS) PRINCIPIO(S) ACTIVO(S) BIOLÓGICO(S) Y FABRICANTE(S) RESPONSABLE(S) DE LA LIBERACIÓN DE LOS LOTES

B. CONDICIONES O RESTRICCIONES DE SUMINISTRO Y USO

C. OTRAS CONDICIONES Y REQUISITOS DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

D. CONDICIONES O RESTRICCIONES EN RELACIÓN CON LA UTILIZACIÓN SEGURA Y EFICAZ DEL MEDICAMENTO

A. FABRICANTE(S) DEL (DE LOS) PRINCIPIO(S) ACTIVO(S) BIOLÓGICO(S) Y FABRICANTE(S) RESPONSABLE(S) DE LA LIBERACIÓN DE LOS LOTES

Nombre y dirección del(de los) fabricante(s) del(de los) principio(s) activo(s) biológico(s)

Bristol-Myers Squibb Company
6000 Thompson Road, East Syracuse
New York 13057 – U.S.A.

Nombre y dirección del(de los) fabricante(s) responsable(s) de la liberación de los lotes

Swords Laboratories T/A Bristol-Myers Squibb Cruiserath Biologics
Cruiserath Road, Mulhuddart
Dublin 15, D15 H6EF
Irlanda

B. CONDICIONES O RESTRICCIONES DE SUMINISTRO Y USO

Medicamento sujeto a prescripción médica restringida (Ver Anexo I: Ficha Técnica o Resumen de las Características del Producto, sección 4.2).

C. OTRAS CONDICIONES Y REQUISITOS DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

- Informes periódicos de seguridad (IPs)

Los requerimientos para la presentación de los IPs para este medicamento se establecen en la lista de fechas de referencia de la Unión (lista EURD) prevista en el artículo 107quater, apartado 7, de la Directiva 2001/83/CE y publicada en el portal web europeo sobre medicamentos.

D. CONDICIONES O RESTRICCIONES EN RELACIÓN CON LA UTILIZACIÓN SEGURA Y EFICAZ DEL MEDICAMENTO

- Plan de gestión de riesgos (PGR)

El titular de la autorización de comercialización (TAC) realizará las actividades e intervenciones de farmacovigilancia necesarias según lo acordado en la versión del PGR incluido en el Módulo 1.8.2. de la autorización de comercialización y en cualquier actualización del PGR que se acuerde posteriormente.

Se debe presentar un PGR actualizado:

- A petición de la Agencia Europea de Medicamentos;
- Cuando se modifique el sistema de gestión de riesgos, especialmente como resultado de nueva información disponible que pueda conllevar cambios relevantes en el perfil beneficio/riesgo, o como resultado de la consecución de un hito importante (farmacovigilancia o minimización de riesgos).

ANEXO III
ETIQUETADO Y PROSPECTO

A. ETIQUETADO

INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN < EL EMBALAJE EXTERIOR> < Y> < EL ACONDICIONAMIENTO PRIMARIO>

EMBALAJE EXTERNO

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

NULOJIX 250 mg polvo para concentrado para solución para perfusión
belatacept

2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)

Cada vial contiene 250 mg de belatacept.
Después de la reconstitución, cada ml de concentrado contiene 25 mg de belatacept.

3. LISTA DE EXCIPIENTES

Excipientes: sacarosa, dihidrógeno fosfato sódico monohidrato, cloruro sódico, y para ajustar el pH hidróxido sódico y ácido clorhídrico. Para mayor información consultar el prospecto.

4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

Polvo para concentrado para solución para perfusión

1 vial
1 jeringuilla

2 viales
2 jeringuillas

5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Para un solo uso.
Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.
Vía intravenosa.

6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Mantener fuera de la vista y del alcance de los niños.

7. OTRA(S) ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES), SI ES NECESARIO

Utilizar solamente la jeringuilla que se incluye en el envase para su reconstitución y dilución.

8. FECHA DE CADUCIDAD

CAD

Consultar el prospecto para el periodo de validez después de la reconstitución y dilución.

9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

Conservar en nevera.

Conservar en el embalaje original para protegerlo de la luz.

10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO (CUANDO CORRESPONDA)

Desechar cualquier solución no utilizada.

11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

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

12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/11/694/001
EU/1/11/694/002

13. NÚMERO DE LOTE

Lote

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN

15. INSTRUCCIONES DE USO

16. INFORMACIÓN EN BRAILLE

Se acepta la justificación para no incluir la información en Braille

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D

Incluido el código de barras 2D que lleva el identificador único.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - INFORMACIÓN EN CARACTERES VISUALES

PC:

SN:

<NN:>

INFORMACIÓN MÍNIMA QUE DEBE INCLUIRSE EN EL ACONDICIONAMIENTO PRIMARIO ETIQUETA DEL VIAL

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

NULOJIX 250 mg polvo para concentrado
belatacept

2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)

Cada vial contiene 250 mg de belatacept.
Después de la reconstitución, cada ml de concentrado contiene 25 mg de belatacept.

3. LISTA DE EXCIPIENTES

Excipientes: sacarosa, dihidrógeno fosfato sódico monohidrato, cloruro sódico, y para ajustar el pH hidróxido sódico y ácido clorhídrico. Para mayor información consultar el prospecto.

4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

Polvo para concentrado
250 mg

5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Para un solo uso.
Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.
Vía intravenosa.

6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Mantener fuera de la vista y del alcance de los niños.

7. OTRA(S) ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES), SI ES NECESARIO

Utilizar solamente la jeringuilla que se incluye en el envase para su reconstitución y dilución.

8. FECHA DE CADUCIDAD

CAD
Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.

9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

Conservar en nevera.

Conservar en el embalaje original para protegerlo de la luz.

10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO (CUANDO CORRESPONDA)

Desechar cualquier solución no utilizada.

11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG
Dublin 15, D15 T867
Irlanda

12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/11/694/001
EU/1/11/694/002

13. NÚMERO DE LOTE

Lote

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN

15. INSTRUCCIONES DE USO

16. INFORMACIÓN EN BRAILLE

B. PROSPECTO

Prospecto: información para el usuario

NULOJIX 250 mg polvo para concentrado para solución para perfusión belatacept

Lea todo el prospecto detenidamente antes de empezar a usar el medicamento, porque contiene información importante para usted.

- Conserve este prospecto, ya que puede tener que volver a leerlo.
- Si tiene alguna duda, consulte a su médico o farmacéutico.
- Si experimenta efectos adversos consulte a su médico o farmacéutico, incluso si se trata de efectos adversos que no aparecen en este prospecto. Ver sección 4.

Contenido del prospecto:

1. Qué es NULOJIX y para qué se utiliza
2. Qué necesita saber antes de empezar a usar NULOJIX
3. Cómo usar NULOJIX
4. Posibles efectos adversos
5. Conservación de NULOJIX
6. Contenido del envase e información adicional

1. Qué es NULOJIX y para qué se utiliza

NULOJIX contiene el principio activo belatacept que pertenece a un grupo de medicamentos llamados inmunosupresores. Éstos son medicamentos que reducen la actividad del sistema inmunitario, las defensas naturales del cuerpo.

NULOJIX se utiliza en adultos para evitar que el sistema inmunitario ataque a su riñón trasplantado y provoque un rechazo del trasplante. Se utiliza con otros medicamentos inmunosupresores, como ácido micofenólico y corticosteroides.

2. Qué necesita saber antes de empezar a usar NULOJIX

No use NULOJIX

- **Si es alérgico** a belatacept o a alguno de los demás componentes de este medicamento (incluidos en la sección 6). Se han comunicado casos de reacciones alérgicas asociadas al uso de belatacept en los ensayos clínicos.
- **Si no ha estado expuesto al virus de Epstein-Barr (VEB)** o no está seguro de haberlo estado, no debe recibir tratamiento con NULOJIX. VEB es el virus que causa la mononucleosis infecciosa. Si nunca ha estado expuesto a este virus, su riesgo de padecer un cáncer llamado trastorno linfoproliferativo postrasplante (TLPT) es mayor. Si no está seguro de haber sido infectado con el virus antes, consulte a su médico.

Advertencias y precauciones

Trastorno linfoproliferativo postrasplante

El tratamiento con NULOJIX aumenta el riesgo de padecer un cáncer llamado trastorno linfoproliferativo postrasplante (TLPT). Con NULOJIX, este cáncer se desarrolla con más frecuencia en el cerebro y puede ser mortal. El riesgo de padecer un TLPT es mayor en los siguientes casos:

- Si no ha estado expuesto al VEB antes de su trasplante
- Si padece una infección por un virus llamado citomegalovirus (CMV)
- Si le han administrado tratamiento para el rechazo agudo, por ejemplo, globulina antitímocítica para disminuir los linfocitos T. Los linfocitos T son los responsables de mantener la capacidad del organismo para resistir las enfermedades y las infecciones. Pueden causar un rechazo del riñón trasplantado.
- Si no está seguro de alguna de estas situaciones, consulte a su médico.

Infecciones graves

Durante el tratamiento con NULOJIX se pueden contraer infecciones graves que pueden ser mortales. NULOJIX debilita la capacidad del organismo para luchar contra las infecciones. Las infecciones graves pueden ser

- Tuberculosis
- Citomegalovirus (CMV), un virus que puede causar infecciones graves en la sangre y en los tejidos
- Herpes zóster
- Otras infecciones por el virus del herpes.

Se han comunicado casos de un tipo de infección cerebral rara llamada leucoencefalopatía multifocal progresiva (LMP) en pacientes a los que se ha administrado NULOJIX. La LMP induce a menudo una incapacidad severa o la muerte.

Informe a su familia o cuidador de su tratamiento. Podría presentar síntomas de los que usted mismo tal vez no sea consciente. Es posible que su médico tenga que estudiar sus síntomas para descartar una LMP, un TLPT u otras infecciones. Para obtener una lista de síntomas, consulte la sección 4 "Posibles efectos adversos".

Cáncer de piel

Limite su exposición a la luz solar y la luz ultravioleta (UV) mientras esté utilizando NULOJIX. Lleve ropa protectora y use protección solar con un factor de protección alto. Las personas que reciben tratamiento con NULOJIX tienen mayor riesgo de contraer ciertos tipos de cáncer, especialmente cáncer de piel.

Coágulos sanguíneos en el riñón trasplantado

Dependiendo del tipo de trasplante renal que haya recibido, puede tener un mayor riesgo de tener coágulos sanguíneos en su riñón trasplantado.

Uso en conversión a partir de otro tipo de tratamiento inmunosupresor

Si su médico cambia su tratamiento de mantenimiento a un tratamiento inmunosupresor con NULOJIX, controlará su función renal más a menudo durante un periodo de tiempo después del cambio, para monitorizar el rechazo.

Uso en trasplantes de hígado

No se recomienda el uso de NULOJIX si ha tenido un trasplante de hígado.

Uso con otros medicamentos inmunosupresores

Nulojix se administra normalmente con esteroides. Una reducción demasiado rápida de la ingesta de esteroides puede incrementar el riesgo de que su cuerpo pueda rechazar el riñón trasplantado. Por favor tome la dosis exacta de esteroide establecida por su médico.

Niños y adolescentes

NULOJIX no se ha estudiado en niños ni adolescentes menores de 18 años, por lo tanto, no está recomendado en este grupo de edad.

Uso de NULOJIX con otros medicamentos

Informe a su médico o farmacéutico si está utilizando o ha utilizado recientemente otros medicamentos, incluso los adquiridos sin receta.

Mientras esté usando NULOJIX, consulte a su médico o farmacéutico antes de utilizar cualquier medicamento.

Se debe evitar el uso de vacunas vivas mientras esté usando NULOJIX. Si precisa alguna vacuna, informe a su médico. Su médico le aconsejará lo que tiene que hacer.

Embarazo y lactancia

Si está embarazada o en periodo de lactancia, cree que podría estar embarazada o tiene intención de quedarse embarazada, consulte a su médico antes de utilizar este medicamento.

Si se queda embarazada mientras usa NULOJIX, informe a su médico.

No utilice NULOJIX si está embarazada a menos que su médico se lo recomiende expresamente. Se desconocen los efectos de NULOJIX en mujeres embarazadas. No debe quedarse embarazada mientras use NULOJIX. Si es usted una mujer en edad fértil debe usar anticonceptivos durante el tratamiento con NULOJIX y hasta 8 semanas después de la última dosis del tratamiento ya que se desconoce el posible riesgo para el desarrollo embrionario o fetal. Su médico le aconsejará sobre el uso de un anticonceptivo fiable.

Debe interrumpir la lactancia materna si está recibiendo tratamiento con NULOJIX. Se desconoce si belatacept, el principio activo, pasa a la leche humana.

Conducción y uso de máquinas

Belatacept ejerce una pequeña influencia en la capacidad para conducir y utilizar máquinas. Sin embargo, no debe conducir ni utilizar máquinas si se encuentra cansado o indispuesto después del tratamiento con NULOJIX.

Información importante sobre algunos de los componentes de NULOJIX

Informe a su médico si está tomando una dieta hiposódica (con poca sal) antes de ser tratado con NULOJIX.

Este medicamento contiene 0,65 mmol (ó 15 mg) de sodio por vial que se corresponde con 1,95 mmol (ó 45 mg) de sodio por dosis máxima de tres viales. Esto equivale al 2,25% de la ingesta diaria máxima recomendada para un adulto.

3. Cómo usar NULOJIX

El tratamiento con NULOJIX será recetado y supervisado por un especialista en trasplante de riñón. NULOJIX le será administrado por un profesional sanitario.

Se le administrará mediante perfusión (como un "goteo") en una vena durante 30 minutos aproximadamente.

La dosis recomendada se basa en el peso corporal (en kg) y será calculada por un profesional sanitario. A continuación se presenta la dosis y la frecuencia de administración.

Fase inicial	Dosis
Día del trasplante, antes del trasplante (Día 1)	
Día 5, día 14 y día 28	10 mg/kg
Al final de las semanas 8 y 12 después del trasplante	
Fase de mantenimiento	Dosis
Cada 4 semanas (\pm 3 días), empezando al final de la semana 16 después del trasplante	5 mg/kg

En el momento del trasplante renal se le podrá administrar NULOJIX en combinación con otros tipos de tratamientos inmunosupresores para ayudar a evitar que su cuerpo rechace el riñón trasplantado.

Su médico podrá decidir cambiar su tratamiento inmunosupresor a un tratamiento con NULOJIX durante la fase de mantenimiento tras su trasplante renal.

Al final del prospecto se proporciona información para el médico y profesionales sanitarios sobre el cálculo de dosis, preparación y administración de NULOJIX.

Si le administran más NULOJIX del que debieran

En caso de que esto ocurra, su médico le vigilará por si tuviera algún signo o síntoma de efectos secundarios y tratará estos síntomas si fuera necesario.

Si olvidó tomar NULOJIX

Es muy importante que respete todas las citas para recibir el tratamiento con NULOJIX. Si se olvidó de recibir NULOJIX cuando le correspondía, solicite a su médico que programe su próxima dosis.

Si interrumpe el tratamiento con NULOJIX

Si interrumpe el tratamiento con NULOJIX su cuerpo puede rechazar el riñón trasplantado. La decisión de interrumpir el tratamiento con NULOJIX debe ser comentada con su médico que, generalmente, iniciará otro tratamiento.

Si interrumpe el tratamiento con NULOJIX durante un largo período de tiempo, sin tomar ningún otro medicamento para prevenir el rechazo, y lo reinicia de nuevo, se desconoce si belatacept tendrá el mismo efecto que antes.

Si tiene cualquier otra duda sobre el uso de este producto, pregunte a su médico o farmacéutico.

4. Posibles efectos adversos

Al igual que todos los medicamentos, este medicamento puede producir efectos adversos, aunque no todas las personas los sufran. No obstante, NULOJIX puede causar efectos adversos graves que podrían precisar tratamiento.

Informe a su médico o cuidador acerca de su tratamiento, ya que podría padecer síntomas de los que usted mismo tal vez no sea consciente.

Informe a su médico inmediatamente si usted o su familia advierten alguno de los síntomas enumerados a continuación:

Síntomas de sistema nervioso pueden incluir pérdida de memoria; dificultades para hablar y de comunicación; cambio de humor o comportamiento; confusión o incapacidad para controlar los músculos; debilidad en un lado del cuerpo; cambios de visión; o dolor de cabeza.

Síntomas de infección pueden incluir fiebre; pérdida de peso inexplicada; ganglios inflamados; síntomas de resfriado como moqueo de nariz o dolor de garganta; tos con esputo; sangre en el esputo; dolor de oídos; cortes o arañazos de color rojo; calor y supuración de pus.

Síntomas del riñón o de la vejiga pueden incluir molestia en la zona del riñón trasplantado; dificultad para orinar; cambios en la cantidad de orina producida; sangre en la orina; dolor o escozor al orinar.

Síntomas gastrointestinales pueden incluir dolor al tragar; llagas dolorosas en la boca; manchas blancas en la boca o en la garganta; molestia de estómago; dolor de estómago; vómitos; o diarrea.

Cambios en la piel pueden incluir hematoma o sangrado imprevisto; lesión en la piel de color marrón o negra con bordes irregulares, o una parte de la lesión que no se parece a la otra; cambio de tamaño o color de un lunar; o una nueva lesión de la piel o golpe.

Reacciones alérgicas pueden incluir, pero no se limitan a, erupción; enrojecimiento de la piel; urticaria; prurito; hinchazón de labios; hinchazón de lengua; hinchazón de cara; hinchazón del cuerpo entero; dolor en el pecho; dificultad para respirar; silbidos; o mareo.

Efectos adversos muy frecuentes (pueden afectar a más de 1 de cada 10 personas) son:

- Cistitis o infección renal, infección de las vías respiratorias altas, infección por CMV (puede causar infecciones graves de la sangre y los tejidos), fiebre, tos, bronquitis
- Dificultad para respirar
- Estreñimiento, diarrea, náuseas, vómitos, dolor abdominal
- Presión arterial alta, presión arterial baja
- Dolor de cabeza, dificultad para conciliar el sueño, sensación de nerviosismo o ansiedad, manos y pies hinchados

- Dolor en las articulaciones, la espalda o las extremidades
- Dolor al orinar, sangre en orina

Los análisis podrían revelar:

- Disminución del número de glóbulos rojos o anemia, disminución del número de glóbulos blancos
- Cantidades de creatinina en sangre aumentadas (análisis de sangre que se realiza para medir la función renal), cantidades de proteína en orina aumentadas
- Cambios en los niveles en sangre de diferentes sales y electrolitos
- Mayores cantidades de colesterol y triglicéridos (grasas en sangre)
- Altos niveles de azúcar en la sangre

Efectos adversos frecuentes(pueden afectar a hasta 1 de cada 10 personas) **son:**

- Cáncer y lesiones no cancerosas de la piel
- Disminución peligrosa de la presión sanguínea que, si no se trata, puede producir un colapso, coma o muerte
- Accidente cerebrovascular
- Tejido necrosado debido a la falta de riego sanguíneo
- Inflamación del hígado (hepatitis citolítica)
- Daño en los riñones
- Líquido en los pulmones, ruidos silbantes que se producen durante la respiración (sibilancias), dolor torácico o angina, aumento del tamaño del corazón (parte inferior del corazón)
- Infección de la sangre o tejidos, infecciones respiratorias, pulmonía, gripe,, sinusitis, moqueo de nariz, dolor de garganta, dolor en la zona de la boca y garganta, infecciones por el virus del herpes, herpes y otras infecciones virales, llagas en la boca, aftas, infección de riñón, infecciones fúngicas de la piel, infecciones fúngicas de las uñas y otras infecciones por hongos, infección de la piel, infección de tejidos blandos, infección de heridas, infección limitada a una zona, cicatrización lenta, hematoma con sangre, acumulación de líquido linfático alrededor del riñón trasplantado
- Frecuencia cardíaca rápida, frecuencia cardíaca lenta, latido del corazón anormal e irregular, corazón débil
- Diabetes
- Deshidratación
- Inflamación de estómago e intestino, normalmente provocado por un virus
- Malestar en el estómago
- Sensación extraña de hormigueo, entumecimiento o debilidad de brazos y piernas
- Erupción cutánea, picor
- Dolor muscular, debilidad muscular, dolor de huesos, inflamación de las articulaciones, cartílago anormal entre los huesos de la columna vertebral, incapacidad repentina para doblar las articulaciones, espasmos musculares, artritis
- Obstrucción de los vasos sanguíneos del riñón, agrandamiento del riñón debido al bloqueo de la orina para salir del riñón, reflujo de orina desde la vejiga hacia los conductos renales, incapacidad para retener la orina, vaciado incompleto de la vejiga, orinar por la noche, azúcar en orina
- Aumento de peso, disminución de peso
- Cataratas, aumento de la congestión sanguínea en el ojo, visión borrosa
- Estremecimiento o temblores, mareos, desvanecimiento o desmayo, dolor de oídos, zumbido, u otros sonidos persistentes en los oídos
- Acné, caída del pelo, cambio anormal de la piel, sudoración excesiva, sudoración nocturna
- Debilidad/brechas de los músculos abdominales y evaginación de la piel sobre la zona cicatrizada, hernia en la pared del estómago
- Depresión, cansancio, sensación de cansancio, somnolencia, o falta de energía, sensación general de malestar, dificultad para respirar al estar tumbado, sangrado de nariz
- Aspecto típico de una persona con altos niveles de esteroides, como cara de luna, espalda curva, obesidad en la parte superior del cuerpo
- Retención anormal de líquidos

Los análisis podrían revelar:

- Recuento bajo de plaquetas en la sangre y exceso de glóbulos blancos y glóbulos rojos
- Cambios en los niveles en sangre de dióxido de carbono, retención de líquidos, pocas proteínas en sangre
- Pruebas de función hepática anormales, aumento de la hormona paratiroidea en sangre

- Aumento de la proteína C reactiva en la sangre, lo que indica inflamación
- Disminución de anticuerpos (proteínas que combaten las infecciones) en la sangre

Efectos adversos poco frecuentes (pueden afectar hasta a 1 de cada 100 personas) **son:**

- Cáncer de pulmón, cáncer de recto, cáncer de mama, una forma de cáncer de huesos, músculos o tejido graso, tumores en la piel y en el tracto intestinal provocado por un virus del herpes y en pacientes con un sistema inmunitario debilitado, cáncer de próstata, cáncer de cuello uterino, cáncer de garganta, cáncer de los ganglios linfáticos, cáncer de médula ósea, cáncer de riñón, de los conductos renales o de vejiga
- Infección cerebral por hongos, inflamación cerebral, inflamación cerebral grave llamada LMP (leucoencefalopatía multifocal progresiva)
- Inflamación anormal del cerebro, aumento de la presión intracraneal y del cerebro, convulsiones, debilidad que provoca pérdida de movimiento o de un lado del cuerpo, pérdida del recubrimiento de los nervios, incapacidad para mover los músculos de la cara
- Cualquier enfermedad del cerebro que causa dolor de cabeza, fiebre, alucinaciones, confusión, habla anormal y movimientos corporales
- Mala circulación de la sangre al corazón, bloqueo de los latidos cardíacos, válvula cardíaca aórtica anormal, ritmo cardíaco anormalmente rápido
- Problemas repentinos para respirar provocando daño pulmonar, aumento de la presión arterial en los pulmones, inflamación de los pulmones, tos con sangre, anomalías en los pulmones y conductos para la entrada y salida de aire de los pulmones, líquido en el saco que rodea los pulmones, respiración que se detiene temporalmente durante el sueño, sonido anormal del habla
- Herpes genital
- Inflamación del colon (intestino grueso) causada por el citomegalovirus, inflamación del páncreas, úlcera de estómago, intestino delgado, o intestino grueso, obstrucción del intestino delgado, heces de color negro como el alquitrán, sangrado rectal, heces de color anormal
- Infecciones bacterianas, inflamación o infección de la capa interna del corazón, tuberculosis, infección ósea, inflamación de los ganglios linfáticos, dilatación crónica de las vías respiratorias con infecciones pulmonares frecuentes
- Infección por el gusano Strongyloides, infecciones diarreicas por el parásito Giardia
- Enfermedad renal causada por un virus (nefropatía asociada a poliomavirus), inflamación de los riñones, cicatrización de los riñones, retracción de los pequeños conductos del riñón, inflamación de la vejiga con hemorragia
- Coágulo sanguíneo en la arteria renal
- Síndrome de Guillain-Barré (una enfermedad que causa debilidad o parálisis muscular)
- Enfermedad linfoproliferativa por VEB (virus de Epstein-Barr)
- Coagulación sanguínea en las venas, venas inflamadas, calambres periódicos en las piernas
- Arterias anormales, cicatrización de las arterias, coagulación de las arterias, estrechamiento de las arterias, enrojecimiento temporal de la cara/piel, hinchazón de la cara
- Piedras en la vesícula biliar, cavidad en el hígado llena de líquido, hígado graso
- Enfermedad de la piel con parches de piel engrosada de color rojo, a menudo con escamas plateadas, crecimiento del pelo anormal, rotura excesiva del cabello, rotura de uñas, úlcera en el pene
- Equilibrio anormal de minerales en el cuerpo causando problemas óseos, inflamación de los huesos, debilitamiento anormal de los huesos provocando problemas óseos, inflamación del revestimiento de las articulaciones, enfermedad ósea rara
- Inflamación de los testículos, erección del pene anormalmente prolongada, células del cuello uterino anormales, bulto mamario, dolor en los testículos, úlceras en la zona genital de la mujer, adelgazamiento de las paredes vaginales, infertilidad o incapacidad para quedarse embarazada, hinchazón del escroto
- Alergia estacional
- Falta de apetito, pérdida del gusto, disminución de la audición
- Sueños anormales, cambios de humor, falta anormal de capacidad para concentrarse y quedarse quieto, dificultad para entender o pensar, pérdida de memoria, migraña, irritabilidad
- Entumecimiento o debilidad debido a una diabetes mal controlada, incapacidad para mantener las piernas quietas

- Hinchazón de la parte posterior del ojo que causa cambios en la vista, ojo inflamado, sensibilidad incómoda/aumentada a la luz, hinchazón de los párpados
- Grietas en la comisura de la boca, encías inflamadas, dolor en las glándulas salivales
- Aumento del deseo sexual
- Sensación de quemazón
- Reacción a la perfusión, tejido cicatrizal, inflamación, recidiva de la enfermedad, sensación de calor, úlcera
- Producción de orina insuficiente
- Fallo del funcionamiento del órgano trasplantado, problemas durante o después de una transfusión, separación de los bordes de la herida antes de que se cure, rotura de huesos, desgarro completo o separación del tendón, presión arterial baja durante o después de un procedimiento, presión arterial alta durante o después de un procedimiento, hematomas/ acumulación de sangre en los tejidos blandos después de un procedimiento, dolor relacionado con un procedimiento, dolor de cabeza relacionado con un procedimiento, contusión de los tejidos blandos

Los análisis podrían revelar:

- Cantidad excesivamente baja de glóbulos rojos, bajada excesiva del recuento de glóbulos blancos, destrucción de glóbulos rojos, problemas de coagulación sanguínea, ácido en la sangre por la diabetes, cambios en el pie por la diabetes, falta de ácido en la sangre
- Producción inadecuada de hormonas por las glándulas suprarrenales
- Niveles bajos de vitamina D
- Aumento de enzimas pancreáticas en sangre, aumento de los niveles de troponina en sangre, aumento de antígeno prostático específico (PSA), niveles altos de ácido úrico en sangre, disminución del recuento de linfocitos CD-4, azúcar bajo en sangre

Comunicación de efectos adversos

Si experimenta cualquier tipo de efecto adverso, consulte a su médico o farmacéutico, incluso si se trata de posibles efectos adversos que no aparecen en este prospecto. También puede comunicarlos directamente a través del [sistema nacional de notificación incluido en el Apéndice V](#). Mediante la comunicación de efectos adversos usted puede contribuir a proporcionar más información sobre la seguridad de este medicamento.

5. Conservación de NULOJIX

Mantener este medicamento fuera de la vista y del alcance de los niños.

No utilice este medicamento después de la fecha de caducidad que aparece en el envase después de CAD. La fecha de caducidad es el último día del mes que se indica.

Ese medicamento será almacenado en la instalación donde el profesional sanitario se lo administre.

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

Conservar en el embalaje original para protegerlo de la luz.

Después de la reconstitución, la solución reconstituida se debe transferir inmediatamente desde el vial a la bolsa o frasco de perfusión.

Tras la dilución, y desde un punto de vista microbiológico, el producto se debe usar inmediatamente. Si no se usa inmediatamente, la solución para perfusión se guardará en nevera (2°C - 8°C) como máximo durante 24 horas. La solución para perfusión se puede almacenar un máximo de 4 horas del total de 24 horas por debajo de 25°C. No congelar.

La perfusión de NULOJIX debe realizarse en las 24 horas siguientes a la reconstitución del polvo.

No utilice NULOJIX si observa partículas o cambios de color en la solución reconstituida o diluida.

Los medicamentos no se deben tirar por los desagües ni a la basura. Pregunte a su farmacéutico cómo deshacerse de los envases y los medicamentos que no necesita. De esta forma ayudará a proteger el medio ambiente.

6. Contenido del envase e información adicional

Composición de NULOJIX

- El principio activo es belatacept. Cada vial contiene 250 mg de belatacept. Después de la reconstitución, cada ml de concentrado contiene 25 mg de belatacept.
- Los demás componentes son cloruro de sodio, dihidrógeno fosfato de sodio monohidrato, sacarosa, hidróxido de sodio (para ajustar el pH) y ácido clorhídrico (para ajustar el pH). (Ver sección 2)

Aspecto del producto y contenido del envase

NULOJIX polvo para concentrado para solución para perfusión (polvo para concentrado) es un polvo de color blanco a blanquecino que se puede presentar en forma compacta o fragmentada.

Cada vial contiene 250 mg de belatacept.

Envases de 1 vial de vidrio y 1 jeringuilla o 2 viales de vidrio y 2 jeringuillas.

Puede que solo estén comercializados algunos tamaños de envases.

Titular de la autorización de comercialización y responsable de la fabricación

Titular de la autorización de comercialización:

Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG

Plaza 254

Blanchardstown Corporate Park 2

Dublin 15, D15 T867

Irlanda

Responsable de la fabricación:

Swords Laboratories T/A Bristol-Myers Squibb Cruiserath Biologics

Cruiserath Road, Mulhuddart

Dublin 15, D15 H6EF

Irlanda

Fecha de la última revisión de este prospecto

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos <http://www.ema.europa.eu>.

Esta información está destinada únicamente a profesionales del sector sanitario:

- Se utilizará una técnica aséptica para la reconstitución de los viales y para diluir la solución para administración.
- Para reconstituir los viales y añadir la solución a la perfusión se utilizará la jeringuilla desechable sin silicona proporcionada. Esto evitará la formación de partículas.
- No agitar los viales. Así se evitará la formación de espuma.
- La solución para perfusión se debe usar junto con un filtro estéril apirógeno, de baja unión a proteínas (tamaño del poro de 0,2 µm a 1,2 µm).

Elección de la dosis y reconstitución de los viales

Calcular la dosis y el número de viales de NULOJIX necesarios. Cada vial de NULOJIX proporciona 250 mg de belatacept.

- La dosis total de belatacept en mg es igual al peso del paciente en kg multiplicado por la dosis de belatacept en mg/kg (5 ó 10 mg/kg, ver sección 3).
- No se recomienda la modificación de la dosis de NULOJIX para una variación de peso inferior al 10%.
- El número de viales necesarios es igual a la dosis de belatacept en mg dividido por 250 redondeando hasta el siguiente número completo de viales.
- Reconstituir cada vial con 10,5 ml de solución.
- El volumen necesario de la solución reconstituida (ml) es igual a la dosis total de belatacept en mg dividido por 25.

Detalles prácticos para la reconstitución de los viales

En condiciones asépticas, reconstituir cada vial con 10,5 ml de uno de los siguientes disolventes (agua estéril para preparaciones inyectables, cloruro de sodio 9 mg/ml (0,9%) solución para preparaciones inyectables o solución glucosada para preparaciones inyectables al 5%), utilizando la jeringuilla desechable que se incluye en el envase (necesario para evitar la formación de partículas) y una aguja de calibre 18-21. Las jeringuillas están marcadas en unidades de 0,5 ml; por lo tanto, la dosis calculada debe redondearse hasta los 0,5 ml más próximos.

Retirar el precinto de fácil apertura (*flip-off*) del vial y limpiar la parte superior con un algodón humedecido en alcohol. Insertar la aguja de la jeringuilla en el vial atravesando el centro del tapón de caucho. Dirigir el chorro del líquido a las paredes de vidrio del vial y no al polvo. Retirar la jeringuilla y la aguja después de añadir al vial 10,5 ml de líquido de reconstitución.

Para minimizar la formación de espuma, girar e invertir suavemente el vial durante 30 segundos como mínimo hasta que el polvo esté completamente disuelto. No agitar. Aunque puede quedar un poco de espuma en la superficie de la solución reconstituida, en cada vial se incluye un exceso suficiente de belatacept para considerar las posibles pérdidas. Por lo tanto, se pueden extraer de cada vial 10 ml de una solución de 25 mg/ml de belatacept.

La solución reconstituida debe ser de transparente a ligeramente opaca y de incolora a amarilla pálida. No debe utilizarse si se observan partículas opacas, cambios de color u otras partículas extrañas. Se recomienda transferir inmediatamente la solución reconstituida desde el vial a la bolsa o frasco de perfusión.

Detalles prácticos para la preparación de la solución para perfusión

Tras la reconstitución, diluir el producto hasta 100 ml con cloruro de sodio 9 mg/ml (0,9%) solución para preparaciones inyectables o solución glucosada para preparaciones inyectables al 5%. Extraer de una bolsa o frasco de perfusión de 100 ml (habitualmente un volumen de perfusión de 100 ml será adecuado para la mayoría de los pacientes y de las dosis, aunque se puede utilizar un volumen de perfusión de 50 ml a 250 ml) un volumen de cloruro de sodio 9 mg/ml (0,9%) solución para preparaciones inyectables o solución glucosada para preparaciones inyectables al 5% igual al volumen de la solución de NULOJIX reconstituida (ml igual a la dosis total en mg dividida por 25) necesario para proporcionar la dosis y desechar el resto. Lentamente añadir a la bolsa o frasco de perfusión la cantidad requerida de solución de NULOJIX reconstituida del vial utilizando la misma jeringuilla desechable utilizada para la reconstitución del polvo. Mezclar con cuidado el contenido de la perfusión. La concentración final de belatacept en la perfusión debería ser de 2 mg a 10 mg de belatacept por ml de solución.

Cualquier porción de los viales no utilizada debe descartarse de acuerdo con la normativa local.

Administración

Cuando la reconstitución y la dilución se realizan en condiciones asépticas, la perfusión de NULOJIX debe iniciarse inmediatamente o debe finalizar en las 24 horas siguientes a la reconstitución del polvo. Si no se usa inmediatamente, la solución para perfusión se guardará en la nevera (2°C - 8°C) como

máximo durante 24 horas. No congelar. La solución para perfusión se puede almacenar durante un máximo de 4 de las 24 horas por debajo de 25°C. La perfusión debe realizarse en las 24 horas siguientes a la reconstitución del polvo. Antes de la administración, la solución para perfusión debe inspeccionarse visualmente para detectar la presencia de partículas o cambios de color. Si se observan partículas o cambios de color se desechará la perfusión. La solución íntegra completamente diluida debe administrarse en 30 minutos utilizando un equipo de perfusión y un filtro estéril, apirógeno, de escasa unión a proteínas (tamaño del poro de 0,2 µm a 1,2 µm). Tras la administración, se recomienda aclarar la vía intravenosa con líquido de perfusión para asegurar la administración de la dosis íntegra.

NULOJIX no se debe administrar concomitantemente en la misma vía intravenosa que otros agentes. No se han realizado estudios de compatibilidad física o bioquímica para evaluar la coadministración de NULOJIX con otros agentes.

No conservar la porción no utilizada de la solución para perfusión para su reutilización.

Eliminación

La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él, se realizará de acuerdo con la normativa local.