

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 que reciben un trasplante renal (ver datos sobre la función renal en la sección 5.1). Se recomienda añadir un antagonista del receptor de interleucina2 (IL-2) como tratamiento de inducción al tratamiento con belatacept.

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

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.

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).

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 los ensayos de fase 2 y 3 (3 ensayos), 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 antitumoral, como inducción inmunosupresora, se coadministró al mismo tiempo o casi al mismo tiempo que la primera dosis de belatacept (ver sección 4.8).

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. Debe tenerse en cuenta cuando se trate a pacientes con una dieta hiposódica.

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.

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, notificada en ensayos clínicos 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

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 poliovirus, 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 cardíacos	
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, linfocel, 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, y una media de 7 años aproximadamente en el estudio de fase 2.

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

De los 1209 pacientes aleatorizados y 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.

Descripción de reacciones adversas seleccionadas

Neoplasias malignas y trastornos linfoproliferativos postrasplante

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), 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 a 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 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 poliomavirus 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 (%)

	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, 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 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 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, 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).

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 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, 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 tres ensayos clínicos esenciales los acontecimientos autoinmunes 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 Español de Farmacovigilancia de Medicamentos de Uso Humano: www.notificaRAM.es.

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 receptores de trasplante renal

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 abierto 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 abierto 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.

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

10 de diciembre de 2020.

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