"2012 - Año de Homenaje al Dr. D. MANUEL BELGRANO"

Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas, Regulación e Institutos. A.N.M.A.T.

DISPOSICIÓN N° 1653

BUENOS AIRES, 20 MAR 2012

VISTO el Expediente Nº 1-0047-0000-015922-11-3 del Registro de esta Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT), y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones BRISTOL MYERS SQUIBB CO., representada por BRISTOL MYERS SQUIBB ARGENTINA S.R.L. solicita se autorice la inscripción en el Registro de Especialidades Medicinales (en adelante REM) de esta Administración Nacional, de una nueva especialidad medicinal, la que será importada a la República Argentina.

Que el producto a registrar se encuentra autorizado para su consumo público en el mercado interno de por lo menos uno de los países que integran el ANEXO I del Decreto 150/92 (corresponde al Art. 4º de dicho Decreto).

Que las actividades de importación y comercialización de especialidades medicinales se encuentran contempladas por la Ley 16463 y los Decretos 9763/64, 1890/92, y 150/92 (T.O. Decreto 177/93), y normas complementarias.

Que la solicitud presentada encuadra en el Art. 4º del Decreto 150/92 (T.O. Decreto 177/93).

Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos,
A.N.M.A.T.

DISPOSICIÓN Nº 1653

Que consta la evaluación técnica producida por el Departamento de Registro.

Que se demuestra que el Establecimiento está habilitado, contando con laboratorio de control de calidad propio.

Que consta la evaluación técnica producida por la Dirección de Evaluación de Medicamentos, en la que informa que la indicación, posología, vía de administración, condición de venta, y los proyectos de rótulos y de prospectos se consideran aceptables y reúnen los requisitos que contempla la norma legal vigente.

Que los datos identificatorios característicos a ser transcriptos en los proyectos de la Disposición Autorizante y del Certificado correspondiente, han sido convalidados por las áreas técnicas precedentemente citadas.

Que la Dirección de Asuntos Jurídicos de esta Administración Nacional, dictamina que se ha dado cumplimiento a los requisitos legales y formales que contempla la normativa vigente en la materia.

Que corresponde autorizar la inscripción en el REM de la especialidad medicinal objeto de la solicitud.

Que se actúa en virtud de las facultades conferidas por los Decretos 1490/92 y 425/10.

Por ello;

EL INTERVENTOR DE LA ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE

"2012 - Año de Homenaje al Dr. D. MANUEL BELGRANO"

Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos,
A.N.M.A.T.

DISPOSICIÓN Nº 1653

MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA

DISPONE:

ARTICULO 1º- Autorízase la inscripción en el Registro Nacional de Especialidades Medicinales (REM) de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica de la especialidad medicinal de nombre comercial NULOJIX y nombre/s genérico/s BELATACEPT, la que será importada a la República Argentina, de acuerdo a lo solicitado, en el tipo de Trámite Nº 1.2.3, por BRISTOL MYERS SQUIBB ARGENTINA S.R.L., representante de BRISTOL MYERS SQUIBB CO., con los Datos Identificatorios Característicos que figuran como Anexo I de la presente Disposición y que forma parte integrante de la misma.

ARTICULO 2º - Autorízanse los textos de los proyectos de rótulo/s y de prospecto/s figurando como Anexo II de la presente Disposición y que forma parte integrante de la misma.

ARTICULO 3º - Extiéndase, sobre la base de lo dispuesto en los Artículos precedentes, el Certificado de Inscripción en el REM, figurando como Anexo III de la presente Disposición y que forma parte integrante de la misma.

ARTICULO 4º - En los rótulos y prospectos autorizados deberá figurar la leyenda: ESPECIALIDAD MEDICINAL AUTORIZADA POR EL MINISTERIO DE SALUD, CERTIFICADO Nº , con exclusión de toda otra leyenda no contemplada en la norma legal vigente.

Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos,
A.N.M.A.T.

DISPOSICIÓN N° 1653

ARTICULO 5º- Con carácter previo a la comercialización del producto cuya inscripción se autoriza por la presente disposición, el titular del mismo deberá notificar a esta Administración Nacional la fecha de inicio de la elaboración o importación del primer lote a comercializar a los fines de realizar la verificación técnica consistente en la constatación de la capacidad de producción y de control correspondiente.

ARTICULO 6º - La vigencia del Certificado mencionado en el Artículo 3º será por cinco (5) años, a partir de la fecha impresa en el mismo.

ARTICULO 7º - Establécese que la firma BRISTOL MYERS SQUIBB ARGENTINA S.R.L. en representación de BRISTOL MYERS SQUIBB CO., deberá acreditar el cumplimiento del Plan de Gestión de Riesgos obrante a fs. 210/237, en los términos en que fuera aprobado por el Departamento de Farmacovigilancia de la Dirección de Evaluación de Medicamentos a fs. 238.

ARTICULO 8º.- En caso de incumplimiento de las obligaciones establecidas en el artículo precedente, esta Administración podrá proceder a la suspensión de comercialización de la especialidad medicinal cuyo registro se autoriza por la presente, cuando consideraciones de salud pública así lo ameriten.

ARTICULO 9º.- Regístrese. Inscríbase en el Registro Nacional de Especialidades Medicinales al nuevo producto. Por Mesa de Entradas notifíquese al interesado, haciéndole entrega de la copia autenticada de la presente Disposición, conjuntamente con sus Anexos I, II y III. Gírese al

"2012 - Año de Homenaje al Dr. D. MANUEL BELGRANO"

Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos.
A.N.M.A.T.

DISPOSICIÓN Nº 1653

Departamento de Registro a los fines de confeccionar el legajo correspondiente; cumplido, archívese.

EXPEDIENTE Nº:1-0047-0000-015922-11-3

DISPOSICIÓN Nº: 1653

Dr. OTTO A. ORSINGHER
SUB-INTERVENTOR
A.N.M.A.T.

Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos.
A.N.M.A.T.

ANEXO I

DATOS IDENTIFICATORIOS CARACTERÍSTICOS DE LA ESPECIALIDAD MEDICINAL INSCRIPTA EN EL REM MEDIANTE DISPOSICIÓN ANMAT Nº: 1653

Nombre comercial: NULOJIX.

Nombre/s genérico/s: BELATACEPT.

Nombre o razón social de los establecimientos elaboradores: BRISTOL MYERS SQUIBB HOLDINGS PHARMA LLC.

Domicilio de los establecimientos elaboradores: MANATÍ, PR 00674, PUERTO RICO, EE.UU.

Domicilio de los laboratorios de control de calidad propio: ALVARO BARROS 1113, PARTIDO DE ESTEBAN ECHEVERRIA, PROVINCIA DE BUENOS AIRES.

País de origen, procedencia y consumo integrante del Anexo I del Decreto 150/92 (t.o. Dec. 177/93): ESTADOS UNIDOS DE NORTEAMÉRICA.

Los siguientes datos identificatorios autorizados por la presente disposición se detallan a continuación:

Forma farmacéutica: POLVO LIOFILIZADO PARA INYECTABLE.

Nombre Comercial: NULOJIX.

Clasificación ATC: L04AA2B.

Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos.
A.N.M.A.T.

Indicación/es autorizada/s: ESTA INDICADO PARA LA PROFILAXIS DEL RECHAZO DE ORGANOS EN PACIENTES ADULTOS RECEPTORES DE UN TRANSPLANTE RENAL. DEBE UTILIZARSE EN COMBINACIÓN CON INDUCCIÓN CON BASILIXIMAB, MICOFENOLATO DE MOFETILO Y CORTICOESTEROIDES.

Concentración/es: 250 mg de BELATACEPT.

Fórmula completa por unidad de forma farmacéutica ó porcentual:

Genérico/s: BELATACEPT 250 mg.

Excipientes: CLORURO DE SODIO 5.8, SACAROSA 500 mg, FOSFATO SODICO MONOBASICO 34,5 mg, HIDROXIDO DE SODIO 1N/ ACIDO CLORHIDRICO 1N C.S.P. pH=7.5.

Origen del producto: BIOTECNOLÓGICO.

Fuente de obtención de la/s materia/s prima/s utilizada/s, para productos de origen biológico ó biotecnológico: BIOTECNOLOGICA PRODUCIDA POR RECOMBINACION DE ADN EN UN SISTEMA DE EXPRESION DE MAMIFEROS.

Vía/s de administración: INFUSION IV.

Envase/s Primario/s: FRASCO AMPOLLA + JERINGA LIBRE DE SILICONAS.

Presentación: ENVASES CON 1 FRASCO AMPOLLA Y UNA JERINGA LIBRE DE SILICONAS.

Contenido por unidad de venta: ENVASES CON 1 FRASCO AMPOLLA Y UNA JERINGA LIBRE DE SILICONAS.

Período de vida útil: 36 meses

Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos.
A.N.M.A.T.

Forma de conservación: PROTEGER DE LA LUZ; TEMPERATURA DESDE 2°C HASTA 8°C.

Condición de expendio: BAJO RECETA ARCHIVADA.

Nombre o razón social de los establecimientos elaboradores: BRISTOL MYERS SQUIBB HOLDINGS PHARMA LLC.

Domicilio de los establecimientos elaboradores: MANATÍ, PR 00674, PUERTO RICO, EE.UU.

Domicilio de los laboratorios de control de calidad propio: ALVARO BARROS 1113, PARTIDO DE ESTEBAN ECHEVERRIA, PROVINCIA DE BUENOS AIRES.

País de origen, procedencia y consumo integrante del Anexo I del Decreto 150/92 (t.o. Dec. 177/93): ESTADOS UNIDOS DE NORTEAMÉRICA.

DISPOSICIÓN Nº: 1653

Dr. OTTO A. ORSINGHER
SUB-INTERVENTOR
A.N.M.A.T.

Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos.
A.N.M.A.T.

ANEXO II

TEXTO DEL/LOS RÓTULO/S Y PROSPECTO/S AUTORIZADO/S

DE LA ESPECIALIDAD MEDICINAL INSCRIPTA EN EL REM MEDIANTE

DISPOSICIÓN ANMAT Nº: 1653

Dr. OTTO A. ORSINGHER
SUB-INTERVENTOR
A.N.M.A.T.

Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos.
A.N.M.A.T.

ANEXO III

CERTIFICADO

Expediente Nº: 1-0047-0000-015922-11-3

El Interventor de la Administración Nacional de, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT) certifica que, mediante la Disposición Nº 1653, y de acuerdo a lo solicitado en el tipo de Trámite Nº 1.2.3, por BRISTOL MYERS SQUIBB CO., representada por BRISTOL MYERS SQUIBB ARGENTINA S.R.L. se autorizó la inscripción en el Registro de Especialidades Medicinales (REM), de un nuevo producto importado con los siguientes datos identificatorios característicos:

Nombre comercial: NULOJIX.

Nombre/s genérico/s: BELATACEPT.

Nombre o razón social de los establecimientos elaboradores: BRISTOL MYERS SQUIBB HOLDINGS PHARMA LLC.

Domicilio de los establecimientos elaboradores: MANATÍ, PR 00674, PUERTO RICO, EE.UU.

Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos.
A.N.M.A.T.

Domicilio de los laboratorios de control de calidad propio: ALVARO BARROS 1113, PARTIDO DE ESTEBAN ECHEVERRIA, PROVINCIA DE BUENOS AIRES.

País de origen, procedencia y consumo integrante del Anexo I del Decreto 150/92 (t.o. Dec. 177/93): ESTADOS UNIDOS DE NORTEAMÉRICA.

Los siguientes datos identificatorios autorizados por la presente disposición se detallan a continuación:

Forma farmacéutica: POLVO LIOFILIZADO PARA INYECTABLE.

Nombre Comercial: NULOJIX.

Clasificación ATC: L04AA2B.

Indicación/es autorizada/s: ESTA INDICADO PARA LA PROFILAXIS DEL RECHAZO DE ORGANOS EN PACIENTES ADULTOS RECEPTORES DE UN TRANSPLANTE RENAL. DEBE UTILIZARSE EN COMBINACIÓN CON INDUCCIÓN CON BASILIXIMAB, MICOFENOLATO DE MOFETILO Y CORTICOESTEROIDES.

Concentración/es: 250 mg de BELATACEPT.

Fórmula completa por unidad de forma farmacéutica ó porcentual:

Genérico/s: BELATACEPT 250 mg.

Excipientes: CLORURO DE SODIO 5.8, SACAROSA 500 mg, FOSFATO SODICO MONOBASICO 34,5 mg, HIDROXIDO DE SODIO 1N/ ACIDO CLORHIDRICO 1N C.S.P. pH=7.5.

Origen del producto: BIOTECNOLÓGICO.

Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos.
A.N.M.A.T.

Fuente de obtención de la/s materia/s prima/s utilizada/s, para productos de origen biológico ó biotecnológico: BIOTECNOLOGICA PRODUCIDA POR RECOMBINACION DE ADN EN UN SISTEMA DE EXPRESION DE MAMIFEROS.

Vía/s de administración: INFUSION IV.

Envase/s Primario/s: FRASCO AMPOLLA + JERINGA LIBRE DE SILICONAS.

Presentación: ENVASES CON 1 FRASCO AMPOLLA Y UNA JERINGA LIBRE DE SILICONAS.

Contenido por unidad de venta: ENVASES CON 1 FRASCO AMPOLLA Y UNA JERINGA LIBRE DE SILICONAS.

Período de vida útil: 36 meses

Forma de conservación: PROTEGER DE LA LUZ; TEMPERATURA DESDE 2°C HASTA 8°C.

Condición de expendio: BAJO RECETA ARCHIVADA.

Nombre o razón social de los establecimientos elaboradores: BRISTOL MYERS SQUIBB HOLDINGS PHARMA LLC.

Domicilio de los establecimientos elaboradores: MANATÍ, PR 00674, PUERTO RICO, EE.UU.

Domicilio de los laboratorios de control de calidad propio: ALVARO BARROS 1113, PARTIDO DE ESTEBAN ECHEVERRIA, PROVINCIA DE BUENOS AIRES.

"2012 - Año de Homenaje al Dr. D. MANUEL BELGRANO"

Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos.
A.N.M.A.T.

País de origen, procedencia y consumo integrante del Anexo I del Decreto 150/92 (t.o. Dec. 177/93): ESTADOS UNIDOS DE NORTEAMÉRICA.

Se extiende a BRISTOL MYERS SQUIBB CO., representada por BRISTOL MYERS SQUIBB ARGENTINA S.R.L. el Certificado Nº 56657, en la Ciudad de Buenos Aires, a los _____ días del mes de 20 MAR 2012 de _____, siendo su vigencia por cinco (5) años a partir de la fecha impresa en el mismo.

DISPOSICIÓN (ANMAT) Nº: 1653

Dr. OTTO A. ORSINGHER
SUB-INTERVENTOR
A.N.M.A.T.

Bristol-Myers Squibb Argentina S.R.L. 1653

PROYECTO DE ROTULO – ESTUCHE

NULOJIX*
BELATACEPT
250 mg/vial
Polvo liofilizado para solución inyectable intravenosa

Contiene: 1 vial y 1 jeringa

SÓLO UTILICE LA JERINGA DESECHABLE SIN SILICONA QUE SE INCLUYE EN EL EMPAQUE PARA LA RECONSTITUCIÓN

Vial de un solo uso. Descartar la porción de solución no utilizada.

Fórmula:
Cada vial con polvo liofilizado contiene 250 mg de belatacept y excipientes: sacarosa, fosfato sódico monobásico, cloruro de sodio, hidróxido de sodio 1 N/Acido clorhídrico 1 N c.s.p. pH 7,5 para ajuste de pH.

El polvo liofilizado debe refrigerarse a una temperatura entre los 2° C y 8° C. Protéjase de la luz almacenándolo en el empaque original hasta el momento de usar.

Información Adicional: Ver inserto/prospecto

Venta bajo receta médica. Mantener éste y todos los medicamentos en su envase original y fuera del alcance de los niños.

No se administre durante el embarazo o cuando se sospeche su existencia, ni durante la lactancia a menos que el médico lo indique.

Antes de usar, se debe reconstituir el polvo de NULOJIX y luego diluir. Toda porción no utilizada que quede en el vial debe descartarse inmediatamente. Ver el inserto/prospecto para obtener las instrucciones completas.

Almacenar la solución para infusión reconstituida y diluida a temperatura entre 20° C y 25° C durante un máximo de 4 horas o mantener refrigerada (2° C-8° C). LA INFUSIÓN DEBE COMPLETARSE DENTRO DE LAS 24 HORAS DE LA RECONSTITUCIÓN.
NOTA: Si accidentalmente se reconstituye el polvo de NULOJIX con una jeringa siliconada, la solución podría desarrollar algunas partículas traslúcidas. Desechar toda solución preparada con jeringas siliconadas.

*Marca Registrada

Hecho/Fabricado en EEUU por: Bristol-Myers Squibb Holdings Pharma, Ltd.
Manati, Puerto Rico, EEUU
Para: Bristol-Myers Squibb Company - EEUU

Argentina
Industria Norteamericana.
Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud. Certificado Nº:

Bristol Myers Squibb Argentina S.R.L.
ADRIANA P. PUGLIARELLO CALVO
Farmacéutica
Director Técnico

Bristol-Myers Squibb Argentina S.R.L.

1653

Venta bajo receta archivada.
Este medicamento debe ser utilizado exclusivamente bajo prescripción y vigilancia médica y no puede repetirse sin una nueva receta médica.
Importado y distribuido por: Bristol-Myers Squibb Argentina S.R.L.-Monroe 801-Buenos Aires.
Directora Técnica: Adriana P. Pugliarello Calvo-Farmacéutica.

Chile
Se incluirá la información requerida por la regulación de Chile

Colombia
Se incluirá la información requerida por la regulación de Colombia

Lote:
Fabr.:
Exp.:

Bristol-Myers Squibb Argentina S.R.L.

1653

PROYECTO DE ETIQUETA –FRASCO AMPOLLA/VIAL

NULOJIX*
BELATACEPT
250 mg/vial
Polvo liofilizado para solución inyectable intravenosa

Solo para uso intravenoso

Vial de un solo uso. Descartar la porción de solución no utilizada.

SÓLO UTILICE LA JERINGA DESECHABLE SIN SILICONA QUE SE INCLUYE EN EL EMPAQUE PARA LA RECONSTITUCIÓN

Fórmula:
Cada vial con polvo liofilizado contiene 250 mg de belatacept y excipientes c.s.p. 1 vial

El polvo liofilizado debe refrigerarse a una temperatura entre los 2° C y 8° C. Protéjase de la luz almacenándolo en el empaque original hasta el momento de usar.

Información Adicional: Ver inserto/prospecto

Venta bajo receta médica. Mantener fuera del alcance de los niños.

*Marca Registrada

Hecho/Fabricado en EEUU por: Bristol-Myers Squibb Holdings Pharma, Ltd.
Manati, Puerto Rico, EEUU

Argentina
Industria Norteamericana.
Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud. Certificado Nº:

Chile
Se incluirá la información requerida por la regulación de Chile

Colombia
Se incluirá la información requerida por la regulación de Colombia

Lote:
Fabr.:
Exp.:
*Marca registrada

Bristol Myers Squibb Argentina S.R.L.
ADRIANA P. PUGLIARELLO CALVO
Farmacéutica
Director Técnico

1653

Bristol-Myers Squibb

NULOJIX*

BELATACEPT

Polvo Liofilizado para Solución Inyectable Intravenosa

INFORMACIÓN COMPLETA SOBRE PRESCRIPCIÓN

ADVERTENCIA: TRASTORNO LINFOPROLIFERATIVO POSTRASPLANTE, OTRAS MALIGNIDADES E INFECCIONES SERIAS

Mayor riesgo de desarrollar trastorno linfoproliferativo postrasplante (PTLD), que afecta principalmente el sistema nervioso central (SNC). En particular, los receptores sin inmunidad al virus de Epstein-Barr (EBV) corren mayor riesgo; por lo tanto, usar únicamente en pacientes EBV seropositivos. No usar NULOJIX en receptores de trasplante EBV seronegativos o cuya serología se desconozca [véase *Contraindicaciones (4)* y *Advertencias y Precauciones (5.1)*].

Sólo deben recetar NULOJIX médicos con experiencia en el tratamiento inmunosupresivo y el manejo de pacientes con trasplante renal. Los pacientes que reciban el fármaco deben recibir atención en instalaciones equipadas y con el personal necesario, y con los recursos de laboratorio y el respaldo médico adecuados. El médico responsable del tratamiento de mantenimiento debe contar con toda la información necesaria acerca del paciente para el seguimiento [véase *Advertencias y Precauciones (5.2)*].

La inmunosupresión puede causar mayor susceptibilidad a las infecciones y el posible desarrollo de neoplasias malignas [véase *Advertencias y Precauciones (5.1, 5.3, 5.4, 5.5)*].

No se recomienda el uso en pacientes con trasplante hepático debido a un mayor riesgo de pérdida del injerto y muerte [véase *Advertencias y Precauciones (5.6)*].

FÓRMULA CUALICUANTITATIVA:

Cada vial de dosis única de NULOJIX contiene: Belatacept 250 mg. Excipientes: sacarosa 500 mg, fosfato sódico monobásico 34,5 mg, cloruro de sodio 5,8 mg. Hidróxido de sodio 1N / Acido clorhídrico 1N c.s.p. pH 7,5 para el ajuste del pH.

ACCIÓN TERAPÉUTICA:

Agente inmunosupresor selectivo

Bristol Myers Squibb Argentina S.R.L.
ADRIANA P. PUGLIARELLO CALVO
Farmacéutica
Director Tecnico

1653
ANMAT
FOLIO
167
MESA DE ENTRADAS

Nota: Se omitieron en este prospecto/inserto algunas secciones, subsecciones y/o tablas numeradas porque no aplican para este producto.

1 INDICACIONES Y MODO DE USO

1.1 Adultos receptores de trasplante renal

NULOJIX® (belatacept) está indicado para la profilaxis del rechazo de órganos en pacientes adultos receptores de un trasplante renal. NULOJIX debe utilizarse en combinación con inducción con basiliximab, micofenolato mofetilo y corticosteroides.

1.2 Limitaciones de uso

NULOJIX sólo debe usarse en pacientes que son EBV seropositivos [véase *Contraindicaciones (4)* y *Advertencias y Precauciones (5.1)*].

No se ha establecido el uso de NULOJIX para la profilaxis del rechazo de órganos en órganos trasplantados distintos del riñón [véase *Advertencias y Precauciones (5.6)*].

2 POSOLOGÍA/DOSIS Y ADMINISTRACIÓN

2.1 Posología en adultos receptores de trasplante renal

Debido a un mayor riesgo de trastorno linfoproliferativo postrasplante (PTLD) que involucra fundamentalmente el sistema nervioso central (SNC), leucoencefalopatía multifocal progresiva (PML) e infecciones serias del SNC, no se recomienda la administración de dosis más altas de las recomendadas ni una posología más frecuente de NULOJIX [véase *Advertencias y Precauciones (5.1, 5.4, 5.5)* y *Reacciones Adversas (6.1)*].

NULOJIX es para usar únicamente como infusión intravenosa. Los pacientes no requieren medicación previa antes de la administración de NULOJIX.

Las instrucciones posológicas se proporcionan en la Tabla 1.

- La dosis de la infusión total de NULOJIX se debe basar en el peso corporal real del paciente en el momento del trasplante, y no se debe modificar durante el transcurso de la terapia, a menos que se produzca un cambio del peso corporal superior al 10%.
- La dosis prescrita de NULOJIX debe poder dividirse uniformemente por 12,5 mg para poder preparar la dosis con precisión usando la solución reconstituida y la *jeringa descartable libre de silicona* proporcionada. Los incrementos divisibles uniformemente son 0; 12,5; 25; 37,5; 50; 62,5; 75; 87,5; y 100. Por ejemplo:
  - *Un paciente pesa 64 kg. La dosis es de 10 mg por kg.*
  - *Dosis calculada: 64 kg x 10 mg por kg = 640 mg*

Bristol Myers Squibb Argentina S.R.L.
ADRIANA P. PUGLIARELLO CALVO
Farmacéutica
Director Técnico

- *Las dosis más próximas divisibles uniformemente por 12,5 mg por debajo y por encima de 640 mg son 637,5 mg y 650 mg.*
- *La dosis más próxima a 640 mg es 637,5 mg.*
- *Por lo tanto, la dosis prescrita real para el paciente debe ser 637,5 mg.*

Tabla 1: Dosis*† de NULOJIX para receptores de trasplante renal

Dosis para la fase inicial	**Dosis**
Día 1 (día del trasplante, antes de la implantación) y' Día 5 (aproximadamente 96 horas después de la dosis del Día 1)	10 mg/kg
Final de la Semana 2 y la Semana 4 después del trasplante	10 mg/kg
Final de la Semana 8 y la Semana 12 después del trasplante	10 mg/kg
Dosis para la fase de mantenimiento	**Dosis**
Final de la Semana 16 después del trasplante y cada 4 semanas (más o menos 3 días) de allí en adelante.	5 mg/kg

* [Véase *Estudios Clínicos (14.1)*.]

† La dosis recetada para el paciente debe ser divisible uniformemente por 12,5 mg (véase las instrucciones anteriores; por ejemplo, los incrementos divisibles uniformemente son 0; 12,5; 25; 37,5; 50; 62,5; 75; 87,5; y 100).

2.2 Instrucciones de Preparación y Administración

NULOJIX es para usar únicamente como infusión intravenosa.

Precaución: NULOJIX se debe reconstituir/preparar usando sólo la *jeringa descartable libre de silicona* proporcionada con cada vial.

Si la *jeringa descartable libre de silicona* se cae o se contamina, desecharla y usar una nueva.

Preparación para la administración

1) Calcular la cantidad de viales de NULOJIX requeridos para obtener la dosis total de la infusión. Cada vial contiene 250 mg de belatacept como polvo liofilizado.
2) Reconstituir el contenido de cada vial de NULOJIX con 10,5 ml de un diluyente adecuado, usando la *jeringa descartable libre de silicona* proporcionada con cada vial y una aguja de calibre 18 a 21. Los diluyentes adecuados incluyen agua estéril para uso inyectable (SWFI), cloruro de sodio al 0,9% (NS) o dextrosa en agua al 5% (D5W).

   Nota: Si el polvo de NULOJIX es reconstituido accidentalmente usando una jeringa distinta de la proporcionada, la solución puede desarrollar algunas partículas traslúcidas. Descartar toda solución preparada usando jeringas siliconadas.
3) Para reconstituir el polvo de NULOJIX, retirar la tapa del vial y limpiar la parte superior con un trozo de algodón embebido en alcohol. Insertar la aguja en el vial por el centro del tapón

Bristol Myers Squibb Argentina S.R.L.
ADRIANA P. PUGLIARELLO CALVO
Farmacéutica
Director Técnico

de goma y dirigir el chorro del diluyente (10,5 ml de SWFI, NS o D5W) hacia la pared de vidrio del vial.

4) Para minimizar la formación de espuma, rotar el vial e invertirlo con movimientos rotatorios suaves hasta que el contenido se disuelva completamente. Evitar la agitación prolongada o vigorosa. No agitar.

5) La solución reconstituida contiene una concentración de belatacept de 25 mg/ml, y debe ser entre transparente y levemente opalescente, y entre incolora y de color amarillo pálido. No usar si se observan partículas opacas, decoloración u otras partículas extrañas.

6) Calcular el volumen total de la solución de NULOJIX de 25 mg/ml reconstituida que se requiere para proporcionar la dosis total de la infusión.

   Volumen de solución de NULOJIX de 25 mg/ml (en ml) = Dosis prescrita (en mg) ÷ 25 mg/ml

7) Antes de la administración intravenosa, el volumen requerido de la solución reconstituida de NULOJIX debe diluirse adicionalmente con un líquido para infusión adecuado (NS o D5W). NULOJIX debe ser reconstituido con:

   - SWFI debe diluirse adicionalmente con NS o D5W.
   - NS debe diluirse adicionalmente con NS.
   - D5W debe diluirse adicionalmente con D5W.

8) De un recipiente para infusión del tamaño adecuado, retirar un volumen de líquido de infusión que sea igual al volumen de la solución reconstituida de NULOJIX necesario para suministrar la dosis prescrita. Con la misma *jeringa descartable libre de silicona* utilizada para la reconstitución, retirar la cantidad necesaria de solución de belatacept del vial, inyectarla en el recipiente para infusión y rotar este último suavemente para mezclar.

La concentración final de belatacept en el recipiente para infusión debe oscilar entre 2 mg/ml y 10 mg/ml. Generalmente, un volumen de infusión de 100 ml será apropiado para la mayoría de los pacientes y las dosis, pero se puede usar un volumen de infusión total entre 50 ml y 250 ml. Toda porción de solución no utilizada que quede en el vial debe desecharse.

9) Antes de la administración, la infusión de NULOJIX se debe inspeccionar visualmente para detectar partículas o cambios de color. Desechar la infusión si se observan partículas o cambios de color.

10) Toda la infusión de NULOJIX debe administrarse durante un período de 30 minutos y con un equipo de infusión y un filtro estéril, no pirogénico y de baja unión a proteínas (con un tamaño de poro de 0,2-1,2 µm).

Bristol Myers Squibb Argentina S.R.L.
ADRIANA P. PUGLIARELLO CALVO
Farmacéutica
Director Técnico

- La solución reconstituida debe transferirse del vial a la bolsa o el recipiente para infusión de inmediato. La infusión de NULOJIX debe completarse dentro de las 24 horas de la reconstitución del polvo liofilizado de NULOJIX. Si no se usa inmediatamente, la solución para infusión puede almacenarse refrigerada a 2°C - 8°C y al abrigo de la luz hasta 24 horas (durante un máximo de 4 horas del total de 24 se puede conservar a temperatura ambiente, entre 20°C y 25°C y luz ambiente).
- Infundir NULOJIX a través de una vía separada de otros agentes infundidos concomitantemente. NULOJIX no debe infundirse en forma concomitante en la misma vía intravenosa con otros agentes. No se han realizado estudios de compatibilidad física o bioquímica para evaluar la coadministración de NULOJIX con otros agentes.

3 PRESENTACIÓN Y CONCENTRACIÓN

Polvo liofilizado para solución inyectable intravenosa: 250 mg por vial.

4 CONTRAINDICACIONES

NULOJIX está contraindicado en receptores de trasplante que sean seronegativos para el virus de Epstein-Barr (EBV) o cuya serología se desconozca, debido al riesgo de sufrir trastorno linfoproliferativo postrasplante (PTLD), que involucra principalmente el sistema nervioso central (SNC) [véase el *Recuadro de Advertencias* y *Advertencias y Precauciones (5.1)*].

NULOJIX no debe administrarse a pacientes con hipersensibilidad demostrada a NULOJIX o a alguno de sus componentes.

5 ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

5.1 Trastorno linfoproliferativo postrasplante

Los pacientes tratados con NULOJIX corren mayor riesgo de desarrollar trastorno linfoproliferativo postrasplante (PTLD), que involucra principalmente el SNC, en comparación con los pacientes que reciben un régimen basado en ciclosporina [véase *Reacciones Adversas (6.1)* y *Tabla 2*]. Dado que la carga total de inmunosupresión es un factor de riesgo para el PTLD, debe evitarse la administración de dosis más altas o una posología más frecuente de NULOJIX de lo recomendado, y dosis más altas de los agentes inmunosupresores concomitantes de lo recomendado [véase *Posología/Dosis y Administración (2.1)* y *Advertencias y Precauciones (5.6)*]. Los médicos deben considerar la posibilidad de PTLD en pacientes que reporten nuevos signos o síntomas neurológicos, cognitivos o conductuales, o el empeoramiento de los existentes.

Serología de EBV

Bristol Myers Squibb Argentina S.R.L.
ADRIANA P. PUGLIARELLO CALVO
Farmacéutica

El riesgo de PTLD fue mayor en pacientes EBV seronegativos que en pacientes EBV seropositivos. Los pacientes EBV seropositivos se definen como aquellos con evidencia de inmunidad adquirida demostrada por la presencia de anticuerpos IgG al antígeno de cápside viral (VCA) y al antígeno nuclear de EBV (EBNA).

Se debe determinar la serología respecto del virus de Epstein-Barr antes de iniciar la administración de NULOJIX, y sólo los pacientes EBV seropositivos deben recibir NULOJIX. Los receptores de trasplante que sean EBV seronegativos o cuya serología se desconozca no deben recibir NULOJIX [véase el *Recuadro de Advertencias* y *Contraindicaciones (4)*].

Otros factores de riesgo

Otros factores de riesgo conocidos para PTLD incluyen la infección por citomegalovirus (CMV) y la terapia de depleción de células T. Las terapias de depleción de células T para tratar el rechazo agudo se deben usar con precaución. Se recomienda profilaxis para el CMV durante al menos 3 meses luego del trasplante [véase *Advertencias y Precauciones (5.5)*].

Los pacientes que son EBV seropositivos y CMV seronegativos pueden estar en mayor riesgo de sufrir PTLD que los pacientes que son EBV seropositivos y CMV seropositivos [véase *Reacciones Adversas (6.1)*]. Dado que los pacientes CMV seronegativos tienen mayor riesgo de sufrir enfermedad por CMV (un factor de riesgo conocido para PTLD), la significación clínica de la serología del CMV para PTLD aún no ha sido determinada; sin embargo, estos hallazgos deben ser considerados al recetar NULOJIX.

5.2 Manejo de la inmunosupresión

Sólo deben recetar NULOJIX médicos con experiencia en el manejo de la terapia inmunosupresora sistémica en casos de trasplante. Los pacientes que reciban el fármaco deben recibir atención en instalaciones equipadas y con el personal necesario, y con los recursos de laboratorio y el respaldo médico adecuados. El médico responsable del tratamiento de mantenimiento debe contar con toda la información necesaria acerca del paciente para el seguimiento [véase el *Recuadro de Advertencia*].

5.3 Otras malignidades

Los pacientes que reciben inmunosupresores, incluído NULOJIX, tienen mayor riesgo de desarrollar malignidades, además de PTLD, incluidas neoplasias malignas de la piel [véase el *Recuadro de Advertencias* y *Advertencias y Precauciones (5.1)*]. La exposición a la luz solar y a la luz ultravioleta (UV) debe limitarse usando ropa protectora y pantalla solar con un alto factor de protección.

Bristol Myers Squibb Argentina S.R.L.
ADRIANA P. PUGLIARELLO CALVO
Farmacéutica
Director Técnico

5.4 Leucoencefalopatía multifocal progresiva

La leucoencefalopatía multifocal progresiva (PML) es una infección oportunista del SNC que a menudo tiene una progresión rápida y fatal, y es causada por el virus JC, un virus polioma humano. En los estudios clínicos con NULOJIX, se informaron 2 casos de PML en pacientes que recibieron NULOJIX con dosis acumulativas más altas y más frecuentemente que el régimen recomendado, junto con micofenolato mofetilo (MMF) y corticosteroides; un caso ocurrió en un receptor de trasplante renal y el otro en un receptor de trasplante hepático [véase *Advertencias y Precauciones (5.6)*]. Dado que la PML se ha asociado con altos niveles de inmunosupresión general, las dosis recomendadas y la frecuencia de NULOJIX y los inmunosupresores concomitantes, incluso el MMF, no deben excederse.

Los médicos deben considerar la posibilidad de PML al hacer el diagnóstico diferencial en pacientes con signos o síntomas neurológicos, cognitivos o conductuales nuevos o que hayan empeorado. La PML en general se diagnostica por imágenes cerebrales y análisis del líquido cefalorraquídeo (LCR) para detectar el ADN viral del JC por reacción en cadena de polimerasa (PCR) y/o biopsia cerebral. Se debe considerar la consulta con un especialista (por ejemplo, un neurólogo y/o un especialista en enfermedades infecciosas) para todos los casos sospechados o confirmados de PML.

Si se diagnostica PML, se recomienda la reducción o el retiro del tratamiento inmunosupresivo, teniendo en cuenta el riesgo para el aloinjerto.

5.5 Otras infecciones serias

Los pacientes que reciben inmunosupresores, incluído NULOJIX, tienen mayor riesgo de desarrollar infecciones bacterianas, virales (por citomegalovirus [CMV] y herpes), fúngicas y protozoarias, incluidas infecciones oportunistas. Estas infecciones pueden tener resultados serios, incluso fatales [véase el *Recuadro de Advertencia* y *Reacciones Adversas (6.1)*].

Se recomienda profilaxis para citomegalovirus durante al menos 3 meses luego del trasplante. Se recomienda profilaxis para *Pneumocystis jiroveci* luego del trasplante.

Tuberculosis

La tuberculosis se observó con mayor frecuencia en pacientes que recibieron NULOJIX que en aquellos que recibieron ciclosporina en los ensayos clínicos [véase *Reacciones Adversas (6.1)*]. Los pacientes deben ser evaluados para detectar tuberculosis y una infección latente antes de iniciar la administración de NULOJIX. El tratamiento de la infección latente por tuberculosis debe iniciarse antes de usar NULOJIX.

Nefropatía por virus polioma

Bristol Myers Squibb Argentina S.R.L.
ADRIANA P. PUGLIARELLO CALVO
Farmacéutica
Director Técnico

Además de casos de PML asociada con el virus JC [véase *Advertencias y Precauciones (5.4)*], se han informado casos de nefropatía asociada con virus polioma (PVAN), principalmente debido a infección por el virus BK. La PVAN se asocia con resultados serios, que incluyen el deterioro de la función renal y la pérdida del injerto renal [véase *Reacciones Adversas (6.1)*]. El monitoreo del paciente puede ayudar a detectar casos de riesgo de PVAN. Se debe considerar una reducción en el régimen de inmunosupresión para los pacientes que presenten evidencia de PVAN. El médico también deberá considerar el riesgo que una inmunosupresión reducida representa para el aloinjerto en funcionamiento.

5.6 Trasplante hepático

No se recomienda el uso de NULOJIX en pacientes con trasplante hepático [véase el *Recuadro de Advertencia*]. En un ensayo clínico de pacientes con trasplante hepático, el uso de regímenes de NULOJIX con una administración de belatacept más frecuente que cualquiera de las estudiadas en el trasplante renal, junto con micofenolato mofetilo (MMF) y corticosteroides, se asoció con un mayor índice de pérdida del injerto y muerte en comparación con las ramas de control con tacrolimus. Asimismo, se observaron dos casos de PTLD que involucraron el aloinjerto de hígado (uno fatal) y un caso fatal de PML entre los 147 pacientes randomizados para recibir NULOJIX. Ambos casos de PTLD fueron reportados entre los 140 pacientes EBV seropositivos (1,4%). El caso fatal de PML fue reportado en un paciente que recibió dosis de NULOJIX y MMF más altas que las recomendadas [véase *Advertencias y Precauciones (5.4)*].

5.7 Inmunizaciones

Debe evitarse el uso de vacunas a virus vivos durante el tratamiento con NULOJIX, incluidas, entre otras, las siguientes: influenza intranasal, sarampión, paperas, rubeola, polio oral, BCG, fiebre amarilla, varicela y vacunas tifoideas Ty21a.

6 REACCIONES ADVERSAS

Las reacciones adversas más serias informadas con NULOJIX son:

- PTLD, principalmente en el SNC, y otras neoplasias malignas [véase el *Recuadro de Advertencia* y *Advertencias y Precauciones (5.1), (5.3)*].
- Infecciones serias, incluida PML asociada con el virus JC y nefropatía por virus polioma [véase *Advertencias y Precauciones (5.4, 5.5, 5.6)*].

6.1 Experiencia en estudios clínicos

Los datos que se describen a continuación derivan principalmente de dos ensayos randomizados, con control activo, de 3 años de duración, de NULOJIX en pacientes con trasplante renal *de novo*. En el Estudio 1 y el Estudio 2, NULOJIX fue analizado en la dosis y la frecuencia

Bristol Myers Squibb Argentina S.R.L.
ADRIANA P. PUGLIARELLO CALVO
Farmacéutica
Director Técnico

recomendadas [véase *Posología y Modo de Administración (2.1)*] en un total de 401 pacientes, en comparación con un régimen de control con ciclosporina en un total de 405 pacientes. Estos 2 ensayos también incluyeron un total de 403 pacientes tratados con un régimen de NULOJIX de mayor dosis acumulativa y posología más frecuente que las recomendadas [véase *Estudios Clínicos (14.1)*]. Todos los pacientes también recibieron inducción con basiliximab, micofenolato mofetilo y corticosteroides. Los pacientes fueron tratados y seguidos durante 3 años.

Los casos de PTLD en el SNC, PML y otras infecciones del SNC se observaron con mayor frecuencia en asociación con un régimen de NULOJIX de mayor dosis acumulativa y posología más frecuente en comparación con el régimen recomendado; por lo tanto, no se aconseja la administración de dosis más altas y/o una posología más frecuente de NULOJIX que las recomendadas [véase *Posología/Dosis y Modo de Administración (2.1)*].

La edad promedio de los pacientes en los Estudios 1 y 2 en los regímenes de dosis recomendada de NULOJIX y de control con ciclosporina fue de 49 años, con un rango de 18 a 79 años. Aproximadamente el 70% de los pacientes eran de sexo masculino; el 67% eran blancos, el 11% eran negros, y el 22% de otras razas. Aproximadamente el 25% de los pacientes eran de los Estados Unidos y el 75% de otros países.

Dado que los ensayos clínicos se llevaron a cabo en condiciones muy variadas, los índices de reacciones adversas observados no se pueden comparar directamente con los índices de otros ensayos y pueden no reflejar los índices observados en la práctica clínica.

Las reacciones adversas reportadas con mayor frecuencia, que se produjeron en ≥20% de los pacientes tratados con la dosis y la posología recomendadas de NULOJIX, fueron anemia, diarrea, infección del tracto urinario, edema periférico, constipación, hipertensión, pirexia, disfunción del injerto, tos, náuseas, vómitos, cefalea, hipopotasemia, hiperpotasemia y leucopenia.

La proporción de pacientes que discontinuaron el tratamiento debido a reacciones adversas fue del 13% para el régimen recomendado de NULOJIX y del 19% para la rama de control con ciclosporina durante tres años de tratamiento. Las reacciones adversas más comunes que condujeron a la discontinuación en los pacientes tratados con NULOJIX fueron infección por citomegalovirus (1,5%) y complicaciones del trasplante renal (1,5%).

A continuación se sintetiza la información sobre reacciones adversas significativas seleccionadas que se observaron durante los ensayos clínicos.

Trastorno linfoproliferativo postrasplante

Los casos reportados de trastorno linfoproliferativo postrasplante (PTLD) hasta 36 meses luego del trasplante se obtuvieron para NULOJIX combinando ambos regímenes posológicos de

Bristol Myers Squibb Argentina S.R.L.
ADRIANA P. PUGLIARELLO CALVO
Farmacéutica
Director Técnico

1653

173

NULOJIX en los Estudios 1 y 2 (804 pacientes) con datos de un tercer estudio en trasplante de riñón (Estudio 3, 145 pacientes), el cual evaluó dos regímenes posológicos de NULOJIX similares, pero levemente distintos, a los de los Estudios 1 y 2 (véase la Tabla 2). La cantidad total de pacientes que recibieron NULOJIX en estos 3 estudios (949) se comparó con los grupos de control con ciclosporina combinados de los 3 estudios (476 pacientes).

Entre los 401 pacientes de los Estudios 1 y 2 tratados con el régimen recomendado de NULOJIX y los 71 pacientes del Estudio 3 tratados con un régimen de NULOJIX muy similar (pero no idéntico), hubo 5 casos de PTLD: 3 en pacientes EBV seropositivos y 2 en pacientes EBV seronegativos. Dos de los 5 casos presentaron compromiso del SNC.

Entre los 477 pacientes de los Estudios 1, 2 y 3 tratados con el régimen de NULOJIX de mayor dosis acumulativa y posología más frecuente que las recomendadas, hubo 8 casos de PTLD: 2 en pacientes EBV seropositivos y 6 en pacientes EBV seronegativos o con serología desconocida. Seis de los 8 casos presentaron compromiso del SNC. Por lo tanto, no se aconseja la administración de dosis más altas o una posología más frecuente de NULOJIX que las recomendadas [véase *Posología/Dosis y Modo de Administración (2.1)* y *Advertencias y Precauciones (5.1)*].

Uno de los 476 pacientes tratados con ciclosporina desarrolló PTLD, sin compromiso del SNC.

Todos los casos de PTLD reportados hasta 36 meses luego del trasplante en pacientes tratados con NULOJIX o ciclosporina se presentaron dentro de los 18 meses del trasplante.

En general, el índice de PTLD en 949 pacientes tratados con cualquiera de los regímenes de NULOJIX fue 9 veces mayor en aquellos que eran EBV seronegativos o cuya serología para el EBV era desconocida (8/139) en comparación con aquellos que eran EBV seropositivos (5/810 pacientes). Por lo tanto, se recomienda usar NULOJIX sólo en pacientes que sean EBV seropositivos [véase el *Recuadro de Advertencia* y *Contraindicaciones (4)*].

Bristol Myers Squibb Argentina S.R.L.
ADRIANA P. PUGLIARELLO CALVO
Farmacéutica
Director Técnico

Tabla 2: Síntesis de PTLD reportada en los Estudios 1, 2 y 3 durante 3 años de tratamiento

	NULOJIX Régimen no recomendado* (N=477)			NULOJIX Régimen recomendado† (N=472)			Ciclosporina (N=476)		
Ensayo	**EBV positivos (n=406)**	**EBV negativos (n=43)**	**EBV desconocido (n=28)**	**EBV positivos (n=404)**	**EBV negativos (n=48)**	**EBV desconocido (n=20)**	**EBV positivos (n=399)**	**EBV negativos (n=57)**	**EBV desconocido (n=20)**
Estudio 1									
PTLD de SNC	1	1							
PTLD no de SNC		1		2				1	
Estudio 2									
PTLD de SNC	1	1		1	1				
PTLD no de SNC					1				
Estudio 3									
PTLD de SNC		2							
PTLD no de SNC			1						
Total (%)	**2 (0,5)**	**5 (11,6)**	**1 (3,6)**	**3 (0,7)**	**2 (4,1)**	**0**	**0**	**1 (1,8)**	**0**

* Régimen con mayor dosis acumulativa y posología más frecuente que en el régimen recomendado de NULOJIX.
† En los Estudios 1 y 2, el régimen de NULOJIX es idéntico al régimen recomendado, pero levemente distinto en el Estudio 3.

Subpoblación EBV seropositiva

Entre los 806 pacientes EBV seropositivos con serología para CMV conocida tratados con cualquiera de los regímenes de NULOJIX en los Estudios 1, 2 y 3, el 2% (4/210) de los pacientes CMV seronegativos desarrollaron PTLD en comparación con el 0,2% (1/596) de los pacientes CMV seropositivos. Entre los 404 receptores EBV seropositivos tratados con el régimen posológico recomendado de NULOJIX, se detectaron tres casos de PTLD entre 99 pacientes CMV seronegativos (3%), y no se detectó ningún caso entre 303 pacientes CMV seropositivos. La significación clínica de la serología del CMV como factor de riesgo para PTLD aún no ha sido determinada; sin embargo, estos hallazgos deben tenerse en cuenta cuando se prescribe NULOJIX [véase *Advertencias y Precauciones (5.1)*].

Otras malignidades

Se reportaron malignidades, excluyendo cáncer de piel no melanómico y PTLD, en el Estudio 1 y el Estudio 2 en el 3,5% (14/401) de los pacientes tratados con el régimen recomendado de NULOJIX, y en el 3,7% (15/405) de los pacientes tratados con el régimen de control con ciclosporina. Se reportó cáncer de piel no melanómico en el 1,5% (6/401) de los pacientes

Bristol Myers Squibb Argentina S.R.L.
ADRIANA P. PUGLIARELLO CALVO
Farmacéutica
Director Técnico

tratados con el régimen recomendado de NULOJIX y en el 3,7% (15/405) de los pacientes 177 tratados con ciclosporina [véase *Advertencias y Precauciones (5.3)*].

Leucoencefalopatía multifocal progresiva

Se han informado dos casos fatales de leucocencefalopatía multifocal progresiva (PML) entre 1096 pacientes tratados con un régimen que contenía NULOJIX: un paciente en los ensayos clínicos de trasplante renal (Estudios 1, 2 y 3 descritos antes) y un paciente en un ensayo de trasplante hepático (ensayo de 250 pacientes). No se reportaron casos de PML en pacientes tratados con el régimen recomendado de NULOJIX ni con el régimen de control en estos ensayos.

El receptor de trasplante renal fue tratado con el régimen de NULOJIX de mayor dosis acumulativa y posología más frecuente que las recomendadas, micofenolato mofetilo (MMF) y corticosteroides durante 2 años. El receptor de trasplante hepático fue tratado durante 6 meses con un régimen posológico de NULOJIX que era más intensivo que el estudiado en receptores de trasplante renal, MMF en dosis superiores a la dosis recomendada, y corticosteroides [véase *Advertencias y Precauciones (5.4)*].

Infecciones bacterianas, micobacterianas, virales y fúngicas

Las reacciones adversas de etiología infecciosa fueron reportadas sobre la base de la evaluación clínica realizada por el médico. Los organismos causantes de estas reacciones se identificaron cuando el médico proporcionó dicha información. El número general de infecciones, infecciones serias e infecciones seleccionadas con etiología identificada reportadas en pacientes tratados con el régimen recomendado de NULOJIX o con el control de ciclosporina en los Estudios 1 y 2 se muestra en la Tabla 3. Se reportaron infecciones fúngicas en el 18% de los pacientes que recibieron NULOJIX en comparación con el 22% de quienes recibieron ciclosporina, principalmente debido a infecciones fúngicas dérmicas y mucocutáneas. Los casos de tuberculosis e infecciones por herpes se informaron con mayor frecuencia en pacientes que recibieron NULOJIX que en quienes recibieron ciclosporina. De los pacientes que desarrollaron tuberculosis en un lapso de 3 años, todos excepto un paciente tratado con NULOJIX vivían en países con alta prevalencia de tuberculosis [véase *Advertencias y Precauciones (5.5)*].

Bristol Myers Squibb Argentina S.R.L.
ADRIANA P. PUGLIARELLO CALVO
Farmacéutica
Director Técnico

1653

178

Tabla 3: Infecciones generales e infecciones seleccionadas con etiología identificada por grupo de tratamiento luego de 1 y 3 años de tratamiento en los Estudios 1 y 2*

	Hasta el Año 1		Hasta el Año 3†	
	NULOJIX Régimen recomendado N=401 n (%)	Ciclosporina N=405 n (%)	NULOJIX Régimen recomendado N=401 n (%)	Ciclosporina N=405 n (%)
Todas las infecciones‡	287 (72)	299 (74)	329 (82)	327 (81)
Infecciones serias§	98 (24)	113 (28)	144 (36)	157 (39)
CMV	44 (11)	52 (13)	53 (13)	56 (14)
Virus polioma¶	10 (3)	23 (6)	17 (4)	27 (7)
Herpes#	27 (7)	26 (6)	55 (14)	46 (11)
Tuberculosis	2 (1)	1 (<1)	6 (2)	1 (<1)

* Los Estudios 1 y 2 no fueron diseñados para respaldar afirmaciones comparativas para NULOJIX para las reacciones adversas reportadas en esta tabla.

† Mediana de la exposición en días para los estudios combinados: 1203 para el régimen recomendado de NULOJIX y 1163 para ciclosporina en los Estudios 1 y 2.

‡ Todas las infecciones incluyen organismos bacterianos, virales, fúngicos y otros. Para las reacciones adversas infecciosas, el organismo causante se informa si fue especificado por el médico en los ensayos clínicos.

§ Un evento importante desde el punto de vista médico que puede poner en riesgo la vida o causar la muerte u hospitalización, o prolongar una hospitalización existente. Las infecciones que no cumplen con estos criterios se consideran no serias.

¶ Se reportó nefropatía asociada con el virus BK en 6 pacientes tratados con NULOJIX (4 de los cuales sufrieron la pérdida del injerto) y en 6 pacientes tratados con ciclosporina (ninguno de los cuales sufrió la pérdida del injerto) al Año 3.

La mayoría de las infecciones por herpes fueron no serias y 1 condujo a la discontinuación del tratamiento.

Infecciones reportadas en el SNC

Luego de 3 años de tratamiento en los Estudios 1 y 2, se reportó meningitis criptocóccica en un paciente entre los 401 pacientes tratados con el régimen recomendado de NULOJIX (0,2%) y en un paciente entre los 405 tratados con el control de ciclosporina (0,2%).

Seis pacientes de los 403 que fueron tratados con el régimen de NULOJIX de mayor dosis acumulativa y dosificación más frecuente que las recomendadas en los Estudios 1 y 2 (1,5%) informaron el desarrollo de infecciones del SNC, incluídos 2 casos de meningitis criptocóccica, 1 caso de encefalitis por Chagas con meningitis criptocóccica, 1 caso de aspergillosis cerebral, 1 caso de encefalitis por el virus del Nilo Occidental, y 1 caso de PML (analizado anteriormente).

Reacciones a la Infusión

No hubo informes de anafilaxis ni hipersensibilidad al fármaco en pacientes tratados con NULOJIX en los Estudios 1 y 2 durante tres años.

Bristol Myers Squibb Argentina S.R.L.
ADRIANA P. PUGLIARELLO CALVO
Farmacéutica
Director Técnico

179

Se reportaron reacciones relacionadas con la infusión dentro de la hora posterior a la infusión en el 5% de los pacientes tratados con la dosis recomendada de NULOJIX, un índice similar al registrado con el placebo. No se informaron eventos serios hasta el Año 3. Las reacciones más frecuentes fueron hipotensión e hipertensión.

Proteinuria

En el Mes 1 después del trasplante en los Estudios 1 y 2, la frecuencia de 2+ proteinuria en el análisis de orina por tira reactiva en pacientes tratados con el régimen recomendado de NULOJIX fue del 33% (130/390) y del 28% (107/384) en pacientes tratados con el régimen de control con ciclosporina. La frecuencia de 2+ proteinuria fue similar entre ambos grupos de tratamiento, entre 1 y 3 años luego del trasplante (<10% en ambos estudios). No hubo diferencias en la aparición de 3+ proteinuria (<4% en ambos estudios) en cualquier punto temporal, y ningún paciente experimentó 4+ proteinuria. Se desconoce la significación clínica de este incremento en la proteinuria temprana.

Inmunogenicidad

Los anticuerpos dirigidos contra la molécula de belatacept se evaluaron en 398 pacientes tratados con el régimen recomendado de NULOJIX en los Estudios 1 y 2 (212 de estos pacientes fueron tratados durante al menos 2 años). De los 372 pacientes con evaluación de inmunogenicidad en condición basal (antes de recibir tratamiento con belatacept), 29 pacientes dieron positivo para anticuerpos anti-belatacept; 13 de estos pacientes tenían anticuerpos contra el antígeno citotóxico modificado 4 asociado a linfocitos T (CTLA-4). Las titulaciones de anticuerpos anti-belatacept no aumentaron durante el tratamiento en estos 29 pacientes.

Ocho pacientes (2%) desarrollaron anticuerpos durante el tratamiento con el régimen recomendado de NULOJIX. En los pacientes que desarrollaron anticuerpos durante el tratamiento, la mediana de la titulación (por el método de dilución) fue de 8, con un rango de 5 a 80. De 56 pacientes que dieron negativo para los anticuerpos durante el tratamiento y fueron reevaluados aproximadamente 7 vidas medias después de la discontinuación de NULOJIX, 1 dio positivo para anticuerpos. El desarrollo de anticuerpos anti-belatacept no se asoció con una alteración del clearance de belatacept.

Las muestras de 6 pacientes con actividad de unión confirmada a la región del antígeno citotóxico modificado 4 asociado a linfocitos T (CTLA-4) de la molécula de belatacept fueron evaluadas en un bioensayo *in vitro* para detectar la presencia de anticuerpos neutralizantes. Tres de estos 6 pacientes dieron positivo para anticuerpos neutralizantes. Sin embargo, el reporte del desarrollo de anticuerpos neutralizantes puede haber sido menor debido a una falta de sensibilidad del ensayo.

Bristol Myers Squibb Argentina S.R.L.
ADRIANA P. PUGLIARELLO CALVO
Farmacéutica
Director Técnico

No pudo determinarse el impacto clínico de los anticuerpos anti-belatacept (incluídos los anticuerpos neutralizantes anti-belatacept) en los estudios.

Los datos reflejan el porcentaje de pacientes cuyos resultados de ensayo fueron positivos para anticuerpos contra el belatacept en ensayos específicos. La incidencia observada de positividad para anticuerpos (incluídos anticuerpos neutralizantes) en un ensayo puede verse influida por varios factores, que incluyen la sensibilidad y la especificidad del ensayo, la metodología del ensayo, la manipulación de las muestras, el cronograma de recolección de muestras, las medicaciones concomitantes y la enfermedad subyacente. Por estas razones, la comparación de la incidencia de anticuerpos contra belatacept con la incidencia de anticuerpos contra otros productos puede resultar engañosa.

Aparición de diabetes luego del trasplante

La incidencia de nuevos casos de diabetes luego del trasplante (NODAT) fue definida en los Estudios 1 y 2 como el uso de un agente antidiabético durante ≥30 días o ≥2 valores de glucosa plasmática en ayunas ≥126 mg/dl (7,0 mmol/l) luego del trasplante. De los pacientes tratados con el régimen recomendado de NULOJIX, el 5% (14/304) desarrolló NODAT al final del primer año en comparación con el 10% (27/280) de los pacientes del régimen de control con ciclosporina. Sin embargo, al final del tercer año, la incidencia acumulativa de NODAT fue del 8% (24/304) en los pacientes tratados con el régimen recomendado de NULOJIX y del 10% (29/280) en los pacientes tratados con el régimen de ciclosporina.

Hipertensión

Se informó aumento de la presión arterial y uso de medicaciones antihipertensivas en los Estudios 1 y 2. Para el Año 3, se usaban una o más medicaciones antihipertensivas en el 85% de los pacientes tratados con NULOJIX y en el 92% de los pacientes tratados con ciclosporina. Un año después del trasplante, la presión arterial sistólica era 8 mmHg menor y la presión arterial diastólica era 3 mmHg menor en pacientes tratados con el régimen recomendado de NULOJIX en comparación con el régimen de control con ciclosporina. A los 3 años del trasplante, la presión arterial sistólica era 6 mmHg menor y la presión arterial diastólica era 3 mmHg menor en los pacientes tratados con NULOJIX en comparación con los pacientes tratados con ciclosporina. Se informó hipertensión como reacción adversa en el 32% de los pacientes tratados con NULOJIX y en el 37% de los pacientes tratados con ciclosporina (véase la Tabla 4).

Dislipidemia

Se reportaron valores medios de colesterol total, HDL, LDL y triglicéridos en los Estudios 1 y 2. Un año después del trasplante, estos valores eran de 183 mg/dl, 50 mg/dl, 102 mg/dl y 151 mg/dl, respectivamente, en 401 pacientes tratados con el régimen recomendado de NULOJIX, y de 196 mg/dl, 48 mg/dl, 108 mg/dl y 195 mg/dl, respectivamente, en 405 pacientes tratados con

Bristol Myers Squibb Argentina S.R.L.
ADRIANA P. PUGLIARELLO CALVO
Farmacéutica
Director Técnico

el régimen de control con ciclosporina. A los 3 años luego del trasplante, el colesterol total, HDL, LDL y triglicéridos tenían valores de 176 mg/dl, 49 mg/dl, 100 mg/dl y 141 mg/dl, respectivamente, en pacientes tratados con NULOJIX en comparación con 193 mg/dl, 48 mg/dl, 106 mg/dl y 180 mg/dl en pacientes tratados con ciclosporina.

Se desconoce la significación clínica de los menores valores medios de triglicéridos en pacientes tratados con NULOJIX luego de 1 y 3 años.

Otras reacciones adversas

Las reacciones adversas que se produjeron con una frecuencia ≥10% en los pacientes tratados con el régimen recomendado de NULOJIX o con el régimen de control con ciclosporina en los Estudios 1 y 2 durante 3 años se sintetizan por término preferido en orden decreciente de frecuencia en la Tabla 4.

Table 4: Reacciones adversas reportadas por ≥10% de los pacientes tratados con el régimen recomendado de NULOJIX o el control en los Estudios 1 y 2 hasta los 3 años[*,†]

Reacción adversa	NULOJIX Régimen recomendado N=401 %	Ciclosporina N=405 %
Infecciones e infestaciones		
Infección del tracto urinario	37	36
Infección del tracto respiratorio superior	15	16
Nasofaringitis	13	16
Infección por citomegalovirus	12	12
Influenza	11	8
Bronquitis	10	7
Trastornos gastrointestinales		
Diarrea	39	36
Constipación	33	35
Náuseas	24	27
Vómitos	22	20
Dolor abdominal	19	16
Dolor abdominal superior	9	10
Trastornos del metabolismo y la nutrición		
Hiperpotasemia	20	20
Hipopotasemia	21	14
Hipofosfatemia	19	13
Dislipidemia	19	24
Hiperglucemia	16	17
Hipocalcemia	13	11
Hipercolesterolemia	11	11
Hipomagnesemia	7	10
Hiperuricemia	5	12
Complicaciones de los procedimientos		
Disfunción del injerto	25	34
Trastornos generales		
Edema periférico	34	42

Bristol Myers Squibb Argentina S.R.L.
ADRIANA P. PUGLIARELLO CALVO
Farmacéutica
Director Técnico

1653
182

Table 4: Reacciones adversas reportadas por ≥10% de los pacientes tratados con el régimen recomendado de NULOJIX o el control en los Estudios 1 y 2 hasta los 3 años*,†

Reacción adversa	NULOJIX Régimen recomendado N=401 %	Ciclosporina N=405 %
Pirexia	28	26
Trastornos del sistema sanguíneo y linfático		
Anemia	45	44
Leucopenia	20	23
Trastornos renales y urinarios		
Hematuria	16	18
Proteinuria	16	12
Disuria	11	11
Necrosis tubular renal	9	13
Trastornos vasculares		
Hipertensión	32	37
Hipotensión	18	12
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos		
Tos	24	18
Disnea	12	15
Investigaciones		
Aumento de creatinina en sangre	15	20
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo		
Artralgia	17	13
Dolor de espalda	13	13
Trastornos del sistema nervioso		
Cefalea	21	18
Mareos	9	10
Temblores	8	17
Trastornos de la piel y el tejido subcutáneo		
Acné	8	11
Trastornos psiquiátricos		
Insomnio	15	18
Ansiedad	10	11

* Todos los pacientes randomizados y trasplantados en los Estudios 1 y 2.

† Los Estudios 1 y 2 no fueron diseñados para respaldar afirmaciones comparativas para NULOJIX para las reacciones adversas reportadas en esta tabla.

A continuación se enumeran reacciones adversas seleccionadas que se produjeron en <10% de los pacientes tratados con NULOJIX en cualquiera de los regímenes durante 3 años en los Estudios 1 y 2:

Trastornos del sistema inmunológico: Síndrome de Guillain-Barré

Infecciones e infestaciones: Véase la Tabla 3

Trastornos gastrointestinales: Estomatitis, incluida estomatitis aftosa

Bristol Myers Squibb Argentina S.R.L.
ADRIANA P. PUGLIARELLO CALVO
Farmacéutica
Director Técnico

Lesiones, envenenamiento y complicaciones de los procedimientos: Nefropatía crónica del aloinjerto, complicaciones del riñón trasplantado, incluida dehiscencia de herida, trombosis de fístula arteriovenosa

Trastornos del sistema sanguíneo y linfático: Neutropenia

Trastornos renales y urinarios: Deterioro renal, incluida insuficiencia renal aguda, estenosis arterial renal, incontinencia urinaria, hidronefrosis

Trastornos vasculares: Hematoma, linfocele

Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo: Dolor musculoesquelético

Trastornos de la piel y el tejido subcutáneo: Alopecia, hiperhidrosis

Trastornos cardíacos: Fibrilación auricular

7 INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS

7.1 Sustratos del citocromo P450

No se han realizado estudios formales de interacción medicamentosa con NULOJIX. Se ha demostrado que otras terapias biológicas que son citoquinas o moduladores de citoquinas afectan la expresión y/o las actividades funcionales de las enzimas del citocromo P450 (CYP450) *in vitro* y/o *in vivo*. Los estudios *in vitro* han demostrado que NULOJIX inhibe la producción de ciertas citoquinas durante una respuesta aloinmune. No se han llevado a cabo estudios en pacientes con trasplante renal a fin de evaluar si NULOJIX inhibe la producción de citoquinas *in vivo*. El potencial de NULOJIX para alterar las concentraciones sistémicas de fármacos que son sustratos de CYP450 no ha sido estudiado; sin embargo, en caso de que los pacientes con trasplante de riñón que reciben NULOJIX muestren signos y síntomas de una alteración de la eficacia o eventos adversos asociados con los fármacos coadministrados que se sabe son metabolizados por CYP450, el médico debe estar al tanto de una potencial alteración del metabolismo por CYP450 de estos fármacos.

7.2 Uso con micofenolato mofetilo

En un subestudio farmacocinético de los Estudios 1 y 2, las concentraciones plasmáticas de ácido micofenólico (MPA) se midieron en 41 pacientes que recibieron dosis fijas de micofenolato mofetilo (MMF) de 500 mg a 1500 mg dos veces por día con 5 mg/kg de NULOJIX o ciclosporina. Los valores medios de $C_{máx}$ y AUC_{0-12} de MPA normalizados por dosis fueron aproximadamente 20% y 40% mayores, respectivamente, con la coadministración de NULOJIX que con la coadministración de ciclosporina.

Bristol Myers Squibb Argentina S.R.L.
ADRIANA P. PUGLIARELLO CALVO
Farmacéutica
Director Técnico

184

El médico debe saber que también existe un potencial cambio en la exposición a MPA luego del cruce de ciclosporina a NULOJIX o de NULOJIX a ciclosporina en pacientes que reciben MMF en forma concomitante.

8 USO EN POBLACIONES ESPECÍFICAS

8.1 Embarazo

Embarazo Categoría C

No se debe usar NULOJIX durante el embarazo a menos que el beneficio potencial para la madre supere el riesgo potencial para el feto. No se han realizado estudios del tratamiento con NULOJIX en mujeres embarazadas. Se sabe que belatacept cruza la barrera placentaria en animales. Belatacept no fue teratogénico cuando se administró a ratas y conejas preñadas en dosis aproximadamente 16 y 19 veces mayores a la exposición asociada con la dosis máxima recomendada en humanos (MRHD) de 10 mg/kg administrados durante el primer mes de tratamiento sobre la base del área bajo la curva de concentración en función del tiempo (AUC).

Belatacept administrado diariamente a ratas hembras durante la gestación y el período de lactancia se asoció con toxicidad materna (infecciones) en un pequeño porcentaje de las madres con dosis ≥ 20 mg/kg (≥ 3 veces la exposición con la MRHD sobre la base del AUC), lo cual causó una mayor mortalidad en las crías (hasta un 100% de mortalidad de las crías en algunas madres). En las crías que sobrevivieron, no se produjeron anormalidades ni malformaciones con dosis de hasta 200 mg/kg (19 veces la exposición con la MRHD).

Los datos *in vitro* indican que belatacept tiene menor afinidad de unión a CD80/CD86 y menor potencia en roedores que en humanos. Aunque los estudios de toxicidad en ratas con belatacept se realizaron en dosis farmacológicamente saturantes, se desconoce la diferencia de potencia *in vivo* entre ratas y humanos. Por lo tanto, se ignora la relevancia para el ser humano de las toxicidades halladas en ratas y la significación de la magnitud de las exposiciones relativas (ratas: humanos).

Abatacept, una proteína de fusión que se diferencia de belatacept por 2 aminoácidos, se une a los mismos ligandos (CD80/CD86) y bloquea la coestimulación de células T como belatacept, pero es más activo que belatacept en roedores. Por lo tanto, las toxicidades identificadas con abatacept en roedores, incluidas infecciones y autoinmunidad, pueden predecir los efectos adversos en humanos tratados con belatacept [véase *Toxicología No Clínica (13.2)*].

Se observó autoinmunidad en una cría de rata expuesta a abatacept *in utero* y/o durante la lactancia, y en ratas jóvenes luego del tratamiento con abatacept. Sin embargo, se desconoce la relevancia clínica de la autoinmunidad en ratas para los pacientes o para un feto expuesto *in utero* [véase *Toxicología No Clínica (13.2)*].

Bristol Myers Squibb Argentina S.R.L.
ADRIANA P. PUGLIARELLO CALVO
Farmacéutica
Director Técnico

185

8.3 Madres en período de lactancia

Se desconoce si belatacept se excreta en la leche humana o si se absorbe en forma sistémica después de la ingestión del lactante. No obstante, belatacept se excreta en la leche de ratas. Dado que muchos fármacos se excretan en la leche materna y en consideración del potencial de reacciones adversas serias de NULOJIX en lactantes, debe tomarse la decisión de interrumpir la lactancia o discontinuar el medicamento, teniendo en cuenta la importancia del fármaco para la madre.

8.4 Uso en pacientes pediátricos

No se ha establecido la seguridad y la eficacia de NULOJIX en pacientes menores de 18 años de edad. Debido a que el desarrollo de células T continúa durante los años de la adolescencia, la potencial preocupación por el desarrollo de autoinmunidad en neonatos se aplica también a la población pediátrica [véase *Uso en Poblaciones Específicas (8.1)*].

8.5 Uso en pacientes geriátricos

De 401 pacientes tratados con el régimen posológico recomendado de NULOJIX, el 15% tenía 65 años de edad o más, mientras que el 3% tenía 75 años de edad o más. No se observaron diferencias generales de seguridad o eficacia entre estos pacientes y pacientes más jóvenes, pero no puede descartarse una mayor sensibilidad o una menor eficacia en individuos de mayor edad.

10 SOBREDOSIS

Se han administrado dosis únicas de hasta 20 mg/kg de NULOJIX a individuos sanos sin aparente efecto tóxico. La administración de NULOJIX en dosis acumulativas más altas y en un régimen más frecuente que los recomendados en pacientes con trasplante renal dio como resultado una mayor frecuencia de reacciones adversas relacionadas con el SNC [véase *Reacciones Adversas (6.1)*]. En caso de sobredosis, se recomienda monitorear al paciente para detectar cualquier signo o síntoma de reacciones adversas y aplicar el tratamiento sintomático necesario.

Válido para Argentina: Ante la eventualidad de una sobredosificación, concurrir al Hospital más cercano o comunicarse con los Centros de Toxicología:

Hospital de Pediatría Ricardo Gutiérrez: (011) 4962-6666/2247

Hospital A. Posadas: (011) 4654-6648/4658-7777

11 DESCRIPCIÓN

NULOJIX® (belatacept), un bloqueante selectivo de la coestimulación de células T, es una proteína de fusión soluble que consiste en el dominio extracelular modificado del CTLA-4 unido

Bristol Myers Squibb Argentina S.R.L.
ADRIANA P. PUGLIARELLO CALVO
Farmacéutica
Director Técnico

a una porción (dominios de bisagra-CH2-CH3) del dominio Fc de un anticuerpo inmunoglobulina G1 humano. Belatacept se produce por medio de tecnología de ADN recombinante en un sistema de expresión celular de mamífero. Se realizaron dos sustituciones de aminoácidos (L104 a E; A29 a Y) en la región de unión al ligando del CTLA-4. Como resultado de estas modificaciones, belatacept se une a CD80 y CD86 con más avidez que abatacept, la molécula original de CTLA4-inmunoglobulina (CTLA4-Ig) de la cual se deriva. El peso molecular de belatacept es aproximadamente 90 kilodaltones.

NULOJIX se presenta como polvo liofilizado estéril, entre blanco y blanquecino, para administración intravenosa. Antes de usar, el liófilo se reconstituye con un líquido adecuado para obtener una solución de transparente a levemente opalescente, entre incolora y de color amarillo pálido, con un pH en el rango de 7,2 a 7,8. Los líquidos adecuados para la reconstitución del liófilo incluyen agua estéril para uso inyectable (SWFI), cloruro de sodio al 0,9% (NS) o dextrosa en agua al 5% (D5W) [véase *Posología/Dosis y Modo de Administración (2.2)*]. Cada vial para uso único de 250 mg de NULOJIX contiene además fosfato de sodio monobásico (34,5 mg), cloruro de sodio (5,8 mg) y sacarosa (500 mg).

12 FARMACOLOGÍA CLÍNICA

12.1 Mecanismo de acción

Belatacept, un bloqueante selectivo de la coestimulación de células T (linfocitos), se une a CD80 y CD86 en las células presentadoras de antígenos, con lo cual bloquea la coestimulación mediada por CD28 de los linfocitos T. *In vitro*, belatacept inhibe la proliferación de linfocitos T y la producción de las citoquinas interleucina 2, interferón γ, interleucina 4 y TNF α. Los linfocitos T activados son los mediadores predominantes del rechazo inmunológico.

En modelos de primates no humanos de trasplante renal, belatacept como monoterapia prolongó la sobrevida del injerto y disminuyó la producción de anticuerpos anti-donante en comparación con el vehículo.

12.2 Farmacodinámica

El bloqueo de la coestimulación mediada por belatacept da como resultado la inhibición de la producción de citoquinas por parte de las células T requerida para la producción de anticuerpos antígeno-específicos por parte de las células B. En los ensayos clínicos, se observaron mayores reducciones de la inmunoglobulina media (IgG, IgM e IgA) desde la condición basal hasta el Mes 6 y el Mes 12 postrasplante en los pacientes tratados con belatacept en comparación con los pacientes tratados con ciclosporina. En un análisis exploratorio de subconjuntos, se observó una tendencia hacia concentraciones decrecientes de IgG con mayores concentraciones mínimas de belatacept en el Mes 6. Además, en este análisis exploratorio de subconjuntos, entre los pacientes

Bristol Myers Squibb Argentina S.R.L.
ADRIANA P. PUGLIARELLO CALVO
Farmacéutica
Director Técnico

tratados con belatacept con PTLD del SNC, infecciones del SNC incluida PML, otras infecciones serias y malignidades, se observó una mayor incidencia de concentraciones de IgG por debajo del límite inferior del rango normal (<694 mg/dl) en el Mes 6 que en aquellos pacientes que no experimentaron estos eventos adversos. Esta observación fue más pronunciada con la dosis de belatacept mayor a la recomendada. También se observó una tendencia similar para los pacientes tratados con ciclosporina con infecciones serias y malignidades.

Sin embargo, no se sabe con certeza si existe alguna relación causal entre una concentración de IgG por debajo del nivel inferior del rango normal y estos eventos adversos, ya que el análisis puede haber estado viciado por otros factores (por ejemplo, una edad superior a los 60 años, recepción de un riñón donado según criterios expandidos, exposición a agentes de depleción de linfocitos), los cuales también se asociaron con un nivel de IgG por debajo del límite inferior del rango normal en el Mes 6 en estos ensayos.

12.3 Farmacocinética

La Tabla 5 resume los parámetros farmacocinéticos de belatacept en adultos sanos después de una infusión intravenosa única de 10 mg/kg, y en receptores de trasplante renal después de una infusión intravenosa de 10 mg/kg en la Semana 12 y después de una infusión intravenosa de 5 mg/kg cada 4 semanas en el Mes 12 postrasplante o más adelante.

Tabla 5: Parámetros farmacocinéticos (media ± SD [rango]) de belatacept en sujetos sanos y receptores de trasplante renal después de infusiones intravenosas de 5 y 10 mg/kg administradas durante 30 minutos

Parámetros farmacocinéticos	Sujetos sanos (después de una dosis única de 10 mg/kg) N=15	Receptores de trasplante renal (después de dosis múltiples de 10 mg/kg) N=10	Receptores de trasplante renal (después de dosis múltiples de 5 mg/kg) N=14
Concentración máxima ($C_{máx}$) [µg/ml]	300 ± 77 (190-492)	247 ± 68 (161-340)	139 ± 28 (80-176)
AUC* [µg•h/ml]	26398 ± 5175 (18964-40684)	22252 ± 7868 (13575-42144)	14090 ± 3860 (7906-20510)
Vida media terminal ($t_{1/2}$) [días]	9,8 ± 2,8 (6,4-15,6)	9,8 ± 3,2 (6,1-15,1)	8,2 ± 2,4 (3,1-11,9)
Clearance sistémico (CL) [ml/h/kg]	0,39 ± 0,07 (0,25-0,53)	0,49 ± 0,13 (0,23-0,70)	0,51 ± 0,14 (0,33-0,75)
Volumen de distribución (Vss) [l/kg]	0,09 ± 0,02 (0,07-0,15)	0,11 ± 0,03 (0,067-0,17)	0,12 ± 0,03 (0,09-0,17)

*AUC=AUC (INF) después de una dosis única y AUC (TAU) después de dosis múltiples, donde TAU=4 semanas.

Bristol Myers Squibb Argentina S.R.L.
ADRIANA P. PUGLIARELLO CALVO
Farmacéutica
Director Técnico

En individuos sanos, la farmacocinética de belatacept fue lineal, y la exposición al belatacept aumentó en forma proporcional después de una dosis única por infusión intravenosa de 1 a 20 mg/kg. La farmacocinética de belatacept en pacientes con trasplante renal *de novo* y sujetos sanos es comparable. Luego del régimen de dosis recomendado, la concentración sérica media de belatacept alcanzó el estado estacionario para la Semana 8 en la fase inicial después del trasplante, y para el Mes 6 durante la fase de mantenimiento. Luego de una infusión intravenosa mensual de 10 mg/kg y de 5 mg/kg, hubo una acumulación sistémica de aproximadamente 20% y 10% de belatacept en receptores de trasplante renal, respectivamente.

Sobre la base del análisis farmacocinético de población de 924 pacientes con trasplante renal hasta 1 año después del trasplante, la farmacocinética de belatacept fue similar en diferentes períodos de tiempo posteriores al trasplante. En los ensayos clínicos, la concentración mínima de belatacept se mantuvo consistentemente desde el Mes 6 hasta los 3 años después del trasplante. Los análisis farmacocinéticos de población en pacientes con trasplante renal mostraron una tendencia hacia un mayor clearance de belatacept al aumentar el peso corporal. La edad, el sexo, la raza, la función renal (medida por el índice de filtración glomerular [GFR] calculado), la función hepática (medida en función de la albúmina), la diabetes y la diálisis concomitante no afectaron el clearance de belatacept.

13 TOXICOLOGÍA PRECLÍNICA

13.1 Carcinogénesis, mutagénesis y deterioro de la fertilidad

No se realizaron estudios de carcinogenicidad con belatacept. Sin embargo, se realizó un estudio de carcinogenicidad en murinos con abatacept (un análogo más activo en los roedores) para determinar el potencial carcinogénico del bloqueo de CD28. Las inyecciones subcutáneas semanales de 20, 65 ó 200 mg/kg de abatacept se asociaron con un aumento en la incidencia de linfomas malignos (con todas las dosis) y tumores de la glándula mamaria (dosis intermedia y alta en hembras) a exposiciones clínicamente relevantes. Los ratones de este estudio se infectaron con virus endógenos de leucemia murina y de tumor mamario de ratón, los cuales se asocian con un aumento de la incidencia de linfomas y tumores de glándula mamaria, respectivamente, en ratones inmunodeprimidos. Aunque se desconoce la relevancia precisa de estos hallazgos para el uso clínico de NULOJIX, se reportaron casos de PTLD (una proliferación premaligna o maligna de linfocitos B) en los ensayos clínicos.

Las pruebas de genotoxicidad no son necesarias para los agentes terapéuticos de proteínas; por lo tanto, no se realizaron estudios de genotoxicidad con belatacept.

Belatacept no tuvo efectos adversos en la fertilidad de ratas hembras y machos con dosis de hasta 200 mg/kg por día (25 veces la exposición con la MRHD).

Bristol Myers Squibb Argentina S.R.L.
ADRIANA P. PUGLIARELLO CALVO
Farmacéutica
Director Técnico

1653

18P

13.2 Toxicología y/o farmacología en animales

Abatacept, una proteína de fusión que se diferencia de belatacept por 2 aminoácidos, se une a los mismos ligandos (CD80/CD86) y bloquea la coestimulación de células T como belatacept, pero es más activo que belatacept en roedores. Por lo tanto, las toxicidades identificadas con abatacept en roedores pueden predecir los efectos adversos en humanos tratados con belatacept.

Los estudios realizados en ratas expuestas a abatacept han demostrado anormalidades en el sistema inmunológico, que incluyen una baja incidencia de infecciones que conducen a la muerte (observadas en ratas jóvenes y ratas preñadas), así como autoinmunidad de tiroides y páncreas (observada en ratas expuestas *in utero*, así como en ratas jóvenes o adultas). Los estudios de abatacept en ratones y monos adultos, así como los de belatacept en monos adultos, no han demostrado hallazgos similares.

La mayor susceptibilidad a las infecciones oportunistas observada en ratas jóvenes probablemente esté asociada con la exposición al abatacept antes del completo desarrollo de respuestas inmunológicas de memoria. En ratas preñadas, la mayor susceptibilidad a infecciones oportunistas puede deberse a las interrupciones inherentes en la inmunidad que se producen en las ratas durante la última etapa de la preñez/lactancia. Se han observado infecciones relacionadas con NULOJIX en ensayos clínicos con humanos [véase *Advertencias y Precauciones (5.5)*].

La administración de abatacept a ratas se asoció con un significativo descenso de las células T regulatorias (de hasta un 90%). La deficiencia de células T regulatorias en humanos se ha asociado con autoinmunidad. La ocurrencia de eventos de autoinmunidad en los ensayos clínicos centrales fue infrecuente. Sin embargo, no puede excluirse la posibilidad de que los pacientes que reciben NULOJIX desarrollen autoinmunidad (o que los fetos expuestos a NULOJIX *in utero* desarrollen autoinmunidad).

En un estudio de toxicidad de 6 meses realizado con belatacept en monos cynomolgus que recibieron dosis semanales de hasta 50 mg/kg (6 veces la exposición con la MRHD) y en un estudio de toxicidad de 1 año con abatacept en monos cynomolgus adultos que recibieron dosis semanales de hasta 50 mg/kg, no se observaron toxicidades significativas relacionadas con el fármaco. Los efectos farmacológicos reversibles consistieron en disminuciones transitorias mínimas de IgG sérica y depleción linfoide entre mínima y severa de centros germinales en el bazo y/o los ganglios linfáticos.

Luego de 5 dosis (10 mg/kg ó 50 mg/kg, una vez por semana durante 5 semanas) de administración sistémica, no se detectó belatacept en el tejido cerebral de monos cynomolgus sanos normales. El número de células que expresan antígenos clase II del complejo mayor de histocompatibilidad (MHC) (potencial marcador de la activación de células inmunes) en el

Bristol Myers Squibb Argentina S.R.L.
ADRIANA P. PUGLIARELLO
Farmacéutica
Director Técnico

cerebro aumentó en monos que recibieron belatacept en comparación con el control de vehículo. Sin embargo, la distribución de algunas otras células que expresan CD68, CD20, CD80 y CD86, típicamente expresadas en células positivas clase II del MHC, no se vio alterada, y no hubo otros cambios histológicos en el cerebro. Se desconoce la relevancia clínica de estos hallazgos.

14 ESTUDIOS CLÍNICOS

14.1 Prevención del rechazo de órgano en receptores de trasplante renal

La eficacia y la seguridad de NULOJIX en el trasplante renal *de novo* se evaluaron en dos estudios abiertos, randomizados, multicéntricos, con control activo (Estudio 1 y Estudio 2). Estos estudios evaluaron dos regímenes posológicos de NULOJIX: el régimen posológico recomendado [véase *Posología/Dosis y Modo de Administración (2.1)*] y un régimen con mayores dosis acumulativas y posología más frecuente que las recomendadas, en comparación con un régimen de control con ciclosporina. Todos los grupos de tratamiento también recibieron inducción con basiliximab, micofenolato mofetilo (MMF) y corticosteroides. El Estudio 1 enroló receptores de órganos de donantes vivos y de donantes cadavéricos según los criterios estándar, y el Estudio 2 enroló receptores de órganos de donantes según criterios expandidos. Los órganos de donantes según criterios estándar se definieron como órganos de un donante cadavérico con isquemia fría anticipada durante <24 horas y que no cumplían con la definición de órganos de donante según criterios expandidos. Los donantes según criterios expandidos se definieron como donantes cadavéricos con al menos uno de los siguientes factores: (1) donante de ≥ 60 años de edad; (2) donante de ≥ 50 años de edad y otras comorbilidades (≥ 2 de las siguientes: accidente cerebrovascular, hipertensión, creatinina sérica > 1,5 mg/dl); (3) donación de órgano después de la muerte cardíaca; o (4) isquemia fría anticipada del órgano ≥ 24 horas. Ambos estudios excluyeron a los receptores con un primer trasplante cuyo valor actual de PRA era ≥50% y a los receptores de un nuevo trasplante cuyo valor actual de PRA era ≥30%; receptores con VIH, hepatitis C o evidencia de infección actual por hepatitis B; receptores con tuberculosis activa; y receptores en quienes era difícil lograr acceso intravenoso.

El régimen de NULOJIX con mayores dosis acumulativas y dosificación más frecuente se asoció con más fracasos en materia de eficacia. No se recomiendan mayores dosis ni una dosificación más frecuente de NULOJIX [véase *Posología/Dosis y Modo de Administración (2.1), Advertencias y Precauciones (5.1),* y *Reacciones Adversas (6.1)*].

El régimen recomendado de NULOJIX consistió en una dosis de 10 mg/kg administrada el Día 1 (el día del trasplante, antes del implante), el Día 5 (aproximadamente 96 horas después de la dosis del Día 1), al final de las Semanas 2 y 4; luego cada 4 semanas hasta la Semana 12 después del trasplante. Comenzando en la Semana 16 después del trasplante, se administró NULOJIX en

Bristol Myers Squibb Argentina S.R.L.
ADRIANA P. PUGLIARELLO CALVO
Farmacéutica
Director Técnico

la dosis de mantenimiento de 5 mg/kg cada 4 semanas (más/menos 3 días). NULOJIX fue administrado en forma de infusión intravenosa durante 30 minutos [véase *Posología/Dosis y Modo de Administración (2.1)*].

Se presentan los datos de eficacia para el régimen recomendado de NULOJIX y el régimen de ciclosporina en los Estudios 1 y 2.

Estudio 1: Receptores de riñones de donantes vivos y cadavéricos según criterios estándar

En el Estudio 1, 666 pacientes fueron enrolados, randomizados y trasplantados: 226 al régimen recomendado de NULOJIX, 219 al régimen de NULOJIX con mayores dosis acumulativas y dosificación más frecuente que las recomendadas, y 221 al régimen de control con ciclosporina. La mediana de la edad fue de 45 años; el 58% de los órganos provinieron de pacientes vivos; el 69% de la población del estudio era de sexo masculino; el 61% de los pacientes eran caucásicos, el 8% eran negros/afroamericanos, y el 31% se categorizaron como pertenecientes a otras razas; el 27% tenía diabetes antes del trasplante. La incidencia de retraso en el funcionamiento del injerto fue similar en todas las ramas de tratamiento (14%-18%).

Se produjo la discontinuación prematura del tratamiento al final del primer año en el 19% de los pacientes que recibieron el régimen recomendado de NULOJIX y en el 19% de los pacientes que recibieron el régimen de ciclosporina. Entre los pacientes que recibieron el régimen recomendado de NULOJIX, el 10% discontinuó el tratamiento debido a falta de eficacia, el 5% debido a eventos adversos y el 4% por otros motivos. Entre los pacientes que recibieron el régimen de ciclosporina, el 9% discontinuó el tratamiento debido a eventos adversos, el 5% debido a falta de eficacia y el 5% por otros motivos.

Al final de los tres años, el 25% de los pacientes que recibieron el régimen recomendado de NULOJIX y el 34% de los pacientes que recibieron el régimen de ciclosporina habían discontinuado el tratamiento. Entre los pacientes que recibieron el régimen recomendado de NULOJIX, el 12% discontinuó debido a falta de eficacia, el 7% debido a eventos adversos y el 6% por otros motivos. Entre los pacientes que recibieron el régimen de ciclosporina, el 15% discontinuó debido a eventos adversos, el 8% debido a falta de eficacia y el 11% por otros motivos.

Evaluación de eficacia

La Tabla 6 sintetiza los resultados del Estudio 1 luego de 1 y 3 años de tratamiento con el régimen posológico recomendado de NULOJIX y el régimen de control con ciclosporina. El fracaso de la eficacia al año se definió como la ocurrencia de rechazo agudo probado por biopsia (BPAR), pérdida del injerto, muerte o pérdida durante el seguimiento. El BPAR se definió como un rechazo agudo confirmado histológicamente por un patólogo central en una biopsia realizada

Bristol Myers Squibb Argentina S.R.L.
ADRIANA P. PUGLIARELLO CALVO
Farmacéutica
Director Técnico

por cualquier razón, esté o no acompañada por signos clínicos de rechazo. La sobrevida del paciente y del injerto también se evaluaron por separado.

Tabla 6: Resultados de eficacia en los Años 1 y 3 para el Estudio 1: Receptores de riñón de donantes vivos y cadavéricos según los criterios estándar

Parámetro	NULOJIX Régimen recomendado N=226 n (%)	Ciclosporina (CSA) N=221 n (%)	NULOJIX-CSA (IC 97,3%)
Fracaso de eficacia al Año 1	49 (21,7)	37 (16,7)	4,9 (-3,3; 13,2)
Componentes de fracaso de eficacia*			
Rechazo agudo probado por biopsia	45 (19,9)	23 (10,4)	
Pérdida del injerto	5 (2,2)	8 (3,6)	
Muerte	4 (1,8)	7 (3,2)	
Pérdida durante el seguimiento	0	1 (0,5)	
Fracaso de eficacia al Año 3	58 (25,7)	57 (25,8)	-0,1 (-9,3; 9)
Componentes de fracaso de eficacia*			
Rechazo agudo probado por biopsia	50 (22,1)	31 (14)	
Pérdida del injerto	9 (4)	10 (4,5)	
Muerte	10 (4,4)	15 (6,8)	
Pérdida durante el seguimiento	2 (0,9)	5 (2,3)	
Sobrevida del paciente y del injerto†			
Año 1	218 (96,5)	206 (93,2)	3,2 (-1,5; 8,4)
Año 3	206 (91,2)	192 (86,9)	4,3 (-2,2; 10,8)

* Los pacientes pueden haber experimentado más de un evento.
† Pacientes de los que se sabía que estaban vivos con injerto en funcionamiento.

En el Estudio 1, el índice de BPAR al año y a los 3 años fue mayor en pacientes tratados con el régimen recomendado de NULOJIX que en aquellos tratados con el régimen de ciclosporina. De los pacientes que experimentaron BPAR con NULOJIX, el 70% lo experimentaron al Mes 3, y el 84% lo experimentaron al Mes 6. A los 3 años, se produjo BPAR recurrente con una frecuencia similar entre los grupos de tratamiento (<3%). El componente de BPAR determinado por biopsia solamente (rechazo agudo subclínico definido por el protocolo) fue del 5% en ambos grupos de tratamiento.

Los pacientes tratados con el régimen recomendado de NULOJIX experimentaron episodios de BPAR clasificados como Banff grado IIb o mayor (6% [14/226] tras 1 año y 7% [15/226] tras 3 años) más frecuentemente que los pacientes tratados con el régimen de ciclosporina (2% [4/221] tras 1 año y 2% [5/221] tras 3 años). Además, la terapia de depleción de células T se usó con mayor frecuencia para tratar episodios de BPAR en los pacientes tratados con NULOJIX (10%; 23/226) en comparación con los pacientes tratados con ciclosporina (2%; 5/221). En el Mes 12, la diferencia en el índice de filtración glomerular (GFR) calculado medio entre pacientes con y sin antecedentes de BPAR fue 19 ml/min/1,73 m^2 entre pacientes tratados con NULOJIX en comparación con 7 ml/min/1,73 m^2 entre pacientes tratados con ciclosporina. A los 3 años, el 22% (11/50) de los pacientes tratados con NULOJIX que tenían antecedentes de BPAR

Bristol Myers-Squibb Argentina S.R.L.
ADRIANA P. PUGLIARELLO CAVO
Farmacéutica
Director Técnico

experimentaron pérdida del injerto y/o muerte en comparación con el 10% (3/31) de los pacientes tratados con ciclosporina que presentaban antecedentes de BPAR; en este punto temporal, el 10% (5/50) de los pacientes tratados con NULOJIX experimentaron pérdida del injerto y el 12% (6/50) de los pacientes tratados con NULOJIX habían muerto luego de un episodio de BPAR, mientras que el 7% (2/31) de los pacientes tratados con ciclosporina experimentaron pérdida del injerto y el 7% (2/31) de los pacientes tratados con ciclosporina habían muerto luego de un episodio de BPAR. La prevalencia general de anticuerpos específicos del donante fue del 5% y el 11% para el régimen recomendado de NULOJIX y para ciclosporina, respectivamente, hasta 36 meses luego del trasplante.

Aunque la diferencia en el GFR en los pacientes con BPAR versus aquellos sin BPAR fue mayor en los pacientes tratados con NULOJIX que en aquellos tratados con ciclosporina, el GFR medio luego de BPAR fue similar entre los individuos tratados con NULOJIX (49 ml/min/1,73 m^2) y aquellos tratados con ciclosporina (43 ml/min/1,73 m^2) al cabo de 1 año. La relación entre BPAR, GFR, y la sobrevida de paciente e injerto es incierta debido a la limitada cantidad de pacientes que experimentaron BPAR, a las diferencias en la hemodinamia renal (y, en consecuencia, en el GFR) entre los regímenes inmunosupresores de mantenimiento, y el alto índice de regímenes terapéuticos de cambio luego de BPAR.

Evaluación de la eficacia en la subpoblación EBV seropositiva

NULOJIX se recomienda para usar únicamente en pacientes EBV seropositivos [véase *Indicaciones y Uso (1.2)*].

En el Estudio 1, aproximadamente el 87% de los pacientes eran EBV seropositivos antes del trasplante. Los resultados de eficacia en la subpoblación EBV seropositiva fueron consistentes con aquellos en la población total estudiada.

Al cabo de 1 año, el índice de fracaso en cuanto a eficacia en la población EBV seropositiva era del 21% (42/202) en pacientes tratados con el régimen recomendado de NULOJIX y del 17% (31/184) en pacientes tratados con ciclosporina (diferencia=4%, IC del 97,3% [-4,8; 12,8]). La sobrevida del paciente y del injerto fue del 98% (198/202) en los pacientes tratados con NULOJIX y del 92% (170/184) en los pacientes tratados con ciclosporina (diferencia=5,6%, IC del 97,3% [0,8; 10,4]).

A los 3 años, el fracaso en materia de eficacia fue del 25% en ambos grupos de tratamiento, y la sobrevida del paciente y del injerto fue del 94% (187/202) en los pacientes tratados con NULOJIX en comparación con el 88% (162/184) en los pacientes tratados con ciclosporina (diferencia=4,6%, IC del 97,3% [-2,1; 11,3]).

Evaluación del índice de filtración glomerular (GFR)

Bristol Myers Squibb Argentina S.R.L.
ADRIANA P. PUGLIARELLO CALVO
Farmacéutica
Director Técnico

El índice de filtración glomerular (GFR) se midió tras 1 y 2 años, y se calculó usando la fórmula de la Modificación de la Dieta en la Enfermedad Renal (MDRD) tras 1, 2 y 3 años luego del trasplante. Como se muestra en la Tabla 7, tanto el GFR medido como el calculado fue mayor en los pacientes tratados con el régimen recomendado de NULOJIX en comparación con los pacientes tratados con el régimen de control con ciclosporina en todos los puntos temporales. Como se muestra en la Figura 1, las diferencias en el GFR fueron evidentes en el primer mes luego del trasplante y se mantuvieron hasta 3 años (36 meses). Un análisis del cambio en el GFR calculado medio entre los 3 y los 36 meses demostró un incremento de 0,8 ml/min/año (IC del 95% [-0,2; 1,8]) para los pacientes tratados con NULOJIX y una disminución de 2,2 ml/min/año (IC del 95% [-3,2; -1,2]) para los pacientes tratados con ciclosporina.

Tabla 7: GFR medido y calculado para el Estudio 1: Receptores de riñón de donantes vivos y cadavéricos según los criterios estándar

Parámetro	**NULOJIX Régimen recomendado N=226**	**Ciclosporina (CSA) N=221**	**NULOJIX-CSA (IC 97,3%)**
GFR medido* ml/min/1,73 m^2 (SD)			
Año 1	63,4 (27,7) (n=206)	50,4 (18,7) (n=199)	13,0 (7,3; 18,7)
Año 2†	67,9 (29,9) (n=199)	50,5 (20,5) (n=185)	17,4 (11,5; 23,4)
GFR calculado‡ ml/min/1,73 m^2 (SD)			
Año 1	65,4 (22,9) (n=200)	50,1 (21,1) (n=199)	15,3 (10,3; 20,3)
Año 2	65,4 (25,2) (n=201)	47,9 (23) (n=182)	17,5 (12; 23,1)
Año 3	65,8 (27) (n=190)	44,4 (23,6) (n=171)	21,4 (15,4; 27,4)

* El GFR se midió usando el método de iotalamato frío.

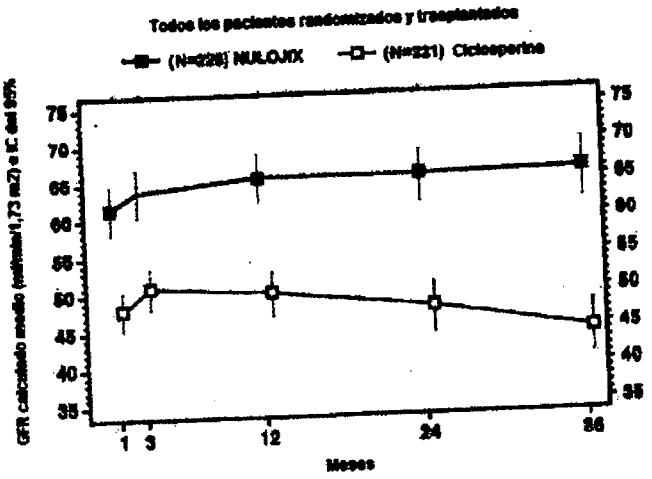
† El GFR medido no se evaluó en el Año 3.

‡ El GFR se calculó usando la fórmula de MDRD.

Bristol Myers Squibb Argentina S.R.L.
ADRIANA P. PUGLIARELLO CALVO
Farmacéutica
Director Técnico

1653
IPS

Figura 1: GFR calculado (MDRD) hasta el Mes 36; Estudio 1: Receptores de riñón de donantes vivos y cadavéricos según criterios estándar



Evaluación de nefropatía crónica del aloinjerto (CAN)

La prevalencia de nefropatía crónica del aloinjerto (CAN) al cabo de 1 año, según se define por el sistema de clasificación Banff '97, fue del 24% (54/226) en pacientes tratados con el régimen recomendado de NULOJIX y del 32% (71/219) en pacientes tratados con el régimen de control con ciclosporina. No se evaluó CAN luego del primer año tras el trasplante. Se desconoce la significación clínica de este hallazgo.

Estudio 2: Receptores de riñón de donantes según criterios expandidos

En el Estudio 2, 543 pacientes fueron enrolados, randomizados y trasplantados: 175 al régimen recomendado de NULOJIX, 184 al régimen de NULOJIX con mayores dosis acumulativas y dosificación más frecuente que las recomendadas, y 184 al régimen de control con ciclosporina. La mediana de la edad fue de 58 años; el 67% de la población del estudio era de sexo masculino; el 75% de los pacientes eran blancos, el 13% eran negros/afroamericanos, el 12% fueron categorizados como de otras razas; y el 29% tenía diabetes antes del trasplante. La incidencia de retraso en el funcionamiento del injerto fue similar en todas las ramas de tratamiento (47% a 49%).

La discontinuación prematura del tratamiento al final del primer año se produjo en el 25% de los pacientes que recibieron el régimen recomendado de NULOJIX y en el 30% de los pacientes que recibieron el régimen de control con ciclosporina. Entre los pacientes que recibieron el régimen recomendado de NULOJIX, el 14% discontinuaron el tratamiento debido a eventos adversos, el 9% debido a falta de eficacia y el 2% por otros motivos. Entre los pacientes que recibieron el

Bristol Myers Squibb Argentina S.R.L.
ADRIANA P. PUGLIARELLO CALVO
Farmacéutica
Director Técnico

régimen de ciclosporina, el 17% discontinuaron el tratamiento debido a eventos adversos, el 7% debido a falta de eficacia y el 6% por otros motivos.

Al final de los 3 años, el 35% de los pacientes que recibieron el régimen recomendado de NULOJIX y el 44% de los pacientes que recibieron el régimen de ciclosporina habían discontinuado el tratamiento. Entre los pacientes que recibieron el régimen recomendado de NULOJIX, el 20% discontinuaron el tratamiento debido a eventos adversos, el 9% debido a falta de eficacia y el 6% por otros motivos. Entre los pacientes que recibieron el régimen de ciclosporina, el 25% discontinuaron el tratamiento debido a eventos adversos, el 10% debido a falta de eficacia y el 10% por otros motivos.

Evaluación de eficacia

La Tabla 8 sintetiza los resultados del Estudio 2 luego de 1 y 3 años de tratamiento con el régimen posológico recomendado de NULOJIX y el régimen de control con ciclosporina. El fracaso de la eficacia al año se definió como la ocurrencia de rechazo agudo probado por biopsia (BPAR), pérdida del injerto, muerte o pérdida durante el seguimiento. El BPAR se definió como un rechazo agudo confirmado histológicamente por un patólogo central en una biopsia realizada por cualquier razón, esté o no acompañada por signos clínicos de rechazo. La sobrevida del paciente y del injerto también se evaluaron.

Tabla 8: Resultados de eficacia en los Años 1 y 3 para el Estudio 2: Receptores de riñón de donantes según criterios expandidos

Parámetro	NULOJIX Régimen recomendado N=175 n (%)	Ciclosporina (CSA) N=184 n (%)	NULOJIX-CSA (IC 97,3%)
Fracaso de eficacia al Año 1	51 (29,1)	52 (28,3)	0,9 (-9,7; 11,5)
Componentes de fracaso de eficacia*			
Rechazo agudo probado por biopsia	37 (21,1)	34 (18,5)	
Pérdida del injerto	16 (9,1)	20 (10,9)	
Muerte	5 (2,9)	8 (4,3)	
Pérdida durante el seguimiento	0	2 (1,1)	
Fracaso de eficacia al Año 3	63 (36)	68 (37)	-1,0 (-12,1; 10,3)
Componentes de fracaso de eficacia*			
Rechazo agudo probado por biopsia	42 (24)	42 (22,8)	
Pérdida del injerto	21 (12)	23 (12,5)	
Muerte	15 (8,6)	17 (9,2)	
Pérdida durante el seguimiento	1 (0,6)	5 (2,7)	
Sobrevida del paciente y del injerto†			
Año 1	155 (88,6)	157 (85,3)	3,2 (-4,8; 11,3)
Año 3	143 (81,7)	143 (77,7)	4,0 (-5,4; 13,4)

* Los pacientes pueden haber experimentado más de un evento.

† Pacientes de los que se sabía que estaban vivos con injerto en funcionamiento.

Bristol Myers Squibb Argentina S.R.L.
ADRIANA P. PUGLIARELLO CALVO
Farmacéutica
Director Técnico

1653
187

En el Estudio 2, el índice de BPAR al año y a los 3 años fue similar en pacientes tratados con NULOJIX y con ciclosporina. De los pacientes que experimentaron BPAR con NULOJIX, el 62% lo experimentaron al Mes 3, y el 76% lo experimentaron al Mes 6. A los 3 años, se produjo BPAR recurrente con una frecuencia similar entre los grupos de tratamiento (<3%). El componente de BPAR determinado por biopsia solamente (rechazo agudo subclínico definido por el protocolo) fue del 5% en ambos grupos de tratamiento.

Una proporción similar de pacientes tratados con el régimen recomendado de NULOJIX experimentaron episodios de BPAR clasificados como Banff grado IIb o mayor (5% [9/175] tras 1 año y 6% [10/175] tras 3 años) en comparación con los pacientes tratados con el régimen de ciclosporina (4% [7/184] tras 1 año y 5% [9/184] tras 3 años). Además, la terapia de depleción de células T se usó con frecuencia similar para tratar cualquier episodio de BPAR en los pacientes tratados con NULOJIX (5%; 9/175) en comparación con los pacientes tratados con ciclosporina (4%; 7/184). En el Mes 12, la diferencia en el GFR calculado medio entre pacientes con y sin antecedentes de BPAR fue 10 ml/min/1,73 m^2 entre pacientes tratados con NULOJIX en comparación con 14 ml/min/1,73 m^2 entre pacientes tratados con ciclosporina. A los 3 años, el 24% (10/42) de los pacientes tratados con NULOJIX que tenían antecedentes de BPAR experimentaron pérdida del injerto y/o muerte en comparación con el 31% (13/42) de los pacientes tratados con ciclosporina que presentaban antecedentes de BPAR; en este punto temporal, el 17% (7/42) de los pacientes tratados con NULOJIX experimentaron pérdida del injerto y el 14% (6/42) de los pacientes tratados con NULOJIX habían muerto luego de un episodio de BPAR, mientras que el 19% (8/42) de los pacientes tratados con ciclosporina experimentaron pérdida del injerto y el 19% (8/42) de los pacientes tratados con ciclosporina habían muerto luego de un episodio de BPAR. La prevalencia general de anticuerpos específicos del donante fue del 6% y el 15% para el régimen recomendado de NULOJIX y para ciclosporina, respectivamente, hasta 36 meses luego del trasplante.

El GFR medio luego de BPAR fue de 36 ml/min/1,73 m^2 en los individuos tratados con NULOJIX y de 24 ml/min/1,73 m^2 en aquellos tratados con ciclosporina al cabo de 1 año. La relación entre BPAR, GFR, y la sobrevida de paciente e injerto es incierta debido a la limitada cantidad de pacientes que experimentaron BPAR, a las diferencias en la hemodinamia renal (y, en consecuencia, en el GFR) entre los regímenes inmunosupresores de mantenimiento, y el alto índice de regímenes terapéuticos de cambio luego de BPAR.

Evaluación de la eficacia en la subpoblación EBV seropositiva

NULOJIX se recomienda para usar únicamente en pacientes EBV seropositivos [véase *Indicaciones y Uso (1.2)*].

Bristol Myers Squibb Argentina S.R.L.
ADRIANA P. PUGLIARELLO CALVO
Farmacéutica
Director Técnico

En el Estudio 2, aproximadamente el 91% de los pacientes eran EBV seropositivos antes del trasplante. Los resultados de eficacia en la subpoblación EBV seropositiva fueron consistentes con aquellos en la población total estudiada.

Al cabo de 1 año, el índice de fracaso en cuanto a eficacia en la población EBV seropositiva era del 29% (45/156) en pacientes tratados con el régimen recomendado de NULOJIX y del 28% (47/168) en pacientes tratados con ciclosporina (diferencia=0,8%, IC del 97,3% [-10,3; 11,9]). El índice de sobrevida del paciente y del injerto en la población EBV seropositiva fue del 89% (139/156) en los pacientes tratados con NULOJIX y del 86% (144/168) en los pacientes tratados con ciclosporina (diferencia=3,4%, IC del 97,3% [-4,7; 11,5]).

A los 3 años, el fracaso en materia de eficacia fue del 35% (54/156) en los pacientes tratados con NULOJIX, y del 36% (61/168) en los pacientes tratados con ciclosporina. La sobrevida del paciente y del injerto fue del 83% (130/156) en los pacientes tratados con NULOJIX en comparación con el 77% (130/168) en los pacientes tratados con ciclosporina (diferencia=5,9%, IC del 97,3% [-3,8; 15,6]).

Evaluación del índice de filtración glomerular (GFR)

El índice de filtración glomerular (GFR) se midió tras 1 y 2 años, y se calculó usando la fórmula de la Modificación de la Dieta en la Enfermedad Renal (MDRD) tras 1, 2 y 3 años luego del trasplante. Como se muestra en la Tabla 9, tanto el GFR medido como el calculado fue mayor en los pacientes tratados con el régimen recomendado de NULOJIX en comparación con los pacientes tratados con el régimen de control con ciclosporina en todos los puntos temporales. Como se muestra en la Figura 2, las diferencias en el GFR fueron evidentes en el primer mes luego del trasplante y se mantuvieron hasta 3 años (36 meses). Un análisis del cambio en el GFR calculado medio entre los 3 y los 36 meses demostró una disminución de 0,8 ml/min/año (IC del 95% [-1,9; 0,3]) para los pacientes tratados con NULOJIX y una disminución de 2,0 ml/min/año (IC del 95% [-3,1; -0,8]) para los pacientes tratados con ciclosporina.

Bristol Myers Squibb Argentina S.R.L.
ADRIANA P. PUGLIARELLO CALVO
Farmacéutica
Director Técnico

Tabla 9: GFR medido y calculado para el Estudio 2: Receptores de riñón de donantes según criterios extendidos

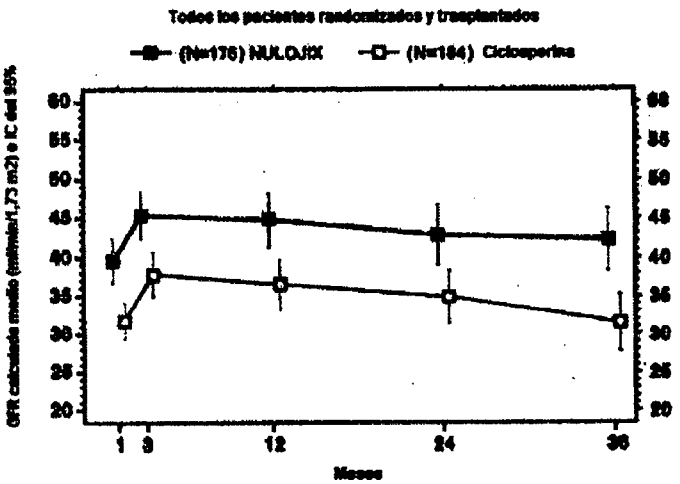
Parámetro	NULOJIX Régimen recomendado N=175	Ciclosporina (CSA) N=184	NULOJIX-CSA (IC 97,3%)
GFR medido* ml/min/1,73 m^2 (SD)			
Año 1	49,6 (25,8) (n=151)	45,2 (21,1) (n=154)	4,3 (-1,5; 10,2)
Año 2†	49,7 (23,7) (n=139)	45,0 (27,2) (n=136)	4,7 (-1,8; 11,3)
GFR calculado‡ ml/min/1,73 m^2 (SD)			
Año 1	44,5 (21,8) (n=158)	36,5 (21,1) (n=159)	8,0 (2,5; 13,4)
Año 2	42,8 (24,1) (n=158)	34,9 (21,6) (n=154)	8,0 (1,9; 14)
Año 3	42,2 (25,2) (n=154)	31,5 (22,1) (n=143)	10,7 (4,3; 17,2)

* El GFR se midió usando el método de iotalamato frío.

† El GFR medido no se evaluó en el Año 3.

‡ El GFR se calculó usando la fórmula de MDRD.

Figura 2: GFR calculado (MDRD) hasta el Mes 36; Estudio 2: Receptores de riñón de donantes según criterios extendidos



Evaluación de nefropatía crónica del aloinjerto (CAN)

La prevalencia de nefropatía crónica del aloinjerto (CAN) al cabo de 1 año, según se define por el sistema de clasificación Banff '97, fue del 46% (80/174) en pacientes tratados con el régimen recomendado de NULOJIX y del 52% (95/184) en pacientes tratados con el régimen de control

Bristol Myers Squibb Argentina S.R.L.
ADRIANA P. PUGLIANELLO CALVO
Farmacéutica
Director Técnico

con ciclosporina. No se evaluó CAN luego del primer año tras el trasplante. Se desconoce la significación clínica de este hallazgo.

16 PRESENTACIÓN/ALMACENAMIENTO Y MANIPULACIÓN

NULOJIX® (belatacept) polvo liofilizado para infusión intravenosa se suministra como vial de uso único con una *jeringa descartable libre de silicona* en la siguiente configuración de envase:

Descripción	
Un vial de 250 mg	Una jeringa de 12 ml

16.1 Almacenamiento

El polvo liofilizado NULOJIX se almacena refrigerado a 2°C - 8°C. Proteger NULOJIX de la luz. Para ello, mantener el producto en el envase original hasta el momento de su utilización.

La solución reconstituida debe transferirse del vial a la bolsa o el recipiente para infusión de inmediato. La infusión de NULOJIX debe completarse dentro de las 24 horas de la reconstitución del polvo liofilizado. Si no se usa de inmediato, la solución para infusión se puede almacenar en condiciones de refrigeración a 2°C - 8°C hasta 24 horas (un máximo de 4 horas del total de 24 horas puede almacenarse a temperatura ambiente, de 20°C a 25°C y luz ambiente) [véase *Posología/Dosis y Modo de Administración (2.2)*].

17 INFORMACIÓN DE ASESORAMIENTO PARA EL PACIENTE

17.1 Trastorno linfoproliferativo postrasplante

El riesgo general de PTLD, especialmente PTLD del SNC, fue elevado en los pacientes tratados con NULOJIX. Se debe instruir a los pacientes para que informen inmediatamente cualquiera de los siguientes signos y síntomas neurológicos, cognitivos o conductuales durante la terapia con NULOJIX y luego de ella [véase el *Recuadro de Advertencia* y *Advertencias y Precauciones (5.1)*]:

- Cambios en el estado de ánimo o la conducta habitual
- Confusión, problemas para pensar, pérdida de memoria
- Cambios en la marcha o en el habla
- Disminución de la fuerza o debilidad en un lado del cuerpo
- Cambios en la visión

17.2 Otras malignidades

Se debe comunicar a los pacientes respecto del mayor riesgo de padecer malignidades, además de PTLD, mientras se recibe una terapia inmunosupresora, en particular cáncer de piel. Se debe limitar la exposición a la luz solar y ultravioleta. Para ello, utilizar prendas de protección y

Bristol Myers Squibb Argentina S.R.L.
ADRIANA P. PUGLIARELLO CALVO
Farmacéutica
Director Técnico

1653

pantalla solar de factor alto. Se debe instruir a los pacientes para que busquen cualquier signo o síntoma de cáncer de piel, tal como lunares o lesiones de aspecto sospechoso [véase *Advertencias y Precauciones (5.3)*].

17.3 Leucoencefalopatía multifocal progresiva (PML)

Se han informado casos de PML en pacientes tratados con NULOJIX. Se debe instruir a los pacientes para que informen inmediatamente cualquiera de los siguientes signos y síntomas neurológicos, cognitivos o conductuales durante la terapia con NULOJIX y luego de ella [véase *Advertencias y Precauciones (5.4)*]:

- Cambios en el estado de ánimo o la conducta habitual
- Confusión, problemas para pensar, pérdida de memoria
- Cambios en la marcha o en el habla
- Disminución de la fuerza o debilidad en un lado del cuerpo
- Cambios en la visión

17.4 Otras infecciones serias

Se debe informar a los pacientes sobre el mayor riesgo de infección cuando se está recibiendo una terapia inmunosupresora. Se debe instruir a los pacientes para que respeten los regímenes de profilaxis antimicrobiana indicados. Se debe indicar a los pacientes que informen inmediatamente cualquier signo y síntoma de infección durante la terapia con NULOJIX [véase *Advertencias y Precauciones (5.5)*].

17.5 Inmunizaciones

Informar a los pacientes que las vacunas pueden ser menos efectivas cuando el paciente es tratado al mismo tiempo con NULOJIX. Advertir a los pacientes que deben evitarse las vacunas a virus vivos [véase *Advertencias y Precauciones (5.7)*].

17.6 Embarazo y lactancia

Se debe informar a los pacientes que no se han realizado estudios con NULOJIX en mujeres embarazadas o en período de lactancia y que, por lo tanto, se desconocen los efectos de NULOJIX sobre las mujeres embarazadas o los lactantes. Se debe indicar a las pacientes que comuniquen a su médico si están embarazadas, si quedan embarazadas o si están considerando quedar embarazadas [véase *Uso en Poblaciones Específicas (8.1)*]. Asimismo, se deberá solicitar a las pacientes que comuniquen a su médico si tienen planeado amamantar a su bebé [véase *Uso en Poblaciones Específicas (8.3)*].

Bristol Myers Squibb Argentina S.R.L.
ADRIANA P. PUGLIARELLO CALVO
Farmacéutica
Director Técnico

1653

202

CONSULTE A SU MÉDICO

Hecho/Fabricado en EEUU por:
Bristol-Myers Squibb Holdings Pharma, Ltd.
Manatí, Puerto Rico, EEUU

*Marca Registrada

Válido para Argentina:

VENTA BAJO RECETA ARCHIVADA – INDUSTRIA NORTEAMERICANA

Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.

Certificado N°

Importado por: Bristol-Myers Squibb Argentina S.R.L. – Monroe 801 – Buenos Aires. Información Médica: Tel.: 0800-666-1179 Director Técnica: Adriana P. Pugliarello Calvo - Farmacéutica

ESTE MEDICAMENTO DEBE SER USADO EXCLUSIVAMENTE BAJO PRESCRIPCION Y VIGILANCIA MEDICA Y NO PUEDE REPETIRSE SIN NUEVA RECETA MEDICA.

MANTENER ESTE Y TODOS LOS MEDICAMENTOS EN SU ENVASE ORIGINAL Y FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.

Disp. N°

Fecha de la última revisión:

[Insert Print Code to Be Assigned] [USPI SOURCE Iss junio de 2011] [ISSUE DATE TBD]

Bristol Myers Squibb Argentina S.R.L.
ADRIANA P. PUGLIARELLO CALVO
Farmacéutica
Director Técnico

1653

Información para el Paciente

NULOJIX*

BELATACEPT

Polvo Liofilizado para Solución Inyectable Intravenosa

Antes de empezar a tomar NULOJIX y antes de cada tratamiento, lea esta Información para el Paciente, ya que puede haber información nueva. La presente Información para el Paciente no reemplaza la charla que usted pueda tener con su médico respecto de su afección o tratamiento.

¿Qué es lo más importante que debo saber sobre NULOJIX?

NULOJIX aumenta el riesgo de sufrir efectos secundarios graves, que incluyen:

- **Trastorno linfoproliferativo postrasplante (PTLD).** El PTLD es una afección que se puede producir si ciertos glóbulos blancos aumentan descontroladamente luego de un trasplante de órgano porque su sistema inmunológico está débil. El PTLD puede empeorar y convertirse en un tipo de cáncer. También puede resultar mortal.

Los individuos tratados con NULOJIX tienen mayor riesgo de sufrir PTLD. Si usted tiene PTLD con NULOJIX, corre un riesgo especialmente alto de que le afecte el cerebro. El riesgo de PTLD es aún mayor si:

  - Usted nunca estuvo expuesto al virus de Epstein-Barr (EBV). Su médico debe evaluarlo para detectar el EBV. No podrá recibir NULOJIX a menos que sea EBV positivo (es decir, que haya estado expuesto al EBV).
  - Usted padece una infección por una clase de virus denominado citomegalovirus (CMV).
  - Usted recibe tratamiento para el rechazo de trasplante que disminuye ciertos glóbulos blancos llamados linfocitos T.

- **Mayor riesgo de sufrir otros tipos de cáncer, distintos del PTLD.** Los individuos que toman fármacos que debilitan el sistema inmunológico, incluído NULOJIX, tienen mayor riesgo de desarrollar otros tipos de cáncer, incluído el cáncer de piel. Consulte con su médico sobre su riesgo de sufrir cáncer. Vea **"¿Qué debo evitar mientras estoy recibiendo NULOJIX?"**
- **Leucoencefalopatía multifocal progresiva (PML).** La PML es una infección cerebral infrecuente y grave, causada por el virus JC. Las personas con un sistema inmunológico debilitado están en riesgo de sufrir PML, la cual puede causar la muerte o una discapacidad grave. No se conoce prevención, tratamiento ni cura para la PML.

Bristol Myers Squibb Argentina S.R.L.
ADRIANA P. PUGLIARELLO CALVO
Farmacéutica
Director Técnico

- **Mayor riesgo de sufrir otras infecciones graves, incluida tuberculosis (TB) y otras infecciones causadas por bacterias, virus u hongos.** Estas infecciones serias pueden causar la muerte. Además, un virus llamado BK puede afectar la manera en que funcionan los riñones y hacer que falle su riñón trasplantado.

Comuníquese de inmediato con su médico si presenta cualquiera de los siguientes síntomas durante el tratamiento con NULOJIX:

- Cambios en el estado de ánimo o la conducta habitual
- Confusión, problemas para pensar o de memoria
- Cambios en la manera en que camina o habla
- Disminución de la fuerza o debilidad en un lado del cuerpo
- Cambios en la visión
- Fiebre, sudoración nocturna o cansancio persistente
- Pérdida de peso
- Glándulas inflamadas
- Gripe, síntomas de resfrío o tos
- Dolor en la zona del estómago
- Vómitos o diarrea
- Sensibilidad en la zona del riñón trasplantado
- Cambio en la cantidad de orina excretada, aparición de sangre en la orina, dolor o ardor al orinar
- Nueva lesión cutánea o bulto, o cambio en el tamaño o color de un lunar

Para obtener más información sobre los efectos secundarios, ver **"¿Cuáles son los posibles efectos secundarios de NULOJIX?"**

Los pacientes con trasplante de hígado no deben recibir NULOJIX debido a un mayor riesgo de pérdida del hígado trasplantado (pérdida del injerto) y muerte. Si desea más información sobre este riesgo, consulte a su médico.

¿Qué es NULOJIX?

NULOJIX es un medicamento de venta bajo receta usado en adultos para evitar el rechazo del trasplante en personas que han recibido un trasplante de riñón. El rechazo se da cuando el sistema inmunológico del cuerpo percibe que el nuevo órgano es diferente o extraño y lo ataca. NULOJIX se usa junto con corticosteroides y otros medicamentos para ayudar a evitar el rechazo de su nuevo riñón.

Se desconoce si NULOJIX es seguro y efectivo en niños menores de 18 años de edad.

NULOJIX sólo debe usarse en personas que han estado expuestas al virus EBV.

Bristol Myers Squibb Argentina S.R.L.
ADRIANA P. RUGLIARELLO CALVO
Farmacéutica
Director Técnico

Se desconoce si NULOJIX es seguro y efectivo en personas que reciben el trasplante de un 205 órgano distinto del riñón.

¿Quiénes no deben recibir NULOJIX?

No debe recibir tratamiento con NULOJIX si es EBV negativo. Su médico le realizará una prueba para determinar si usted ha estado expuesto al EBV en el pasado.

Qué debo informarle a mi médico antes de recibir NULOJIX?

Antes de recibir NULOJIX, informe a su médico si:

- Planea recibir alguna vacuna. Consulte con su médico qué vacunas son seguras durante el tratamiento con NULOJIX. Ver **"¿Qué debo evitar mientras estoy recibiendo NULOJIX?"**
- Padece otras enfermedades.
- Está embarazada o planea quedar embarazada. No se sabe si NULOJIX afecta al feto. Si usted queda embarazada mientras está tomando NULOJIX:
  - **Informe de inmediato a su médico.** Usted y su médico deberán decidir si sigue recibiendo NULOJIX mientras está embarazada.
- Está amamantando o planea amamantar a su bebé. Se desconoce si NULOJIX se excreta en la leche materna. Usted y su médico deberán decidir entre continuar con NULOJIX o con la lactancia.

Informe a su médico sobre todos los medicamentos que tome, incluídos los medicamentos de venta bajo receta o de venta libre, suplementos vitamínicos y a base de hierbas.

Sepa qué medicamentos toma. Lleve una lista para mostrarles a su médico y a su farmacéutico cuando obtenga una nueva receta. No tome ningún medicamento sin consultarlo antes con el médico a cargo de su trasplante.

¿Cómo debo tomar NULOJIX?

- Para ayudar a prevenir el rechazo de su nuevo riñón, usted recibirá NULOJIX en forma regular según se lo recete su médico. Es importante que concurra a todas las consultas médicas durante el tratamiento con NULOJIX y el seguimiento.
- Usted recibirá NULOJIX en forma de infusión intravenosa en el brazo. Cada infusión intravenosa lleva aproximadamente 30 minutos.
- Durante el tratamiento con NULOJIX, su médico le indicará análisis de sangre y orina para verificar el funcionamiento de su riñón.
- Tome todos los medicamentos recetados por su médico para prevenir infecciones o el rechazo del trasplante. Tómelos exactamente como se lo ha indicado su médico. Consulte con su médico o farmacéutico si tiene alguna pregunta sobre cómo tomar sus medicamentos.

¿Qué debo evitar mientras estoy recibiendo NULOJIX?

Bristol Myers Squibb Argentina S.R.L.
ADRIANA P. PUGLIARELLO CALVO
Farmacéutica
Director Técnico

- Limite su exposición al sol. Evite usar camas solares o lámparas solares. Las personas que toman medicamentos que debilitan el sistema inmunológico, incluído NULOJIX, tienen mayor riesgo de sufrir cáncer, incluído cáncer de piel. Cuando deba exponerse al sol, use ropa protectora y pantalla solar de alto factor de protección (SPF).
- **Evite recibir vacunas a virus vivos durante el tratamiento con NULOJIX.** Consulte con su médico qué vacunas son seguras durante este período. Algunas vacunas pueden no ser tan efectivas mientras recibe NULOJIX. Vea **"¿Qué debo informarle a mi médico antes de recibir NULOJIX?"**

¿Cuáles son los posibles efectos secundarios de NULOJIX?

NULOJIX aumenta el riesgo de sufrir efectos secundarios serios que pueden causar cáncer. Vea **"¿Qué es lo más importante que debo saber sobre NULOJIX?"**

Los efectos secundarios comunes de NULOJIX incluyen:

- Bajo recuento de glóbulos rojos (anemia)
- Diarrea
- Infección renal o urinaria
- Hinchazón de piernas, pies o tobillos
- Constipación
- Hipertensión
- Fiebre
- Problemas con el funcionamiento de su riñón trasplantado
- Tos
- Náuseas o vómitos
- Cefalea
- Disminución o aumento de potasio en sangre
- Bajo recuento de glóbulos blancos

Informe a su médico sobre cualquier efecto secundario que le moleste o que no desaparezca. Éstos no son todos los posibles efectos secundarios de NULOJIX. Para más información, consulte a su médico o farmacéutico.

Consulte a su médico para obtener asesoramiento profesional sobre los efectos secundarios.

Información general sobre NULOJIX

La presente Información para el Paciente sintetiza la información más relevante sobre NULOJIX. Si desea recibir más información sobre NULOJIX, consulte a su médico.

¿Cuáles son los ingredientes de NULOJIX?

Ingrediente activo: belatacept

Bristol Myers Squibb Argentina S.R.L.
ADRIANA P. PUGLIARELLO CALVO
Farmacéutica
Director Técnico

Excipientes: fosfato de sodio monobásico, cloruro de sodio y sacarosa.

*Marca Registrada

CONSULTE A SU MÉDICO

Hecho/Fabricado en EEUU por:
Bristol-Myers Squibb Holdings Pharma, Ltd.
Manatí, Puerto Rico, EEUU

[Insert Print Code to Be Assigned] [USPI SOURCE Iss junio de 2011] [ISSUE DATE TBD]

Bristol Myers Squibb Argentina S.R.L.
ADRIANA P. PUCH LARELLO CALVO
Farmacéutica
Director Técnico