

ANEXO I

RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO

1. NOME DO MEDICAMENTO

NULOJIX 250 mg pó para concentrado para solução para perfusão

2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Cada frasco para injetáveis contém 250 mg de belatacept.

Após reconstituição, cada ml de concentrado contém 25 mg de belatacept.

Belatacept é uma proteína de fusão produzida em células de ovário de hamster Chinês por tecnologia de ADN recombinante.

Excipiente com efeito conhecido

Cada frasco para injetáveis contém 0,55 mmol de sódio.

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

3. FORMA FARMACÊUTICA

Pó para concentrado para solução para perfusão (pó para concentrado).

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

4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

4.1 Indicações terapêuticas

NULOJIX, em associação com corticosteroides e um ácido micofenólico (AMF), é indicado para a profilaxia da rejeição do enxerto em adultos recetores de um transplante renal (ver secção 5.1 para dados sobre função renal).

4.2 Posologia e modo de administração

O tratamento deve ser prescrito e supervisionado por médicos especialistas com experiência na gestão de terapêutica imunossupressora e de doentes com transplante renal.

O belatacept não foi estudado em doentes com Anticorpo Reativo ao Painel (ARP) > 30% (que muitas vezes exigem imunossupressão aumentada). Devido ao risco de uma carga total de imunossupressão elevada, belatacept só deve ser utilizado nestes doentes após ponderação de uma terapia alternativa (ver secção 4.4).

Posologia

Iniciação no momento do transplante

Para recetores de transplante a receber tratamento com NULOJIX desde o momento do transplante (“doentes recentemente transplantados”), é recomendada a adição de um antagonista do recetor da interleucina-2 (IL-2).

A dose recomendada baseia-se no peso corporal do doente (kg). A dose e frequência de tratamento são descritas abaixo.

Tabela 1: Dose de belatacept em doentes com transplante renal

Fase inicial	Dose
Dia do transplante, antes da implantação (Dia 1)	10 mg/kg
Dia 5, Dia 14 e Dia 28	10 mg/kg
Final da Semana 8 e Semana 12 após o transplante	10 mg/kg
Fase de manutenção	Dose
Cada 4 semanas (\pm 3 dias), começando no final da Semana 16 após o transplante	6 mg/kg

Para mais detalhes no cálculo da dose ver secção 6.6.

Os doentes não necessitam de pré-medicação antes da administração de belatacept.

No momento do transplante, NULOJIX deve ser administrado em associação com indução de basiliximab, micofenolato de mofetil e corticosteroides. Nos doentes a tomar belatacept, a redução de corticosteroides deve ser implementada com precaução, particularmente nos doentes com alterações no alelo 4 a 6 no antigénio leucocitário humano (HLA) (ver secções 4.4 e 5.1).

Conversão a partir de um regime baseado num inibidor de calcineurina (CNI) pelo menos 6 meses após o transplante

Para a conversão a partir de um regime baseado num CNI para um regime de manutenção baseado em NULOJIX em doentes com pelo menos 6 meses após o transplante, é recomendada a administração de uma dose de 6 mg/kg de NULOJIX a cada 2 semanas, durante as primeiras 8 semanas, seguida pela mesma dose a cada 4 semanas depois. Após o início da terapêutica com NULOJIX, o inibidor da calcineurina deve ser continuado, em doses graduais, durante pelo menos 4 semanas após a perfusão da dose inicial de NULOJIX (ver secção 5.1). De acordo com o padrão de tratamento local, recomenda-se monitorização mais frequente para rejeição aguda, durante pelo menos 6 meses após a conversão para NULOJIX (ver secção 4.4).

Com a administração de belatacept em ensaios clínicos foram notificadas reações relacionadas com a perfusão. Se ocorrer qualquer reação alérgica ou anafilática grave, a terapêutica com belatacept deve ser imediatamente interrompida e iniciada terapêutica adequada (ver secção 4.4.).

Não é necessária a monitorização da terapêutica com belatacept.

Durante os ensaios clínicos, não foi efetuada qualquer modificação da dose de belatacept para uma alteração no peso corporal inferior a 10%.

Populações especiais

Doentes idosos

Não é necessário ajuste da dose (ver secções 5.1 e 5.2).

Compromisso renal

Não se recomenda o ajuste da dose em doentes com compromisso renal ou em diálise (ver secção 5.2).

Compromisso hepático

Não foram estudados doentes com compromisso hepático nos protocolos de transplante renal, portanto, não pode ser recomendada a alteração da dose de belatacept em caso de compromisso hepático.

População pediátrica

A segurança e eficácia de belatacept em crianças e adolescentes com 0 a 18 anos de idade não foram ainda estabelecidas. Não existem dados disponíveis.

Modo de administração

NULOJIX destina-se apenas a uso intravenoso.

A solução diluída tem que ser administrada como perfusão intravenosa a uma velocidade relativamente constante durante 30 minutos. A perfusão da primeira dose deve ser administrada no período pré-operatório imediato ou durante a cirurgia, mas antes de completar as anastomoses vasculares do transplante.

Para instruções acerca da reconstituição e diluição do medicamento antes da administração, ver secção 6.6.

4.3 Contraindicações

Recetores de transplante que são seronegativos para o vírus de Epstein-Barr (EBV) ou com estado serológico desconhecido.

Hipersensibilidade à substância ativa ou a qualquer um dos excipientes mencionados na secção 6.1 (ver secção 4.4).

4.4 Advertências e precauções especiais de utilização

Rastreabilidade

A fim de melhorar a rastreabilidade dos medicamentos biológicos, o nome e o número do lote do medicamento administrado devem ser registados de forma clara.

Doença linfoproliferativa pós-transplante (DLPT)

Nos estudos de fase 2 e 3 (3 estudos), em doentes recentemente transplantados, a incidência de DLPT foi superior nos doentes tratados com belatacept do que nos doentes tratados com ciclosporina (ver secção 4.8). Os recetores de transplante tratados com belatacept que são seronegativos ao EBV têm risco aumentado para DLPT relativamente aos que são positivos para o EBV (ver secção 4.8). A serologia ao EBV deve ser averiguada antes de iniciar a administração do belatacept. Os recetores de transplante que são seronegativos para o EBV ou cujo estado serológico é desconhecido não devem receber belatacept (ver secção 4.3).

Além da serologia negativa para o EBV, outros fatores de risco conhecidos para a DLPT incluem a infeção pelo citomegalovírus (CMV) e o tratamento por depleção dos linfócitos T, que foi geralmente mais utilizado para tratar a rejeição aguda nos doentes tratados com belatacept nos estudos clínicos de fase 3 (ver secção 5.1).

Em doentes tratados com belatacept, a DLPT surgiu na maior parte das vezes ao nível do sistema nervoso central (SNC). Os médicos devem considerar a DLPT no diagnóstico diferencial de doentes com sinais ou sintomas neurológicos, cognitivos ou comportamentais novos ou que sofram agravamento.

Infeções

O uso de imunossuppressores, incluindo belatacept, pode aumentar a suscetibilidade a infeções, incluindo infeções fatais, infeções oportunistas, tuberculose e herpes (ver a advertência abaixo sobre leucoencefalopatia multifocal progressiva (LMP) e também a secção 4.8).

Recomenda-se a profilaxia do CMV durante, pelo menos, 3 meses após o transplante, sobretudo para os doentes em risco aumentado de infeção por CMV. Recomenda-se a profilaxia de pneumonia por *Pneumocystis* durante, pelo menos, 6 meses após o transplante.

A tuberculose foi observada com maior frequência em ensaios clínicos nos doentes a receber belatacept do que nos doentes a receber ciclosporina (ver secção 4.8). A maioria dos casos de tuberculose ocorreu em doentes que atualmente vivem, ou viveram, em países com uma elevada prevalência de tuberculose. Os doentes devem ser avaliados para ocorrência de tuberculose e despistados para infeção latente antes de iniciarem belatacept. O tratamento adequado para infeção latente por tuberculose deve ser instituído antes do início da utilização de belatacept.

Leucoencefalopatia multifocal progressiva

A LMP é uma infeção oportunista do SNC rara, frequentemente de progressão rápida e fatal, causada pelo vírus John Cunningham (JC). Em ensaios clínicos com belatacept foram notificados dois casos de LMP em doentes a receber uma dose de belatacept superior à recomendada. Nos ensaios de transplante renal de belatacept, foi notificado um caso de LMP num doente a receber um antagonista do recetor IL-2, micofenolato de mofetil (MMF) e corticosteroides como tratamento concomitante. No ensaio de transplante hepático, o doente recebeu micofenolato de mofetil e corticosteroides como tratamento concomitante. Como um risco aumentado de LMP e de outras infeções tem sido associado a altos níveis totais de imunossupressão, não devem ser excedidas as doses recomendadas de belatacept e imunossupressores concomitantes, incluindo micofenolato de mofetil ou ácido micofenólico (ver secção 4.5).

O diagnóstico precoce e o tratamento podem atenuar o impacto da LMP. Os médicos devem considerar a LMP no diagnóstico diferencial de doentes com sinais ou sintomas neurológicos, cognitivos ou comportamentais novos ou que sofreram agravamento. A LMP é geralmente diagnosticada por imagiologia cerebral, incluindo ressonância magnética (IRM) ou tomografia computadorizada (TC), e por realização do teste da reação em cadeia da polimerase (PCR) para ADN viral JC no líquido cefalorraquidiano (LCR). Quando a suspeita clínica de LMP é elevada, a biópsia ao cérebro deve ser considerada em indivíduos cujo diagnóstico de LMP não pode ser estabelecido através de PCR ao LCR e imagiologia. Para todos os casos suspeitos ou confirmados de LMP é recomendado o aconselhamento com um neurologista.

Se for diagnosticada LMP, é recomendada a redução ou paragem da imunossupressão, tendo em conta o risco para o enxerto. A plasmáfereze pode acelerar a remoção de belatacept.

Neoplasias

Adicionalmente à DLPT, os doentes a receber regimes imunossupressores, incluindo belatacept, encontram-se em risco aumentado de neoplasias, incluindo o cancro de pele (ver secção 4.8). Deve ser limitada a exposição à luz solar e à luz ultravioleta (UV) através do uso de vestuário de proteção e de protetor solar com um fator de proteção elevado.

Trombose de enxerto

Em ensaios clínicos, no período após o transplante, foi observado um aumento da incidência de trombose de enxerto nos recetores de aloenxerto de doadores de critérios alargados. Na experiência do pós-comercialização em doentes com outros factores prévios de risco para trombose do aloenxerto renal, ocorreu trombose do aloenxerto renal quando a dose inicial de globulina anti-timócito, como indução imunossupressora, foi coadministrada ao mesmo tempo ou praticamente ao mesmo tempo com a primeira dose de belatacept. (ver secção 4.8).

Conversão a partir de um regime de manutenção baseado num CNI

A conversão de doentes clinicamente estáveis que recebem um regime de manutenção baseado num CNI para um regime baseado em belatacept pode aumentar inicialmente o risco de rejeição aguda. De

acordo com o padrão de tratamento local, recomenda-se monitorização mais apertada para rejeição aguda, durante pelo menos 6 meses após a conversão para NULOJIX (ver secção 4.4). Não existem dados sobre a conversão em doentes considerados de maior risco imunológico, uma vez que estes foram excluídos dos estudos de conversão, com base nos critérios definidos pelo protocolo relacionados com a sua história prévia de rejeição (ver secção 5.1). Esses doentes podem estar inicialmente em maior risco de rejeição aguda após a conversão para belatacept do que aqueles que foram realmente estudados. Em indivíduos com alto risco imunológico, a conversão só deve ser considerada quando se prevê que os potenciais benefícios superem os riscos.

Transplante hepático

A segurança e eficácia de belatacept não foram ainda estabelecidas em doentes de transplante hepático e daí não ser recomendada tal utilização. Num único ensaio clínico de fase 2 em doentes transplantados hepáticos *de novo*, foi observado um aumento do número de mortes em 2 dos 3 regimes estudados contendo belatacept. Estes regimes de tratamento com belatacept diferiram dos estudados em recetores de transplante renal (ver secção 5.1).

Uso concomitante com outros agentes imunossupressores

Em estudos clínicos, o belatacept foi administrado com os seguintes fármacos imunossupressores: basiliximab, um ácido micofenólico e corticosteroides.

Tratamentos de depleção dos linfócitos e ácido micofenólico: Devem ser evitadas doses de agentes imunossupressores concomitantes superiores às recomendadas, por a carga total de imunossupressão ser um fator de risco para neoplasias e infeções oportunistas. O tratamento de depleção dos linfócitos para tratar a rejeição aguda do enxerto deve ser utilizado cautelosamente.

Os doentes com ARP elevado necessitam frequentemente de um aumento de imunossupressão. O belatacept não foi estudado em doentes com ARP > 30% (ver secção 4.2).

Redução de corticosteroides: nos doentes a tomar belatacept, a redução de corticosteróides deve ser implementada com precaução, particularmente nos doentes em risco imunológico elevado, tais como os que apresentam alterações no alelo 4 a 6 do antígeno leucocitário humano (HLA). Na experiência pós-comercialização, na Semana 6 pós-transplante, a utilização de belatacept em associação com indução de basiliximab, micofenolato de mofetil e redução de corticosteróides para 5 mg/dia foi associado a um aumento da taxa de rejeição aguda, nomeadamente, rejeição de grau III. Estas rejeições de grau III ocorreram em doentes com alterações no alelo 4 a 6 do antígeno leucocitário humano (HLA) (ver secções 4.2 e 5.1).

Nos doentes que possam ter alteração da medicação de belatacept para outro imunossupressor, os médicos devem estar informados da semivida de 9 a 10 dias do belatacept, para evitar uma potencial sub- ou sobreimunossupressão após a interrupção do belatacept.

Reações alérgicas

Em ensaios clínicos foram notificadas reações relacionadas com a perfusão com a administração de belatacept. Não é requerido que os doentes sejam previamente tratados para prevenir reações alérgicas (ver secção 4.8). Deve ter-se especial precaução nos doentes com história de reações alérgicas ao belatacept ou a qualquer um dos excipientes. Durante a vigilância pós-comercialização foi notificada anafilaxia (ver secção 4.8). Se ocorrer alguma reação alérgica ou anafilática grave, a terapêutica com NULOJIX deve ser interrompida imediatamente e iniciada terapêutica apropriada.

Vacinação

A terapia com imunossupressores pode afetar a resposta à vacinação. Portanto, a vacinação pode ser menos eficaz durante o tratamento com belatacept apesar de isto não ter sido estudado nos ensaios clínicos. Deve ser evitado o uso de vacinas vivas (ver secção 4.5).

Processos autoimunes

Há uma preocupação teórica de que o tratamento com belatacept possa aumentar o risco de processos autoimunes (ver secção 4.8).

Imunogenicidade

Apesar de poucos doentes terem desenvolvido anticorpos e de não ter havido correlação aparente entre o desenvolvimento de anticorpos e a resposta clínica ou acontecimentos adversos, os dados são demasiado limitados para fazer uma avaliação definitiva (ver secção 4.8).

Não foram estudadas a segurança e a eficácia do recomeço do tratamento com belatacept. O impacto potencial de anticorpos antibelatacept pré-existentes deve ser tido em conta quando se considerar o novo tratamento com belatacept após interrupção prolongada, particularmente em doentes que não receberam imunossupressão contínua.

Teor de sódio

Este medicamento contém 0,55 mmol ou 13 mg de sódio por frasco para injetáveis, equivalente a 0,64% da ingestão máxima diária recomendada pela OMS de 2 g de sódio para um adulto. Este facto deve ser tido em consideração no tratamento de doentes com ingestão de sódio controlada.

4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interação

Belatacept é uma proteína de fusão que não é esperado que seja metabolizada pelas enzimas do citocromo P450 (CYPs) e UDP-glucuronosiltransferases (UGTs). O belatacept parece não ter qualquer efeito direto relevante nos níveis de citocinas nos doentes que receberam transplante hepático ou em voluntários saudáveis. Assim, não é expectável que belatacept afete enzimas do citocromo P450 através de efeitos nas citocinas.

Não se espera que belatacept interrompa a recirculação enterohepática do ácido micofenólico. Com uma determinada dose de micofenolato de mofetil, a exposição ao ácido micofenólico é aproximadamente 40% mais elevada quando administrado concomitantemente com belatacept do que quando administrado concomitantemente com ciclosporina.

A terapia com imunossuppressores pode afetar a resposta à vacinação. Portanto, a vacinação pode ser menos eficaz durante o tratamento com belatacept ainda que isto não tenha sido estudado nos ensaios clínicos. Deve ser evitado o uso de vacinas vivas (ver secção 4.4).

4.6 Fertilidade, gravidez e aleitamento

Mulheres com potencial para engravidar/Contraceção masculina e feminina

Mulheres com potencial para engravidar devem utilizar contraceção eficaz durante o tratamento com belatacept e até 8 semanas após a última dose de tratamento por ser desconhecido o potencial risco para o desenvolvimento embrionário ou fetal.

Gravidez

Não há dados adequados sobre o uso de belatacept em mulheres grávidas. Os estudos em animais não indicam efeitos nocivos diretos ou indiretos no que respeita ao desenvolvimento embrionário ou fetal para doses até 16 e 19 vezes uma dose humana de 10 mg/kg com base na AUC. Num estudo de desenvolvimento pré- e pós-natal em ratos, observaram-se alterações limitadas na função imunitária com uma dose 19 vezes superior a uma dose humana de 10 mg/kg com base na AUC (ver secção 5.3). Belatacept não deve ser utilizado em mulheres grávidas a menos que tal seja claramente indicado.

Amamentação

Os estudos em ratos mostraram a excreção de belatacept no leite. Desconhece-se se belatacept é excretado no leite materno humano (ver secção 5.3). As mulheres não devem amamentar durante o tratamento com um regime de belatacept.

Fertilidade

Não há dados sobre o uso de belatacept e os efeitos na fertilidade do ser humano. Nos ratos, o belatacept não teve efeitos indesejáveis na fertilidade masculina ou feminina (ver secção 5.3).

4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas

Belatacept tem uma pequena influência sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas uma vez que pode causar fadiga, mal-estar geral e/ou náuseas. Os doentes devem ser instruídos para evitarem tarefas potencialmente perigosas como conduzir ou operar máquinas no caso sofrerem estes sintomas.

4.8 Efeitos indesejáveis

Resumo do perfil de segurança

O perfil de reações adversas associado a fármacos imunossuppressores é muitas vezes difícil de estabelecer devido à doença subjacente e ao uso concomitante de múltiplos fármacos.

Em ensaios conduzidos para apoiar a utilização em doentes recentemente transplantados, as reações adversas graves mais frequentes ($\geq 2\%$) notificadas com o belatacept cumulativamente até ao Ano 3 em ambos os regimes (mais intensivo e menos intensivo) foram infeções do trato urinário, infeção por CMV, pirexia, creatinemia aumentada, pielonefrite, diarreia, gastroenterite, disfunção do enxerto, leucopenia, pneumonia, basalioma, anemia, desidratação.

As reações adversas notificadas mais frequentemente ($\geq 20\%$) entre os doentes a receber ambos os regimes de belatacept (mais intensivo e menos intensivo) até ao Ano 3 são diarreia, anemia, infeções do trato urinário, edema periférico, obstipação, hipertensão, pirexia, náuseas, disfunção do enxerto, tosse, vômitos, leucopenia, hipofosfatemia e cefaleias.

As reações adversas que resultaram em interrupção ou suspensão de belatacept em $\geq 1\%$ dos doentes até ao Ano 3 foram trombose da veia renal e infeção pelo citomegalovírus.

Lista tabelar de reações adversas

Na Tabela 2 encontram-se listadas, por classificação de sistema de órgãos e categorias de frequência, as reações adversas com pelo menos uma relação causal suspeita, notificadas nos ensaios clínicos de doentes recentemente transplantados cumulativamente até ao Ano 3 e agrupadas a partir de ambos os regimes de belatacept (mais intensivo e menos intensivo).

As categorias de frequência são definidas da seguinte forma: muito frequentes ($\geq 1/10$); frequentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$); pouco frequentes ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$). As reações adversas são apresentadas por ordem decrescente de gravidade dentro de cada categoria de frequência.

Tabela 2: Reações adversas nos ensaios clínicos de doentes recentemente transplantados

Infeções e infestações	
Muito frequentes	infecção do trato urinário, infecção do trato respiratório superior, infecção por CMV*, bronquite
Frequentes	sépsis, pneumonia, sintomas gripais, gastroenterite, herpes zóster, sinusite, herpes simples, candidíase oral, pielonefrite, onicomicoses, infecção por Bakulovirus, infecções das vias respiratórias, candidíase, rinite, celulite, infecção de feridas, infecção localizada, infecção pelo vírus do herpes, infecção fúngica, infecção cutânea fúngica
Pouco frequentes	leucoencefalopatia multifocal progressiva*, infecção cerebral micótica, colite por citomegalovírus (CMV), nefropatia associada ao poliomavírus, herpes genital, infecção estafilocócica, endocardite, tuberculose*, bronquectasia, osteomielite, strongiloidíase, infecção a Blastocystis, giardíase, linfangite
Neoplasias benignas, malignas e não especificadas (incl. quistos e polipos)*	
Frequentes	carcinoma espinhocelular da pele, carcinoma das células basais, papiloma da pele
Pouco frequentes	vírus Epstein-Barr associado a doença linfoproliferativa**, cancro do pulmão, cancro retal, cancro da mama, sarcoma, sarcoma de Kaposi, cancro da próstata, carcinoma do colo do útero, cancro laríngeo, linfoma, mieloma múltiplo, carcinoma de células de transição
Doenças do sangue e do sistema linfático	
Muito frequentes	anemia, leucopenia,
Frequentes	trombocitopenia, neutropenia, leucocitose, policitemia, linfopenia
Pouco frequentes	monocitopenia, aplasia dos glóbulos vermelhos puros, agranulocitose, hemólise, hipercoagulação
Doenças do sistema imunitário	
Frequentes	redução dos níveis de imunoglobulina G sanguínea, redução dos níveis de imunoglobulina M sanguínea
Pouco frequentes	hipogamaglobulinemia, alergias sazonais
Doenças endócrinas	
Frequentes	síndrome de Cushing
Pouco frequentes	insuficiência suprarrenal
Doenças do metabolismo e da nutrição	
Muito frequentes	hipofosfatemia, hipocaliemia, dislipidemia, hipercaliemia, hiperglicemia, hipocalcemia
Frequentes	aumento de peso, diabetes mellitus, desidratação, diminuição do peso, acidose, retenção de líquidos, hipercalcemia, hipoproteinemia
Pouco frequentes	cetoacidose diabética, pé diabético, alcalose, apetite diminuído, carência de vitamina D
Perturbações do foro psiquiátrico	
Muito frequentes	insónia, ansiedade
Frequentes	depressão
Pouco frequentes	sonhos anormais, oscilações do humor, défice de atenção/perturbação de hiperatividade, líbido aumentada

Doenças do sistema nervoso	
Muito frequentes	cefaleias
Frequentes	tremor, parestesia, acidente cerebrovascular, tonturas, síncope, letargia, neuropatia periférica
Pouco frequentes	encefalite, síndrome Guillain-Barré*, edema cerebral, pressão intracraniana aumentada, encefalopatia, convulsão, hemiparesia, desmienilização, paralisia facial, disgeusia, alteração cognitiva, defeito de memória, enxaqueca, sensação de ardor, neuropatia diabética, síndrome das pernas inquietas
Compromissos oculares	
Frequentes	cataratas, hiperemia ocular, visão turva
Pouco frequentes	retinite, conjuntivite, inflamação dos olhos, queratite, fotofobia, edema palpebral
Compromisso do ouvido e do labirinto	
Frequentes	vertigens, dor de ouvidos, acufenos
Pouco frequentes	hipoacusia
Cardiopatias	
Frequentes	taquicardia, bradicardia, fibrilhação auricular, insuficiência cardíaca, angina de peito, hipertrofia do ventrículo esquerdo
Pouco frequentes	síndrome coronário agudo, bloqueio auriculoventricular do II grau, valvulopatia aórtica, arritmia supraventricular
Vasculopatias	
Muito frequentes	hipertensão, hipotensão
Frequentes	choque, enfarte, hematoma, linfocele, angiopatia, fibrose arterial
Pouco frequentes	trombose venosa, trombose arterial, tromboflebite, estenose arterial, claudicação intermitente, afrontamento
Doenças respiratórias, torácicas e do mediastino	
Muito frequentes	dispneia, tosse
Frequentes	edema pulmonar, sibilos, hipopneia, ortopneia, epistaxe, dor na orofaringe
Pouco frequentes	síndrome de sofrimento respiratório agudo, hipertensão pulmonar, pneumonite, hemoptise, broncopneumopatia, respiração dolorosa, derrame pleural, síndrome de apneia do sono, disfonia, formação de vesículas orofaríngeas
Doenças gastrointestinais	
Muito frequentes	diarreia, obstipação, náuseas, vômitos, dor abdominal
Frequentes	dispepsia, estomatite aftosa, hérnia abdominal
Pouco frequentes	anomalia gastrointestinal, pancreatite, úlcera do intestino grosso, melena, úlcera gastroduodenal, hemorragia retal, obstrução do intestino delgado, queilite, hiperplasia gengival, dor das glândulas salivares, fezes descoloradas
Compromisso hepatobiliar	
Frequentes	hepatite citolítica, prova da função hepática anormal
Pouco frequentes	litíase biliar, quisto hepático, estenose hepática
Compromisso dos tecidos cutâneos e subcutâneos	
Frequentes	acne, prurido, alopecia, lesão da pele, erupção cutânea, suores noturnos, hiperidrose
Pouco frequentes	psoríase, anomalia do crescimento dos pelos, onicoclasia, ulceração do pênis, cara inchada, tricorrexe

Compromissos musculoesqueléticos e dos tecidos conjuntivos	
Muito frequentes	artralgias, dores nas costas, dores nas extremidades
Frequentes	mialgia, fraqueza muscular, dor óssea, tumefação articular, compromisso do disco intervertebral, bloqueio articular, espasmos musculares, osteoartrite
Pouco frequentes	alteração metabólica óssea, osteíte, osteólise, sinovite
Doenças renais e urinárias	
Muito frequentes	proteinúria, elevação da creatinina sérica, disúria, hematúria
Frequentes	necrose tubular renal, trombose das veias renais*, estenose da artéria renal, glicosúria, hidronefrose, refluxo vésico-ureteral, incontinência urinária, retenção urinária, nictúria
Pouco frequentes	trombose da artéria renal*, nefrite, nefrosclerose, atrofia tubular renal, cistite hemorrágica, fibrose renal
Doenças dos órgãos genitais e da mama	
Pouco frequentes	epididimite, priapismo, displasia cervical, massa da mama, dor testicular, ulceração vulvar, vulvovaginite atrófica, infertilidade, edema do escroto
Compromissos congénitos, familiares e genéticos	
Frequentes	hidrocelo
Pouco frequentes	hipofosfatasia
Perturbações gerais e alterações no local de administração	
Muito frequentes	edema periférico, pirexia
Frequentes	dor no peito, fadiga, mal-estar, dificuldade de cicatrização
Pouco frequentes	reação associada a infusão intravenosa*, irritabilidade, fibrose, inflamação, recorrência de doença, sensação de calor, úlcera
Exames complementares de diagnóstico	
Frequentes	proteína c-reativa aumentada, paratormona no sangue aumentada
Pouco frequentes	enzimas pancreáticas aumentados, troponina aumentada, desequilíbrio eletrolítico, antigénio específico da próstata aumentado, uricemia aumentada, débito da urina diminuído, glicemia diminuída, linfócitos CD4 diminuídos
Complicações de intervenções relacionadas com lesões e intoxicações	
Muito frequentes	disfunção do enxerto
Frequentes	nefropatia de aloenxerto crónica, hérnia da incisão
Pouco frequentes	insucesso do transplante, reação transfusional, deiscência da ferida, fratura, rutura de tendão, hipotensão da intervenção, hipertensão da intervenção, hematoma pós-intervenção, dor relacionada com intervenção, dor de cabeça ligada a uma intervenção, contusão

* Ver secção “Descrição das reações adversas assinaladas”.

** Inclui todos os acontecimentos notificados durante uma mediana de 3,3 anos em estudos de fase 3 de doentes recentemente transplantados, e uma mediana de cerca de sete anos no estudo de fase 2.

Extensão a longo-prazo no Estudo 1 e Estudo 2

Dos 1209 doentes aleatorizados e recentemente transplantados nos dois estudos de fase 3 (ver secção 5.1), 761 doentes continuaram após o ano 3 numa extensão a longo-prazo do período de tempo por até 4 anos adicionais e continuaram a receber o medicamento do estudo de acordo com o tratamento original atribuído. Tal como comparado com os resultados dos 3 anos iniciais, não foram detectadas novas reações adversas ou um aumento da incidência de reações adversas (listadas acima para o período inicial de 3 anos) durante o período de 4 anos do estudo de extensão de fase aberta.

Estudos de conversão 1 e 2

O perfil de segurança geral do belatacept nos dois estudos de conversão foi consistente com o perfil de segurança conhecido na população clínica existente dos estudos em doentes recentemente transplantados, apresentados na Tabela 2 acima.

Descrição das reações adversas assinaladas

Neoplasias malignas e doença linfoproliferativa após o transplante

Nos ensaios de doentes recentemente transplantados, as frequências de neoplasias no Ano 1 e no Ano 3 são apresentadas na tabela 3, exceto para os casos de DLPT que foram apresentados para um ano e > 3 anos (a mediana de dias de seguimento foi de 1.199 dias para belatacept mais intensivo, 1.206 dias para belatacept menos intensivo e 1.139 dias para ciclosporina). A frequência de neoplasias malignas no Ano 3, excluindo as neoplasias da pele não-melanoma, foi semelhante nos grupos de belatacept menos intensivo e ciclosporina e foi mais elevada no grupo de belatacept mais intensivo. A doença linfoproliferativa pós-transplante ocorreu numa percentagem mais elevada em ambos grupos de tratamento belatacept *versus* os de ciclosporina (ver secção 4.4). As neoplasias da pele não-melanoma ocorreram menos frequentemente no regime de belatacept menos intensivo do que nos regimes de ciclosporina ou belatacept mais intensivo.

Tabela 3: Neoplasias malignas ocorridas por grupo de tratamento (%)

	Até ao Ano 1			Até ao Ano 3 ^{*,**}		
	Belatacept mais intensivo N = 477	Belatacept menos intensivo N = 472	Ciclosporina N = 476	Belatacept mais intensivo N = 477	Belatacept menos intensivo N = 472	Ciclosporina N = 476
Qualquer neoplasia maligna	3,4	1,9	3,4	8,6	5,7	7,1
Cancros da pele não-melanoma	1,0	0,2	1,5	4,2	1,5	3,6
Neoplasias malignas excluindo cancros da pele não-melanoma	2,3	1,7	1,9	4,4	4,2	3,6
DLPT	0,8	0,8	0,2	1,7	1,3	0,6
Neoplasias malignas excluindo cancros da pele não-melanoma e DLPT	1,5	0,8	1,7	2,7	3,2	3,4

*A mediana do seguimento excluindo DLPT para os estudos agrupados é 1.092 dias para cada grupo de tratamento.

**A mediana do seguimento para DLPT para os estudos agrupados é 1.199 dias para o regime mais intensivo, 1.206 dias para o regime menos intensivo e 1.139 dias para ciclosporina.

Nos 3 estudos de doentes recentemente transplantados (um de fase 2 e dois de fase 3, Estudo 1 e Estudo 2), a frequência cumulativa de DLPT foi superior nos doentes tratados com belatacept no regime posológico recomendado (menos intensivo) (1,3%; 6/472) do que no grupo de ciclosporina (0,6%; 3/476) e foi mais elevada no grupo com belatacept mais intensivo (1,7%; 8/477). Nove dos 14 casos de doença linfoproliferativa pós-transplante nos doentes tratados com belatacept foram localizados no sistema nervoso central; no período de observação, 8 dos 14 casos foram fatais (6 dos casos fatais envolviam o SNC). Dos 6 casos de DLPT no regime menos intensivo, 3 envolveram o SNC e foram fatais.

Os doentes seronegativos para o vírus de Epstein-Barr a receber imunossuppressores estão em particular risco para DLPT (ver secções 4.3 e 4.4). Nos estudos clínicos, os recetores de transplante tratados com belatacept seronegativos ao vírus de Epstein-Barr estiveram em risco aumentado para doença linfoproliferativa pós-transplante em comparação com aqueles que eram positivos para o vírus de Epstein-Barr (7,7%; 7/91 *versus* 0,7%; 6/810, respetivamente). No regime recomendado de belatacept estiveram 404 recetores de transplante positivos para o vírus de Epstein-Barr e ocorreram 4 casos de doença linfoproliferativa pós-transplante (1,0%), 2 dos quais no sistema nervoso central.

Durante o período de extensão a longo-prazo, foram notificados casos de malignidades (incluindo DLPT) em 10,3%, 8,4%, e 14,7% dos doentes com belatacept mais intensivo, belatacept menos intensivo e grupos de ciclosporinas, respetivamente, no Estudo 1; e em 19,2%, 13,3% e 16,1% dos doentes com belatacept mais intensivo, belatacept menos intensivo, e grupos de ciclosporina, respetivamente, no Estudo 2. Casos de DLPT variam de acordo com o estado serológico. No Estudo 1, um dos casos adicionais de DLPT foi notificado no grupo da ciclosporina, num doente que era seropositivo para o VEB na altura do transplante. No Estudo 2, entre os doentes seropositivos para o VEB na altura do transplante, verificou-se um caso de DLPT em cada um dos três grupos de tratamento. Entre os doentes do Estudo 2 que eram seronegativos para o VEB na altura do transplante (para os quais a utilização de belatacept não estava recomendada), houve três casos de DLPT no grupo de belatacept menos intensivo, e nenhum caso no grupo de belatacept mais intensivo e no grupo de ciclosporina.

Infeções

Nos ensaios de doentes recentemente transplantados, as frequências de infeções que ocorreram no Ano 1 e no Ano 3 são apresentadas na tabela 4 por grupo de tratamento. As frequências gerais de infeções por tuberculose e infeções não graves por herpes foram superiores nos grupos de belatacept em comparação com o grupo de ciclosporina. A maioria dos casos de tuberculose ocorreu em doentes que atualmente vivem, ou viveram em países com uma elevada prevalência de tuberculose (ver secção 4.4). As ocorrências totais de infeções pelo poliomavírus e infeções fúngicas foram numericamente inferiores no grupo de belatacept menos intensivo em comparação com os grupos de belatacept mais intensivo e de ciclosporina.

No programa clínico de belatacept houve dois doentes diagnosticados com LMP. Num estudo de fase 3, foi notificado um caso fatal de LMP num recetor de transplante renal tratado com belatacept no regime mais intensivo, um antagonista do recetor da IL-2, micofenolato de mofetil e corticosteroides durante 2 anos. O outro caso de LMP foi notificado num ensaio de fase 2 num recetor de transplante de fígado que recebeu 6 meses de tratamento com belatacept num regime mais intensivo aumentado, micofenolato de mofetil em doses mais elevadas do que a dose recomendada e corticosteroides (ver secção 4.4).

As infeções envolvendo o SNC foram mais frequentes no grupo de belatacept mais intensivo (8 casos, incluindo o caso de LMP discutido acima; 1,7%) do que nos grupos de belatacept no regime menos intensivo (2 casos; 0,4%) e ciclosporina (um caso; 0,2%). A infeção mais comum do SNC foi a meningite por criptococo.

Tabela 4: Infeções ocorridas por grupo de tratamento em ensaios de doentes recentemente transplantados (%)

	Até ao Ano 1			Até ao Ano 3*		
	Belatacept mais intensivo N = 477	Belatacept menos intensivo N = 472	Ciclosporina N = 476	Belatacept mais intensivo N = 477	Belatacept menos intensivo N = 472	Ciclosporina N = 476
Infeções e infestações	70,7	71,8	73,7	79,2	82,0	80,6
Infeções graves	26,8	23,3	27,3	35,8	33,5	37,8

	Até ao Ano 1			Até ao Ano 3*		
	Belatacept mais intensivo N = 477	Belatacept menos intensivo N = 472	Ciclosporina N = 476	Belatacept mais intensivo N = 477	Belatacept menos intensivo N = 472	Ciclosporina N = 476
Infeções virais	26,4	25,0	27,7	38,8	39,0	36,1
Citomegalovírus	11,1	11,9	13,7	13,8	13,8	14,7
Poliomavírus	4,8	2,3	4,8	6,3	3,8	5,7
Herpes	8,0	6,6	6,1	15,5	14,2	10,7
Infeções fúngicas	13,8	11,0	15,1	22,9	16,7	20,6
Tuberculose	0,4	0,4	0,2	1,3	1,3	0,2

*A mediana da exposição para estudos agrupados é 1.092 dias para cada grupo de tratamento.

Durante o período de extensão a longo-prazo de doentes recentemente transplantados, verificou-se a ocorrência de infeções sérias em 30,3% e 23,5% dos doentes no grupo de belatacept mais intensivo e menos intensivo, respetivamente, e em 27,2% dos doentes do grupo da ciclosporina no Estudo 1; e em 35,6% e 38,1% dos doentes nos grupos de belatacept mais intensivo e menos intensivo, respetivamente, e em 37,9% dos doentes do grupo da ciclosporina no Estudo 2. Houve um caso de LMP notificada (Estudo 1) no grupo da ciclosporina aos 82 meses pós-transplante (mais de 56 dias após descontinuar a terapêutica).

Trombose de enxerto

Num estudo de fase 3 em recetores recentemente transplantados de rins de doadores de critérios alargados (estudo 2), a trombose de enxerto ocorreu mais frequentemente nos grupos de belatacept (4,3% e 5,1% para o regime mais intensivo e menos intensivo, respetivamente) *versus* 2,2% para ciclosporina. Num outro estudo de fase 3 em recetores recentemente transplantados de transplante renal de doadores vivos e doadores falecidos que satisfazem critérios padrão (estudo 1), a incidência de trombose de enxerto foi 2,3% e 0,4% para o regime mais intensivo e menos intensivo, respetivamente) *versus* 1,8% para ciclosporina. Num estudo de fase 2 em doentes recentemente transplantados houve dois casos de trombose de enxerto, um em cada regime, mais intensivo ou menos intensivo (incidência de 1,4% para ambos) *versus* 0 no grupo de ciclosporina. Em geral, estes acontecimentos ocorrem cedo e a maioria resulta em perda do enxerto. Na experiência do pós-comercialização em doentes com outros factores prévios de risco para trombose do aloenxerto renal, foi notificada trombose do aloenxerto renal quando a dose inicial de globulina anti-timócito foi coadministrada ao mesmo tempo ou praticamente ao mesmo tempo com a primeira dose de belatacept. (ver secção 4.4).

Reações relacionadas com a perfusão

Tem sido notificada anafilaxia no período pós-comercialização (ver secção 4.4).

Em estudos de doentes recentemente transplantados, as reações agudas relacionadas com a perfusão (reações ocorridas dentro do limite de uma hora de perfusão) ocorreram em 5,5% dos doentes no grupo de belatacept mais intensivo e 4,4% dos doentes no grupo de belatacept menos intensivo, até ao Ano 3. As reações agudas relacionadas com perfusão notificadas mais frequentemente nos regimes combinados de belatacept foram hipotensão, hipertensão, afrontamentos e cefaleias. A maioria dos acontecimentos não foram graves, tiveram intensidade ligeira a moderada, e não recorreram. Quando se compararam as perfusões de belatacept e placebo, não houve diferenças nas taxas dos acontecimentos (as perfusões de placebo foram administradas nas semanas 6 e 10 do regime de belatacept menos intensivo para disfarçar os regimes mais intensivo e menos intensivo).

Imunogenicidade

Os anticorpos direcionados contra a molécula de belatacept foram determinados em 796 recetores de transplante renal (551 destes tratados pelo menos durante 3 anos) nos dois estudos de fase 3 em doentes recentemente transplantados. Adicionalmente, 51 doentes foram tratados durante uma média de 7 anos na extensão de longo prazo de um estudo de fase 2 em doentes recentemente transplantados.

O desenvolvimento de anticorpos antibelatacept não foi associado a alteração da depuração de belatacept.

Um total de 45 de 847 doentes (5,3%) desenvolveu anticorpos durante o tratamento com belatacept. Nos estudos individuais, a percentagem de doentes com anticorpos variou de 4,5% e 5,2% nos estudos de fase 3 para 11,8% na extensão de longo prazo do estudo de fase 2. No entanto, a taxa de imunogenicidade normalizada para a duração da exposição foi consistente em 2,0 a 2,1 por 100 doentes ano entre os três estudos. Em 153 doentes avaliados para anticorpos pelo menos 56 dias (aproximadamente 6 semividas) após suspensão do belatacept, 10 (6,5%) desenvolveram adicionalmente anticorpos. Em geral, os títulos dos anticorpos foram baixos, geralmente não persistentes, e muitas vezes tornaram-se indetetáveis com a continuação do tratamento.

Para avaliar a presença de anticorpos neutralizantes, foram analisadas por um ensaio *in vitro*, amostras de 29 doentes com atividade de ligação confirmada à região modificada da molécula de antigénio 4 associado ao linfócito T citotóxico humano (CTLA-4); 8 doentes (27,6%) mostraram possuir anticorpos neutralizantes. A relevância clínica de tais anticorpos não é clara.

Autoimunidade

Em estudos em doentes recentemente transplantados, a ocorrência de acontecimentos autoimunes nos três ensaios clínicos chave não foi frequente, ocorrendo em taxas de 1,7%, 1,7% e 1,9% no Ano 3 para os regimes mais intensivo, menos intensivo e ciclosporina, respetivamente. Um doente do regime belatacept mais intensivo desenvolveu síndrome Guillain-Barré que resultou na suspensão do tratamento e subsequente resolução. Globalmente, as poucas notificações nos ensaios clínicos sugerem que a exposição prolongada ao belatacept não predispõe os doentes a um risco aumentado de desenvolvimento de acontecimentos autoimunes.

Durante o período de extensão a longo-prazo, verificou-se a ocorrência de infeções sérias em 2,6% e 3,0% dos doentes no grupo de belatacept mais intensivo e menos intensivo, respetivamente, e em 3,7% dos doentes do grupo da ciclosporina no Estudo 1; e em 5,8% e 3,5% dos doentes nos grupos de belatacept mais intensivo e menos intensivo, respetivamente, e em 0% dos doentes do grupo da ciclosporina no Estudo 2.

Notificação de suspeitas de reações adversas

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

4.9 Sobredosagem

Foram administradas doses únicas até 20 mg/kg sem efeito tóxico aparente. Em caso de sobredosagem, recomenda-se que o doente seja monitorizado para quaisquer sinais ou sintomas de reações adversas e que seja instituído tratamento sintomático apropriado.

5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propriedades farmacodinâmicas

Grupo farmacoterapêutico: Imunossuppressores, imunossuppressores seletivos, código ATC: L04AA28.

Belatacept, um bloqueador seletivo de coestimulação, é uma proteína de fusão solúvel que consiste num domínio extracelular modificado do antigénio 4 associado ao linfócito T citotóxico humano (CTLA-4) ligado a uma porção (domínios da articulação CH2-CH3) do domínio Fc de um anticorpo de imunoglobulina G1 humana. O belatacept é produzido através de tecnologia de ADN recombinante

num sistema de expressão celular de mamíferos. Foram feitas duas substituições de aminoácidos (L104 para E; A29 para Y) na região de ligação ao ligando do CTLA-4.

Mecanismo de ação

Belatacept liga-se ao CD80 e CD86 nas células que apresentam antígeno. Como resultado, o belatacept bloqueia a coestimulação dos linfócitos T mediada pelo CD28, inibindo a ativação dos mesmos. As células T ativadas são os mediadores predominantes de resposta imunológica para o transplante de rim. O belatacept, uma forma modificada de CTLA4-Ig, liga-se ao CD80 e CD86 mais fortemente do que a molécula mãe CTLA4-Ig da qual deriva. Esta aptidão aumentada confere um nível de imunossupressão que é necessário para prevenir a falência de aloenxertos e disfunção.

Efeitos farmacodinâmicos

Num estudo clínico, foi observada aproximadamente 90% de saturação de recetores CD86 na superfície das células que apresentam antígeno no sangue periférico após a administração inicial de belatacept. Durante o primeiro mês pós-transplante, manteve-se a saturação de 85% de CD86. Até ao mês 3 pós-transplante, no regime posológico recomendado, o nível de saturação CD86 manteve-se aproximadamente a 70% e no mês 12, aproximadamente 65%.

Eficácia e segurança clínicas

Estudos 1 e 2: Estudos de Fase 3 em doentes recentemente transplantados

A segurança e eficácia de belatacept como parte de um regime imunossupressor após o transplante renal foram determinadas em dois estudos aleatorizados, com ocultação parcial, multicêntricos, de 3 anos, com objetivo primário especificado no Ano 1. Estes estudos compararam dois regimes posológicos de belatacept (mais intensivo e menos intensivo) com ciclosporina em recetores de órgãos de doadores com critérios padrão (Estudo 1) ou critérios alargados (Estudo 2). Todos os doentes receberam basiliximab, micofenolato de mofetil e corticosteroides. O regime mais intensivo, que incluiu uma dosagem maior e mais frequente do que o regime menos intensivo, durante os primeiros seis meses após o transplante, resultou numa exposição duas vezes maior ao belatacept do que o regime menos intensivo durante os meses 2 a 7 após o transplante. A eficácia foi semelhante entre o regime mais intensivo e menos intensivo, enquanto que o perfil de segurança global foi melhor para o regime menos intensivo. Deste modo, a dose recomendada de belatacept é o regime posológico menos intensivo.

Estudo 1: Recetores de transplante renal de doadores vivos e doadores falecidos que satisfazem critérios padrão

Os órgãos de doadores que satisfazem critérios padrão definem-se como sendo órgãos de um dador vivo ou dador falecido com tempo previsto de isquémia no frio < 24 horas, e que não cumprem a definição de órgãos de doadores que satisfazem critérios alargados. O estudo 1 excluiu (1) recetores sujeitos ao primeiro transplante e cujo ARP atual era $\geq 50\%$; (2) recetores sujeitos a retransplante e cujo ARP atual era $\geq 30\%$; (3) recetores em que a anterior perda de excerto foi devida a rejeição aguda e em caso de ensaio cruzado positivo para células T linfocitotóxicas.

Neste estudo, entraram 666 doentes, aleatorizados e transplantados; 219 doentes para o regime mais intensivo de belatacept, 226 doentes para o regime menos intensivo de belatacept e 221 doentes para ciclosporina. A média de idades foi de 45 anos; 58% dos órgãos de doadores foram de doentes vivos; 3% foram retransplantados; 69% da população do estudo era do sexo masculino; 61% dos doentes eram caucasianos, 8% eram de raça negra/africo-americanos, 31% foram categorizados como sendo de outras raças; 16% apresentavam ARP $\geq 10\%$; e 41% apresentavam alterações no alelo 4 a 6 do sistema antígeno leucocitário humano (HLA).

Durante os primeiros 6 meses após o transplante, a dose de corticosteroides utilizada em todos os grupos de tratamento foi reduzida. As doses médias de corticosteróides administradas com o regime recomendado de belatacept até aos meses 1, 3 e 6 foram, respetivamente, 20 mg, 12 mg e 10 mg.

Estudo 2: Recetores de transplante renal de dadores de critérios alargados

Os dadores de critérios alargados definem-se como dadores falecidos com pelo menos uma das seguintes condições: (1) idade do dador ≥ 60 anos; (2) idade do dador ≥ 50 anos com outras comorbilidades (≥ 2 dos seguintes: acidente vascular cerebral, hipertensão, creatinina sérica $> 1,5$ mg/dl); (3) doação de órgãos após morte cardíaca ou (4) tempo previsto de isquémia do órgão no frio ≥ 24 horas. O estudo 2 excluiu recetores com um ARP atual $\geq 30\%$, doentes retransplantados e em caso de ensaio cruzado positiva para células T linfocitotóxicas.

Neste estudo, entraram 543 doentes, aleatorizados e transplantados; 184 doentes para o regime mais intensivo de belatacept, 175 doentes para o regime menos intensivo de belatacept e 184 doentes para ciclosporina. A média de idades foi de 58 anos; 67% da população do estudo era do sexo masculino; 75% dos doentes eram caucasianos, 13% eram de raça negra/africo-americanos, 12% foram categorizados como sendo de outras raças; 3% apresentavam ARP $\geq 10\%$; e 53% apresentavam alterações no alelo 4 a 6 do sistema antígeno leucocitário humano (HLA).

Durante os primeiros 6 meses após o transplante, a dose de corticosteróides utilizada em todos os grupos de tratamento foi reduzida. As doses médias de corticosteróides administradas com o regime recomendado de belatacept até aos meses 1, 3 e 6 foram, respetivamente, 21 mg, 13 mg e 10 mg.

A tabela 5 resume os resultados para o regime menos intensivo de belatacept comparado com a ciclosporina para os objetivos coprimários de eficácia de morte e perda do enxerto, compromisso renal composto e rejeição aguda (RA) (definida como suspeita clínica de rejeição aguda comprovada por biópsia). A sobrevivência dos doentes e dos enxertos foi semelhante entre belatacept e ciclosporina. Menos doentes satisfizeram o objetivo primário de compromisso renal composto e a TFG (taxa de filtração glomerular) média foi maior com belatacept em comparação com ciclosporina.

A rejeição aguda (RA) ocorreu mais frequentemente com belatacept *versus* ciclosporina no estudo 1 e com frequência semelhante com belatacept *versus* ciclosporina no estudo 2. Aproximadamente, 80% dos episódios de rejeição aguda ocorreram no Mês 3 e foram raros após o Mês 6. No estudo 1, das rejeições agudas, 11/39 para belatacept e 3/21 para ciclosporina, foram de grau histológico Banff 97 \geq IIB no Ano 3. No estudo 2, das rejeições agudas, 9/33 para belatacept e 5/29 para ciclosporina, foram de grau histológico Banff 97 \geq IIB no Ano 3. A rejeição aguda foi tratada mais frequentemente com tratamento de depleção dos linfócitos (um fator de risco para doença linfoproliferativa pós-transplante; ver secção 4.4) nos grupos de belatacept do que nos grupos de ciclosporina. Em ambos os estudos em doentes com rejeição aguda no Ano 2, os anticorpos específicos do dador, um marcador da rejeição mediada por anticorpos, estavam presentes em 6% (2/32, Estudo 2) a 8% (3/39, Estudo 1) e 20% (4/20, Estudo 1) a 26% (7/27, Estudo 2) nos regimes com belatacept e com ciclosporina até ao ano 3, respetivamente. No Ano 3 a rejeição aguda recorrente era semelhante entre os grupos ($< 3\%$) e a rejeição subclínica aguda identificada no protocolo de biópsia de 1 ano foi 5% em ambos os grupos. No estudo 1, 5/39 dos doentes com rejeição aguda em belatacept *versus* 1/21 em ciclosporina sofreram perda do enxerto, e 5/39 doentes com rejeição aguda em belatacept e nenhum doente em ciclosporina morreram no Ano 3. No estudo 2, 5/33 dos doentes com rejeição aguda em belatacept *versus* 6/29 em ciclosporina sofreram perda do enxerto, e 5/33 doentes com rejeição aguda em belatacept *versus* 5/29 doentes em ciclosporina morreram no Ano 3. Em ambos os estudos, a TFG média após rejeição aguda foi semelhante nos doentes tratados com belatacept e ciclosporina.

Tabela 5: Objetivos chave de eficácia nos anos 1 e 3

Parâmetro	Estudo 1: Dadores vivos e falecidos que satisfazem critérios padrão		Estudo 2: Dadores que satisfazem critérios alargados	
	Belatacept menos intensivo	Ciclosporina	Belatacept menos intensivo	Ciclosporina
	N = 226	N = 221	N = 175	N = 184
Sobrevivência do doente e do enxerto (%)				
Ano 1 [95% IC]	96,5 [94,1-98,9]	93,2 [89,9-96,5]	88,6 [83,9-93,3]	85,3 [80,2-90,4]
Ano 3 [95% IC]	92,0 [88,5-95,6]	88,7 [84,5-92,9]	82,3 [76,6-87,9]	79,9 [74,1-85,7]
Morte (%)				
Ano 1	1,8	3,2	2,9	4,3
Ano 3	4,4	6,8	8,6	9,2
Perda do enxerto (%)				
Ano 1	2,2	3,6	9,1	10,9
Ano 3	4,0	4,5	12,0	12,5
% de Doentes que satisfizeram o objetivo primário de compromisso renal composto no Ano 1^a	54,2	77,9	76,6	84,8
Valor-P	< 0,0001	-	< 0,07	-
RA (%)				
Ano 1 (%) [95% IC]	17,3 [12,3-22,2]	7,2 [3,8-10,7]	17,7 [12,1-23,4]	14,1 [9,1-19,2]
Ano 3 (%) [95% IC]	17,3 [12,3-22,2]	9,5 [5,6-13,4]	18,9 [13,1-24,7]	15,8 [10,5-21,0]
TFG^b média medida ml/min/1,73 m²				
Ano 1	63,4	50,4	49,6	45,2
Ano 2	67,9	50,5	49,7	45,0
TFG^c média calculada ml/min/1,73 m²				
Mês 1	61,5	48,1	39,6	31,8
Ano 1	65,4	50,1	44,5	36,5
Ano 2	65,4	47,9	42,8	34,9
Ano 3	65,8	44,4	42,2	31,5

^a Proporção de doentes com medição da TFG < 60 ml/min/1,73 m² ou com uma diminuição na medição da TFG ≥ 10 ml/min/1,73 m² do Mês 3 ao Mês 12.

^b A TFG foi determinada por iotalamato apenas nos Anos 1 e 2.

^c A TFG foi calculada utilizando a fórmula MDRD no Mês 1, Anos 1, 2 e 3

Progressão do estadio da doença crónica do rim

No estudo 1, no Ano 3, a TFG média calculada foi 21 ml/min/1,73 m² mais alta com belatacept e 10% e 20% dos doentes atingiram o estadio CKD 4/5 (TFG < 30 ml/min/1,73 m²) com belatacept *versus* ciclosporina, respetivamente. No estudo 2, no Ano 3, a TFG média calculada foi 11 ml/min/1,73 m² mais alta com belatacept e 27% e 44% dos doentes atingiram o estadio CKD 4/5 (TFG < 30 ml/min/1,73 m²) com belatacept *versus* ciclosporina, respetivamente.

Nefropatia crônica do aloenxerto/fibrose intersticial e atrofia tubular (FIAT)

A prevalência de NCA/FIAT no Ano 1 nos estudos 1 e 2, foi numericamente mais baixa com belatacept do que com ciclosporina (~ 9,4% e 5%, respetivamente).

Aparecimento de novos casos de Diabetes Mellitus e alterações da tensão arterial

Numa análise agrupada pré-especificada nos estudos 1 e 2 no Ano 1, a incidência de aparecimento de novos casos de Diabetes Mellitus, definida como o uso de um agente antidiabético durante ≥ 30 dias ou ≥ 2 valores de glicemia em jejum > 126 mg/dl (7,0 mmol/l) após o transplante, foi 5% com belatacept e 10% com ciclosporina. No Ano 3, a incidência de aparecimento de novos casos de Diabetes Mellitus foi de 8% com belatacept e de 10% com ciclosporina.

Para os estudos 1 e 2 nos Anos 1 e 3, o belatacept esteve associado com uma redução de 6 a 9 mmHg na tensão arterial sistólica média, com uma redução de aproximadamente 2 a 4 mmHg na tensão arterial diastólica média e a menor utilização de medicamentos anti-hipertensores do que com ciclosporina.

Extensão a longo-prazo no Estudo 1 e Estudo 2

Um total de 321 doentes dos grupos de belatacept (mais intensivo: 155 e menos intensivo: 166) e 136 doentes do grupo da ciclosporina no Estudo 1 e entraram no período de 4 anos do estudo de longo prazo de extensão de fase aberta (até 7 anos no total). Houve um maior nível de casos de descontinuação no grupo de ciclosporina (32,4%) *versus* cada grupo de belatacept (17,4% e 18,1% nos grupos mais intensivos e menos intensivos, respetivamente) durante o período de extensão de longo-prazo. Um total de 217 doentes dos grupos de belatacept (mais intensivo: 104 e menos intensivo: 113) e 87 doentes do grupo da ciclosporina no Estudo 2 e entraram no período de 4 anos do estudo de longo prazo de extensão de fase aberta (até 7 anos no total). Houve um maior nível de casos de descontinuação no grupo da ciclosporina (34,5%) *versus* cada grupo de belatacept (28,8% e 25,7% para o grupo mais intensivo e menos intensivo, respetivamente) durante o período de extensão a longo prazo.

Quando comparado com o grupo da ciclosporina e avaliado pela taxa de risco (*hazard ratio*, HR) estima-se uma análise de Regressão de Cox pontual, a sobrevivência global do doente e do enxerto foi superior nos doentes tratados com belatacept no Estudo 1, HR 0,588 (IC 95%: 0,356-0,972) para o grupo mais intensivo e HR 0,585 (IC 95%: 0,356-0,961) para o grupo menos intensivo, e comparável entre os grupos de tratamentos no Estudo 2, HR 0,932 (95% IC: 0,635-1,367) para o grupo mais intensivo e HR 0,944 (IC 95%: 0,644-1,383) para o grupo menos intensivo. A proporção global de doentes com morte ou perda de enxerto foi menor nos doentes tratados com belatacept (mais intensivo 11,4%, menos intensivo 11,9%) quando comparado com os doentes do grupo da ciclosporina (17,6%) no Estudo 1. A proporção de doentes com morte ou perda de enxerto foi comparável através dos grupos de tratamento (29,3%, 30,9%, e 28,3% para mais intensivo, menos intensivo e ciclosporina, respetivamente) no Estudo 2. No Estudo 1, nos grupos de maior intensidade, menor intensidade e de ciclosporina, respetivamente, verificou-se a ocorrência de morte em 7,8%, 7,5% e 11,3% dos doentes, e a perda de enxerto ocorreu em 4,6%, 4,9%, e 7,7% dos doentes. No Estudo 2, nos grupos de maior intensidade, menor intensidade e de ciclosporina, respetivamente, verificou-se a ocorrência de morte em 20,1%, 21,1% e 15,8% dos doentes, e a perda de enxerto ocorreu em 11,4%, 13,1%, e 15,8% dos doentes. A maior proporção de mortes no grupo de belatacept menos intenso no Estudo 2, foi maioritariamente devido a neoplasma (mais intensivo: 3,8%; menos intensivo: 7,1%; ciclosporina: 2,3%).

A TFG calculada mais elevada, observada nos doentes tratados com belatacept quando comparada com os doentes tratados com ciclosporina durante os primeiros 3 anos, foi mantida durante o período de extensão a longo-prazo. No Estudo 1, a média calculada para a TFG aos 7 anos foi 74,0, 77,9 e 50,7 ml/min/1,73 m² no grupo de belatacept mais intensivo, belatacept menos intensivo e de ciclosporina, respetivamente. No Estudo 2, a média de TFG calculada aos 7 anos foi 57,6, 59,1 e 44,6 ml/min/1,73 m², nos mesmos grupos, respetivamente. O tempo de morte, perda de enxerto, ou TFG < 30 ml/min/1,73 m² foi analisada durante o período de 7 anos: no Estudo 1, aproximadamente 60% de redução no risco de morte, perda de enxerto ou TFG < 30 ml/min/1,73 m² foi observada em doentes dos grupos de belatacept quando comparados com os atribuídos para a ciclosporina. No

Estudo 2, verificou-se aproximadamente 40% da redução no risco nos doentes do grupo do belatacept, quando comparados com os atribuídos à ciclosporina.

Conversão a partir de um regime baseado num inibidor de calcineurina (CNI) para um regime baseado em belatacept

Estudo de conversão 1:

Foram inscritos num estudo multicêntrico, prospetivo, aleatorizado e aberto um total de 173 recetores de transplante renal num regime de manutenção baseado num CNI (ciclosporina; CsA: 76 doentes ou tacrolímus; TAC: 97 doentes), que receberam um aloenxerto renal de um doador vivo ou falecido 6 a 36 meses antes da participação no estudo. Doentes com histórico de tratamento para rejeição aguda comprovada por biópsia (BPAR) dentro de 3 meses antes da participação no estudo, BPAR recorrente, grau de Banff IIA ou rejeição celular superior ou rejeição mediada por anticorpos com o aloenxerto atual; perda de um aloenxerto anterior devido a BPAR; ou uma correspondência cruzada positiva de linfocitotoxicidade de células T no momento do transplante atual foram considerados de maior risco imunológico e foram excluídos do estudo. Os doentes foram aleatorizados 1:1 para continuar o seu regime baseado num CNI ou converter para um regime baseado em belatacept. Durante a fase de conversão, uma dose de manutenção de de belatacept foi administrada no Dia 1 e a cada duas semanas durante as primeiras 8 semanas. (ver secção 4.2). A dose do CNI foi gradualmente reduzida entre o Dia 1 e o Dia 29: No dia 1, os doentes receberam 100% da dose do CNI, seguido por 40-60% no dia 15, 20-30% no dia 23 e nenhum no dia 29. Após a fase de conversão inicial de 8 semanas, foi administrada uma dose de manutenção de belatacept a cada 4 semanas daí em diante, começando 12 semanas após a primeira dose (ver Secção 4.2). A duração do estudo foi de 12 meses, com um período de extensão de longo prazo (LTE) do mês 12 ao mês 36. O resultado primário (descritivo) foi a função renal (mudança na eTFG basal) em 12 meses.

No mês 12, todos os 84 doentes (100%) no grupo de conversão de belatacept e 98,9% (88/89) doentes no grupo de continuação do CNI sobreviveram com um enxerto funcional. Foi reportado BPAR em 7,1% (6/84) dos doentes no grupo de conversão de belatacept e nenhum no grupo de continuação do CNI. Dos 81 doentes em cada grupo que entraram no período LTE (subpopulação ITT-LT), 97% (79/81) na conversão de belatacept e 98,8% (80/81) no grupo de continuação do CNI sobreviveram com um enxerto funcional até ao 36. Um caso de BPAR foi reportado no grupo de conversão de belatacept e três casos de BPAR foram notificados no grupo de continuação do CNI durante o período de LTE; na subpopulação ITT-LT até 36 meses, BPAR foi reportado em 6,2% (5/81) vs 3,7% (3/81) dos doentes na conversão de belatacept vs grupos de continuação do CNI, respetivamente. Nenhum dos acontecimentos BPAR foi de gravidade Banff grau III. Um doente em cada grupo com BPAR experienciou perda subsequente do enxerto. No mês 12, a alteração média (SD) no cGFR basal foi +7,0 (12,0) ml/min/1,73 m² no grupo de conversão de belatacept (N = 84) em comparação com +2,1 (10,3) ml/min/1,73 m² no grupo de continuação do CNI (N = 89). No mês 36, a mudança média do cGFR basal foi de +8,2 (16,1) ml/min/1,73 m² no grupo de conversão de belatacept (N = 72) e +1,4 (16,9) ml/min/1,73 m² no grupo de continuação do CNI (N = 69).

Estudo de conversão 2:

Foram inscritos num estudo multicêntrico, prospetivo, aleatorizado e aberto um total de 446 doentes transplantados renais num regime de manutenção baseado em CNI (CsA: 48 doentes ou TAC: 398 doentes), que receberam um aloenxerto renal de um doador vivo ou falecido 6 a 60 meses antes da participação no estudo. Doentes com histórico de tratamento para rejeição aguda comprovada por biópsia (BPAR) dentro de 3 meses antes da participação no estudo, BPAR recorrente, grau de Banff IIA ou rejeição celular superior ou rejeição mediada por anticorpos com o aloenxerto atual; perda de um aloenxerto anterior devido a BPAR; ou uma correspondência cruzada positiva de linfocitotoxicidade de células T no momento do transplante atual foram considerados de maior risco imunológico e foram excluídos do estudo. Os doentes foram aleatorizados 1:1 para continuar o seu regime baseado num CNI ou converter para um regime baseado em belatacept. A redução do CNI e a fase de conversão do belatacept seguiram um regime semelhante ao do Estudo de Conversão 1 (ver acima). A duração do estudo foi de 24 meses. O resultado composto primário (descritivo) foi a proporção de indivíduos que sobreviveram com um enxerto funcional no mês 24.

A proporção de doentes que sobreviveram com um enxerto funcional foi semelhante nos grupos de conversão de belatacept (98,2%; 219/223) e continuação do CNI (97,3%; 217/223) no mês 24. Quatro doentes (1,8%) em cada grupo morreram e dois (0,9%) no grupo de continuação do CNI perderam um enxerto. No mês 12, foi reportado BPAR para 18/223 doentes (8,1%) no grupo de conversão de belatacept e 4/223 doentes (1,8%) no grupo de continuação do CNI. No Mês 24, não houve mais casos de BPAR no grupo de conversão de belatacept, mas foram notificados 5 casos adicionais no grupo de continuação do CNI (total de 9/223 (4%) no Mês 24). A maioria dos casos de BPAR notificados no grupo de conversão de belatacept ocorreu durante os primeiros 6 meses; todos foram tratados com sucesso, sem perda subsequente do enxerto. A gravidade geral dos acontecimentos BPAR foi maior após a conversão de belatacept em comparação com aqueles no grupo de continuação do CNI. Quando analisados com imputação a zero para morte e perda do enxerto, os valores para cGFR médio ajustado no mês 24 foram 55,5 e 48,5 ml/min/1,73 m² nos grupos de conversão de belatacept e continuação do CNI, respetivamente. A alteração ajustada correspondente dos valores basais de cGFR foram +5,2 e -1,9 ml/min/1,73 m², respetivamente.

Estudo de fase 2 de transplante hepático

Foi realizado um ensaio único de fase 2 aleatorizado, multicêntrico, controlado de belatacept em doentes recetores de transplante hepático ortotópico *de novo*. No total, foram aleatorizados 250 indivíduos para 1 dos 5 grupos de tratamento (3 grupos de belatacept e 2 de tacrolimus). A dose de belatacept utilizada neste estudo de transplante hepático foi mais elevada em todos os 3 grupos de belatacept do que a dosagem utilizada nos estudos de fase 2 e 3 de transplante renal.

No grupo de belatacept menos intensivo + MMF foi observado um excesso de mortalidade e de perda do enxerto e no grupo de belatacept mais intensivo + MMF foi observado um excesso de mortalidade. Não foi identificado nenhum padrão nas causas de morte. Houve um aumento nas infeções virais e fúngicas nos grupos belatacept *versus* os grupos de tacrolimus, no entanto, a frequência global de infeções graves, não foi diferente entre todos os grupos de tratamento (ver secção 4.4).

Idosos

Duzentos e dezassete (217) doentes de idade igual ou superior a 65 anos receberam belatacept nos estudos de transplante renal, um estudo de fase 2 e dois estudos de fase 3.

Os doentes idosos demonstraram consistência com a população geral em estudo quanto à eficácia e segurança conforme avaliado pela sobrevivência do doente e do enxerto, função renal e rejeição aguda.

População pediátrica

A agência Europeia de Medicamentos diferiu a obrigação de submissão dos resultados dos estudos com belatacept em um ou mais sub-grupos da população pediátrica em transplante renal (ver secção 4.2 para informação sobre utilização pediátrica).

5.2 Propriedades farmacocinéticas

Absorção

A farmacocinética de belatacept em doentes com transplante renal e indivíduos saudáveis pareceu ser comparável. A farmacocinética de belatacept foi linear e a exposição ao belatacept aumentou proporcionalmente em indivíduos saudáveis após perfusão intravenosa de uma dose única de 1 a 20 mg/kg. A média geométrica (CV%) dos parâmetros farmacocinéticos de belatacept após perfusões intravenosas múltiplas nas doses de 6 mg/kg em indivíduos com transplante renal simulado a partir do modelo farmacocinético populacional foram: semivida terminal, 9,6 (27) dias, depuração sistémica 0,59 (22) ml/h/kg, volume de distribuição no estado estacionário, 0,15 (21) l/kg. No regime posológico recomendado, as concentrações séricas geralmente atingiram o estado estacionário na Semana 8 na fase inicial após transplante e no Mês 6 durante a fase de manutenção. Nos meses 1, 4 e 6 após o transplante, a média geométrica (CV%) das concentrações de vale de belatacept estimadas foi de 24 (31), 5,3 (50) e 3,1 (49) µg/ml, respetivamente.

Distribuição

Com base na análise farmacocinética da população de 944 doentes com transplante renal até 1 ano após transplante, a farmacocinética de belatacept foi semelhante em diferentes períodos de tempo após transplante. A concentração de vale de belatacept foi consistentemente mantida até 5 anos após transplante. A análise farmacocinética populacional de doentes com transplante renal foi usada para determinar a acumulação sistémica mínima de belatacept após perfusões múltiplas de doses de 6 ou 10 mg/kg a cada 4 semanas. A acumulação sistémica mínima ocorreu com um índice de acumulação no estado estacionário de 1,1.

Eliminação

A análise farmacocinética populacional de doentes com transplante renal revelou que houve uma tendência para uma maior depuração de belatacept com o aumento de peso corporal. Não foram identificados efeitos clínicos relevantes da idade, sexo, raça, função renal (TFG calculada), diabetes ou diálise concomitante na depuração de belatacept.

Não estão disponíveis dados em doentes com compromisso hepático.

5.3 Dados de segurança pré-clínica

O belatacept tem menos atividade nos roedores do que o abatacept, uma proteína de fusão que difere do belatacept em dois aminoácidos nos domínios de ligação CD80/86. Devido à semelhança de abatacept com belatacept em termos de estrutura e mecanismo de ação e à sua maior atividade em roedores, o abatacept foi utilizado como um homólogo mais ativo para o belatacept em roedores. Portanto, utilizaram-se estudos pré-clínicos com abatacept para sustentar a segurança de belatacept, para além dos estudos realizados com belatacept.

Não se observou mutagenicidade nem clastogenicidade com abatacept numa bateria de estudos *in vitro*. Num estudo de carcinogenicidade no ratinho, ocorreram aumentos na incidência de linfomas malignos e tumores mamários (nas fêmeas). A incidência aumentada de linfomas e tumores mamários observados em ratinhos tratados com abatacept pode ter estado associada a controlo reduzido do vírus de leucemia murina e vírus de tumor mamário em ratinho, respetivamente, na presença de imunomodulação a longo prazo. Num estudo de toxicidade a seis meses e a um ano em macacos cinomolgos com belatacept e abatacept, respetivamente, não se observou toxicidade significativa. Os efeitos farmacológicos reversíveis consistiram em diminuições mínimas na IgG sérica e depleção linfóide mínima a grave dos centros germinais no baço e/ou gânglios linfáticos. Não foi observada evidência de linfomas ou de alterações morfológicas pré-neoplásicas em qualquer dos estudos. Isto apesar da presença, no estudo com abatacept, de um vírus, linfocriptovírus, que se sabe causar estas lesões em macacos imunodeprimidos no enquadramento temporal destes estudos. O estatuto viral não foi determinado no estudo com belatacept mas, dado que este vírus é prevalente em macacos, estaria provavelmente presente também nestes macacos.

Em ratos o belatacept não apresentou efeitos indesejáveis na fertilidade do macho ou fêmea. O belatacept não foi teratogénico quando administrado a fêmeas de rato e de coelho grávidas em doses diárias até 200 mg/kg e 100 mg/kg, respetivamente, que representam cerca de 16 e 19 vezes a exposição associada à dose máxima recomendada em seres humanos de 10 mg/kg, com base na AUC. A administração diária de belatacept a fêmeas de rato durante a gestação e ao longo do período de lactação, foi associado a infeções numa percentagem reduzida das progenitoras em todas as doses (≥ 20 mg/kg, ≥ 3 vezes a exposição associada à dose máxima recomendada em seres humanos com base na AUC), e não produziu efeitos adversos na descendência em doses até 200 mg/kg, que representam 19 vezes a exposição associada à dose máxima recomendada em seres humanos com base na AUC. O belatacept mostrou atravessar a placenta em ratos e em coelhos. A administração de abatacept a fêmeas de rato a cada três dias durante a gestação e ao longo do período de lactação não produziu efeitos adversos na descendência em doses até 45 mg/kg, o que representa 3 vezes a exposição associada à dose máxima recomendada em seres humanos de 10 mg/kg com base na AUC. No entanto, com 200 mg/kg, 11 vezes a exposição associada à dose máxima recomendada em seres

humanos, foram observadas alterações na função imunitária, consistindo num aumento de 9 vezes na resposta de anticorpos dependente dos linfócitos T em crias do sexo feminino e inflamação da tiroide numa cria do sexo feminino. Desconhece-se se estes resultados indicam um risco de desenvolvimento de doenças autoimunes em seres humanos expostos *in utero* a abatacept ou a belatacept.

Os estudos em ratos expostos a abatacept mostraram anomalias do sistema imunitário, incluindo uma incidência baixa de infeções que levaram à morte (ratos jovens), bem como inflamação da tiroide e pâncreas (tanto ratos jovens como adultos). Os estudos em ratinhos e macacos adultos não revelaram resultados similares. É provável que a suscetibilidade aumentada a infeções oportunistas, observada em ratos jovens, esteja associada à exposição a abatacept antes do desenvolvimento de respostas de memória.

6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS

6.1 Lista dos excipientes

Sacarose
Dihidrogenofosfato de sódio mono-hidratado
Cloreto de sódio
Hidróxido de sódio (para ajuste do pH)
Ácido clorídrico (para ajuste do pH)

6.2 Incompatibilidades

Este medicamento não deve ser misturado com outros medicamentos, exceto os mencionados na secção 6.6.

NULOJIX não deve ser utilizado com seringas siliconizadas, para evitar a formação de agregados (ver secção 6.6).

6.3 Prazo de validade

Frascos fechados

3 anos

Após a reconstituição

A solução reconstituída deve ser imediatamente transferida do frasco para injetáveis para o saco ou frasco de perfusão.

Após a diluição

A estabilidade química e física da solução para perfusão foi demonstrada durante 24 horas quando armazenada no frigorífico (2 °C – 8 °C). Do ponto de vista microbiológico, o produto deve ser utilizado de imediato. Se não for utilizada imediatamente, a solução para perfusão pode ser armazenada no frigorífico (2 °C – 8 °C) até ao máximo de 24 horas. Após as 24 horas, a solução para perfusão pode ser armazenada um máximo de 4 horas abaixo de 25 °C. Não congelar. A perfusão de NULOJIX deve ser concluída nas 24 horas após a reconstituição do pó.

6.4 Precauções especiais de conservação

Conservar no frigorífico (2 °C – 8 °C).
Conservar na embalagem de origem, para proteger da luz.
Condições de conservação do medicamento após reconstituição e diluição, ver secção 6.3.

6.5 Natureza e conteúdo do recipiente

NULOJIX está disponível num frasco para injetáveis de vidro de tipo I com uma rolha (borracha de butilo cinzento) e selo de abertura fácil (alumínio). Cada frasco para injetáveis é embalado conjuntamente com uma seringa descartável de polipropileno.

Tamanhos de embalagem: 1 frasco para injetáveis e 1 seringa ou 2 frascos para injetáveis e 2 seringas.

É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

6.6 Precauções especiais de eliminação e manuseamento

- Utilizar técnica asséptica para reconstituir os frascos para injetáveis e diluir a solução para administração.
- Utilizar a seringa descartável sem silicone fornecida para reconstituir os frascos para injetáveis e para adicionar a solução à perfusão. Isto vai evitar a formação de agregado (ver secção 6.2).
- Não agitar os frascos para injetáveis. Isto vai evitar a formação de espuma.
- A solução para perfusão deve ser utilizada em conjunto com um filtro estéril, apirogénico, de baixa ligação proteica (com poros de dimensão de 0,2 µm a 1,2 µm).

Seleção da dose e reconstituição dos frascos para injetáveis

Calcular a dose e o número de frascos para injetáveis de NULOJIX necessários. Cada frasco para injetáveis de NULOJIX fornece 250 mg de belatacept.

- A dose total de belatacept em mg é igual ao peso do doente em kg vezes a dose em mg/kg de belatacept (6 ou 10 mg/kg, ver secção 4.2).
- Não se recomenda a modificação da dose de NULOJIX para uma alteração no peso corporal inferior a 10%.
- O número de frascos para injetáveis necessário é igual à dose de belatacept em mg dividida por 250 arredondando para o número inteiro seguinte.
- Ajustar cada frasco para injetáveis com 10,5 ml de solução de reconstituição.
- O volume da solução reconstituída necessário (ml) é igual à dose de belatacept total em mg dividida por 25.

Detalhes práticos acerca da reconstituição de frascos para injetáveis

Utilizando técnica asséptica, reconstituir cada frasco para injetáveis com 10,5 ml de um dos seguintes solventes (água para preparações injetáveis estéril, solução injetável de cloreto de sódio a 9 mg/ml (0,9%) ou solução injetável de glucose a 5%), utilizando uma seringa descartável na mesma embalagem (necessário para evitar a formação de agregado) e uma agulha de calibre 18-21 gauge. As seringas são marcadas em unidades de 0,5 ml; conseqüentemente, a dose calculada deve ser arredondada para os 0,5 ml mais próximos.

Retirar o selo de abertura fácil do frasco para injetáveis e limpar o topo com um toalhete embebido em álcool. Inserir a agulha da seringa no frasco para injetáveis através do centro da rolha de borracha. Dirigir o fluxo de fluido para a parede de vidro do frasco para injetáveis e não para o pó. Remover a seringa e a agulha após terem sido adicionados 10,5 ml de fluido para reconstituição no frasco para injetáveis.

Para minimizar a formação de espuma, rodar suavemente e inverter o frasco para injetáveis durante pelo menos 30 segundos ou até o pó estar completamente dissolvido. Não agitar. Apesar de poder permanecer alguma espuma na superfície da solução reconstituída, é incluído um excesso suficiente de belatacept em cada frasco para injetáveis para contar com as perdas na retirada. Assim, podem-se retirar 10 ml de uma solução de belatacept a 25 mg/ml de cada frasco para injetáveis.

A solução reconstituída deve ser transparente a ligeiramente opalescente e incolor a amarelo-pálida. Não utilizar se estiverem presentes partículas opacas, alteração da cor ou outras partículas estranhas. É

recomendado transferir imediatamente a solução reconstituída do frasco para injetáveis para o saco ou frasco de perfusão.

Detalhes práticos acerca da preparação da solução para perfusão

Após a reconstituição, diluir o produto para 100 ml com solução injetável de cloreto de sódio a 9 mg/ml (0,9%) ou com solução injetável de glucose a 5%. De um saco de perfusão ou de um frasco de 100 ml (normalmente um volume de perfusão de 100 ml será apropriado para a maioria dos doentes e doses, mas pode ser utilizado um volume total de perfusão entre os 50 ml e os 250 ml) retirar um volume de solução injetável de cloreto de sódio a 9 mg/ml (0,9%) ou de solução injetável de glucose a 5% igual ao volume da solução de belatacept reconstituída necessária para fornecer a dose (ml é igual à dose total em mg dividida por 25) e rejeitar. Adicionar lentamente a quantidade necessária da solução de belatacept reconstituída de cada frasco para injetáveis para o saco de perfusão ou frasco usando a mesma seringa descartável utilizada para a reconstituição do pó. Misturar suavemente o recipiente para perfusão. A concentração de belatacept na perfusão deve ser entre 2 mg e 10 mg de belatacept por ml de solução.

Qualquer porção não utilizada dos frascos para injetáveis tem de ser eliminada de acordo com as exigências locais.

Administração

Quando a reconstituição e diluição são efetuadas em condições assépticas, a perfusão de NULOJIX deve ser iniciada imediatamente ou deve ser concluída nas 24 horas após a reconstituição do pó. Se não for utilizada imediatamente, a solução para perfusão pode ser armazenada no frigorífico (2 °C – 8 °C) até ao máximo de 24 horas. Não congelar. Do total das 24 horas, solução para perfusão pode ser armazenada um máximo de 4 horas abaixo de 25 °C. A perfusão deve ser concluída dentro do intervalo de 24 horas após a reconstituição do pó. Antes da administração, a solução para perfusão deve ser inspecionada visualmente quanto à presença de partículas ou alterações da cor. Rejeitar a solução se for observada alguma partícula ou alteração de cor. A totalidade da perfusão completamente diluída deve ser administrada durante um período de 30 minutos e tem de ser administrada através de um conjunto de perfusão e um filtro estéril, apirogénico, de baixa ligação proteica (com poros de dimensão de 0,2 µm a 1,2 µm). Após a administração, recomenda-se a passagem de fluido de perfusão pela linha intravenosa para garantir a administração da dose completa. Não conservar qualquer porção não utilizada da solução para perfusão para reutilização.

NULOJIX não deve ser perfundido simultaneamente na mesma linha intravenosa com outros agentes. Não foram realizados estudos de compatibilidade física ou bioquímica para avaliar a coadministração de NULOJIX com outros agentes.

Eliminação

Os produtos não utilizados ou os resíduos devem ser eliminados de acordo com as exigências locais.

7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

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

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

EU/1/11/694/001-002

9. DATA DA PRIMEIRA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Data da primeira autorização: 17 de junho de 2011

Data da última renovação: 18 de fevereiro de 2016

10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO

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

ANEXO II

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

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

Nome e endereço dos fabricantes da substância ativa de origem biológica

Lotte Biologics USA, LLC
6000 Thompson Road, East Syracuse
New York 13057 – U.S.A.

Samsung Biologics Co. Ltd.
300, Songdo Bio Way (Daero)
Yeonsu-gu, Incheon, 21987
Coreia

Nome e endereço do fabricante responsável pela libertação do lote

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

B. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS AO FORNECIMENTO E UTILIZAÇÃO

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

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

- Relatórios periódicos de segurança (RPS)

Os requisitos para a apresentação de relatórios periódicos de segurança para este medicamento estão acordo com os requisitos estabelecidos na lista Europeia de datas de referência (lista EURD), tal como previsto nos termos do n.º 7 do artigo 107.º-C da Diretiva 2001/83/CE. Esta lista, assim como quaisquer atualizações subsequentes, encontra-se publicada no portal europeu de medicamentos.

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

- Plano de gestão do risco (PGR)

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

Deve ser apresentado um PGR atualizado:

- A pedido da Agência Europeia de Medicamentos;
- Sempre que o sistema de gestão do risco for modificado, especialmente como resultado da receção de nova informação que possa levar a alterações significativas no perfil benefício-risco ou como resultado de ter sido atingido um objetivo importante (farmacovigilância ou minimização do risco).

ANEXO III
ROTULAGEM E FOLHETO INFORMATIVO

A. ROTULAGEM

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO**EMBALAGEM EXTERIOR****1. NOME DO MEDICAMENTO**

NULOJIX 250 mg pó para concentrado para solução para perfusão
belatacept

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

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

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

Excipientes: sacarose, dihidrogenofosfato de sódio mono-hidratado, cloreto de sódio e, para ajuste do pH, hidróxido de sódio e ácido clorídrico. Consultar o folheto informativo antes de utilizar.

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

Pó para concentrado para solução para perfusão

1 frasco para injetáveis

1 seringa

2 frascos para injetáveis

2 seringas

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Apenas para uma utilização.

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.

Via intravenosa.

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

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO

Para a reconstituição e diluição, utilize apenas a seringa incluída na embalagem.

INFORMAÇÃO IMPORTANTE

Nova dose de manutenção, ver o folheto informativo

8. PRAZO DE VALIDADE

EXP

Consultar o folheto informativo para prazo de validade depois de reconstituição e diluição.

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

Conservar no frigorífico.

Conservar na embalagem de origem para proteger da luz.

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

Rejeitar qualquer solução não utilizada.

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

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

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

EU/1/11/694/001

EU/1/11/694/002

13. NÚMERO DO LOTE

Lote

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

Foi aceite a justificação para não incluir a informação em Braille

17. IDENTIFICADOR ÚNICO - CÓDIGO DE BARRAS 2D

Código de barras 2D com identificador único incluído.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - DADOS PARA LEITURA HUMANA

PC:
SN:
<NN:>

**INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO PRIMÁRIO
RÓTULO DO FRASCO PARA INJETÁVEIS**

1. NOME DO MEDICAMENTO

NULOJIX 250 mg pó para concentrado
belatacept

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

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

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

Excipientes: sacarose, dihidrogenofosfato de sódio mono-hidratado, cloreto de sódio e, para ajuste do pH, hidróxido de sódio e ácido clorídrico. Consultar o folheto informativo antes de utilizar.

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

Pó para concentrado
250 mg

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Apenas para uma utilização.
Consultar o folheto informativo antes de utilizar.
Via intravenosa.

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

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO

Para a reconstituição e diluição, utilize apenas a seringa incluída na embalagem.

8. PRAZO DE VALIDADE

EXP
Consultar o folheto informativo antes de utilizar.

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

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

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

Rejeitar qualquer solução não utilizada.

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

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

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

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

13. NÚMERO DO LOTE

Lote

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO**15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO****16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE****17. IDENTIFICADOR ÚNICO - CÓDIGO DE BARRAS 2D****18. IDENTIFICADOR ÚNICO - DADOS PARA LEITURA HUMANA**

B. FOLHETO INFORMATIVO

Folheto Informativo: Informação para o utilizador

NULOJIX 250 mg pó para concentrado para solução para perfusão belatacept

Leia com atenção todo este folheto antes de utilizar este medicamento, pois contém informação importante para si.

- Conserve este folheto. Pode ter necessidade de o ler novamente.
- Caso ainda tenha dúvidas, fale com o seu médico ou farmacêutico.
- Se tiver quaisquer efeitos secundários, incluindo possíveis efeitos secundários não indicados neste folheto, fale com o seu médico ou farmacêutico. Ver secção 4.

O que contém este folheto:

1. O que é NULOJIX e para que é utilizado
2. O que precisa de saber antes de utilizar NULOJIX
3. Como utilizar NULOJIX
4. Efeitos secundários possíveis
5. Como conservar NULOJIX
6. Conteúdo da embalagem e outras informações

1. O que é NULOJIX e para que é utilizado

NULOJIX contém como componente ativo o belatacept que pertence a um grupo de medicamentos chamados imunossuppressores. Estes medicamentos diminuem a atividade do seu sistema imunitário, a defesa natural do organismo.

NULOJIX é utilizado em adultos para evitar que o sistema imunitário ataque o seu rim transplantado causando a rejeição do transplante. É utilizado em conjunto com outros medicamentos imunossuppressores, incluindo ácido micofenólico e corticosteroides.

2. O que precisa de saber antes de utilizar NULOJIX

Não utilize NULOJIX

- **Se tem alergia** ao belatacept ou a qualquer outro componente deste medicamento (indicados na secção 6). Nos estudos clínicos têm sido comunicadas reações alérgicas relacionadas com a utilização de belatacept.
- **Se não esteve exposto ao vírus de Epstein-Barr (EBV)** ou não tem a certeza de uma exposição anterior, não deve ser tratado com NULOJIX. O EBV é o vírus responsável pela mononucleose infecciosa. Se nunca esteve exposto a este vírus, está em maior risco de contrair um tipo de cancro chamado doença linfoproliferativa pós-transplante (DLPT). Se não tem a certeza de ter sido anteriormente infetado por este vírus, fale com o seu médico.

Advertências e precauções

Doença linfoproliferativa pós-transplante

O tratamento com NULOJIX aumenta o risco de contrair um tipo de cancro chamado doença linfoproliferativa pós-transplante (DLPT). Com o tratamento com NULOJIX, este desenvolve-se mais frequentemente no cérebro e pode levar à morte. Os indivíduos estão em maior risco de desenvolver DLPT nos casos seguintes:

- Se não esteve exposto ao EBV antes de receber o transplante
- Se está infetado com um vírus chamado citomegalovírus (CMV)

- Se lhe foi administrada terapia para o tratamento da rejeição aguda, como por exemplo globulina antitimócito para reduzir os linfócitos T. Os linfócitos T são as células responsáveis pela manutenção da capacidade do seu corpo para resistir às doenças e infeções. Eles podem causar rejeição do seu rim transplantado.
- Se não tem a certeza acerca de alguma destas condições, fale com o seu médico.

Infeções graves

Com o tratamento com NULOJIX podem ocorrer infeções graves que podem levar à morte. NULOJIX enfraquece a capacidade do organismo de combater infeções. Infeções graves podem incluir

- Tuberculose
- Citomegalovírus (CMV), um vírus que pode causar infeções graves ao nível dos tecidos e do sangue
- Herpes zoster
- Outras infeções pelo vírus do herpes.

Foram comunicados casos de um tipo raro de infeção cerebral chamada leucoencefalopatia multifocal progressiva (LMP) que ocorreram em doentes a quem tinha sido administrado NULOJIX. A LMP leva frequentemente a incapacidade grave ou morte.

Informe os seus familiares ou cuidadores acerca do seu tratamento. Pode vir a ter sintomas em que pode não estar consciente de si mesmo. O seu médico poderá necessitar de investigar os seus sintomas para excluir a LMP, DLPT ou outras infeções. Para uma lista de sintomas, por favor veja a secção 4, "Efeitos secundários possíveis".

Cancro da pele

Limite a sua exposição à luz solar e às radiações ultravioleta (UV) enquanto estiver a utilizar NULOJIX. Vista roupa protetora e aplique um protetor solar com elevado índice de proteção. Os indivíduos que utilizam NULOJIX possuem um risco maior de sofrer de determinados tipos de cancro, especialmente de cancro da pele.

Coagulação sanguínea no seu rim transplantado

Pode ter um risco elevado de coagulação do sangue no seu rim transplantado, dependendo do tipo de transplante renal que recebeu.

Uso na conversão de outro tipo de tratamento de manutenção imunossupressor

Se o seu profissional de saúde alterar o seu tratamento de manutenção para um regime imunossupressor baseado em NULOJIX, ele/ela pode verificar a sua função renal com maior frequência durante um período de tempo após a alteração, para monitorizar a rejeição.

Utilização em transplante de fígado

A utilização de NULOJIX não é recomendada se teve um transplante de fígado.

Utilização com outros medicamentos imunossupressores

Nulojix é utilizado normalmente com esteroides. Uma redução muito rápida da dose de esteroides pode aumentar o risco do seu corpo rejeitar o rim transplantado. Tome sempre a dose exata do esteroide de acordo com as recomendações do seu médico.

Utilização em crianças e adolescentes

NULOJIX não foi estudado em crianças e adolescentes com idade inferior a 18 anos, pelo que não é recomendado nesta faixa etária.

Outros medicamentos e NULOJIX

Informe o seu médico ou farmacêutico se estiver a tomar ou tiver tomado recentemente outros medicamentos.

Aconselhe-se com o seu médico ou farmacêutico antes de tomar qualquer medicamento durante o tratamento com NULOJIX.

A utilização de vacinas vivas deve ser evitada durante o tratamento com NULOJIX. Informe o seu médico se precisa de receber vacinas. O seu médico indicará-lhe o que fazer.

Gravidez e amamentação

Se está grávida ou a amamentar, se pensa estar grávida ou planeia engravidar, consulte o seu médico antes de tomar este medicamento.

Se engravidar durante o tratamento com NULOJIX, informe o seu médico.

Não utilize NULOJIX se estiver grávida a não ser que seu médico lhe recomende especificamente que o faça. Os efeitos da NULOJIX em mulheres grávidas não são conhecidos. Não deve engravidar enquanto estiver a utilizar NULOJIX. Se está em idade fértil, deve utilizar contraceção eficaz durante o tratamento com NULOJIX e até 8 semanas após a última dose do tratamento, pois é desconhecido o risco potencial para o desenvolvimento embrionário/fetal. O seu médico irá aconselhá-la sobre o uso de um método contraceptivo adequado.

Deve interromper a amamentação se estiver a ser medicada com NULOJIX. Não se sabe se a substância ativa, belatacept, passa para o leite humano.

Condução de veículos e utilização de máquinas

O belatacept tem uma influência pequena na capacidade de conduzir e utilizar máquinas. Todavia, não deve conduzir ou utilizar máquinas se se sentir cansado, ou se não se sentir bem após ter recebido NULOJIX.

Nulojic contém sódio

Se estiver com uma dieta de ingestão de sódio controlada, informe o seu médico antes do tratamento com NULOJIX.

Este medicamento contém 0,55 mmol (ou 13 mg) de sódio por frasco para injetáveis. Isto é equivalente a 0,64% da ingestão máxima diária recomendada de sódio para um adulto.

3. Como utilizar NULOJIX

O tratamento com NULOJIX vai ser-lhe receitado e supervisionado por um especialista em transplante de rim.

NULOJIX será administrado por um profissional de saúde.

Será administrado por perfusão ("gota a gota") numa das suas veias durante um período de cerca de 30 minutos.

A dose recomendada é baseada no seu peso corporal (em kg) e será calculada por um profissional de saúde. A posologia e frequência de tratamento estão listadas abaixo.

Fase inicial	Dose
Dia do transplante, antes da implantação (Dia 1)	
Dia 5, Dia 14 e Dia 28	10 mg/kg
Final da Semana 8 e Semana 12 após o transplante	
Fase de manutenção	Dose
Cada 4 semanas (\pm 3 dias), começando no final da semana 16 após o transplante	6 mg/kg

No momento do transplante renal poderá receber NULOJIX em combinação com outros tipos de medicação imunossupressora para ajudar a prevenir que seu corpo rejeite o rim transplantado.

O seu médico pode decidir mudar o seu tratamento imunossupressor para um tratamento com NULOJIX durante a fase de manutenção após o transplante renal.

A informação para médicos e profissionais de saúde acerca do cálculo da dose, preparação e administração de NULOJIX é fornecida no final do folheto informativo.

Utilização em crianças e adolescentes

NULOJIX não está recomendado nesta faixa etária.

Se lhe foi administrado mais NULOJIX do que deveria

No caso desta situação acontecer, o seu médico irá vigiá-lo quanto a quaisquer sinais ou sintomas de efeitos secundários e, se for necessário, tratar estes sintomas.

Caso se tenha esquecido de utilizar NULOJIX

É muito importante que se assegure de que está presente em todas as consultas para lhe ser administrado NULOJIX. Se falhar a alguma administração de NULOJIX prevista, pergunte ao seu médico quando poderá agendar a toma da próxima dose.

Se parar de utilizar NULOJIX

O seu organismo pode rejeitar o rim transplantado se parar de utilizar NULOJIX. A decisão de parar o tratamento com NULOJIX deve ser discutida com o seu médico e, normalmente, uma outra terapia será iniciada.

Se parar o tratamento com NULOJIX durante um longo período de tempo sem tomar qualquer outra medicação para evitar a rejeição, e depois recomeçar, não se sabe se o belatacept terá a mesma eficácia do que anteriormente.

Caso ainda tenha dúvidas sobre a utilização deste medicamento, fale com o seu médico ou farmacêutico.

4. Efeitos secundários possíveis

Como todos os medicamentos, este medicamento pode causar efeitos secundários, embora estes não se manifestem em todas as pessoas. Contudo, NULOJIX pode causar efeitos secundários graves que podem necessitar de tratamento.

Informe os seus familiares ou cuidadores acerca do seu tratamento uma vez que pode vir a ter sintomas em que pode não estar consciente de si mesmo.

Informe o seu médico imediatamente se você ou a sua família detetar algum dos sintomas listados abaixo:

Sintomas do sistema nervoso podem incluir lapsos de memória; dificuldades em falar e comunicar; alteração do seu humor ou comportamento; confusão ou incapacidade de controlar os músculos; fraqueza de um lado do corpo; alterações na visão; ou dores de cabeça.

Sintomas de infeção podem incluir febre; perda de peso inexplicada; inchaço das glândulas; sintomas gripais como corrimento nasal ou dor de garganta; tosse com expectoração; sangue na expectoração; dor de ouvidos; cortes ou arranhões vermelhos quentes e com produção de pus.

Sintomas do rim ou bexiga podem incluir sensibilidade ao toque no local do transplante de rim; dificuldade em urinar; alteração da quantidade de urina produzida; sangue na urina; dor ou ardor ao urinar.

Sintomas gastrointestinais podem incluir dor ao engolir; feridas dolorosas na boca; manchas brancas na boca ou na garganta; mal-estar do estômago; dores de estômago; vômitos; ou diarreia.

Alterações da pele podem incluir aparecimento inesperado de nódos negros ou sangramento; lesão de pele castanha ou preta com contornos irregulares, ou em que uma parte da lesão não se parece com a outra; uma mudança no tamanho e cor de um sinal de pele; ou uma nova lesão na pele ou inchaço.

Reações alérgicas podem incluir, mas não estão limitadas a, erupção na pele; vermelhidão da pele; urticária; comichão; inchaço labial; inchaço da língua; inchaço da face; inchaço por todo o corpo; dor no peito; falta de ar; respiração ruidosa ou tonturas.

Efeitos secundários muito frequentes (podem afetar mais do que 1 em 10 pessoas) **são:**

- Infecção da bexiga ou do rim, infecções das vias respiratórias superiores, infecção por CMV (pode causar infecções graves do sangue e tecidos), febre, tosse, bronquite
- Falta de ar
- Prisão de ventre, diarreia, náuseas, vômitos, dor abdominal
- Tensão arterial aumentada ou tensão arterial diminuída
- Dores de cabeça, dificuldade em dormir, sensação de nervosismo ou ansiedade, inchaço das mãos e pés
- Dor nas articulações, dor de costas, dor nas extremidades
- Dor ao urinar, sangue na urina

Os exames podem demonstrar:

- Contagem baixa das células sanguíneas ou anemia, contagem baixa de glóbulos brancos
- Aumento dos níveis de creatinina no sangue (teste ao sangue utilizado para medir a função renal), aumento dos níveis de proteínas na urina
- Alteração dos níveis sanguíneos de diferentes sais ou eletrólitos
- Aumento dos níveis de colesterol e de triglicéridos (gorduras do sangue)
- Níveis elevados de açúcar no sangue

Efeitos secundários frequentes (podem afetar mais do que 1 em 10 pessoas) **são:**

- Cancro e tumores não cancerígenos da pele
- Diminuição acentuada da tensão arterial que, se não tratada, pode levar a colapso, coma e morte
- Acidente vascular cerebral
- Morte de tecidos devido à interrupção da irrigação sanguínea
- Inflamação do fígado (hepatite citolítica)
- Lesão do rim
- Líquido nos pulmões, respiração ruidosa, dor no peito ou angina, músculo cardíaco aumentado (parte inferior do coração)
- Infecções do sangue ou tecidos, infecções respiratórias, pneumonia, gripe, sinusite, corrimento nasal, garganta inflamada, dor na região da boca/garganta, infecção pelo vírus do herpes, herpes zóster e outras infecções virais, feridas na boca, candidíase, infecção nos rins, infecções fúngicas da pele, infecções fúngicas das unhas e outras infecções fúngicas, infecções da pele, infecção dos tecidos moles, infecção de feridas, infecção limitada a uma área, cicatrização lenta, nódos negros com manchas de sangue, acumulação de fluidos linfáticos em volta do rim transplantado
- Batimentos cardíacos rápidos, batimentos cardíacos lentos, batimento cardíaco anormal e irregular, coração fraco
- Diabetes
- Desidratação
- Inflamação do estômago e intestinos, normalmente causada por um vírus
- Mal-estar do estômago
- Sensação invulgar de alfinetes e agulhas, dormência ou fraqueza nos braços e pernas
- Erupção na pele, comichão
- Dores musculares, fraqueza muscular, dores nos ossos, inchaço das articulações, cartilagem anormal entre os ossos da coluna vertebral, súbita incapacidade de dobrar as articulações, contrações musculares, artrite
- Bloqueio dos vasos sanguíneos do rim, rim aumentado devido ao bloqueio do fluxo urinário para fora, refluxo de urina da bexiga para os túbulos renais, incapacidade de reter urina, esvaziamento da bexiga incompleto, urinar durante a noite, açúcar na urina
- Aumento do peso corporal, diminuição do peso corporal
- Cataratas, aumento do congestionamento de sangue no olho, visão turva
- Vibração ou tremores, tontura, desmaio ou desfalecimento, dor de ouvidos, zumbido, zunido ou outro ruído persistente nos ouvidos
- Acne, queda de cabelo, alteração anormal da pele, suor em excesso, suores noturnos

- Enfraquecimento/lacuna na musculatura abdominal e formação de uma bolsa de pele sobre a incisão cicatrizada, hérnia na parede do estômago
- Depressão, fadiga, sensação de cansaço, sonolência ou falta de energia, sensação geral de mal-estar, dificuldade em respirar em descanso, sangramento do nariz
- Aparência típica de uma pessoa com altos níveis de esteroides como por exemplo face lunar, costas corcovadas, obesidade na parte superior do corpo
- Recolha anômala de fluidos

Os exames podem demonstrar:

- Contagem baixa de plaquetas no sangue, excesso de glóbulos brancos, excesso de glóbulos vermelhos
- Alteração dos níveis sanguíneos de dióxido de carbono, retenção de fluidos, diminuição de proteínas no sangue
- Valores da função do fígado anormais, paratormona no sangue aumentada
- Aumento da quantidade de proteína no sangue (proteína c-reativa) indicando inflamação
- Diminuição de anticorpos no sangue (proteínas que combatem as infecções)

Efeitos secundários pouco frequentes (podem afetar mais do que 1 em 100 pessoas) são:

- Cancro do pulmão, cancro do reto, cancro da mama, um tipo de cancro nos ossos, músculos ou tecido gordo, tumor da pele e do trato intestinal causado pelo vírus do herpes e detetado em doentes com um sistema imune enfraquecido, cancro da próstata, cancro do colo do útero, cancro da garganta, cancro dos nódulos linfáticos, cancro da medula óssea, cancro do rim, túbulos renais, ou bexiga
- Infecções fúngicas no cérebro, inflamação cerebral, infecção cerebral grave chamada LMP (leucoencefalopatia multifocal progressiva)
- Inchaço anormal do cérebro, aumento da pressão intracranial e cerebral, tremores, fraqueza causando perda de movimento de um lado do corpo, perda da cobertura ao redor dos nervos, incapacidade de mover os músculos da cara
- Doença do cérebro causando dor de cabeça, febre, alucinações, confusão, discurso e movimentos do corpo anormais
- Fluxo diminuído de sangue ao coração, bloqueio dos batimentos cardíacos, válvula aórtica anômala, batimento cardíaco anormalmente rápido
- Problemas súbitos com a respiração conduzindo a danos nos pulmões, aumento da tensão arterial nos pulmões, inflamação nos pulmões, tosse com sangue, anomalia dos pulmões e vias aéreas que transportam o ar para dentro e para fora dos pulmões, fluido no saco à volta dos pulmões, interrupção temporária da respiração durante o sono, som anormal ao falar
- Herpes genital
- Inflamação do cólon (intestino grosso), causada pelo citomegalovírus, inflamação do pâncreas, úlcera no estômago, intestino delgado ou intestino grosso, bloqueio do intestino delgado, fezes pretas, escuras, sangramento do reto, coloração anormal das fezes
- Infecções bacterianas, inflamação ou infeção da camada interior do coração, tuberculose, infeção óssea, inflamação dos nódulos linfáticos, dilatação crónica das vias respiratórias nos pulmões com infecções pulmonares frequentes
- Infeção causada por vermes nemátodes, diarreias causadas pelo parasita Giárdia
- Doença nos rins causada por um vírus (nefropatia associada ao poliomavírus), inflamação dos rins, cicatrização nos rins, diminuição dos pequenos canais do rim, inflamação da bexiga com sangramento
- Coagulação de sangue nas artérias renais
- Síndrome de Guillain-Barré (uma doença que causa fraqueza muscular ou paralisia)
- Doença linfoproliferativa EBV (vírus de Epstein-Barr)
- Coagulação de sangue nas veias, inflamação das veias, câibras intermitentes nas pernas
- Artérias anômalas, cicatrização das artérias, coagulação nas artérias, estreitamento das artérias, vermelhidão temporária da face/pele, inchaço da face
- Pedras da vesícula biliar, bolsa de fluido no fígado, fígado gordo
- Doença de pele com manchas vermelhas na pele, muitas vezes com escamas prateadas, crescimento anormal do cabelo, queda de cabelo excessiva, unhas quebradiças, ferida no pénis

- Balanço anômalo dos minerais no organismo causando problemas ósseos, inflamação óssea, enfraquecimento anômalo dos ossos levando a problemas ósseos, inflamação do conteúdo das articulações, doença óssea rara
- Inflamação dos testículos, ereção do pênis anormalmente prolongada, células cervicais anormais, massa da mama, dor nos testículos, feridas na zona genital feminina, estreitamento das paredes da vagina, infertilidade ou incapacidade de engravidar, inchaço do escroto
- Alergia sazonal
- Falta de apetite, perda de paladar, diminuição de audição
- Sonhos anormais, oscilações do humor, perda anormal da capacidade de concentração e de ficar parado, dificuldade em compreender ou pensar, memória diminuída, enxaqueca, irritabilidade
- Entorpecimento ou enfraquecimento devido a diabetes mal controlada, alterações no pé devido à diabetes, incapacidade para manter as pernas paradas
- Inchaço da parte de trás do olho causando alterações na visão, olhos inflamados, aumento da sensibilidade/desconforto à luz, inchaço das pálpebras
- Fratura do canto da boca, gengivas inchadas, dores nas glândulas salivares
- Desejo sexual aumentado
- Sensação de ardor
- Reação a uma perfusão, manchas nos tecidos, inflamação, regresso da doença, sensação de calor, úlcera
- Produção de urina insuficiente
- Falha no funcionamento do órgão transplantado, problemas durante e após a transfusão, separação dos limites da ferida antes de cicatrizar, ossos partidos, rompimento completo ou separação de tendões, tensão arterial baixa durante ou após a intervenção, tensão arterial alta durante ou após a intervenção, contusão/acumulação de sangue nos tecidos moles após a intervenção, dor relacionada com a intervenção, dor de cabeça relacionada com a intervenção, contusão dos tecidos moles

Os exames podem demonstrar:

- Glóbulos vermelhos perigosamente diminuídos, contagens de glóbulos brancos perigosamente baixas, destruição de glóbulos vermelhos, problemas na coagulação sanguínea, ácido no sangue devido à diabetes, falta de ácido no sangue
- Produção alterada de hormonas pelas glândulas adrenais
- Baixos níveis de vitamina D
- Aumento das enzimas pancreáticas no sangue, aumento dos níveis de troponina no sangue, aumento do antígeno específico da próstata (PSA), níveis elevados de ácido úrico no sangue, contagens de linfócitos CD-4 diminuídas, baixos níveis de açúcar no sangue

Comunicação de efeitos secundários

Se tiver quaisquer efeitos secundários, incluindo possíveis efeitos secundários não indicados neste folheto, fale com o seu médico ou farmacêutico. Também poderá comunicar efeitos secundários diretamente através do sistema nacional de notificação mencionado no [Apêndice V](#). Ao comunicar efeitos secundários, estará a ajudar a fornecer mais informações sobre a segurança deste medicamento.

5. Como conservar NULOJIX

Manter este medicamento fora da vista e do alcance das crianças.

Não utilize este medicamento após o prazo de validade impresso no rótulo do frasco para injetáveis e na embalagem exterior, após EXP. O prazo de validade corresponde ao último dia do mês indicado.

Este medicamento será armazenado na unidade de saúde onde for administrado.

Conservar no frigorífico (2 °C – 8 °C).

Conservar na embalagem de origem para proteger da luz.

Após reconstituição, a solução reconstituída deve ser imediatamente transferida do frasco para injetáveis para o saco ou frasco de perfusão.

Após a diluição, e do ponto de vista microbiológico, o produto deve ser utilizado de imediato. Se não for utilizada imediatamente, a solução para perfusão pode ser armazenada no frigorífico (2 °C – 8 °C) até ao máximo de 24 horas. Do total das 24 horas, a solução para perfusão pode ser armazenada um máximo de 4 horas abaixo de 25 °C. Não congelar.

A perfusão de NULOJIX deve ser concluída nas 24 horas após a reconstituição do pó.

Não utilize NULOJIX se verificar quaisquer partículas ou alteração da cor na solução reconstituída ou diluída.

Não deite fora quaisquer medicamentos na canalização ou no lixo doméstico. Pergunte ao seu farmacêutico como deitar fora os medicamentos que já não utiliza. Estas medidas ajudarão a proteger o ambiente.

6. Conteúdo da embalagem e outras informações

Qual a composição de NULOJIX

- A substância ativa é belatacept. Cada frasco para injetáveis contém 250 mg de belatacept. Após reconstituição, cada ml de concentrado contém 25 mg de belatacept.
- Os outros componentes são cloreto de sódio, dihidrogenofosfato de sódio mono-hidratado, sacarose, hidróxido de sódio (para ajuste do pH) e ácido clorídrico (para ajuste do pH). (Ver secção 2)

Qual o aspeto de NULOJIX e conteúdo da embalagem

NULOJIX pó para concentrado para solução para perfusão (pó para concentrado) é um pó branco a esbranquiçado que se pode apresentar sólido ou fragmentado.

Cada frasco para injetáveis contém 250 mg de belatacept.

Embalagens de 1 frasco de vidro para injetáveis e 1 seringa ou 2 frascos de vidro para injetáveis e 2 seringas.

É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

Titular da Autorização de Introdução no Mercado e Fabricante

Titular da Autorização de Introdução no Mercado:

Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG

Plaza 254

Blanchardstown Corporate Park 2

Dublin 15, D15 T867

Irlanda

Fabricante:

Swords Laboratories Unlimited Company T/A Bristol-Myers Squibb Cruiserath Biologics

Cruiserath Road, Mulhuddart

Dublin 15, D15 H6EF

Irlanda

Este folheto foi aprovado pela última vez em

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

A informação que se segue destina-se apenas aos médicos e aos profissionais de saúde:

- Utilizar técnica asséptica para ajustar os frascos para injetáveis e diluir a solução para administração.
- Utilizar a seringa descartável sem silicone fornecida para reconstituir os frascos para injetáveis e para adicionar a solução à perfusão. Isto vai evitar a formação de agregado.
- Não agitar os frascos para injetáveis. Isto vai evitar a formação de espuma.
- A solução para perfusão deve ser utilizada em conjunto com um filtro estéril, apirogénico, de baixa ligação proteica (com poros de dimensão de 0,2 µm a 1,2 µm).

Seleção da dose e reconstituição dos frascos para injetáveis

Calcular a dose e o número de frascos para injetáveis de NULOJIX necessários. Cada frasco para injetáveis de NULOJIX fornece 250 mg de belatacept.

- A dose total de belatacept em mg é igual ao peso do doente em kg vezes a dose em mg/kg de belatacept (6 ou 10 mg/kg, ver secção 3).
- Não se recomenda a modificação da dose de NULOJIX para uma alteração no peso corporal inferior a 10%.
- O número de frascos para injetáveis necessário é igual à dose de belatacept em mg dividida por 250 arredondando para o número inteiro seguinte.
- Ajustar cada frasco para injetáveis com 10,5 ml de solução de reconstituição.
- O volume da solução reconstituída necessário (ml) é igual à dose total de belatacept em mg dividida por 25.

Detalhes práticos acerca da reconstituição de frascos para injetáveis

Utilizando técnica asséptica, reconstituir cada frasco para injetáveis com 10,5 ml de um dos seguintes solventes (água para preparações injetáveis estéril, solução injetável de cloreto de sódio a 9 mg/ml (0,9%) ou solução injetável de glucose a 5%), utilizando a seringa descartável incluída na mesma embalagem (necessário para evitar a formação de agregado) e uma agulha de calibre 18-21 gauge. As seringas são marcadas em unidades de 0,5 ml; consequentemente, a dose calculada deve ser arredondada para os 0,5 ml mais próximos.

Retirar o selo de abertura fácil do frasco para injetáveis e limpar o topo com um toalhete embebido em álcool. Inserir a agulha da seringa no frasco para injetáveis através do centro da rolha de borracha. Dirigir o fluxo de fluido para a parede de vidro do frasco para injetáveis e não para o pó. Remover a seringa e a agulha após terem sido adicionados 10,5 ml de fluido para reconstituição no frasco para injetáveis.

Para minimizar a formação de espuma, rodar suavemente e inverter o frasco para injetáveis durante pelo menos 30 segundos ou até o pó estar completamente dissolvido. Não agitar. Apesar de poder permanecer alguma espuma na superfície da solução reconstituída, em cada frasco para injetáveis está incluído um excesso suficiente de belatacept para contar com as perdas na retirada. Assim, de cada frasco para injetáveis podem-se retirar 10 ml de uma solução de belatacept a 25 mg/ml.

A solução reconstituída deve ser transparente a ligeiramente opalescente e incolor a amarelo-pálida. Não utilizar se estiverem presentes partículas opacas, alteração da cor ou outras partículas estranhas. É recomendado transferir imediatamente a solução reconstituída do frasco para injetáveis para o saco ou frasco de perfusão.

Detalhes práticos acerca preparação da solução para perfusão

Após a reconstituição, diluir o produto para 100 ml com solução injetável de cloreto de sódio a 9 mg/ml (0,9%) ou com solução injetável de glucose a 5%. De um saco de perfusão ou de um frasco de 100 ml (normalmente um volume de perfusão de 100 ml será apropriado para a maioria dos doentes e dosagens, mas pode ser utilizado um volume total de perfusão entre os 50 ml e os 250 ml) retirar um volume de solução injetável de cloreto de sódio a 9 mg/ml (0,9%) ou de solução injetável de glucose a 5% igual ao volume da solução de belatacept reconstituída necessária para fornecer a dose (ml é igual à dose total em mg dividida por 25) e rejeitar. Adicionar lentamente a quantidade necessária da

solução de NULOJIX reconstituída de cada frasco para injetáveis para o saco de perfusão ou frasco usando a mesma seringa descartável utilizada para a reconstituição do pó. Agitar suavemente o recipiente para perfusão. A concentração de NULOJIX na perfusão deve ser entre 2 mg e 10 mg de belatacept por ml de solução.

Qualquer porção não utilizada dos frascos para injetáveis tem de ser eliminada de acordo com as exigências locais.

Administração

Quando a reconstituição e diluição são efetuadas em condições assépticas, a perfusão de NULOJIX deve ser iniciada imediatamente ou deve ser concluída dentro de 24 horas após a reconstituição do pó. Se não for utilizada imediatamente, a solução para perfusão pode ser armazenada no frigorífico (2 °C – 8 °C) até ao máximo de 24 horas. Não congelar. Do total das 24 horas, a solução para perfusão pode ser armazenada um máximo de 4 horas abaixo de 25 °C. A perfusão deve ser concluída dentro do intervalo de 24 horas após a reconstituição do pó. Antes da administração, a solução para perfusão deve ser inspecionada visualmente quanto à presença de partículas ou alterações da cor. Rejeitar a solução se for observada alguma partícula ou alteração de cor. A totalidade da perfusão completamente diluída deve ser administrada durante um período de 30 minutos e tem de ser administrada através de um conjunto de perfusão e um filtro estéril, apirogénico, de baixa ligação proteica (com poros de dimensão de 0,2 µm a 1,2 µm). Após a administração, recomenda-se a passagem de fluido de perfusão pela linha intravenosa para garantir a administração da dose completa.

NULOJIX não deve ser perfundido simultaneamente na mesma linha intravenosa com outros agentes. Não foram realizados estudos de compatibilidade física ou bioquímica para avaliar a coadministração de NULOJIX com outros agentes.

Não conservar qualquer porção não utilizada da solução para perfusão para reutilização.

Eliminação

Os produtos não utilizados ou os resíduos devem ser eliminados de acordo com as exigências locais.