

ANHANG I

ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

NULOJIX 250 mg Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Jede Durchstechflasche enthält 250 mg Belatacept.

Nach der Rekonstitution enthält jeder ml des Konzentrats 25 mg Belatacept.

Belatacept ist ein Fusionsprotein, das mittels rekombinanter DNA-Technologie aus Ovarialzellen des Chinesischen Hamsters gewonnen wird.

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung

Jede Durchstechflasche enthält 0,65 mmol Natrium.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung (Pulver zur Herstellung eines Konzentrats).

Das Pulver ist ein weißer bis cremefarbener ganzer oder zerbrochener Kuchen.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

NULOJIX ist in Kombination mit Corticosteroiden und einer Mycophenolsäure (MPA) indiziert für die Prophylaxe einer Transplantatabstoßung bei Erwachsenen, die eine Nierentransplantation erhalten haben (siehe Abschnitt 5.1 mit Daten zur Nierenfunktion). Für die Induktionstherapie wird empfohlen, diesem Belatacept-basierten Regime einen Interleukin (IL)-2-Rezeptorantagonisten hinzuzufügen.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Die Behandlung sollte von einem Facharzt eingeleitet und überwacht werden, der über Erfahrung im Umgang mit einer immunsupprimierenden Therapie und Nierentransplantationspatienten verfügt.

Belatacept wurde bei Patienten mit > 30% Panel-reaktive Antikörper (PRA) (welche häufig eine gesteigerte Immunsuppression benötigen) nicht untersucht. Aufgrund des Risikos einer hohen Gesamtbelastung durch Immunsuppression, soll Belatacept bei diesen Patienten nur nach Abwägung alternativer Therapien verwendet werden (siehe Abschnitt 4.4).

Dosierung

Die empfohlene Dosis basiert auf dem Körpergewicht des Patienten (in kg). Die Dosis und Häufigkeit der Behandlung wird im Folgenden angegeben.

Tabelle 1: Dosierung von Belatacept bei Nierentransplantatempfängern

Einleitungsphase	Dosis
Tag der Transplantation, vor der Implantation (Tag 1)	10 mg/kg
Tag 5, Tag 14 und Tag 28	10 mg/kg
Ende der Woche 8 und Woche 12 nach der Transplantation	10 mg/kg
Erhaltungsphase	Dosis
Alle 4 Wochen (\pm 3 Tage) beginnend am Ende der Woche 16 nach der Transplantation	5 mg/kg

Weitere Details zur Dosisberechnung, siehe Abschnitt 6.6.

Die Patienten benötigen keine Prämedikation vor der Anwendung von Belatacept.

NULOJIX sollte in Kombination mit Basiliximab-Induktion, Mycophenolat-Mofetil (MMF) und Corticosteroiden eingesetzt werden. Die Dosis-Reduktion der Corticosteroide sollte bei mit Belatacept behandelten Patienten mit Vorsicht erfolgen, vor allem bei Patienten mit einer Nichtübereinstimmung von 4-6 HLA (Humane Leukozyten Antigene) (siehe Abschnitte 4.4 und 5.1).

In klinischen Studien wurden infusionsbedingte Reaktionen bei der Gabe von Belatacept berichtet. Falls eine schwerwiegende allergische oder anaphylaktische Reaktion auftritt, sollte die Belatacept-Therapie unverzüglich abgebrochen und eine angemessene Therapie eingeleitet werden (siehe Abschnitt 4.4).

Ein therapeutisches Monitoring von Belatacept ist nicht notwendig.

Während klinischer Studien wurde bei einer Veränderung des Körpergewichts um weniger als 10% keine Dosismodifikation von Belatacept vorgenommen.

Besondere Patientengruppen

Ältere Patienten

Eine Anpassung der Dosis ist nicht erforderlich (siehe Abschnitte 5.1 und 5.2).

Nierenschäden

Bei Patienten mit Nierenschäden oder unter Dialyse wird keine Anpassung der Dosis empfohlen (siehe Abschnitt 5.2).

Leberschäden

In den Studien zur Nierentransplantation wurden keine Patienten mit Leberschäden untersucht, deswegen können bei Leberschäden keine Dosisänderungen von Belatacept empfohlen werden.

Kinder und Jugendliche

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Belatacept bei Kindern und Jugendlichen von 0 bis 18 Jahren ist bisher noch nicht erwiesen. Es liegen keine Daten vor.

Art der Anwendung

NULOJIX ist nur für die intravenöse Anwendung bestimmt.

Die verdünnte Lösung muss als intravenöse Infusion bei einer relativ konstanten Infusionsrate über 30 Minuten gegeben werden. Die Infusion der ersten Dosis sollte in der unmittelbaren präoperativen Phase oder während der Operation, aber in jedem Fall vor der Fertigstellung der Gefäßanastomose des Transplantats, erfolgen.

Hinweise zur Rekonstitution und Verdünnung des Arzneimittels vor der Anwendung, siehe Abschnitt 6.6.

4.3 Gegenanzeigen

Transplantatempfänger, die seronegativ bezüglich des Epstein-Barr-Virus (EBV) sind oder deren Serostatus unbekannt ist.

Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile (siehe Abschnitt 4.4).

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Post-Transplantations-Lymphoproliferationsstörung (PTLD)

In den Phase 2- und 3-Studien (3 Studien) war die Inzidenz einer PTLD bei Belatacept-behandelten Patienten höher als bei Ciclosporin-behandelten Patienten (siehe Abschnitt 4.8). Belatacept-behandelte Transplantatempfänger, die seronegativ bezüglich EBV sind, haben ein höheres PTLD-Risiko als EBV-positive Patienten (siehe Abschnitt 4.8). Die EBV-Serologie sollte vor der Gabe von Belatacept abgeklärt werden. Transplantatempfänger, die EBV-seronegativ sind oder deren Serostatus unbekannt ist, sollten Belatacept nicht erhalten (siehe Abschnitt 4.3).

Zusätzlich zum negativen EBV-Serostatus umfassen andere bekannte Risikofaktoren für eine PTLD eine Cytomegalie-Virus-Infektion (CMV) und eine T-Zell-depletierende Therapie, welche in Phase 3-Studien bei Belatacept-behandelten Patienten häufiger angewendet wurde, um eine akute Abstoßung zu behandeln (siehe Abschnitt 5.1).

Eine PTLD trat bei Belatacept-behandelten Patienten am häufigsten im Zentralnervensystem (ZNS) auf. Ärzte sollten bei der Differentialdiagnose von Patienten mit neuen oder sich verschlechternden neurologischen, kognitiven oder verhaltensbezogenen Anzeichen oder Symptomen eine PTLD in Betracht ziehen.

Infektionen

Die Verwendung von Immunsuppressiva, einschließlich Belatacept, kann die Anfälligkeit für Infektionen, einschließlich tödlichen Infektionen, opportunistischen Infektionen, Tuberkulose und Herpes (siehe Warnhinweis unten für progressive multifokale Leukoenzephalopathie (PML) und Abschnitt 4.8) erhöhen.

Eine CMV-Prophylaxe wird für mindestens 3 Monate nach der Transplantation empfohlen, besonders für Patienten mit einem erhöhten Risiko für eine CMV-Infektion. Eine Pneumocystis pneumonia-Prophylaxe wird für mindestens 6 Monate nach der Transplantation empfohlen.

In klinischen Studien wurde Tuberkulose häufiger bei Patienten, die Belatacept erhielten, als bei Patienten, die Ciclosporin erhielten beobachtet (siehe Abschnitt 4.8). Die Mehrzahl der Tuberkulose-Fälle trat bei Patienten auf, die derzeit oder vorher in Ländern mit einer hohen Tuberkulose-Prävalenz leben oder gelebt haben. Patienten sollten vor Beginn der Belatacept-Therapie auf Tuberkulose und eine latente Infektion untersucht werden. Vor der Anwendung von Belatacept sollte eine angemessene Behandlung einer latenten Tuberkuloseinfektion eingeleitet werden.

Progressive multifokale Leukoenzephalopathie

PML ist eine seltene, oft schnell voranschreitende und tödliche opportunistische Infektion des ZNS, die durch das John Cunningham-Virus (JC-Polyomavirus) hervorgerufen wird. In klinischen Studien mit Belatacept traten 2 PML-Fälle bei Patienten auf, die mit einer höheren Dosis Belatacept als dem empfohlenen Regime behandelt wurden. In den Belatacept-Studien zur Nierentransplantation wurde ein PML-Fall bei einem Patienten berichtet, der einen IL-2-Rezeptor-Antagonisten, Mycophenolat-Mofetil (MMF) und Corticosteroide als Begleittherapie erhalten hatte. In der Studie zur Lebertransplantation hatte der Patient MMF und Corticosteroide als Begleittherapie erhalten. Da eine hohe umfassende Immunsuppression mit einem erhöhten Risiko für PML und andere Infektionen

assoziiert ist, sollte die empfohlene Dosis Belatacept und die der begleitenden Immunsuppressiva, einschließlich MMF oder MPA, nicht überschritten werden (siehe Abschnitt 4.5).

Eine frühe Diagnose und Behandlung kann die Auswirkung einer PML möglicherweise abschwächen. Ärzte sollten bei der Differentialdiagnose von Patienten mit neuen oder sich verschlechternden neurologischen, kognitiven oder verhaltensbezogenen Anzeichen oder Symptomen eine PML in Betracht ziehen. PML wird normalerweise durch eine Untersuchung des Gehirns mit bildgebenden Verfahren diagnostiziert, einschließlich Magnetresonanztomographie (MRT) oder Computertomographie (CT), und durch einen Test auf das JC-Polyomavirus in der Zerebrospinalflüssigkeit (CSF) durch Polymerasekettenreaktion (PCR). Wenn ein starker klinischer Verdacht auf PML besteht und die Diagnose einer PML nicht durch eine CSF-PCR und bildgebende Verfahren gestellt werden kann, sollte eine Biopsie des Gehirns in Betracht gezogen werden. Die Beratung mit einem Neurologen wird bei jedem vermuteten oder bestätigten Fall einer PML empfohlen.

Wenn eine PML diagnostiziert wird, wird eine Reduzierung oder der Abbruch der Immunsuppression unter Berücksichtigung des Risikos für das Transplantat empfohlen. Eine Plasmapherese kann die Entfernung von Belatacept beschleunigen.

Malignitäten

Zusätzlich zur PTLD haben Patienten, die immunsupprimierende Regimes, einschließlich Belatacept, erhalten, ein erhöhtes Risiko für Malignome, einschließlich Hautkrebs (siehe Abschnitt 4.8). Die Exposition gegenüber Sonnenlicht und ultravioletter (UV) Licht sollte durch das Tragen von schützender Kleidung und durch die Verwendung einer Sonnencreme mit hohem Lichtschutzfaktor begrenzt werden.

Transplantatthrombose

In klinischen Studien wurde bei Empfängern von Transplantaten von Spendern mit erweiterten Kriterien nach der Transplantation eine erhöhte Häufigkeit von Transplantatthrombose beobachtet. Seit Markteinführung trat renale Allotransplantatthrombose bei Patienten mit anderen prädisponierenden Risikofaktoren für eine Thrombose des renalen Allotransplantats auf, wenn die initiale Dosis des Anti-Thymozyten-Globulin (als Induktion der Immunsuppression) zur gleichen Zeit oder fast zur gleichen Zeit mit der ersten Dosis von Belatacept gegeben wurde (siehe Abschnitt 4.8).

Lebertransplantation

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Belatacept bei Lebertransplantatempfängern ist nicht nachgewiesen, deswegen wird die Anwendung nicht empfohlen. In einer Klinischen Phase 2-Studie in *de novo* Lebertransplantatempfängern wurde eine erhöhte Anzahl an Todesfällen bei 2 von 3 der untersuchten Belatacept-enthaltenden Behandlungsregimes beobachtet. Diese Belatacept-enthaltenden Behandlungsregime unterschieden sich von denen, die bei Nierentransplantatempfängern untersucht wurden (siehe Abschnitt 5.1).

Gleichzeitige Anwendung von anderen immunsupprimierenden Mitteln

Belatacept wurde in klinischen Studien mit den folgenden immunsupprimierenden Mitteln eingesetzt: Basiliximab, einem MPA und Corticosteroiden.

Lymphozyten-depletierende Therapien und MPA: Da die Gesamt-Immunsuppression ein Risikofaktor für Malignome und opportunistische Infektionen ist, sollten höhere als die empfohlenen Dosen der begleitenden immunsupprimierenden Mitteln vermieden werden. Lymphozyten-depletierende Therapien zur Verhinderung von akuten Abstoßungsreaktionen sollten mit Vorsicht eingesetzt werden. Patienten mit hohen PRA benötigen häufig eine erhöhte Immunsuppression. Belatacept wurde bei Patienten mit PRA > 30% nicht untersucht (siehe Abschnitt 4.2).

Dosis-Reduktion der Corticosteroide: Die Dosis-Reduktion der Corticosteroide sollte bei mit Belatacept behandelten Patienten mit Vorsicht erfolgen, vor allem bei Patienten mit einem hohen immunologischen Risiko, z.B. Patienten mit einer Nichtübereinstimmung von 4-6 HLA (Humane Leukozyten Antigene). Nach Markteinführung war die Anwendung von Belatacept gemeinsam mit

Basiliximab-Induktion und Mycophenolat-Mofetil und einer schnellen Dosis-Reduktion der Corticosteroide auf 5 mg/d innerhalb von 6 Wochen mit einer erhöhten Rate von akuten Abstoßungsreaktionen, vor allem Grad III-Abstoßungsreaktionen, verbunden. Diese Grad III-Abstoßungsreaktionen traten bei Patienten mit einer Nichtübereinstimmung von 4-6 HLA (Humane Leukozyten Antigene) auf (siehe Abschnitte 4.2 und 5.1).

Bei Patienten, die möglicherweise von Belatacept auf ein anderes immunsupprimierendes Arzneimittel umgestellt werden, sollten Ärzte die Halbwertszeit von 8 bis 10 Tagen von Belatacept beachten, um eine Unter- oder Über-Immunsuppression nach dem Abbruch von Belatacept zu vermeiden.

Allergische Reaktionen

In klinischen Studien wurden infusionsbedingte Reaktionen in Zusammenhang mit der Anwendung von Belatacept berichtet. Patienten müssen nicht vorbehandelt werden, um allergischen Reaktionen vorzubeugen (siehe Abschnitt 4.8). Bei Patienten mit allergischen Reaktionen auf Belatacept oder einen der sonstigen Bestandteile in der Anamnese ist besondere Vorsicht geboten. Während der Überwachung nach dem Inverkehrbringen wurde von Anaphylaxie berichtet (siehe Abschnitt 4.8). Falls eine schwerwiegende allergische oder anaphylaktische Reaktion auftritt, sollte die NULOJIX-Therapie unverzüglich abgebrochen und eine angemessene Therapie eingeleitet werden.

Impfungen

Eine immunsupprimierende Therapie kann die Antwort auf eine Impfung beeinflussen. Daher können Impfungen während der Behandlung mit Belatacept weniger wirksam sein, dies wurde in klinischen Studien allerdings nicht untersucht. Die Verwendung von Lebendvakzinen sollte vermieden werden (siehe Abschnitt 4.5).

Autoimmunprozess

Es gibt theoretische Bedenken, dass die Behandlung mit Belatacept das Risiko von Autoimmunprozessen erhöhen kann (siehe Abschnitt 4.8).

Immunogenität

Obwohl es einige Patienten gab, die Antikörper entwickelten und obwohl es keine offensichtliche Korrelation zwischen der Entwicklung von Antikörpern und dem klinischen Ansprechen oder unerwünschten Ereignissen gab, ist die Datenlage zu begrenzt, um eine abschließende Aussage treffen zu können (siehe Abschnitt 4.8).

Die Sicherheit und Wirksamkeit einer erneuten Behandlung mit Belatacept wurden nicht untersucht. Wenn eine erneute Behandlung mit Belatacept nach einer längeren Behandlungspause in Betracht gezogen wird, sollte der potenzielle Einfluss vorbestehender Belatacept-Antikörper berücksichtigt werden, insbesondere bei Patienten, die keine kontinuierliche Immunsuppression erhalten haben.

Patienten unter kontrollierter Natriumdiät

Eine Durchstechflasche dieses Arzneimittels enthält 0,65 mmol bzw. 15 mg Natrium. Dies entspricht 1,95 mmol (45 mg) Natrium pro Maximaldosis von 3 Durchstechflaschen. Dies ist zu berücksichtigen bei Personen unter natriumkontrollierter (natriumarmer/- kochsalzarmer) Diät.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Belatacept ist ein Fusionsprotein, das voraussichtlich nicht durch die Cytochrom-P450-Enzyme (CYPs) und UDP-Glucuronyltransferasen (UGTs) metabolisiert wird. Belatacept scheint keinen relevanten direkten Einfluss auf Zytokin-Spiegel bei Lebertransplantatempfängern oder bei Probanden zu haben. Es ist daher nicht zu erwarten, dass Belatacept Cytochrom-P450-Enzyme über Effekte auf Zytokine beeinflusst.

Belatacept unterbricht die enterohepatische Rezirkulation von MPA voraussichtlich nicht. Bei einer gegebenen MMF-Konzentration ist die MPA-Exposition bei gleichzeitiger Gabe von Belatacept um etwa 40% höher als bei gleichzeitiger Gabe von Ciclosporin.

Eine immunsupprimierende Therapie kann die Antwort auf eine Impfung beeinflussen. Daher können Impfungen während der Behandlung mit Belatacept weniger wirksam sein, wobei dies nicht in klinischen Studien untersucht wurde. Die Verwendung von Lebendvakzinen sollte vermieden werden (siehe Abschnitt 4.4).

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Frauen im gebärfähigen Alter / Kontrazeption bei Männern und Frauen

Frauen im gebärfähigen Alter sollten während der Behandlung mit Belatacept und bis zu 8 Wochen nach der letzten Behandlungsdosis wirksame Empfängnisverhütungsmaßnahmen treffen, da das mögliche Risiko für die embryonale/fötale Entwicklung unbekannt ist.

Schwangerschaft

Es liegen keine hinreichenden Daten für die Verwendung von Belatacept bei Schwangeren vor. Tierstudien weisen bei Dosen des bis zu 16- und 19-fachen der Humandosis von 10 mg/kg basierend auf der AUC auf keine direkte oder indirekte schädliche Auswirkung auf die embryonale/fötale Entwicklung hin. In einer Studie zur prä- und postnatalen Entwicklung bei Ratten wurden beim 19-fachen der Humandosis von 10 mg/kg basierend auf der AUC begrenzte Veränderungen der Immunfunktion beobachtet (siehe Abschnitt 5.3). Belatacept darf nicht während der Schwangerschaft verwendet werden, es sei denn, dies ist eindeutig erforderlich.

Stillzeit

Studien in Ratten haben die Exkretion von Belatacept in die Muttermilch gezeigt. Ob Belatacept beim Menschen in die Muttermilch übergeht, ist nicht bekannt. Frauen sollten während der Behandlung mit einem auf Belatacept basierenden Regime nicht stillen.

Fertilität

Es liegen keine Daten bezüglich der Verwendung von Belatacept und der Auswirkungen auf die menschliche Fertilität vor. Bei Ratten zeigte Belatacept keine unerwünschten Wirkungen auf die männliche oder weibliche Fertilität (siehe Abschnitt 5.3).

4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Belatacept hat geringen Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen, da es Müdigkeit, Unwohlsein und/oder Übelkeit verursachen kann. Patienten sollten angewiesen werden, potentiell gefährliche Arbeiten, wie die aktive Teilnahme am Straßenverkehr oder das Bedienen von Maschinen zu vermeiden, wenn sie solche Symptome an sich beobachten.

4.8 Nebenwirkungen

Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

Das Nebenwirkungsprofil von Immunsuppressiva lässt sich wegen der Grunderkrankung des Patienten und der gleichzeitigen Behandlung mit einer Vielzahl anderer Arzneimittel oft nicht genau feststellen.

Die häufigsten schwerwiegenden Nebenwirkungen ($\geq 2\%$), die in beiden Belatacept-Regimes (intensiver [MI] und weniger intensiv [LI]) mit kumulierter Häufigkeit bis zum Ende des dritten Behandlungsjahres (Jahr 3) auftraten waren Harnwegsinfektion, CMV-Infektionen, Pyrexie, erhöhte Blut-Kreatinin-Werte, Pyelonephritis, Diarrhö, Gastroenteritis, Dysfunktion des Transplantats, Leukopenie, Pneumonie, Basalzellkarzinom, Anämie und Dehydration.

Die am häufigsten berichteten Nebenwirkungen ($\geq 20\%$) bei Patienten, die mit den beiden Belatacept basierenden Regimes (MI und LI) bis zum Jahr 3 behandelt wurden, waren Diarrhö, Anämie, Harnwegsinfektion, periphere Ödeme, Konstipation, Hypertonie, Pyrexie, Übelkeit, Dysfunktion des Transplantats, Husten, Erbrechen, Leukopenie, Hypophosphatämie und Kopfschmerzen.

Nebenwirkungen, die bei $\geq 1\%$ der Patienten bis zu Jahr 3 zur Unterbrechung oder zum Abbruch von Belatacept führten, waren Nierenvenenthrombose und CMV-Infektion.

Tabellarische Auflistung der Nebenwirkungen

In Tabelle 2 sind Nebenwirkungen aus klinischen Studien (sortiert nach Organsystem und nach kumulierter Häufigkeit bis zum Jahr 3) gepoolt aus beiden Belatacept-Regimes (MI und LI) aufgeführt, die zumindest vermutlich vom Arzneimittel verursacht wurden.

Die Kategorien zur Häufigkeit sind wie folgt eingeteilt: sehr häufig ($\geq 1/10$); häufig ($\geq 1/100$ bis $< 1/10$); gelegentlich ($\geq 1/1.000$ bis $< 1/100$). Innerhalb jeder Häufigkeitsgruppe werden die Nebenwirkungen nach abnehmendem Schweregrad angegeben.

Tabelle 2: Nebenwirkungen in klinischen Studien

Infektionen und parasitäre Erkrankungen	
Sehr häufig	Harnwegsinfektionen, Infektion des oberen Respirationstrakts, Cytomegalovirus-Infektion*, Bronchitis
Häufig	Sepsis, Pneumonie, Influenza, Gastroenteritis, Herpes zoster, Sinusitis, Herpes simplex, orale Candidose, Pyelonephritis, Onychomycose, BK-Virus-Infektion, Atemwegsinfektion, Candidose, Rhinitis, Cellulitis, Wundinfektion, lokale Infektionen, Herpesvirusinfektion, Pilzinfektion, durch Pilze verursachte Hautinfektion
Gelegentlich	Progressive multifokale Leukoencephalopathie*, zerebrale Pilzinfektion, Cytomegalovirus-(CMV)-bedingte Colitis, Polyomavirus-assoziierte Nephropathie, Genitalherpes, Staphylokokken-Infektion, Endokarditis, Tuberkulose*, Bronchiektasie, Osteomyelitis, Strongyloidiasis, Blastocystis-Infektion, Giardiasis, Lymphangitis
Gutartige, bösartige und unspezifische Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)*	
Häufig	Plattenepithelkarzinom der Haut, Basalzellkarzinom, Hautpapillome
Gelegentlich	EBV-assoziierte lymphoproliferative Erkrankung**, Lungenkrebs, Rektalkarzinom, Brustkrebs, Sarkom, Kaposi-Sarkom, Prostatakarzinom, Zervixkarzinom, Kehlkopfkrebs, Lymphom, multiples Myelom, Übergangszellkarzinom
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	
Sehr häufig	Anämie, Leukopenie
Häufig	Thrombozytopenie, Neutropenie, Leukozytose, Polyzythämie, Lymphopenie
Gelegentlich	Monozytopenie, Aplasie der roten Zelllinie, Agranulozytose, Hämolyse, Hyperkoagulation
Erkrankungen des Immunsystems	
Häufig	Abnahme von Immunglobulin G im Blut, Abnahme von Immunglobulin M im Blut
Gelegentlich	Hypogammaglobulinämie, Jahreszeitbedingte Allergie
Endokrine Erkrankungen	
Häufig	Cushingoid
Gelegentlich	Nebenniereninsuffizienz
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	
Sehr häufig	Hypophosphatämie, Hypokalämie, Dyslipidämie, Hyperkalämie, Hyperglykämie, Hypokalzämie
Häufig	Gewichtszunahme, Diabetes mellitus, Dehydration, Gewichtsabnahme, Azidose, Flüssigkeitsretention, Hyperkalzämie, Hypoproteinämie
Gelegentlich	Diabetische Ketoazidose, diabetischer Fuß, Alkalose, Appetit vermindert, Vitamin D-Mangel
Psychiatrische Erkrankungen	
Sehr häufig	Schlaflosigkeit, Angst
Häufig	Depression
Gelegentlich	Abnorme Träume, Stimmungsschwankungen, Aufmerksamkeitsdefizit/Hyperaktivitätsstörung, Libido gesteigert
Erkrankungen des Nervensystems	
Sehr häufig	Kopfschmerzen

Häufig	Tremor, Parästhesie, apoplektischer Insult, Schwindelgefühl, Synkope, Lethargie, periphere Neuropathie
Gelegentlich	Enzephalitis, Guillain-Barré Syndrom*, Hirnödem, intrakranieller Druck erhöht, Enzephalopathie, Konvulsion, Hemiparese, Entmarkung, Fazialislähmung, Geschmacksstörung, kognitive Störung, Erinnerungsvermögen eingeschränkt, Migräne, Brennen, Diabetische Neuropathie, Restless leg Syndrom
Augenerkrankungen	
Häufig	Katarakt, okuläre Hyperämie, Sehen verschwommen
Gelegentlich	Retinitis, Konjunktivitis, Augenentzündung, Keratitis, Photophobie, Augenlidödem
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths	
Häufig	Vertigo, Ohrschmerzen, Tinnitus
Gelegentlich	Hypakusis
Herzerkrankungen	
Häufig	Tachykardie, Bradykardie, Vorhofflimmern, Herzinsuffizienz, Angina pectoris, Linksherzhypertrophie
Gelegentlich	Akutes Koronarsyndrom, atrioventrikulärer Block zweiten Grades, Aortenklappenitium, supraventrikuläre Arrhythmie
Gefäßerkrankungen	
Sehr häufig	Hypertonie, Hypotonie
Häufig	Schock, Infarkt, Hämatom, Lymphozele, Angiopathie, Arterienfibrosierung
Gelegentlich	Venenthrombose, Arterienthrombose, Thrombophlebitis, Arterienstenose, Claudicatio intermittens, Hitzegefühl
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	
Sehr häufig	Dyspnoe, Husten
Häufig	Pulmonarödeme, Keuchen, Hypokapnie, Orthopnoe, Epistaxis, oropharyngale Schmerzen
Gelegentlich	Akutes respiratorisches Distress-Syndrom, pulmonale Hypertonie, Pneumonitis, Hämoptoe, Bronchopneumopathie, schmerzhafte Atmung, Pleuraerguss, Schlafapnoe-Syndrom, Dysphonie, Bläschen im Mund-Rachenraum
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	
Sehr häufig	Diarrhö, Konstipation, Übelkeit, Erbrechen, Bauchschmerzen
Häufig	Dyspepsie, Stomatitis aphthosa, Abdominalhernie
Gelegentlich	Gastrointestinale Störungen, Pankreatitis, Dickdarmulkus, Meläna, Gastroduodenalulkus, Rektalblutung, Dünndarmobstruktion, Cheilitis, Zahnfleischhyperplasie, Speicheldrüse schmerzhaft, Stuhlverfärbung
Leber- und Gallenerkrankungen	
Häufig	Zytolytische Hepatitis, Leberfunktionstest anomal
Gelegentlich	Cholelithiasis, Leberzyste, Steatosis hepatis
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	
Häufig	Akne, Pruritus, Alopezie, Hautläsionen, Ausschlag, Nachtschweiß, Hyperhidrose
Gelegentlich	Psoriasis, Haarwachstum anomal, Onychoklasie, Penisulzeration, schwellendes Gesicht, Trichorrhexis
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	
Sehr häufig	Arthralgie, Rückenschmerzen, Gliederschmerzen
Häufig	Myalgie, Muskelschwäche, Knochenschmerzen, Gelenkschwellung, Bandscheibenerkrankung, Gelenksperre, Muskelspasmus, Osteoarthritis

Gelegentlich	Knochenstoffwechselstörung, Osteitis, Osteolyse, Synovitis
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	
Sehr häufig	Proteinurie, erhöhte Blut-Kreatinin-Werte, Dysurie, Hämaturie
Häufig	Nierentubulusnekrose, Nierenvenenthrombose*, Nierenarterienstenose, Glykosurie, Hydronephrose, vesikoureteraler Reflux, Harninkontinenz, Harnretention, Nykturie
Gelegentlich	Thrombose der Nierenarterie*, Nephritis, Nephrosklerose, Nierentubulusatrophie, Zystitis hämorrhagisch, Nierenfibrose
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse	
Gelegentlich	Epididymitis, Priapismus, Zervixdysplasie, Raumforderung in der Brust, Hodenschmerz, Vulvaulzeration, atrophische Vulvovaginitis, Infertilität, Skrotumödem
Kongenitale, familiäre und genetische Erkrankungen	
Häufig	Hydrozele
Gelegentlich	Hypophosphatasie
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	
Sehr häufig	Periphere Ödeme, Pyrexie
Häufig	Brustschmerzen, Müdigkeit, Unwohlsein, verzögerte Heilung
Gelegentlich	Reaktion im Zusammenhang mit der Infusion*, Reizbarkeit, Fibrose, Entzündung, Rezidiv einer Erkrankung, Wärmegefühl, Ulkus
Untersuchungen	
Häufig	Anstieg des C-reaktiven Proteins, Parathormon im Blut erhöht
Gelegentlich	Pankreasenzyme erhöht, Troponin erhöht, Elektrolytungleichgewicht, Prostata-spezifisches Antigen erhöht, Harnsäure im Blut erhöht, Urinausscheidung vermindert, Glukose im Blut erniedrigt, CD4-Lymphozyten erniedrigt
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	
Sehr häufig	Dysfunktion des Transplantats
Häufig	Chronische Allotransplantat-Nephropathie (CAN), Narbenhernie
Gelegentlich	Transplantatversagen, Transfusionsreaktion, Wunddehiszenz, Fraktur, Sehnenriss, Hypotonie im Rahmen eines Eingriffs, Hypertonie bei einem Eingriff, Hämatom nach einem Eingriff, Schmerzen während eines Eingriffs, Kopfschmerz im Zusammenhang mit einem Eingriff, Kontusion

* Siehe Abschnitt "Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen".

** Beinhaltet alle Ereignisse, die in den Phase 3-Studien im Median über 3,3 Jahre und in der Phase 2-Studie im Median über 7 Jahre berichtet wurden.

Langzeit-Extension der Studie 1 und Studie 2

Von den 1209 randomisierten und transplantierten Patienten in den beiden Phase 3 Studien (siehe Abschnitt 5.1), verlängerten nach 3 Jahren 761 Patienten die Behandlung in einer Langzeit-Extension für weitere 4 Jahre und erhielten weiterhin die Studienmedikation gemäß ihrer ursprünglich zugewiesenen Behandlung. Im Vergleich zu den Ergebnissen aus den initialen 3 Jahren wurden in der 4 Jahre andauernden unverblindeten Langzeit-Extension keine neuen Nebenwirkungen und auch keine erhöhte Rate von Nebenwirkungen (oben aufgeführt für die 3-jährige initiale Phase) festgestellt.

Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen

Malignitäten und Post-Transplantations-Lymphoproliferationsstörung

Die Häufigkeiten von Malignitäten bis zum Ende des ersten bzw. dritten Behandlungsjahres (Jahr 1 und 3) sind in Tabelle 3 dargestellt, ausgenommen die PTL-D-Fälle, die für das Jahr 1 und für > Jahr 3 dargestellt sind (die mediane Zeit in der Nachbeobachtung waren 1.199 Tage für Belatacept-MI, 1.206 Tage für Belatacept-LI und 1.139 Tage für Ciclosporin). Die Häufigkeit von malignen

Neubildungen, ausgenommen dem nicht-melanozytären Hautkrebs, war in der Belatacept-LI- und der Ciclosporin-Gruppe vergleichbar und in der Belatacept-MI-Gruppe größer. Eine PTLD trat im Vergleich zur Ciclosporin-Gruppe bei beiden Belatacept-Gruppen häufiger auf (siehe Abschnitt 4.4). Nicht-melanozytärer Hautkrebs trat bei dem LI-Belatacept-Regime weniger häufig auf als bei den Ciclosporin- und Belatacept-MI-Regimes.

Tabelle 3: Auftreten von Malignitäten nach Behandlungsgruppe (%)

	Bis Jahr 1			Bis Jahr 3 ^{*,**}		
	Belatacept MI n= 477	Belatacept LI n= 472	Ciclosporin n= 476	Belatacept MI n= 477	Belatacept LI n= 472	Ciclosporin n= 476
Alle malignen Neoplasien	3,4	1,9	3,4	8,6	5,7	7,1
Nicht-melanozytischer Hautkrebs	1,0	0,2	1,5	4,2	1,5	3,6
Maligne Neoplasien ausgenommen nicht-melanozytischer Hautkrebs	2,3	1,7	1,9	4,4	4,2	3,6
PTLD	0,8	0,8	0,2	1,7	1,3	0,6
Malignitäten ausgenommen nicht-melanozytischer Hautkrebs und PTLD	1,5	0,8	1,7	2,7	3,2	3,4

*Die mediane Nachbeobachtungszeit, ausgenommen PTLD, über alle Studien beträgt 1.092 Tage für jede Behandlungsgruppe.

**Die mediane Nachbeobachtungszeit für PTLD über alle Studien beträgt 1.199 Tage für MI, 1.206 Tage für LI und 1.139 Tage für Ciclosporin.

In den 3 Studien (eine Phase 2 Studie und zwei Phase 3 Studien, Studie 1 und Studie 2) war die kumulative Häufigkeit einer PTLD bei mit der empfohlenen Dosis von Belatacept (LI) behandelten Patienten größer (1,3%; 6/472) als in der Ciclosporin-Gruppe (0,6%; 3/476), und sie war in der Belatacept-MI-Gruppe am größten (1,7%; 8/477). Neun von 14 PTLD-Fällen bei Belatacept-behandelten Patienten waren im ZNS lokalisiert; innerhalb der Überwachungsperiode führten 8 von 14 Fällen zum Tod (6 der tödlichen Fälle waren mit dem ZNS verbunden). Von den 6 PTLD-Fällen im LI-Regime waren 3 mit dem ZNS verbunden und waren tödlich.

EBV-seronegative Patienten, die Immunsuppressiva erhalten, haben ein besonders hohes PTLD-Risiko (siehe Abschnitte 4.3 und 4.4). In klinischen Studien hatten Belatacept-behandelte Transplantatempfänger mit EBV-seronegativem Status ein höheres PTLD-Risiko als EBV-positive Patienten (7,7%; 7/91 versus 0,7%; 6/810). Bei dem empfohlenen Dosisregime von Belatacept gab es 404 EBV-positive Empfänger und es traten 4 Fälle einer PTLD auf (1,0%); 2 dieser Fälle traten im ZNS auf.

Während der Langzeit-Extension wurden in Studie 1 Malignitäten (einschließlich PTLD) bei 10,3% der Patienten im Belatacept-MI-Arm, bei 8,4% im Belatacept-LI-Arm und bei 14,7% im Ciclosporin-Arm beobachtet. In Studie 2 wurden Malignitäten (einschließlich PTLD) bei 19,2% der Patienten im Belatacept-MI-Arm, bei 13,3% im Belatacept-LI-Arm und bei 16,1% im Ciclosporin-Arm beobachtet. Das Auftreten von PTLD variierte je nach Serostatus. In Studie 1 wurde von einem zusätzlichen Fall von PTLD im Ciclosporin-Arm bei einem Patienten, der zum Zeitpunkt der Transplantation EBV-seropositiv war, berichtet. In Studie 2 trat bei Patienten, die zum Zeitpunkt der Transplantation EBV-seropositiv waren, in jeder der drei Behandlungsgruppen jeweils ein Fall von PTLD auf. Unter

den Patienten aus Studie 2, die zum Zeitpunkt der Transplantation EBV-seronegativ waren (und für die die Behandlung mit Belatacept nicht empfohlen ist), traten drei Fälle von PTLD im Belatacept-LI-Arm auf und keiner im Belatacept-MI- oder Ciclosporin-Arm.

Infektionen

Die Häufigkeiten von Infektionen bis zum Jahr 1 bzw. Jahr 3, die in jeder Behandlungsgruppe auftraten, sind in Tabelle 4 gezeigt. Die Gesamthäufigkeit von Tuberkuloseinfektionen und nicht-schwerwiegenden Herpesinfektionen war für die Belatacept-Regimes höher als für das Ciclosporin-Regime. Die Mehrzahl der Tuberkulosefälle trat bei Patienten auf, die derzeit oder zuvor in Ländern mit einer hohen Tuberkuloseprävalenz leben oder gelebt hatten (siehe Abschnitt 4.4). Das gesamte Auftreten von Polyomavirusinfektionen und Pilzinfektionen war in der Belatacept-LI-Gruppe numerisch geringer als in der Belatacept-MI- und der Ciclosporin-Gruppe.

Innerhalb des klinischen Belatacept-Programms wurde bei 2 Patienten eine PML diagnostiziert. Ein tödlicher Fall einer PML wurde bei einem Nierentransplantatempfänger berichtet, der in einer Phase 3-Studie über 2 Jahre mit dem Belatacept-MI-Regime, einem IL-2-Rezeptor-Antagonisten, MMF, und Corticosteroiden behandelt wurde. Der andere Fall einer PML wurde bei einem Lebertransplantatempfänger in einer Phase 2-Studie berichtet, der 6 Monate lang eine Behandlung mit dem verstärkten Belatacept-MI-Regime, höheren als empfohlenen Dosen MMF und Corticosteroiden erhalten hatte (siehe Abschnitt 4.4).

Infektionen, die das ZNS betrafen, waren in der Belatacept-MI-Gruppe häufiger (8 Fälle einschließlich der oben genannten PML-Fälle; 1,7%) als in der Belatacept-LI- (2 Fälle; 0,4%) und in der Ciclosporin-Gruppe (1 Fall; 0,2%). Die häufigste ZNS-Infektion war Kryptokokken-Meningitis.

Tabelle 4: Auftreten von Infektionen nach Behandlungsgruppe (%)

	Bis Jahr 1			Bis Jahr 3*		
	Belatacept MI n = 477	Belatacept LI n = 472	Ciclosporin n = 476	Belatacept MI n = 477	Belatacept LI n = 472	Ciclosporin n = 476
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	70,7	71,8	73,7	79,2	82,0	80,6
Schwerwiegende Infektionen	26,8	23,3	27,3	35,8	33,5	37,8
Virale Infektionen	26,4	25,0	27,7	38,8	39,0	36,1
CMV	11,1	11,9	13,7	13,8	13,8	14,7
Polyomavirus	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
Pilzinfektionen	13,8	11,0	15,1	22,9	16,7	20,6
Tuberkulose	0,4	0,4	0,2	1,3	1,3	0,2

* Die mediane Exposition über alle Studien beträgt 1.092 Tage für jede Behandlungsgruppe.

Während der Langzeit-Extension traten schwerwiegende Infektionen in Studie 1 jeweils in 30,3% und 23,5% der Patienten in der Belatacept-MI- und der LI-Gruppe auf und in 27,2% der Patienten in der Ciclosporin-Gruppe. In Studie 2 traten schwerwiegende Infektionen in jeweils 35,6% und 38,1% der Patienten in der Belatacept-MI- und LI-Gruppe auf und in 37,9% der Patienten in der Ciclosporin-Gruppe. Es wurde von einem PML-Fall (Studie 1) in der Ciclosporin-Gruppe 82 Monate nach Transplantation berichtet (mehr als 56 Tage nach Beendigung der Therapie).

Transplantatthrombose

In einer Phase 3-Studie an Empfängern von Spendernieren mit erweiterten Kriterien (Studie 2) trat eine Transplantatthrombose in den Belatacept-Gruppen (4,3% mit dem MI- bzw. 5,1% bzw. LI-Regime) häufiger als in der Ciclosporin-Gruppe (2,2%) auf. In einer anderen Phase 3-Studie mit Empfängern von Nieren von lebenden Spendern und verstorbenen Spendern mit Standardkriterien

(Studie 1) betrug die Häufigkeit einer Transplantatthrombose 2,3% mit dem MI-Regime und 0,4% mit dem LI-Regime, verglichen mit 1,8% bei Ciclosporin. In einer Phase 2-Studie traten 2 Fälle einer Transplantatthrombose auf: jeweils einer in der MI- und in der LI-Gruppe (Häufigkeit bei beiden 1,4%), während in der Ciclosporin-Gruppe kein Fall auftrat. Im Allgemeinen traten diese Ereignisse früh auf und die Mehrheit führte zum Verlust des Transplantats. Renale Allotransplantatthrombose wurde seit Markteinführung bei Patienten mit anderen prädisponierenden Risikofaktoren für eine Thrombose des renalen Allotransplantats berichtet, wenn die initiale Dosis des Anti-Thymozyten-Globulin zur gleichen Zeit oder fast zur gleichen Zeit mit der ersten Dosis von Belatacept gegeben wurde (siehe Abschnitt 4.4).

Infusionsbedingte Reaktionen

Von Anaphylaxie wurde nach dem Inverkehrbringen berichtet (siehe Abschnitt 4.4).

Akute infusionsbedingte Reaktionen (Reaktionen, die innerhalb 1 Stunde nach der Infusion auftreten) traten bis Jahr 3 bei 5,5% der Patienten in der Belatacept-MI-Gruppe und bei 4,4% der Patienten in der Belatacept-LI-Gruppe auf. In den kombinierten Belatacept-Regimes waren die am häufigsten berichteten akuten infusionsbedingten Reaktionen Hypotonie, Hypertonie, Hitzegefühl und Kopfschmerzen. Die meisten Ereignisse waren nicht schwerwiegend, von geringer bis mäßiger Intensität und traten nicht erneut auf. Bei einem Vergleich von Belatacept- mit Placebo-Infusionen zeigten sich keine Unterschiede in der Häufigkeit der Ereignisse (Placebo-Infusionen wurden an den Wochen 6 und 10 des Belatacept-LI-Regimes gegeben, um die MI- und LI-Regimes zu verblinden).

Immunogenität

In den beiden Phase 3-Studien wurden bei 796 Nierentransplantatempfängern (551 wurden mindestens 3 Jahre lang behandelt) gegen das Belatacept-Molekül gerichtete Antikörper untersucht. Zusätzliche 51 Patienten wurden während einer langfristigen Verlängerung einer Phase 2-Studie für durchschnittlich 7 Jahre behandelt. Die Entwicklung von Anti-Belatacept-Antikörpern war nicht mit einer veränderten Belatacept-Clearance verbunden.

Insgesamt entwickelten 45 von 847 Patienten (5,3%) während der Behandlung mit Belatacept Antikörper. In den einzelnen Studien reichte der Anteil von Patienten mit Antikörpern von 4,5% und 5,2% in den Phase 3-Studien bis 11,8% in der langfristigen Verlängerung der Phase 2-Studie. Dennoch lag die Immunogenitätsrate, normiert nach der Expositionsdauer, in den drei Studien übereinstimmend bei 2,0 bis 2,1 pro 100 Patientenjahre. Von 153 Patienten, die mindestens 56 Tage (etwa 7 Halbwertszeiten) nach Abbruch der Belatacept-Behandlung auf Antikörper untersucht wurden, entwickelten zusätzliche 10 Patienten (6,5%) Antikörper. Im Allgemeinen waren die Antikörpertiter niedrig, gewöhnlich nicht anhaltend und fielen bei andauernder Behandlung oft unter die Nachweisgrenze.

Um das Vorhandensein von neutralisierenden Antikörpern zu untersuchen, wurden Proben von 29 Patienten mit bestätigter Bindungsaktivität für die modifizierte zytotoxische T-Lymphozyten-assoziierte Antigen 4 (CTLA-4)-Region des Moleküls in einem in vitro-Assay untersucht; bei 8 Patienten (27,6%) wurden neutralisierende Antikörper nachgewiesen. Die klinische Relevanz solcher Antikörper ist unklar.

Autoimmunität

Die Häufigkeit von Autoimmunprozessen war in den klinischen Kernstudien gering und betrug in den MI-, LI- und Ciclosporin-Gruppen bis zu Jahr 3 jeweils 1,7% bzw. 1,7% und 1,9%. Ein Patient entwickelte unter dem Belatacept-MI-Regime ein Guillain-Barré-Syndrom, was zum Abbruch der Behandlung führte und anschließend zurückging. Insgesamt lässt sich aus den wenigen Berichten aus klinischen Studien nicht folgern, dass eine längere Behandlung mit Belatacept die Patienten einem erhöhten Risiko für die Entwicklung eines autoimmunen Ereignisses aussetzt.

Während der Langzeit-Extension kam es in Studie 1 zu Autoimmunreaktionen bei 2,6% und 3,0% der Patienten in der Belatacept-MI- bzw. LI-Gruppe und in 3,7% der Patienten in der Ciclosporin-Gruppe. In Studie 2 kam es bei 5,8% und 3,5% der Patienten in der Belatacept-MI- bzw. LI-Gruppe zu Autoimmunreaktionen und bei 0% der Patienten in der Ciclosporin-Gruppe.

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung anzuzeigen am:

Bundesamt für Sicherheit im Gesundheitswesen
Traisengasse 5
1200 WIEN
ÖSTERREICH
Fax: + 43 (0) 50 555 36207
Website: <http://www.basg.gv.at/>

4.9 Überdosierung

Einzeldosen von bis zu 20 mg/kg wurden ohne eine offensichtliche toxische Wirkung angewendet. Im Fall einer Überdosierung wird empfohlen, den Patienten auf Anzeichen oder Symptome von Nebenwirkungen zu überwachen und eine geeignete symptomatische Therapie einzuleiten.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Immunsuppressiva, selektive Immunsuppressiva, ATC-Code: L04AA28

Belatacept, ein selektiver Kostimulationsblocker, ist ein lösliches Fusionsprotein aus der modifizierten extrazellulären Domäne des humanen zytotoxischen T-Lymphozyten-assoziierten Antigens-4 (CTLA-4) gebunden an einen Teil (hinge-CH2-CH3-Domänen) der Fc-Domäne des humanen Immunglobulin G1-Antikörpers. Belatacept wird durch rekombinante DNA-Technologie in einem Säugerzell-Expressionssystem gewonnen. In der Ligandbinderegion von CTLA-4 wurden zwei Aminosäuresubstitutionen vorgenommen (L104 zu E; A29 zu Y).

Wirkmechanismus

Belatacept bindet die Moleküle CD80 und CD86 auf Antigen-präsentierenden Zellen. Dadurch blockiert Belatacept die CD28-vermittelte Kostimulation von T-Zellen und verhindert deren Aktivierung. Aktivierte T-Zellen sind die vorwiegenden Transmitter der Immunantwort gegen die transplantierte Niere. Belatacept, eine modifizierte Form von CTLA-4-Ig, bindet CD80 und CD86 stärker als das ursprüngliche CTLA-4-Molekül, von dem es abstammt. Die erhöhte Avidität ermöglicht das notwendige Maß der Immunsuppression, um das immunvermittelte Versagen und die Fehlfunktion des Transplantats zu verhindern.

Pharmakodynamische Wirkungen

In einer klinischen Studie wurde nach der ersten Gabe von Belatacept eine etwa 90%ige Sättigung des CD86-Rezeptors auf der Oberfläche von Antigen-präsentierenden Zellen im peripheren Blut beobachtet. Während des ersten Monats nach der Transplantation blieb eine 85%ige Sättigung von CD86 erhalten. Unter dem empfohlenen Dosis-Regime blieb der Grad der CD86-Sättigung bis zu Monat 3 nach der Transplantation bei etwa 70% und im Monat 12 bei etwa 65% erhalten.

Klinische Wirksamkeit und Sicherheit

Studie 1 und 2: Phase 3-Studien bei Nierentransplantatempfängern

Die Unbedenklichkeit und Wirksamkeit von Belatacept als Teil eines immunsupprimierenden Regimes nach einer Nierentransplantation wurde in zwei randomisierten, teilweise verblindeten, multizentrischen Studien über einen Zeitraum von 3 Jahren untersucht, wobei der primäre Endpunkt bei Jahr 1 lag. Diese Studien verglichen zwei Dosis-Regimes von Belatacept ("more intense" = MI und

"less intense" = LI) mit Ciclosporin bei Empfängern von Spenderorganen mit Standardkriterien (Studie 1) oder erweiterten Kriterien (Studie 2). Alle Patienten erhielten Basiliximab, MMF und Corticosteroide. Das stärkere (MI) Regime, das während der ersten 6 Monate nach der Transplantation eine höhere und häufigere Dosierung vorsah, führte zu einer doppelt so hohen Exposition von Belatacept als das weniger starke (LI) Regime während der Monate 2 bis 7 nach der Transplantation. Die Wirksamkeit des MI- und des LI-Regimes war vergleichbar, während das Sicherheitsprofil für das LI-Regime insgesamt besser war. Daher entspricht die empfohlene Dosis von Belatacept dem LI-Dosisregime.

Studie 1: Empfänger von Nieren von lebenden Spendern und von verstorbenen Spendern mit Standardkriterien

Spenderorgane mit Standardkriterien waren definiert als Organe von lebenden Spendern oder von verstorbenen Spendern mit einer erwarteten kalten Ischämiezeit von < 24 Stunden und die nicht die Definition von Spenderorganen mit erweiterten Kriterien erfüllten. In Studie 1 waren ausgeschlossen (1) Empfänger mit einem aktuellen PRA $\geq 50\%$, wenn sie das erste Transplantat erhielten; (2) Empfänger mit einem PRA $\geq 30\%$, wenn sie zum wiederholten Male ein Transplantat erhielten; (3) Empfänger, bei denen ein vorheriger Transplantat-Verlust die Folge einer akuten Abstoßungsreaktion war und Patienten mit einer positiven T-Zell lymphozytotoxischen Kreuzreaktion.

In dieser Studie wurden 666 Patienten eingeschlossen, randomisiert und transplantiert: 219 Patienten erhielten Belatacept-MI, 226 Belatacept-LI und 221 Ciclosporin. Das mittlere Alter betrug 45 Jahre, 58% der Spenderorgane waren von lebenden Patienten; 3% der Patienten erhielten zum wiederholten Male ein Transplantat, 69% der Studienteilnehmer waren männlich; 61% der Patienten waren Weiße, 8% waren Schwarze/Afro-Amerikaner, 31% waren anderer ethnischer Zugehörigkeit; 16% hatten einen PRA $\geq 10\%$ und 41% zeigten Nichtübereinstimmung von 4-6 HLA (Humane Leukozyten Antigene).

Bei allen Behandlungsgruppen wurde die gegebene Corticosteroiddosis während der ersten 6 Monate nach der Transplantation reduziert. Die mittlere gegebene Corticosteroiddosis mit dem empfohlenen Belatacept-Regime betrug 20 mg nach 1 Monat, 12 mg nach 3 Monaten und 10 mg nach 6 Monaten.

Studie 2: Empfänger von Spendernieren mit erweiterten Kriterien

Spender mit erweiterten Kriterien waren definiert als verstorbene Spender, auf die mindestens einer der folgenden Punkte zutraf: (1) Alter des Spenders ≥ 60 Jahre; (2) Alter des Spenders ≥ 50 Jahre und andere Komorbiditäten (≥ 2 der folgenden Kriterien: Schlaganfall, Hypertonie, Serum-Kreatinin $> 1,5$ mg/dl); (3) Spende nach Herztod oder (4) erwartete kalte Ischämiezeit von ≥ 24 Stunden. In Studie 2 waren Empfänger mit einem aktuellem PRA $\geq 30\%$, Patienten, die zum wiederholten Male ein Transplantat erhalten sollten, und Patienten mit einer positiven T-Zell lymphozytotoxischen Kreuzreaktion ausgeschlossen.

In dieser Studie wurden 543 Patienten eingeschlossen, randomisiert und transplantiert: 184 Patienten erhielten Belatacept-MI, 175 Belatacept-LI und 184 Ciclosporin. Das mittlere Alter betrug 58 Jahre, 67% der Studienteilnehmer waren männlich; 75% der Patienten waren Weiße, 13% waren Schwarze/Afro-Amerikaner, 12% waren anderer ethnischer Zugehörigkeit; 3% hatten einen PRA $\geq 10\%$ und 53% zeigten Nichtübereinstimmung von 4-6 HLA (Humane Leukozyten Antigene).

Bei allen Behandlungsgruppen wurde die gegebene Corticosteroiddosis während der ersten 6 Monate nach der Transplantation reduziert. Die mittlere gegebene Corticosteroiddosis mit dem empfohlenen Belatacept-Regime betrug 21 mg nach 1 Monat, 13 mg nach 3 Monaten und 10 mg nach 6 Monaten.

Tabelle 5 fasst die Ergebnisse für das Belatacept-LI-Regime im Vergleich zu Ciclosporin in Bezug auf die gemeinsamen primären Wirksamkeitsendpunkte Tod und Verlust des Transplantats, kombiniert "Beeinträchtigung der Nierenfunktion" und akute Abstoßung (definiert als durch klinischen Verdacht und Biopsie nachgewiesene akute Abstoßung) zusammen. Das Überleben des Patienten und des Transplantats war zwischen Belatacept und Ciclosporin vergleichbar. Im Vergleich zu Ciclosporin erreichten unter Belatacept weniger Patienten den kombinierten Endpunkt "Beeinträchtigung der Nierenfunktion" und die mittlere glomeruläre Filtrationsrate (GFR) war höher.

Im Vergleich zu Ciclosporin kam es unter Belatacept in der Studie 1 häufiger zu einer akuten Abstoßung, in Studie 2 hingegen war die Häufigkeit zwischen Belatacept und Ciclosporin vergleichbar. Etwa 80% der akuten Abstoßungsreaktionen traten bis zu Monat 3 auf und waren nach Monat 6 selten. Bis zum Jahr 3 waren in Studie 1 11/39 der akuten Abstoßungen unter Belatacept und 3/21 der akuten Abstoßungen unter Ciclosporin Banff 97-Grad \geq IIb. Bis zum Jahr 3 waren in der Studie 2 9/33 der akuten Abstoßungen unter Belatacept und 5/29 der akuten Abstoßungen unter Ciclosporin Banff 97-Grad \geq IIb. Eine akute Abstoßung wurde in der Belatacept-Gruppe häufiger mit einer Lymphozyten-depletierenden Therapie (einem Risikofaktor für PTLT; siehe Abschnitt 4.4) behandelt, als in der Ciclosporin-Gruppe. Bei beiden Studien waren bei Patienten mit einer akuten Abstoßungsreaktion bis zum Jahr 2 bei 6% (2/32, Studie 2) -8% (3/39, Studie 1) und 20% (4/20, Studie 1) -26% (7/27, Studie 2) in der Belatacept-Gruppe und in der Ciclosporin-Gruppe bis zum Jahr 3 Spender-spezifische Antikörper, eines der Diagnosekriterien einer Antikörper-vermittelten Abstoßung, vorhanden. Bis zum Jahr 3 war die Häufigkeit einer wiederkehrenden akuten Abstoßung in allen Gruppen vergleichbar ($< 3\%$) und die Häufigkeit einer subklinischen akuten Abstoßung, die entsprechend dem Prüfplan bei einer Biopsie im Jahr 1 identifiziert wurde, lag bei beiden Gruppen bei 5%. In Studie 1 war es bis zum Jahr 3 bei 5/39 der Belatacept-Patienten mit einer akuten Abstoßungsreaktion zum Verlust des Transplantats gekommen, verglichen mit 1/21 der Ciclosporin-Patienten und 5/39 der Belatacept-Patienten und kein Ciclosporin-Patient mit einer akuten Abstoßung starben. In Studie 2 war es bei 5/33 der Belatacept-Patienten mit einer akuten Abstoßungsreaktion zum Verlust des Transplantats gekommen, verglichen mit 6/29 der Ciclosporin-Patienten; 5/33 Belatacept-Patienten im Vergleich zu 5/29 Ciclosporin-Patienten mit einer akuten Abstoßungsreaktion starben bis zum Jahr 3. In beiden Studien war die mittlere GFR nach einer akuten Abstoßungsreaktion bei mit Belatacept und Ciclosporin behandelten Patienten vergleichbar.

Tabelle 5: Kernergebnisse zur Wirksamkeit bis zum Jahr 1 bzw. Jahr 3

	Studie 1: lebende Spender und verstorbene Spender mit Standardkriterien		Studie 2: Spender mit erweiterten Kriterien	
Parameter	Belatacept- LI	Ciclosporin	Belatacept- LI	Ciclosporin
	n = 226	n = 221	n = 175	n = 184
Überleben von Patient und Transplantat (%)				
Jahr 1 [95% CI]	96,5 [94,1 - 98,9]	93,2 [89,9 - 96,5]	88,6 [83,9 - 93,3]	85,3 [80,2 - 90,4]
Jahr 3 [95% CI]	92,0 [88,5 - 95,6]	88,7 [84,5 - 92,9]	82,3 [76,6 - 87,9]	79,9 [74,1 - 85,7]
Tod (%)				
Jahr 1	1,8	3,2	2,9	4,3
Jahr 3	4,4	6,8	8,6	9,2
Transplantatverlust (%)				
Jahr 1	2,2	3,6	9,1	10,9
Jahr 3	4,0	4,5	12,0	12,5
% Patienten, die den kombinierten Endpunkt "Beeinträchtigung der Nierenfunktion" bis Jahr 1 erreichten^a	54,2	77,9	76,6	84,8
P-Wert	< 0,0001	-	< 0,07	-
Akute Abstoßungsreaktion (%)				
Jahr 1 (%) [95% CI]	17,3 [12,3 - 22,2]	7,2 [3,8 - 10,7]	17,7 [12,1 - 23,4]	14,1 [9,1 - 19,2]
Jahr 3 (%) [95% CI]	17,3 [12,3 - 22,2]	9,5 [5,6 - 13,4]	18,9 [13,1 - 24,7]	15,8 [10,5 - 21,0]
Mittlere gemessene GFR^b <i>ml/min/1,73 m²</i>				
Jahr 1	63,4	50,4	49,6	45,2
Jahr 2	67,9	50,5	49,7	45,0
Mittlere berechnete GFR^c <i>ml/min/1,73 m²</i>				
Monat 1	61,5	48,1	39,6	31,8
Jahr 1	65,4	50,1	44,5	36,5
Jahr 2	65,4	47,9	42,8	34,9
Jahr 3	65,8	44,4	42,2	31,5

^a Anteil der Patienten mit gemessener GFR < 60 ml/min/1,73 m² oder mit einer Abnahme der gemessenen GFR ≥ 10 ml/min/1,73 m² von Monat 3 bis Monat 12.

^b Die gemessene GFR wurde nur in Jahr 1 und Jahr 2 durch Iothalamat bestimmt.

^c Die berechnete GFR wurde in Monat 1 und den Jahren 1, 2 und 3 nach der MDRD-Formel (Modification of Diet in Renal Disease) bestimmt

Progression der Chronischen Nierenerkrankung (CKD-Staging)

In Studie 1 war die mittlere GFR unter Belatacept bis zum Jahr 3 um 21 ml/min/1,73 m² höher und 10% der Belatacept-Patienten versus 20% der Ciclosporin-Patienten erreichten ein CKD-Stadium 4/5 (GFR < 30 ml/min/1,73 m²). In Studie 2 war die mittlere GFR unter Belatacept bis zum Jahr 3 um 11 ml/min/1,73 m² höher und 27% der Belatacept-Patienten versus 44% der Ciclosporin-Patienten erreichten ein CKD-Stadium 4/5 (GFR < 30 ml/min/1,73 m²).

Chronische Allothransplantat-Nephropathie (CAN)/Interstitielle Fibrose und Tubuläre Atrophie (IFTA)

Die Prävalenz einer CAN/IFTA bis zum Jahr 1 war in den Studien 1 und 2 unter Belatacept numerisch niedriger als unter Ciclosporin (~ 9,4% bzw. 5%).

Neuentstehung eines Diabetes mellitus und Blutdruck

In einer prä-spezifizierten gepoolten Analyse der Studien 1 und 2 zum Jahr 1 lag die Inzidenz einer Neuentstehung von Diabetes mellitus (New Onset Diabetes mellitus = NODM), definiert als die Verwendung von antidiabetischen Mitteln für ≥ 30 Tage oder ≥ 2 Nüchtern-Glucosewerte > 126 mg/dl (7,0 mmol/l) nach der Transplantation, bei 5% unter Belatacept und bei 10% unter Ciclosporin. Zum Jahr 3 betrug die Inzidenz einer Neuentstehung von Diabetes mellitus 8% unter Belatacept und 10% unter Ciclosporin.

In den Studien 1 und 2 war Belatacept zum Jahr 1 und Jahr 3 im Vergleich zu Ciclosporin mit einem 6-9 mmHg niedrigeren mittleren systolischen Blutdruck, einem ungefähr 2-4 mmHg niedrigeren mittleren diastolischen Blutdruck und mit einer selteneren Verwendung von Antihypertensiva assoziiert.

Langzeit-Extension der Studie 1 und Studie 2

In Studie 1 begannen insgesamt 321 Belatacept- (MI: 155 und LI: 166) und 136 Ciclosporin-Patienten nach Abschluss der 3-jährigen Behandlungsphase die Langzeit-Extension von 4 Jahren (bis zu 7 Jahre Behandlung insgesamt). Während der Langzeit-Extension brachen in der Ciclosporin-Gruppe mehr Patienten ab (32,4%) als in den Belatacept-Gruppen (17,4% und 18,1% in MI- bzw. LI-Gruppe). In Studie 2 begannen insgesamt 217 Belatacept- (MI: 104 und LI: 113) und 87 Ciclosporin-Patienten nach Abschluss der 3-jährigen Behandlungsphase die Langzeit-Extension von 4 Jahren (bis zu 7 Jahre Behandlung insgesamt). Während der Langzeit-Extension brachen in der Ciclosporin-Gruppe mehr Patienten ab (34,5%) als in den Belatacept-Gruppen (28,8% und 25,7% in MI- bzw. LI-Gruppe).

In Studie 1 war das Gesamtüberleben von Patient und Transplantat für Belatacept-behandelte Patienten höher als für Ciclosporin-behandelte Patienten [bewertet auf der Basis von Hazard Ratio Schätzungen (für Tod oder Transplantatverlust) einer ad hoc Cox Regressions-Analyse: HR = 0,588 (95% CI: 0,356-0,972) für die MI-Gruppe und HR = 0,585 (95% CI: 0,356-0,961) für die LI-Gruppe]. In Studie 2 war das Gesamtüberleben von Patient und Transplantat über alle Behandlungsgruppen hinweg vergleichbar [HR = 0,932 (95% CI: 0,635-1,367) für die MI-Gruppe und HR 0,944 (95% CI: 0,644-1,383) für die LI-Gruppe]. In Studie 1 war der Anteil Patienten bezüglich Tod oder Transplantatverlust bei den Belatacept-behandelten Patienten niedriger (MI: 11,4%, LI: 11,9%) als bei den Ciclosporin-behandelten Patienten (17,6%). In Studie 2 war der Anteil Patienten bezüglich Tod und Transplantatverlust in allen Behandlungsgruppen vergleichbar (MI: 29,3%, LI: 30,9%, Ciclosporin: 28,3%). In Studie 1 starben in der MI-, LI- und Ciclosporin-Gruppe jeweils 7,8%, 7,5% bzw. 11,3% der Patienten und je 4,6%, 4,9% bzw. 7,7% der Patienten erlitten einen Verlust des Transplantats. In Studie 2 starben in der MI-, LI- und Ciclosporin-Gruppe jeweils 20,1%, 21,1% bzw. 15,8% der Patienten und je 11,4%, 13,1% bzw. 15,8% der Patienten erlitten einen Verlust des Transplantats. Die in Studie 2 aufgetretene höhere Anzahl an Todesfällen in der LI-Gruppe war hauptsächlich auf Neubildungen zurückzuführen (MI: 3,8%, LI: 7,1%, Ciclosporin: 2,3%).

Die höhere berechnete GFR, welche in Belatacept behandelten Patienten im Vergleich zu den mit Ciclosporin behandelten Patienten während der ersten drei Jahre beobachtet wurde, wurde über die Langzeit-Extension beibehalten. In Studie 1 lag die mittlere berechnete GFR in Jahr 7 bei 74,0 in der Belatacept-MI-, bei 77,9 in der Belatacept-LI- und bei 50,7 ml/min/1,73 m² in der Ciclosporin-Gruppe. In Studie 2 lag die mittlere berechnete GFR in Jahr 7 bei 57,6 in der Belatacept-MI-, bei 59,1 in der Belatacept-LI- und bei 44,6 ml/min/1,73 m² in der Ciclosporin-Gruppe. Die Zeit bis zum Tod des Patienten, bis zum Verlust des Transplantats oder bis zu einer GFR < 30 ml/min/1,73 m² wurde über die 7-Jahresperiode hinweg analysiert: in Studie 1 wurde bei Patienten aus den Belatacept-Gruppen eine Reduzierung des Risikos für Tod, den Verlust des Transplantats oder einer GFR < 30 ml/min/1,73 m² um ungefähr 60% im Vergleich zu Ciclosporin-behandelten Patienten beobachtet. In Studie 2 wurde bei Patienten aus den Belatacept-Gruppen eine Reduzierung dieser Risiken um ungefähr 40% im Vergleich zu Ciclosporin-behandelten Patienten beobachtet.

Phase 2-Lebertransplantationsstudie

Eine einzelne, randomisierte, multizentrische, kontrollierte Phase 2-Studie mit Belatacept wurde bei *de novo* orthotopen Lebertransplantationsempfängern durchgeführt. Insgesamt wurden 250 Patienten in einen von 5 Behandlungsarmen (3 Belatacept- und 2 Tacrolimus-Arme) randomisiert. Die Dosierung von Belatacept in dieser Leberstudie war in allen 3 Belatacept-Armen höher als die Belataceptdosierung, die in den Phase 2- und 3-Nierentransplantationsstudien verwendet wurde.

Eine übermäßige Sterblichkeit und Transplantatabstoßung wurde in der Belatacept-LI + MMF-Gruppe und eine übermäßige Sterblichkeit wurde in der Belatacept-MI + MMF-Gruppe beobachtet. Die Todesursachen ließen kein Muster erkennen. Es zeigte sich ein Anstieg an viralen und Pilzinfektionen bei den Belatacept-Gruppen im Vergleich zu den Tacrolimus-Gruppen, jedoch war die Gesamthäufigkeit ernster Infektionen bei allen Behandlungsgruppen nicht unterschiedlich (siehe Abschnitt 4.4).

Ältere Patienten

Insgesamt erhielten 217 Patienten im Alter von 65 Jahren und älter in der einen Phase 2- und den beiden Phase 3-Nierenstudien Belatacept.

Die Ergebnisse für die Unbedenklichkeit und Wirksamkeit bei älteren Patienten, bestimmt durch das Überleben des Patienten und des Transplantats, die Nierenfunktion und die akute Abstoßung, stimmten mit denen der gesamten Studienpopulation überein.

Kinder und Jugendliche

Die Europäische Arzneimittel-Agentur hat für Belatacept eine Zurückstellung von der Verpflichtung zur Vorlage von Ergebnissen zu Studien in einer oder mehreren pädiatrischen Altersklassen nach Nierentransplantation gewährt (siehe Abschnitt 4.2 für Informationen zur Anwendung bei Kindern und Jugendlichen).

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Resorption

Die Pharmakokinetik von Belatacept scheint bei Patienten mit einer Nierentransplantation und gesunden Personen vergleichbar zu sein. Die Pharmakokinetik von Belatacept war linear und die Exposition von Belatacept stieg bei gesunden Personen nach einer einzelnen intravenösen Infusionsdosis von 1 bis 20 mg/kg proportional an. Die mittleren pharmakokinetischen Parameter (Spanne) nach mehreren intravenösen Infusionen von Belatacept mit Dosen von 5 und 10 mg/kg bei Nierentransplantationspatienten waren: terminale Halbwertszeit 8,2 (3,1-11,9) bzw. 9,8 (6,1-15,1) Tage; systemische Clearance 0,51 (0,33-0,75) bzw. 0,49 (0,23-0,70) ml/h/kg; Distributionsvolumen im Steady-State 0,12 (0,09-0,17) bzw. 0,11 (0,067-0,17) l/kg. Unter dem empfohlenen Dosisregime erreichte die Serumkonzentration im Allgemeinen ein Steady-State-Level in der Woche 8 der Einleitungsphase nach der Transplantation und bis zum Ende des sechsten Behandlungsmonates während der Erhaltungsphase. In den Monaten 1, 4 und 6 nach der Transplantation betrugen die mittleren (Spanne) Trough-Konzentrationen von Belatacept 22,7 (11,1-45,2), bzw. 7,6 (2,1-18,0) und 4,0 (1,5-6,6) µg/ml.

Verteilung

Basierend auf einer populationspharmakokinetischen Untersuchung von 944 Nierentransplantationspatienten bis zu einem Jahr nach der Transplantation, war die Pharmakokinetik von Belatacept zu verschiedenen Zeiten nach der Transplantation vergleichbar. Die Trough-Konzentration von Belatacept wurde durchgehend bis zu 5 Jahre nach der Transplantation aufrechterhalten. Eine minimale systemische Akkumulation von Belatacept trat bei Nierentransplantationspatienten nach mehreren Infusionen von Dosen mit 5 oder 10 mg/kg alle 4 Wochen auf. Der Akkumulationsindex für Belatacept im Steady-State-Level beträgt 1,1.

Elimination

Populationspharmakokinetische Untersuchungen bei Nierentransplantationspatienten zeigten eine Tendenz zu einer höheren Belatacept-Clearance mit steigendem Körpergewicht. Es wurden keine

klinisch relevanten Auswirkungen von Alter, Geschlecht, ethnischer Herkunft, Nierenfunktion (berechneter GFR), Diabetes oder gleichzeitiger Dialyse auf die Clearance von Belatacept festgestellt.

Für Patienten mit Leberschäden sind keine Daten verfügbar.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Belatacept hat in Nagern eine geringere Aktivität als Abatacept, ein Fusionsprotein, das sich von Belatacept nur in zwei Aminosäuren in den CD80/86-Binderegionen unterscheidet. Aufgrund der Ähnlichkeit von Abatacept zu Belatacept bezüglich der Struktur und dem Wirkungsmechanismus und wegen seiner höheren Aktivität in Nagern wurde Abatacept als stärkeres Homolog für Belatacept in Nagern verwendet. Daher wurden zusätzlich zu den mit Belatacept durchgeführten Studien die präklinischen mit Abatacept durchgeführten Studien verwendet, um die Unbedenklichkeit von Belatacept zu untermauern.

In einer Reihe von *in vitro*-Studien wurde keine Mutagenität oder Klastogenität von Abatacept beobachtet. In einer Karzinogenitätsstudie an Mäusen kam es zu einer erhöhten Inzidenz von malignen Lymphomen und Tumoren der Brustdrüse (bei Weibchen). Die erhöhte Inzidenz von Lymphomen und Brusttumoren bei mit Abatacept behandelten Mäusen hängt möglicherweise mit der geringeren Kontrolle über das murine Leukämievirus bzw. das murine Mammakarzinomvirus bei einer langfristigen Immunmodulation zusammen. In einer 6-monatigen und einer 1-jährigen Toxizitätsstudie an Cynomolgus-Affen mit Belatacept bzw. Abatacept wurde keine signifikante Toxizität beobachtet. Die reversiblen pharmakologischen Auswirkungen bestanden aus einer minimalen Senkung des Serum-IgG und einer minimalen bis schweren lymphatischen Depletion der Keimzentren in der Milz und/oder den Lymphknoten. In keiner der Studien wurden Hinweise auf Lymphome oder präneoplastische morphologische Veränderungen beobachtet, obwohl das Lymphocryptovirus nachgewiesen wurde, ein Virus, von dem man weiß, dass es bei immunsupprimierten Affen innerhalb des Zeitrahmens dieser Studie solche Läsionen hervorruft. In der Belatacept-Studie wurde der Virusstatus nicht bestimmt, aber da dieses Virus in Affen prävalent ist, war es in diesen Affen wahrscheinlich auch vorhanden.

Bei Ratten zeigte Belatacept keine unerwünschten Wirkungen auf die männliche oder weibliche Fertilität. In schwangeren Ratten und Kaninchen war Belatacept nicht teratogen, wenn es in Dosen bis zu 200 mg/kg bzw. 100 mg/kg am Tag verabreicht wurde, was etwa der 16- und 19-fachen Exposition entspricht, die mit der empfohlenen maximalen Humandosis von 10 mg/kg, basierend auf der AUC, verbunden ist. Die tägliche Verabreichung jeglicher Dosen (≥ 20 mg/kg, ≥ 3 -fache der Humanexposition basierend auf der AUC) von Belatacept an schwangere Ratten während der Gestation und während der Stillzeit, war bei einem geringen Anteil der Muttertiere mit Infektionen verbunden und führte bei Dosen bis zu 200 mg/kg (entspricht der 19-fachen Humanexposition basierend auf der AUC) zu keinen unerwünschten Wirkungen bei den Nachkommen. Belatacept erwies sich bei Ratten und Kaninchen als plazentagängig. Die Verabreichung von Belatacept an schwangere Ratten alle drei Tage während der Gestation und während der Stillzeit, führte bei Dosen bis zu 45 mg/kg (entspricht der 19-fachen Humanexposition von 10 mg/kg, basierend auf der AUC) zu keinen unerwünschten Effekten bei den Jungtieren. Dennoch wurden bei einer Dosis von 200 mg/kg (11-fache Humanexposition) Veränderungen in der Immunfunktion beobachtet, die sich bei weiblichen Jungtieren in einem 9-fachen Anstieg der T-Zell-abhängigen Antikörperantwort und bei einem weiblichen Jungtier in einer Schilddrüsenentzündung zeigte. Ob diese Beobachtungen auf ein Risiko für die Entwicklung von Autoimmunerkrankungen bei Menschen, die *in utero* Abatacept oder Belatacept ausgesetzt waren, deuten, ist nicht bekannt.

Studien bei Ratten, denen Abatacept verabreicht wurde, haben Anomalitäten des Immunsystems, einschließlich einer niedrigen Inzidenz von Infektionen mit Todesfolge (juvenile Ratten), wie auch eine Entzündung der Schild- und Bauchspeicheldrüse (juvenile und erwachsene Ratten) gezeigt. Studien bei erwachsenen Mäusen und Affen haben keine ähnlichen Ergebnisse gezeigt. Es ist wahrscheinlich, dass die erhöhte Empfänglichkeit für opportunistische Infektionen, die bei juvenilen Ratten beobachtet wurde, mit der Verabreichung von Abatacept vor Entstehung der "Memory-Immunantwort" assoziiert ist.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Sucrose
Natriumdihydrogenphosphat 1 H₂O
Natriumchlorid
Natriumhydroxid (zur pH-Einstellung)
Salzsäure (zur pH-Einstellung)

6.2 Inkompatibilitäten

Das Arzneimittel darf, außer mit den unter Abschnitt 6.6 aufgeführten, nicht mit anderen Arzneimitteln gemischt werden.

NULOJIX soll nicht mit silikonisierten Spritzen verwendet werden, um eine Aggregatbildung zu vermeiden (siehe Abschnitt 6.6).

6.3 Dauer der Haltbarkeit

Ungeöffnete Durchstechflaschen
3 Jahre

Nach Rekonstitution

Die rekonstituierte Lösung soll unverzüglich von der Durchstechflasche in den Infusionsbeutel oder die Infusionsflasche überführt werden.

Nach Verdünnung

Die chemische und physikalische Stabilität der gebrauchsfertigen Infusionslösung wurde bei Lagerung im Kühlschrank (2°C - 8°C) für 24 Stunden nachgewiesen. Aus mikrobiologischer Sicht sollte das Produkt unverzüglich verwendet werden. Wenn die Infusionslösung nicht unverzüglich verwendet wird, kann sie im Kühlschrank (2°C - 8°C) für bis zu 24 Stunden gelagert werden. Die Infusionslösung darf innerhalb dieser 24 Stunden maximal 4 Stunden bei unter 25°C gelagert werden. Nicht einfrieren.

Die NULOJIX-Infusion muss innerhalb von 24 Stunden nach der Rekonstitution des Pulvers abgeschlossen sein.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Im Kühlschrank (2°C - 8°C) lagern.

In der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

Aufbewahrungsbedingungen nach Rekonstitution oder Verdünnung des Arzneimittels, siehe Abschnitt 6.3.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

NULOJIX wird in einer 20 ml Durchstechflasche (Flintglas Typ 1) mit einem Stopfen (20 mm graues Butyl-Gummi) und Flip-Off-Verschluss (Aluminium) geliefert. Zu jeder Durchstechflasche wird eine Polypropylen-Einmalspritze mitgeliefert.

Packungsgrößen: 1 Durchstechflasche und 1 Spritze oder 2 Durchstechflaschen und 2 Spritzen.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

- Die Rekonstitution des Inhalts der Durchstechflaschen und die Verdünnung der Lösung zur Anwendung sind unter aseptischen Bedingungen durchzuführen.
- Die mitgelieferte silikonfreie Einmalspritze ist zu verwenden, um den Inhalt der Durchstechflaschen zu rekonstituieren und die Lösung zur Infusion zuzufügen. Dadurch wird eine Aggregatbildung vermieden (siehe Abschnitt 6.2).
- Durchstechflaschen nicht schütteln. Dadurch wird eine Schaumbildung vermieden.
- Die Infusionslösung muss zusammen mit einem sterilen, pyrogenfreien Filter mit geringer Proteinbindung (Porengröße: 0,2 bis 1,2 µm) verwendet werden.

Dosiswahl und Rekonstitution des Inhalts der Durchstechflaschen

Berechnung der Dosis und Anzahl der benötigten NULOJIX-Durchstechflaschen. Jede Durchstechflasche NULOJIX enthält 250 mg Belatacept.

- Die Gesamtdosis Belatacept in mg entspricht dem Gewicht des Patienten in kg multipliziert mit der Belatacept-Dosis in mg/kg (5 oder 10 mg/kg, siehe Abschnitt 4.2)
- Eine Dosisanpassung von NULOJIX wird bei einer Veränderung des Körpergewichts um weniger als 10% nicht empfohlen.
- Die Anzahl an benötigten Durchstechflaschen entspricht der Belataceptdosis in mg dividiert durch 250 aufgerundet auf die nächste ganze Zahl an Durchstechflaschen.
- Jede Durchstechflasche ist mit 10,5 ml Rekonstitutionslösung zuzubereiten.
- Das benötigte Volumen (ml) der rekonstituierten Lösung entspricht der Belatacept-Gesamtdosis in mg dividiert durch 25.

Praktische Hinweise zur Rekonstitution der Durchstechflaschen

Jede Durchstechflasche sollte unter aseptischen Bedingungen mit 10,5 ml eines der folgenden Lösungsmittel rekonstituiert werden: steriles Wasser für Injektionszwecke, Isotonische Natriumchloridlösung für Injektionszwecke oder 5% Glucose-Lösung für Injektionszwecke mit Hilfe der mitgelieferten Einmalspritze (notwendig, um Aggregatbildung zu vermeiden) und einer 18- bis 21-G-Nadel. Die Spritzen sind in Einheiten von 0,5 ml unterteilt; daher sollte die berechnete Dosis auf die nächstliegenden 0,5 ml gerundet werden.

Der Flip-Off-Verschluss wird von der Durchstechflasche abgenommen und die obere Fläche wird mit einem Alkoholtupfer abgewischt. Die Spritzennadel soll durch die Mitte des Gummistopfens in die Durchstechflasche eingeführt werden. Der Strahl der Flüssigkeit sollte gegen die Glaswand der Durchstechflasche und nicht in das Pulver gerichtet sein. Spritze und Nadel sollten entfernt werden, nachdem 10,5 ml Flüssigkeit in die Durchstechflasche injiziert wurden.

Um die Schaumbildung auf ein Minimum zu beschränken, sollte die Durchstechflasche vorsichtig für mindestens 30 Sekunden geschwenkt und invertiert werden, bis das Pulver vollständig gelöst ist. Nicht schütteln. Obwohl etwas Schaum auf der Oberfläche der rekonstituierten Lösung zurückbleiben kann, enthält jede Durchstechflasche einen genügenden Überschuss an Belatacept, um Verluste bei der Entnahme zu kompensieren. Somit können 10 ml einer 25 mg/ml Lösung Belatacept aus jeder Durchstechflasche entnommen werden.

Die rekonstituierte Lösung sollte klar bis leicht opaleszierend und farblos bis blassgelb sein. Die Lösung darf nicht verwendet werden, wenn undurchsichtige Partikel, eine Verfärbung oder andere Fremdkörper vorhanden sind. Es wird empfohlen, die rekonstituierte Lösung unverzüglich aus der Durchstechflasche in den Infusionsbeutel oder die Infusionsflasche zu überführen.

Praktische Hinweise zur Zubereitung der Infusionslösung

Nach der Rekonstitution muss das Produkt mit Natriumchloridlösung für Injektionszwecke oder 5% Glucose-Lösung für Injektionszwecke auf 100 ml verdünnt werden. Aus einem 100-ml-Infusionsbeutel oder einer Infusionsflasche (im Normalfall wird ein Infusionsvolumen von 100 ml für die meisten Patienten und Dosen ausreichen, aber es können Gesamt-Infusionsvolumina von 50 ml bis 250 ml verwendet werden) werden die Menge Isotonischer Natriumchloridlösung für

Injektionszwecke oder 5% Glucose-Lösung für Injektionszwecke entnommen, die dem Volumen der für die Dosis benötigten rekonstituierten Belatacept-Lösung entspricht (ml entsprechen der Gesamtdosis in mg dividiert durch 25) und verworfen. Die benötigte Menge an rekonstituierter Belatacept-Lösung aus jeder Durchstechflasche sollte langsam dem Infusionsbeutel bzw. der Infusionsflasche zugegeben werden, indem dieselbe Einmalspritze verwendet wird, die für die Rekonstitution des Pulvers verwendet wurde. Das Infusionsbehältnis muss vorsichtig gemischt werden. Die Konzentration von Belatacept in der Infusionslösung sollte zwischen 2 mg und 10 mg Belatacept pro ml Lösung liegen.

Nicht verwendete Restmengen in den Durchstechflaschen müssen gemäß den nationalen Anforderungen entsorgt werden.

Anwendung

Wenn die Rekonstitution und die Verdünnung unter aseptischen Bedingungen durchgeführt wurden, sollte mit der NULOJIX-Infusion entweder unverzüglich begonnen werden bzw. muss sie innerhalb von 24 Stunden nach der Rekonstitution des Pulvers abgeschlossen sein. Wenn die Infusionslösung nicht unverzüglich verwendet wird, kann sie im Kühlschrank (2°C°- 8°C) für bis zu 24 Stunden gelagert werden. Nicht einfrieren. Die Infusionslösung darf innerhalb dieser 24 Stunden maximal 4 Stunden bei bis zu 25°C gelagert werden. Die Infusion muss innerhalb von 24 Stunden nach der Rekonstitution des Pulvers abgeschlossen sein. Vor der Anwendung sollten Sie die Infusionslösung visuell auf Partikel und Verfärbung untersuchen. Wenn Partikel oder eine Verfärbung entdeckt werden, muss die Lösung verworfen werden. Die gesamte, vollständig verdünnte Infusion sollte über einen Zeitraum von 30 Minuten infundiert werden, wobei ein Infusionsset und ein steriler, pyrogenfreier Filter mit geringer Proteinbindung (Porengröße: 0,2 bis 1,2 µm) verwendet werden muss. Nach der Gabe wird empfohlen, den intravenösen Zugang mit Infusionsflüssigkeit zu spülen, um die Gabe der gesamten Dosis zu gewährleisten.

Verbliebene Restmengen der Infusionslösung nicht zur weiteren Verwendung aufheben.

NULOJIX sollte nicht gleichzeitig mit anderen Arzneimitteln über dieselbe intravenöse Infusionsleitung infundiert werden. Es wurden keine physikalischen oder biochemischen Kompatibilitätsstudien zur Bewertung der gleichzeitigen Gabe von NULOJIX mit anderen Arzneimitteln durchgeführt.

Beseitigung

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG
Uxbridge Business Park
Sanderson Road
Uxbridge UB8 1DH
Vereinigtes Königreich

8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/11/694/001-002

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung: 17. Juni 2011

Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 18. Februar 2016

10. STAND DER INFORMATION

September 2017.

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur <http://www.ema.europa.eu/> verfügbar.