

## **SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU**

## 1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

NULOJIX 250 mg prášek pro koncentrát pro infuzní roztok

## 2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jedna injekční lahvička obsahuje belataceptum 250 mg.

Po rekonstituci obsahuje 1 ml koncentráту belataceptum 25 mg.

Belatacept je fúzní protein produkovaný v ovariálních buňkách čínských křečíků pomocí rekombinantní DNA technologie.

### Pomocná látka se známým účinkem

Jedna injekční lahvička obsahuje 0,55 mmol sodíku.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

## 3. LÉKOVÁ FORMA

Prášek pro koncentrát pro infuzní roztok (prášek pro koncentrát).

Prášek je bílý až téměř bílý, ve formě celého nebo fragmentovaného koláče.

## 4. KLINICKÉ ÚDAJE

### 4.1 Terapeutické indikace

Přípravek NULOJIX je v kombinaci s kortikosteroidy a kyselinou mykofenolovou (MPA) indikován k profylaxi rejekce štěpu u dospělých příjemců transplantované ledviny (údaje o renální funkci viz bod 5.1).

### 4.2 Dávkování a způsob podání

Léčbu mají předepsat a kontrolovat specializovaní lékaři se zkušenostmi s imunosupresivní terapií a s pacienty po transplantaci ledvin.

Belatacept nebyl hodnocen u pacientů s panel-reaktivními protilátkami (PRA) > 30 % (kteří často potřebují zvýšenou imunosupresi). Kvůli riziku celkové vysoké zátěže imunosupresivy směřjí tito pacienti dostávat belatacept pouze po zvážení alternativní léčby (viz bod 4.4).

### Dávkování

#### *Zahájení v okamžiku transplantace*

U příjemců transplantátu, kterým je podáván přípravek NULOJIX od okamžiku transplantace ("pacienti po nové transplantaci"), se doporučuje přidání antagonisty receptoru pro interleukin-2 (IL-2).

Doporučená dávka je založena na tělesné hmotnosti pacienta (kg). Frekvence dávkování a léčby je uvedena níže.

**Tabulka 1: Dávka belataceptu pro příjemce transplantované ledviny**

<b>Úvodní fáze</b>	<b>Dávka</b>
Den transplantace, před implantací (den 1)	10 mg/kg
Den 5, den 14 a den 28	10 mg/kg
Konec týdne 8 a týdne 12 po transplantaci	10 mg/kg
<b>Udržovací fáze</b>	<b>Dávka</b>
Každé 4 týdny ( $\pm$ 3 dny), počínaje koncem týdne 16 po transplantaci	6 mg/kg

Podrobnější informace o výpočtu dávky viz bod 6.6.

Pacienti nevyžadují před podáním belataceptu premedikaci.

V okamžiku transplantace se má NULOJIX podávat v kombinaci s indukcí basiliximabem, s mofetil-mykofenolátem a kortikosteroidy. Snižování dávek kortikosteroidů u pacientů používajících belatacept se musí provádět opatrně, zejména u pacientů s neshodami lidských leukocytárních antigenů (HLA) 4 až 6 (viz bod 4.4 a 5.1).

*Převedení z léčby inhibítorem kalcineurinu (CNI - Conversion from a calcineurin inhibitor) nejméně 6 měsíců po transplantaci*

Při převádění pacientů, kteří jsou nejméně 6 měsíců po transplantaci, z udržovacího režimu CNI na udržovací režim přípravkem NULOJIX se doporučuje dávka přípravku NULOJIX 6 mg/kg podávaná každé 2 týdny po dobu prvních 8 týdnů, poté následuje podávání stejné dávky každé 4 týdny. Po zahájení léčby přípravkem NULOJIX se má pokračovat v podávání inhibítoru kalcineurinu ve snižujících se dávkách po dobu nejméně 4 týdnů po první infúzi přípravku NULOJIX (viz bod 5.1). Po převedení na přípravek NULOJIX se doporučuje častější sledování podle místních standardů péče kvůli akutnímu odhojení transplantátu po dobu nejméně 6 měsíců (viz bod 4.4).

V klinických studiích byly při podávání belataceptu hlášeny reakce související s infúzí. Pokud se objeví jakékoliv závažné alergické reakce nebo anafylaxe, je nutné léčbu belataceptem okamžitě přerušit a zahájit odpovídající terapii (viz bod 4.4).

Terapeutické monitorování belataceptu není nutné.

Během klinických studií nebyla provedena žádná úprava dávky belataceptu pro změnu tělesné hmotnosti menší než 10 %.

#### Zvláštní populace

##### *Starší pacienti*

Není nutná žádná úprava dávky (viz body 5.1 a 5.2).

##### *Porucha funkce ledvin*

U pacientů s poruchou funkce ledvin ani u dialyzovaných pacientů není doporučena žádná úprava dávky (viz bod 5.2).

##### *Porucha funkce jater*

V protokolech transplantace ledvin nebyli hodnoceni žádní pacienti s poruchou funkce jater. Nelze proto doporučit úpravu dávkování u pacientů s poruchou funkce jater.

##### *Pediatrická populace*

Dosud nebyla stanovena bezpečnost a účinnost belataceptu u dětí a dospívajících ve věku od 0 do 18 let. Nejsou dostupné žádné údaje.

## Způsob podání

Přípravek NULOJIX je určen pouze k intravenóznímu podání.

Rozředěný roztok se musí podávat intravenózní infuzí s relativně konstantní rychlostí po dobu 30 minut. Infuzi první dávky je třeba podat v těsném předoperačním období nebo během operace, ale před dokončením cévních anastomóz transplantovaného orgánu.

Návod k rekonstituci a nařazení léčivého přípravku před jeho podáním je uveden v bodě 6.6.

### **4.3 Kontraindikace**

EBV (Epstein-Barrové virus) séronegativní příjemci transplantovaného orgánu nebo příjemci bez vyšetřených protilátek proti EBV.

Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1 (viz bod 4.4).

### **4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití**

#### Sledovatelnost

Aby se zlepšila sledovatelnost biologických léčivých přípravků, má se přehledně zaznamenat název podaného přípravku a číslo šarže.

#### Potransplantační lymfoproliferativní porucha (PTLD)

Ve studiích fáze 2 a 3 (3 studie) u pacientů po nové transplantaci byla incidence PTLD vyšší u pacientů léčených belataceptem než u pacientů léčených cyklosporinem (viz bod 4.8). Příjemci transplantovaného orgánu léčení belataceptem, kteří jsou EBV séronegativní, jsou vystaveni zvýšenému riziku vzniku PTLD ve srovnání s příjemci, kteří jsou EBV pozitivní (viz bod 4.8). Sérologie EBV by se má ověřit před zahájením podávání belataceptu. Příjemci transplantovaného orgánu, kteří jsou EBV séronegativní nebo jejichž status protilátek je neznámý, nemají belatacept dostávat (viz bod 4.3).

Kromě EBV séronegativity zahrnují další známé rizikové faktory PTLD infekci cytomegalovirem (CMV) a léčbu způsobující depleci T-lymfocytů, která byla častěji používána k léčbě akutní rejekce u pacientů léčených belataceptem v klinických studiích fáze 3 (viz bod 5.1).

PTLD se u pacientů léčených belataceptem nejčastěji projevovala v centrálním nervovém systému (CNS). Lékaři mají zvážit PTLD v diferenciální diagnostice u pacientů s novými nebo zhoršujícími se neurologickými, kognitivními nebo behaviorálními příznaky.

#### Infekce

Použití imunosupresiv, včetně belataceptu, může zvýšit citlivost k infekci, včetně fatálních infekcí, oportunních infekcí, tuberkulózy a herpesu (viz varování týkající se progresivní multifokální leukoencefalopatie (PML) níže a také bod 4.8).

Profylaxe CMV se doporučuje po dobu alespoň 3 měsíců po transplantaci, zejména u pacientů se zvýšeným rizikem CMV infekce. Profylaxe pneumocystové pneumonie se doporučuje po dobu alespoň 6 měsíců po transplantaci.

Tuberkulóza byla častěji pozorována u pacientů, kteří dostávali v klinických studiích belatacept namísto cyklosporinu (viz bod 4.8). Většina případů tuberkulózy se objevila u pacientů, kteří v současnosti žijí nebo žili v zemích s vysokou prevalencí tuberkulózy. Pacienti by měli být před

zahájením podávání belataceptu vyšetření s ohledem na tuberkulózu a mají být testováni s ohledem na latentní infekci. Před zahájením podávání belataceptu má být zavedena adekvátní léčba latentní tuberkulózy.

### Progresivní multifokální leukoencefalopatie

PML je vzácná, často rychle progredující a fatální oportunní infekce CNS, která je způsobena John Cunninghamovým (JC) virem. V klinických studiích s belataceptem byly hlášeny 2 případy PML u pacientů, kteří dostávali belatacept ve vyšších dávkách, než je doporučený režim. Ve studiích hodnotících podávání belataceptu u pacientů po transplantaci ledvin byl hlášen jeden případ PML u pacienta, který dostal antagonistu receptoru pro IL-2, mofetil-mykofenolát (MMF) a kortikosteroidy jako souběžnou léčbu. Ve studii po transplantaci jater dostal pacient MMF a kortikosteroidy jako souběžnou léčbu. Vzhledem k tomu, že bylo s vyššími hladinami celkové imunosuprese spojeno vyšší riziko PML a dalších infekcí, nemají být překročeny doporučené dávky belataceptu a souběžně podávaných imunosupresiv včetně MMF nebo MPA (viz bod 4.5).

Časná diagnóza a léčba může zmírnit dopad PML. Lékaři mají zvážit PML v diferenciální diagnostice u pacientů s novými nebo zhoršujícími se neurologickými, kognitivními nebo behaviorálními příznaky. PML je obvykle diagnostikována pomocí zobrazení mozku, které zahrnuje magnetickou rezonanci (MR) nebo počítačovou tomografii (CT) a vyšetření mozkomíšního moku na přítomnost DNA JC viru polymerázovou řetězovou reakcí (PCR). Pokud je klinické podezření na PML vysoké, je třeba u subjektů zvážit biopsii mozku, pokud není možné diagnózu PML stanovit pomocí PCR mozkomíšního moku a neurozobrazovacími metodami. U všech suspektních nebo potvrzených případů PML se doporučuje konzultace s neurologem.

Pokud je diagnostikována PML, doporučuje se při zohlednění rizika pro štep ukončení imunosuprese nebo její snížení. Plazmaferéza může urychlit odstranění belataceptu.

### Malignity

Kromě PTLD jsou pacienti, kteří dostávají imunosupresivní režimy, včetně belataceptu, vystaveni zvýšenému riziku vzniku maligních onemocnění včetně rakoviny kůže (viz bod 4.8). Expozici slunečnímu a ultrafialovému (UV) záření je třeba omezit nošením ochranného oděvu a používáním opalovacích krémů s vysokým ochranným faktorem.

### Trombóza štěpu

V klinických studiích byla zvýšená incidence trombózy štěpu pozorována v potransplantačním období u příjemců dárcovských alograftů s rozšířenými kritérii. V postmarketingovém sledování pacientů s jinými predispozičními rizikovými faktory trombózy ledvinového štěpu se trombóza ledvinového štěpu vyskytla, pokud byla počáteční dávka anti-thymocytárního globulinu jako imunosupresivní indukce podána zároveň nebo téměř ve stejnou dobu jako první dávka belataceptu (viz bod 4.8).

### Převedení z udržovací léčby CNI

Převedení klinicky stabilních pacientů z udržovacího režimu CNI na léčbu belataceptem může zpočátku zvýšit riziko akutního odhojení transplantátu. Po převedení na belatacept se doporučuje po dobu nejméně 6 měsíců bližší sledování podle místních standardů péče kvůli akutnímu odhojení transplantátu. Údaje o převedení pacientů s vyšším imunologickým rizikem nejsou k dispozici, protože tyto pacienti byli na základě protokolem definovaných kritérií souvisejících s předchozí anamnézou odhojení transplantátu (viz bod 5.1) z konverzních studií vyloučeni. Tito pacienti mohou být po převedení na belatacept zpočátku vystaveni dalšímu riziku akutního odhojení transplantátu oproti těm, kteří byli skutečně studováni. U subjektů s vysokým imunologickým rizikem má být převedení zváženo, pouze pokud se předpokládá, že potenciální přínosy převáží rizika.

## Transplantace jater

Bezpečnost a účinnost belataceptu nebyla stanovena u pacientů s transplantovanými játry, a proto se takového použití nedoporučuje. V jediné klinické studii fáze 2 bylo u pacientů, kterým byla játra transplantována *de novo*, pozorováno zvýšení počtu úmrtí u 2 ze 3 studovaných režimů zahrnujících belatacept. Tyto dávkovací režimy belataceptu se lišily od těch, které byly hodnoceny u příjemců transplantované ledviny (viz bod 5.1).

## Souběžné použití s jinými imunosupresivními látkami

Belatacept byl podáván v klinických studiích s těmito imunosupresivními látkami: basiliximabem, MPA a kortikosteroidy.

Terapie snižující počet leukocytů a MPA: Vzhledem k tomu, že celková zátěž imunosupresivy je rizikový faktor pro vznik maligních onemocnění a oportunních infekcí, je třeba se vyhýbat vyšším než doporučeným dávkám souběžné imunosupresivní léčby. Léčbu snižující počet lymfocytů v rámci terapie akutní rejekce je třeba používat opatrně.

Pacienti s vysokým PRA často vyžadují zvýšenou imunosupresivní léčbu. Belatacept nebyl hodnocen u pacientů s PRA > 30 % (viz bod 4.2).

Omezování kortikosteroidů: Snižování dávek kortikosteroidů u pacientů používajících belatacept se musí provádět opatrně, zejména u pacientů s vysokým imunologickým rizikem, jako jsou pacienti s neshodami lidských leukocytárních antigenů (HLA) 4 až 6. Podle postmarketingových zkušeností bylo používání belataceptu ve spojení s indukcí basiliximabem, s mofetil-mykofenolátem a snížením dávky kortikosteroidů na 5 mg denně do 6. týdne po transplantaci spojeno se zvýšeným výskytem akutní rejekce, zejména rejekce stupně III. Tyto rejekce stupně III se vyskytly u pacientů s neshodami HLA 4 až 6 (viz body 4.2 a 5.1).

U pacientů, kteří mohou být převedeni z belataceptu na jiné imunosupresivum, si mají být lékaři vědomi 9–10denního biologického poločasu belataceptu, aby se zabránilo potenciálnímu poddávkování nebo předávkování imunosupresivní léčbou po přerušení belataceptu.

## Alergické reakce

V případech podání belataceptu byly v klinických studiích hlášeny reakce související s infúzí. Pacienti nemusí být předem léčeni, aby se zabránilo alergickým reakcím (viz bod 4.8). Zvláštní opatrnosti je třeba u pacientů s anamnézou alergických reakcí na belatacept nebo na jakoukoli pomocnou látku. Během post-marketingového sledování byla hlášena anafylaxe (viz bod 4.8). Pokud se objeví jakékoliv závažné alergické reakce nebo anafylaxe, je nutné léčbu přípravkem NULOJIX okamžitě přerušit a zahájit odpovídající terapii.

## Vakcinace

Imunosupresivní terapie může ovlivnit odpověď na vakcinaci. Proto může být během léčby belataceptem vakcinace méně účinná, i když toto nebylo hodnoceno v klinických studiích. Je třeba se vyvarovat použití živých vakcín (viz bod 4.5).

## Autoimunitní proces

Existuje teoretická obava, že by léčba belataceptem mohla zvýšit riziko autoimunitních procesů (viz bod 4.8).

## Imunogenicitá

I když se vyskytlo několik pacientů, u nichž došlo ke vzniku protilátek a nedošlo k zjevné korelaci vzniku protilátek ke klinické odpovědi nebo nežádoucím účinkům, jsou data pro definitivní hodnocení příliš omezená (viz bod 4.8).

Bezpečnost a účinnost opakované léčby belataceptem nebyly hodnoceny. Potenciální působení již existujících protilátek proti belataceptu se musí vzít v úvahu při zvažování opakované léčby belataceptem, která následuje po dlouhotrvajícím přerušení, zejména u pacientů, kteří nedostávali imunosupresivní léčbu kontinuálně.

#### Obsah sodíku

Tento léčivý přípravek obsahuje 0,55 mmol neboli 13 mg sodíku v jedné injekční lahvičce, což odpovídá 0,64 % doporučeného maximálního denního příjmu sodíku potravou podle WHO pro dospělého, který činí 2 g. Toto je třeba vzít v úvahu při léčbě pacientů na dietě s kontrolovaným příjmem sodíku.

#### **4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce**

Belatacept je fúzní protein, u něhož se neočekává, že bude metabolizován enzymy cytochromu P450 (CYP) a UDP-glukuronosyltransferázami (UGT). Zdá se, že belatacept nemá žádné relevantní přímé účinky na hladiny cytokinů u příjemců jaterního transplantátu nebo u zdravých dobrovolníků. U belataceptu se tedy nepředpokládá vliv na cytochrom P450 působením na cytokiny.

U belataceptu se neočekává narušení enterohepatální recirkulace MPA. Při podané dávce MMF je expozice MPA přibližně o 40 % vyšší při současném podávání belataceptu než při současném podávání cyklosporinu.

Imunosupresivní terapie může ovlivnit odpověď na vakcinaci. Proto může být během léčby belataceptem vakcinace méně účinná, i když toto nebylo hodnoceno v klinických studiích. Je třeba se vyvarovat použití živých vakcín (viz bod 4.4)

#### **4.6 Fertilita, těhotenství a kojení**

##### Ženy ve fertilním věku / antikoncepce u mužů a žen

Ženy ve fertilním věku mají během léčby belataceptem a do 8 týdnů po poslední dávce léčby používat účinnou antikoncepci, protože není známo potenciální riziko pro embryonální nebo fetální vývoj.

##### Těhotenství

Nejsou k dispozici žádná adekvátní data o použití přípravku belatacept u těhotných žen. Studie se zvířaty neukazují na přímé ani nepřímé škodlivé účinky s ohledem na embryonální nebo fetální vývoj při dávkách odpovídajících až 16 a 19násobku dávky 10 mg/kg u člověka na základě AUC. Ve studii hodnotící prenatální a postnatální vývoj u potkanů byly pozorovány omezené změny imunitních funkcí při 19násobku dávky u člověka 10 mg/kg na základě AUC (viz bod 5.3). Belatacept nemá být používán u těhotných žen, pokud to není nezbytně nutné.

##### Kojení

Studie u potkanů prokázaly vylučování belataceptu do mléka. Není známo, zda je belatacept vylučován do mateřského mléka u člověka (viz bod 5.3). Ženy nemají během léčby režimem založeným na belataceptu kojit.

##### Fertilita

K dispozici nejsou žádné údaje o použití belataceptu a účinku na fertilitu u člověka. U potkanů neměl belatacept žádné nežádoucí účinky na fertilitu samců ani samic (viz bod 5.3).

#### 4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Belatacept má malý vliv na schopnost řídit a obsluhovat stroje, jelikož může způsobovat únavu, malátnost a/nebo nauzeu. Pacienti mají být instruováni, že pokud se u nich vyskytnou tyto příznaky, se mají vyhnout potenciálně nebezpečným úkonům, jako je řízení nebo obsluha strojů.

#### 4.8 Nežádoucí účinky

##### Shrnutí bezpečnostního profilu

Profil nežádoucích účinků spojený s imunosupresivními léky je často obtížné stanovit v důsledku základní choroby a souběžného použití více léčivých přípravků.

Ve studiích provedených na podporu použití u pacientů po nové transplantaci byly nejčastějšími závažnými nežádoucími účinky ( $\geq 2\%$ ) hlášenými u belataceptu v obou režimech (více intenzivní [MI] a méně intenzivní [LI]) souhrnně až do 3. roku močová infekce, infekce CMV, pyrexie, zvýšená hladina kreatininu v krvi, pyelonefritida, průjem, gastroenteritida, dysfunkce štěpu, leukopenie, pneumonie, bazocelulární karcinom, anemie a dehydratace.

Nejčastěji hlášené nežádoucí účinky ( $\geq 20\%$ ) mezi pacienty léčenými oběma režimy (MI a LI) založenými na belataceptu až do 3. roku byly průjem, anemie, močová infekce, periferní otoky, zácpa, hypertenze, pyrexie, nauzea, dysfunkce štěpu, kašel, zvracení, leukopenie, hypofosfatémie a bolest hlavy.

Nežádoucí účinky vedoucí k přerušení nebo ukončení podávání belataceptu u  $\geq 1\%$  pacientů až do 3. roku zahrnovaly trombózu renální žíly a CMV infekci.

##### Tabulkový souhrn nežádoucích účinků

V tabulce 2 je uveden dle klasifikace orgánových systémů a kategorií četností seznam nežádoucích účinků s přinejmenším očekávaným kauzálním vztahem, které byly hlášeny u pacientů po nové transplantaci v klinických studiích souhrnně až do 3. roku a sdruženě pro oba režimy belataceptu (MI a LI).

Kategorie četností jsou definovány následovně: velmi časté ( $\geq 1/10$ ); časté ( $\geq 1/100$  až  $< 1/10$ ); méně časté ( $\geq 1/1\,000$  až  $< 1/100$ ). V každé skupině četností jsou nežádoucí účinky řazeny podle klesající závažnosti.



**Tabulka 2: Nežádoucí účinky v klinických studiích pacientů po nové transplantaci**

<b>Infekce a infestace</b>	
Velmi časté	Infekce močových cest, infekce horních cest dýchacích, CMV infekce*, bronchitida
Časté	Sepse, pneumonie, chřipka, gastroenteritis, herpes zoster, sinusitida, herpes simplex, orální kandidóza, pyelonefritida, onychomykóza, BK virová infekce, respirační infekce, kandidóza, rhinitida, flegmóna, ranná infekce, lokalizovaná infekce, infekce herpes virem, mykotické infekce, kožní mykotické infekce
Méně časté	Progresivní multifokální leukoencefalopatie (PML)*, mozková mykotická infekce, CMV kolitida, polyomavirová nefropatie, genitální herpes, stafylokoková infekce, endokarditida, tuberkulóza*, bronchiektazie, osteomyelitida, strongyloidóza, blastocystóza, giardiáza, lymfangitida
<b>Novotvary benigní, maligní a bližší neurčené (zahrnující cysty a polypy)*</b>	
Časté	Dlaždicobuněčný karcinom kůže, bazocelulární karcinom, kožní papilom
Méně časté	Lymfoproliferativní porucha související s EBV**, plicní karcinom, rektální karcinom, karcinom prsu, sarkom, Kaposiho sarkom, karcinom prostaty, cervikální karcinom, laryngeální karcinom, lymfom, mnohočetný myelom, karcinom z přechodných buněk
<b>Poruchy krve a lymfatického systému</b>	
Velmi časté	Anémie, leukopénie
Časté	Trombocytopenie, neutropenie, leukocytóza, polycytemie, lymfopenie
Méně časté	Monocytopenie, čistá aplázie červených krvinek, agranulocytóza, hemolýza, hyperkoagulace
<b>Poruchy imunitního systému</b>	
Časté	Pokles imunoglobulinu G v krvi, pokles imunoglobulinu M v krvi
Méně časté	Hypogamaglobulinemie, sezónní alergie
<b>Endokrinní poruchy</b>	
Časté	Cushingoid
Méně časté	Adrenální insuficience
<b>Poruchy metabolismu a výživy</b>	
Velmi časté	Hypofosfatémie, hypokalémie, dyslipidémie, hyperkalémie, hyperglykémie, hypokalcémie.
Časté	Zvýšení tělesné hmotnosti, diabetes mellitus, dehydratace, pokles tělesné hmotnosti, acidóza, retence tekutin, hyperkalcemie, hypoproteinemie
Méně časté	Diabetická ketoacidóza, syndrom diabetické nohy, alkalóza, snížená chuť k jídlu, nedostatek vitamínu D
<b>Psychiatrické poruchy</b>	
Velmi časté	Nespavost, úzkost
Časté	Deprese
Méně časté	Abnormální sny, výkyvy nálady, ADHD (hyperaktivita s poruchou pozornosti), zvýšení libida
<b>Poruchy nervového systému</b>	
Velmi časté	Bolest hlavy
Časté	Tremor, parestézie, cerebrovaskulární příhoda, závrať, synkopa, letargie, periferní neuropatie
Méně časté	Encefalitida, syndrom Guillain-Barré*, otok mozku, zvýšený intrakraniální tlak, encefalopatie, konvulze, hemiparéza, demyelinizace, paréza n.facialis, disgezie,

	kognitivní porucha, zhoršení paměti, migréna, pocit pálení, diabetická neuropatie, syndrom neklidných nohou
<b>Poruchy oka</b>	
Časté	Šedý zákal, překrvení oka, rozmazané vidění
Méně časté	Retinitida, konjunktivitida, zánět oka, keratitida, fotofobie, otok očních víček
<b>Poruchy ucha a labyrintu</b>	
Časté	Vertigo, bolest ucha, tinitus
Méně časté	Nedoslýchavost
<b>Srdeční poruchy</b>	
Časté	Tachykardie, bradykardie, atriální fibrilace, srdeční selhání, angina pectoris, levostranná ventrikulární hypertrofie
Méně časté	Akutní koronární syndrom, atrioventrikulární blok druhého stupně, onemocnění aortální chlopně, supraventrikulární arytmie
<b>Cévní poruchy</b>	
Velmi časté	Hypertenze, hypotenze
Časté	Šok, infarkt, hematom, lymfokéla, angiopatie, arteriální fibróza
Méně časté	Žilní trombóza, arteriální trombóza, tromboflebitida, arteriální stenóza, intermitentní klaudikace, zčervenání
<b>Respirační, hrudní a mediastinální poruchy</b>	
Velmi časté	Dušnost, kašel
Časté	Plicní edém, sípání, hypokapnie, ortopnoe, krvácení z nosu, orofaryngeální bolest
Méně časté	Syndrom akutní dechové tísně (ARDS), plicní hypertenze, pneumonitida, hemoptýza, bronchopneumopatie, bolestivé dýchání, pleurální výpotek, syndrom spánkové apnoe, dysfonie, orofaryngeální tvorba puchýřků
<b>Gastrointestinální poruchy</b>	
Velmi časté	Průjem, zácpa, nauzea, zvracení, bolest břicha
Časté	Dyspepsie, aftózní stomatitida, břišní kýla
Méně časté	Gastrointestinální poruchy, pankreatitida, vřed na tlustém střevě, melena, gastroduodenální vřed, krvácení z konečníku, obstrukce tenkého střeva, zánět rtu, gingivální hyperplazie, bolest slinných žláz, změna barvy stolice
<b>Poruchy jater a žlučových cest</b>	
Časté	Cytolytická hepatitida, porucha funkčních jaterních testů
Méně časté	Cholelitiáza, jaterní cysta, jaterní steatóza
<b>Poruchy kůže a podkožní tkáň</b>	
Časté	Akné, pruritus, alopecie, kožní léze, vyrážka, noční pocení, hyperhidróza
Méně časté	Psoriáza, abnormální růst vlasů, onycholýza, ulcerace penisu, otok obličeje, štěpení vlasů
<b>Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáň</b>	
Velmi časté	Artralgie, bolest zad, bolest v končetinách
Časté	Myalgie, svalová slabost, bolest kostí, otok kloubů, porucha meziobratlové ploténky, kloubní zámeček, svalové křeče, osteoartritida
Méně časté	Porucha metabolismu kostí, zánět kostí, osteolýza, synovitida
<b>Poruchy ledvin a močových cest</b>	
Velmi časté	Proteinurie, zvýšení krevního kreatininu, dysurie, hematurie

Časté	Renální tubulární nekróza, trombóza renální žíly*, stenóza renální arterie, glykosurie, hydronefróza, vezikoureterální reflux, inkontinence moče, močová retence, nykturie
Méně časté	Trombóza renální arterie*, nefritida, nefroskleróza, renální tubulární atrofie, hemoragická cystitida, fibróza ledvin
<b>Poruchy reprodukčního systému a prsu</b>	
Méně časté	Epididymitida, priapismus, cervikální dysplazie, útvar v prsu, testikulární bolest, vulvální ulcerace, atrofická vulvovaginitida, infertilita, skrotální edém
<b>Vrozené, familiální a genetické vady</b>	
Časté	Hydrokéla
Méně časté	Hypofosfatázie
<b>Celkové poruchy a reakce v místě aplikace</b>	
Velmi časté	Periferní otoky, pyrexie
Časté	Bolest na hrudi, únava, malátnost, porucha hojení
Méně časté	Reakce související s aplikací infuze*, iritabilita, fibróza, zánět, rekurence onemocnění, pocit horka, vřed
<b>Vyšetření</b>	
Časté	Zvýšení hladiny C-reaktivního proteinu (CRP), zvýšení hladiny hormonů příštítných tělísek v krvi
Méně časté	Zvýšená hladina enzymů slinivky břišní, zvýšení troponinu, porucha elektrolytové rovnováhy, zvýšení specifického prostatického antigenu (PSA), zvýšení kyseliny močové v krvi, snížení tvorby moči, snížení cukru v krvi, snížení CD4 lymfocytů
<b>Poranění, otravy a procedurální komplikace</b>	
Velmi časté	Dysfunkce štěpu
Časté	Chronická nefropatie alograftu (CAN), kýla v jizvě
Méně časté	Selhání transplantovaného orgánu, transfuzní reakce, dehiscence rány, zlomenina, ruptura šlachy, hypotenze při zákroku, hypertenze při zákroku, hematoma po zákroku, bolest související se zákrokem, bolest hlavy související se zákrokem, kontuze

\* Viz bod "Popis vybraných nežádoucích účinků".

\*\* Zahnuje všechny události hlášené v mediánu 3,3 let ve studiích fáze 3 u pacientů po nové transplantaci a mediánu asi 7 let ve studii fáze 2 u pacientů po nové transplantaci.

#### *Dlouhodobé následné sledování ve Studii 1 a Studii 2*

Z 1209 randomizovaných a nově transplantovaných pacientů ve dvou studiích fáze 3 (viz bod 5.1) jich 761 pokračovalo i po 3. roce v dlouhodobém následném sledování po dobu dalších až 4 let a nadále dostávalo studijní přípravek podle jejich původního zařazení k léčbě. Ve srovnání s výsledky z prvních 3 let sledování nebyly v průběhu 4letého otevřeného následného sledování zjištěny žádné nové nežádoucí účinky či zvýšená incidence nežádoucích účinků (hlášených již v počátečním 3letém sledování).

#### *Studie konverze 1 a 2*

Celkový bezpečnostní profil belataceptu ve dvou studiích konverze byl u pacientů po nové transplantaci v souladu se známým bezpečnostním profilem stávající klinické populace uvedeným v Tabulce 2 výše.

#### Popis vybraných nežádoucích účinků

##### *Malignity a potransplantační lymfoproliferativní onemocnění*

Pro studie pacientů po nové transplantaci jsou frekvence maligních onemocnění pro 1. a 3. rok uvedeny v tabulce 3 s výjimkou případů PTLD, které jsou uvedené pro rok 1 a pro > 3 roky (medián

počtu dnů následného sledování byl 1199 dnů pro MI režim belataceptu, 1206 dnů pro LI režim belataceptu a 1139 dnů pro cyklosporin). Frekvence výskytu maligních novotvarů v roce 3, s výjimkou nemelanomových kožních nádorů, byla podobná u skupiny s LI režimem belataceptu a skupiny s cyklosporinem a vyšší u skupiny s MI režimem belataceptu. PTLD se objevovalo s vyšší frekvencí u obou léčebných skupin belataceptu ve srovnání s cyklosporinem (viz bod 4.4). Nemelanomové kožní nádory se objevily méně často u LI režimu belataceptu než u režimu s cyklosporinem nebo MI režimu belataceptu.

**Tabulka 3: Výskyt maligních onemocnění podle léčebné skupiny (%)**

	Do roku 1			Do roku 3 <sup>**</sup>		
	Belatacept MI n = 477	Belatacept LI n = 472	Cyklosporin n = 476	Belatacept MI n = 477	Belatacept LI n = 472	Cyklosporin n = 476
Jakýkoliv maligní nádor	3,4	1,9	3,4	8,6	5,7	7,1
Nemelanomový kožní nádor	1,0	0,2	1,5	4,2	1,5	3,6
Maligní nádory kromě nemelanomových kožních nádorů	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
Malignity kromě nemelanomových kožních nádorů a PTLD	1,5	0,8	1,7	2,7	3,2	3,4

\*Medián následného sledování kromě PTLD pro sdružené studie je 1092 dnů pro každou léčebnou skupinu.

\*\*Medián následného sledování pro PTLD pro sdružené studie je 1199 dnů pro MI, 1206 dnů pro LI a 1139 dnů pro cyklosporin.

Ve 3 studiích u pacientů po nové transplantaci (jedna studie fáze 2 a dvě studie fáze 3, Studie 1 a Studie 2) byla kumulativní frekvence PTLD vyšší u pacientů léčených belataceptem při doporučeném dávkovacím režimu (LI) (1,3%; 6/472) než ve skupině s cyklosporinem (0,6%; 3/476) a byla nejvyšší ve skupině s MI belataceptem (1,7 %; 8/477). Devět ze 14 případů PTLD u pacientů léčených belataceptem se nacházelo v CNS. Ve sledovaném období bylo 8 ze 14 případů fatálních (6 z fatálních případů zahrnovalo postižení CNS). Z 6 případů PTLD v režimu LI postihovaly 3 CNS a byly fatální.

EBV séronegativní pacienti dostávající imunosupresiva jsou vystaveni zvláště vysokému riziku PTLD (viz body 4.3 a 4.4). V klinických studiích byli pacienti po transplantaci séronegativní pro EBV léčení belataceptem vystaveni vyššímu riziku PTLD ve srovnání s těmi, kteří byli EBV pozitivní (7,7%; 7/91 versus 0,7%; 6/810). Při doporučeném dávkovacím režimu belataceptu bylo 404 EBV pozitivních příjemců a objevily se 4 případy PTLD (1,0%); 2 z těchto případů se vyskytly v CNS.

Během období dlouhodobého následného sledování byly malignity (včetně PTLD) hlášeny u 10,3 %, 8,4 % a 14,7 % pacientů ve skupině belataceptu MI, belataceptu LI a cyklosporinu ve Studii 1; a u 19,2 %, 13,3 % a 16,1 % pacientů ve skupině belataceptu MI, belataceptu LI a cyklosporinu ve Studii 2. Případy PTLD se lišily dle statusu protilátek. Ve Studii 1 byl zaznamenán jeden nový případ PTLD u cyklosporinové skupiny, a to u pacienta, který byl EBV séropozitivní v době transplantace. Ve Studii 2 byl zaznamenán jeden nový případ PTLD u každé ze tří léčebných skupin, a to u pacientů, kteří byli EBV séropozitivní v době transplantace. U pacientů ze Studie 2, kteří byli EBV séronegativní v době transplantace (u nichž se použití belataceptu nedoporučuje), byly zaznamenány tři případy PTLD ve skupině belataceptu LI a žádný případ ve skupině belataceptu MI a cyklosporinu.

### *Infekce*

Pro studie pacientů po nové transplantaci jsou frekvence výskytu infekcí v roce 1 a 3, které se objevují dle léčebné skupiny, uvedeny v tabulce 4. Celková incidence tuberkulózy a nezávažných herpetických

infekcí byla vyšší u režimů s belataceptem než u režimu s cyklosporinem. Většina případů tuberkulózy se objevila u pacientů, kteří v současnosti žijí nebo žili v zemích s vysokou prevalencí tuberkulózy (viz bod 4.4). Celková incidence infekcí polyomavirem a mykotických infekcí byla numericky nižší u skupiny s LI režimem belataceptu ve srovnání se skupinami s MI režimem belataceptu a cyklosporinu.

V rámci klinického programu belataceptu byla u 2 pacientů diagnostikována PML. Jeden fatální případ PML byl hlášen u příjemce transplantované ledviny léčeného MI režimem belataceptu a antagonisty receptoru pro IL-2, MMF a kortikosteroidy po dobu 2 let ve studii fáze 3. Druhý případ PML byl hlášen u příjemce transplantovaných jater ve studii fáze 2, který dostával 6měsíční léčbu augmentovaným MI režimem belataceptu, MMF ve vyšších dávkách, než je doporučená dávka, a kortikosteroidy (viz bod 4.4).

Infekce postihující CNS byly častější v MI skupině belataceptu (8 případů, včetně případů PML popsaných výše, 1,7%) než v LI skupině belataceptu (2 případy, 0,4%) a skupině cyklosporinu (jeden případ, 0,2%). Nejčastější infekcí CNS byly kryptokoková meningitida.

**Tabulka 4: Výskyt infekcí podle léčebné skupiny ve studiích u pacientů po nové transplantaci (%)**

	Do roku 1			Do roku 3*		
	Belatacept MI n = 477	Belatacept LI n = 472	Cyklosporin n = 476	Belatacept MI n = 477	Belatacept LI n = 472	Cyklosporin n = 476
Infekce a infestace	70,7	71,8	73,7	79,2	82,0	80,6
Závažné infekce	26,8	23,3	27,3	35,8	33,5	37,8
Virové infekce	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
Mykotické infekce	13,8	11,0	15,1	22,9	16,7	20,6
Tuberkulóza	0,4	0,4	0,2	1,3	1,3	0,2

\*Medián expozice pro sdružené studie je 1092 dnů pro každou léčebnou skupinu.

Během období dlouhodobého následného sledování ve studiích pacientů po nové transplantaci byly hlášeny závažné infekce u 30,3 % a 23,5 % pacientů ve skupinách belataceptu MI a belataceptu LI, a u 27,2 % pacientů cyklosporinové skupiny ve Studii 1; ve Studii 2 u 35,6 % a 38,1 % pacientů ve skupině belataceptu MI a belataceptu LI, a u 37,9 % pacientů cyklosporinové skupiny. Hlášen byl jeden případ PML (Studie 1) v cyklosporinové skupině 82 měsíců po transplantaci (více než 56 dní po ukončení léčby).

#### *Trombóza štěpu*

Ve studii fáze 3 u příjemců po nové transplantaci dárcovských ledvin s rozšířenými kritérii (ECD) (Studie 2) se objevovala trombóza štěpu častěji ve skupině s belataceptem (4,3 % a 5,1 % pro režimy MI, resp. LI) versus 2,2 % u cyklosporinu. V další studii fáze 3 u příjemců po nové transplantaci od živých dárců a při použití ledvin od zemřelých dárců při standardních kritériích (Studie 1) byla incidence trombózy štěpu 2,3 % a 0,4 % pro režimy MI, resp. LI, versus 1,8 % u cyklosporinu. Ve studii fáze 2 u pacientů po nové transplantaci byly 2 případy trombózy štěpu, po 1 ve skupině MI a LI (incidence 1,4 % pro oba), versus 0 ve skupině s cyklosporinem. Obecně se tyto příhody objevily časně a většina z nich vedla ke ztrátě štěpu. V postmarketingovém sledování pacientů s jinými predispozičními rizikovými faktory trombózy ledvinového štěpu se trombóza ledvinového štěpu vyskytla, pokud byla počáteční dávka anti-thymocytárního globulinu podána zároveň nebo téměř ve stejnou dobu jako první dávka belataceptu (viz bod 4.4).

#### *Reakce spojené s infuzí*

V post-marketingovém sledování byla hlášena anafylaxe (viz bod 4.4).

Ve studiích u pacientů po nové transplantaci se akutní infuzní reakce (reakce, které se objevují do jedné hodiny od infuze) do 3. roku objevily u 5,5 % pacientů ve skupině MI belataceptu a u 4,4 % pacientů ve skupině LI belataceptu. Nejčastěji hlášené akutní infuzní reakce v kombinovaných režimech belataceptu byly hypotenze, hypertenze, zrudnutí a bolest hlavy. Většina z nich byla nezávažná, mírné až střední intenzity a neobjevila se znovu. Pokud byl belatacept srovnáván s infuzemi placebo, neobjevily se žádné rozdíly v incidenci těchto reakcí (infuze placebo byly podávány v týdnu 6 a 10 u LI režimu belataceptu pro zaslepení režimů MI a LI).

#### *Imunogenicita*

Protilátky namířené proti molekule belataceptu byly hodnoceny u 796 příjemců transplantované ledviny (551 z nich bylo léčených po dobu minimálně 3 let) ve dvou studiích fáze 3 u pacientů po nové transplantaci. Dalších 51 pacientů bylo v dlouhodobém rozšíření studie fáze 2 u pacientů po nové transplantaci léčených v průměru po dobu 7 let. Rozvoj protilátek proti belataceptu nebyl spojený se změnou clearance belataceptu.

Celkem u 45 z 847 pacientů (5,3 %) došlo během léčby belataceptem ke vzniku protilátek. V jednotlivých studiích se procento pacientů s pozitivními protilátkami pohybovalo od 4,5 % a 5,2 % ve studiích fáze 3 do 11,8 % v dlouhodobém rozšíření studie fáze 2. Rozsah imunogenicity normalizovaný po dobu trvání expozice však byl mezi třemi studii konzistentní u 2,0 až 2,1 na 100 pacientoroků. U 153 pacientů hodnocených s ohledem na výskyt protilátek minimálně 56 dnů (asi 6 poločasů) po ukončení podávání belataceptu došlo k rozvoji protilátek u dalších 10 pacientů (6,5 %). Obecně byly titry protilátek nízké, obvykle nepřetrvávaly a často byly postupně nedetekovatelné při pokračující léčbě.

Pro hodnocení přítomnosti neutralizačních protilátek byly vzorky od 29 pacientů s potvrzenou vazebnou aktivitou proti modifikované oblasti cytotoxického T-lymfocytárního antigenu 4 (CTLA-4) molekuly hodnoceny pomocí in vitro analýzy. U 8 (27,6 %) pacientů byla prokázána přítomnost neutralizačních protilátek. Klinický význam takových protilátek není jasný.

#### *Autoimunita*

Ve studiích pacientů po nové transplantaci byla incidence autoimunních příhod mezi hlavními klinickými studii vzácná a objevovala se s výskytem 1,7 %, 1,7 %, a 1,9 % do roku 3 pro skupinu MI, LI, resp. skupinu s cyklosporinem. U jednoho pacienta na MI režimu belataceptu došlo k rozvoji syndromu Guillian-Barré, který vedl k zastavení léčby a který následně odezněl. Celkově několik hlášení mezi klinickými studii ukázalo, že prodloužená expozice belataceptu nepredisponuje pacienty ke zvýšenému riziku rozvoje autoimunních příhod.

Během období dlouhodobého následného sledování byly hlášeny závažné infekce u 2,6 % a 3,0 % pacientů ve skupinách belataceptu MI a belataceptu LI, a u 3,7% pacientů cyklosporinové skupiny ve Studii 1; ve Studii 2 u 5,8 % a 3,5 % pacientů ve skupině belataceptu MI a belataceptu LI, a u 0 % pacientů cyklosporinové skupiny.

#### Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky na adresu: Státní ústav pro kontrolu léčiv, Šrobárova 48, 100 41 Praha 10, webové stránky: [www.sukl.cz/nahlasit-nezadouci-ucinek](http://www.sukl.cz/nahlasit-nezadouci-ucinek).

#### **4.9 Předávkování**

Jednotlivé dávky do 20 mg/kg byly podávány bez zjevného toxického účinku. V případě předávkování se doporučuje, aby byl pacient monitorován s ohledem na objektivní a subjektivní příznaky nežádoucích účinků a aby byla zahájena odpovídající symptomatická léčba.

## 5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

### 5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Imunosupresiva, selektivní imunosupresiva, ATC kód: L04AA28.

Belatacept, selektivní kostimulační blokátor, je solubilní fúzní protein tvořený modifikovanou extracelulární doménou lidského cytotoxického T-lymfocytárního antigenu 4 (CTLA-4) sloučeného s částí Fc domény lidského imunoglobulinu IgG1 (hinge-CH2-CH3 domény). Belatacept je produkovan rekombinantní DNA technologií pomocí expresního systému savčích buněk. Dvě aminokyselinové náhrady (L104 -E, A29-Y) byly vyrobeny v oblasti vazby ligandu CTLA-4.

#### Mechanismus účinku

Belatacept se váže na CD80 a CD86 na antigen-prezentujících buňkách. V důsledku toho blokuje belatacept CD28 zprostředkovanou kostimulaci T-lymfocytů inhibicí jejich aktivace. Aktivované T-lymfocyty jsou hlavním mediátorem imunologické odpovědi na transplantovanou ledvinu. Belatacept, modifikovaná forma CTLA4-Ig, váže CD80 a CD86 intenzivněji než mateřská molekula CTLA4-Ig, z níž byl odvozen. Tato zvýšená avidita poskytuje úroveň imunosuprese, která je nutná k prevenci imunitně zprostředkovaného selhání štěpu a jeho dysfunkce.

#### Farmakodynamické účinky

V klinické studii byla pozorována přibližně 90% saturace receptorů CD86 na povrchu antigen-prezentujících buněk v periferní krvi po úvodním podání belataceptu. Během prvního měsíce po transplantaci byla udržována 85% saturace CD86. Do 3. měsíce po transplantaci byla při doporučeném dávkovacím režimu hladina saturace CD86 udržována na přibližně 70 % a ve 12. měsíci na přibližně 65 %.

#### Klinická účinnost a bezpečnost

##### *Studie 1 a 2: Studie fáze 3 u pacientů po nové transplantaci*

Bezpečnost a účinnost belataceptu jako součásti imunosupresivního režimu po transplantaci ledvin byla hodnocena ve dvou randomizovaných, částečně zaslepených, multicentrických, 3letých studiích s primárním koncovým parametrem specifikovaným v roce 1. Tyto studie srovnávaly dva dávkovací režimy belataceptu (MI a LI) s cyklosporinem u příjemců při standardních kritériích (studie 1) nebo při rozšířených kritériích (studie 2) dárcovských orgánů. Všichni pacienti dostávali basiliximab, MMF a kortikosteroidy. Intenzivnější režim (MI), který zahrnuje vyšší a častější dávkování během prvních šesti měsíců po transplantaci, vedl během 2. až 7. měsíce po transplantaci k 2krát vyšší expozici belataceptu než méně intenzivní režim (LI). Účinnost mezi MI a LI byla podobná, zatímco celkový bezpečnostní profil byl lepší pro LI. Proto je doporučeným dávkováním belataceptu dávkovací režim LI.

##### *Studie 1: Příjemci ledvin od živého dárce a příjemci ledvin od zemřelého dárce se standardními kritérii*

Standardní kritéria pro dárcovské orgány byly definovány jako orgány od živého dárce nebo od zemřelého dárce s očekávanou studenou ischemií < 24 hodin a nesplňujících definici rozšířených kritérií pro dárcovské orgány. Studie 1 vyloučila (1) příjemce podstupující první transplantaci, jejichž současné PRA byly  $\geq 50$  %; (2) příjemce podstupující retransplantaci, jejichž současné PRA byly  $\geq 30$  %; (3) příjemce, kdy předchozí ztráta štěpu byla z důvodu akutní rejeckce a v případě pozitivního lymfocytotoxického křížového testu (cross match) T-lymfocytů.

V této studii bylo zařazeno, randomizováno a transplantováno 666 pacientů. 219 pro režim MI belataceptu, 226 pro režim LI belataceptu a 221 pro cyklosporin. Střední věk byl 45 let; 58 % dárcovských orgánů bylo od žijících pacientů; 3 % byla retransplantována; 69 % ze studijní populace byli muži; 61 % pacientů byli běloši; 8 % bylo černochů/Afroameričanů, 31 % bylo kategorizováno jako jiné rasy; 16 % mělo PRA  $\geq 10$  % a 41 % mělo neshody HLA 4 až 6.

Dávka kortikosteroidů použitých ve všech léčebných skupinách byla během prvních šesti měsíců po transplantaci postupně snižována. Střední dávky kortikosteroidů podávané v rámci doporučeného režimu s belataceptem byly 20 mg během prvního měsíce, 12 mg do třetího měsíce a 10 mg do šestého měsíce.

#### *Studie 2: Příjemci ledvin s rozšířenými kritérii*

Dárci s rozšířenými kritérii byli definováni jako mrtví dárci s minimálně jedním z následujících: (1) věk dárce  $\geq 60$  let; (2) věk dárce  $\geq 50$  let a další komorbidity dárce ( $\geq 2$  z následujících: cévní mozková příhoda, hypertenze, sérový kreatinin  $> 1,5$  mg/dl); (3) dárcovství po srdeční smrti nebo (4) očekávaná studená ischemie  $\geq 24$  hodin. Ze studie 2 byli vyloučeni příjemci se současnými PRA  $\geq 30$  %, retransplantovaní pacienti a v případě pozitivního lymfocytotoxického křížového testu T-lymfocytů.

V této studii bylo zařazeno, randomizováno a transplantováno 543 pacientů. 184 pro režim MI belataceptu, 175 pro režim LI belataceptu a 184 pro cyklosporin. Střední věk byl 58 let; 67 % ze studijní populace byli muži; 75 % pacientů byli běloši, 13 % bylo černochů/Afroameričanů, 12 % bylo kategorizováno jako jiné rasy; 3 % měla PRA  $\geq 10$  % a 53 % mělo neshody HLA 4 až 6.

Dávka kortikosteroidů použitých ve všech léčebných skupinách byla během prvních šesti měsíců po transplantaci snižována. Střední dávky kortikosteroidů podávaných s doporučeným režimem s belataceptem byly 21 mg během prvního měsíce, 13 mg do třetího měsíce a 10 mg do šestého měsíce.

Tabulka 5 shrnuje výsledky pro režim LI belataceptu ve srovnání s cyklosporinem pro ko-primární koncové parametry účinnosti zahrnující úmrtí a ztrátu štěpu, kompozitní poruchu funkce ledvin a akutní rejekci (definovanou jako klinicky suspektní biopticky prokázanou akutní rejekci). Přežití pacienta a štěpu bylo podobné mezi belataceptem a cyklosporinem. Méně pacientů splnilo kompozitní koncový parametr poruchy funkce ledvin a průměrná GFR byla vyšší u belataceptu ve srovnání s cyklosporinem.

Akutní rejekce (AR) se objevila častěji u belataceptu oproti cyklosporinu ve Studii 1 a s podobnou frekvencí u belataceptu oproti cyklosporinu ve Studii 2. Asi 80 % epizod akutní rejekce se objevilo do 3. měsíce a byly méně časté po 6. měsíci. Ve Studii 1 bylo 11/39 akutních rejekcí u belataceptu a 3/21 u cyklosporinu stupně Banff 97  $\geq$  IIb do roku 3. Ve Studii 2 bylo 9/33 akutních rejekcí u belataceptu a 5/29 cyklosporinu stupně Banff 97  $\geq$  IIb do roku 3. Akutní rejekce byla léčená častěji pomocí léčby snižující počet lymfocytů (rizikový faktor pro PTLD; viz bod 4.4) ve skupině s belataceptem než ve skupině s cyklosporinem. V obou studiích u pacientů s AR do roku 2 byly protilátky specifické pro dárce, což je jedno z kritérií pro diagnózu protilátkové rejekce, přítomné u 6 % (2/32, Studie 2) -8 % (3/39, Studie 1) a 20 % (4/20, Studie 1) -26 % (7/27, Studie 2) u skupiny s belataceptem, resp. s cyklosporinem během 3. roku. Do roku 3 byla recidiva AR podobná mezi skupinami (< 3 %) a subklinická AR byla identifikována při biopsii v 1. roce v 5 % u obou skupin. Ve Studii 1 došlo u 5/39 pacientů s belataceptem a AR oproti 1/21 pacientů s cyklosporinem a AR ke ztrátě štěpu. 5/39 pacientů s AR léčených belataceptem zemřelo během 3 let. Ve skupině s cyklosporinem a AR nezemřel do konce 3. roku žádný pacient. Ve Studii 2 došlo u 5/33 pacientů s belataceptem a AR oproti 6/29 pacientů s cyklosporinem a AR ke ztrátě štěpu a 5/33 pacientů s belataceptem a AR oproti 5/29 pacientů s cyklosporinem a AR zemřelo do konce roku 3. V obou studiích byla průměrná GFR po AR podobná u pacientů léčených belataceptem a cyklosporinem.



**Tabulka 5: Klíčové výsledky účinnosti v 1. a 3. roce**

Parametr	Studie 1: živý dárce a zemřelý dárce se standardními kritérii		Studie 2: dárce s rozšířenými kritérii	
	Belatacept LI	Cyklosporin	Belatacept LI	Cyklosporin
	<b>n = 226</b>	<b>n = 221</b>	<b>n = 175</b>	<b>n = 184</b>
<b>Přežití pacienta a štěpu (%)</b>				
Rok 1 [95% interval spolehlivosti]	96,5 [94,1–98,9]	93,2 [89,9-96,5]	88,6 [83,9-93,3]	85,3 [80,2-90,4]
Rok 3 [95% interval spolehlivosti]	92,0 [88,5-95,6]	88,7 [84,5-92,9]	82,3 [76,6-87,9]	79,9 [74,1-85,7]
<b>Úmrtí (%)</b>				
Rok 1	1,8	3,2	2,9	4,3
Rok 3	4,4	6,8	8,6	9,2
<b>Ztráta štěpu (%)</b>				
Rok 1	2,2	3,6	9,1	10,9
Rok 3	4,0	4,5	12,0	12,5
<b>% pacientů, kteří splňují kompozitní koncový parametr poruchy ledvin v roce 1<sup>a</sup> hodnota p</b>	54,2 < 0,0001	77,9 -	76,6 < 0,07	84,8 -
<b>AR (%)</b>				
Rok 1 (%) [95% interval spolehlivosti]	17,3 [12,3-22,2]	7,2 [3,8-10,7]	17,7 [12,1-23,4]	14,1 [9,1-19,2]
Rok 3 (%) [95% interval spolehlivosti]	17,3 [12,3-22,2]	9,5 [5,6-13,4]	18,9 [13,1-24,7]	15,8 [10,5-21,0]
<b>Průměrná naměřená GFR<sup>b</sup> ml/min/1,73 m<sup>2</sup></b>				
Rok 1	63,4	50,4	49,6	45,2
Rok 2	67,9	50,5	49,7	45,0
<b>Průměrná vypočtená GFR<sup>c</sup> ml/min/1,73 m<sup>2</sup></b>				
Měsíc 1	61,5	48,1	39,6	31,8
Rok 1	65,4	50,1	44,5	36,5
Rok 2	65,4	47,9	42,8	34,9
Rok 3	65,8	44,4	42,2	31,5

<sup>a</sup>Podíl pacientů s naměřenou GFR < 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> nebo s poklesem v naměřené GFR ≥ 10 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> od 3. do 12. měsíce.

<sup>b</sup>Naměřená GFR byla hodnocena pomocí iothalamátu pouze v roce 1 a 2.

<sup>c</sup>Vypočtená GFR byla hodnocena pomocí vzorce MDRD v měsíci 1, roce 1, 2 a 3.

#### *Progrese stádia chronického onemocnění ledvin (CKD)*

Ve Studii 1 byla do roku 3 průměrná vypočtená GFR o 21 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> vyšší u belataceptu a 10 % pacientů léčených belataceptem, resp. 20 % pacientů léčených cyklosporinem dosáhlo stádia CKD 4/5 (GFR < 30 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>). Ve Studii 2 byla do roku 3 průměrná vypočtená GFR o 11 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> vyšší u belataceptu a 27 % pacientů léčených belataceptem, resp. 44 % pacientů léčených cyklosporinem dosáhlo stádia CKD 4/5 (GFR < 30 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>).

#### *Chronická nefropatie alograftu/Intersticiální fibróza a tubulární atrofie (IFTA)*

Prevalence CAN/IFTA v roce 1 ve Studiích 1 a 2 byla numericky nižší u belataceptu než u cyklosporinu (~ 9,4 %, resp. 5 %).

#### *Nově vzniklý diabetes mellitus a krevní tlak*

V předem specifikované sdružené analýze Studií 1 a 2 v roce 1 byla incidence nově vzniklého diabetes mellitus (NODM), definovaná jako použití antidiabetik po dobu ≥ 30 dnů nebo ≥ 2 hodnoty glykémie

na lačno > 126 mg/dl (7,0 mmol/l) po transplantaci, 5 % u belataceptu a 10 % u cyklosporinu. V roce 3 byla incidence NODM 8 % u belataceptu a 10 % u cyklosporinu.

U Studií 1 a 2 v roce 1 a 3 byl belatacept spojen s hodnotou o 6 až 9 mmHg nižším středním systolickým krevním tlakem, přibližně o 2 až 4 mmHg nižším středním diastolickým krevním tlakem a menším využitím antihypertenzních léčivých přípravků, než u cyklosporinu.

#### Dlouhodobé následné sledování ve Studii 1 a Studii 2

Celkem 321 pacientů ve skupině belataceptu (MI: 155 a LI: 166) a 136 pacientů ve skupině cyklosporinu dokončilo 3 roky trvající léčbu ve Studii 1 a vstoupilo do dlouhodobého 4letého otevřeného následného sledování (celkem až 7 let). Během dlouhodobého prodlouženého sledování ukončilo více pacientů léčbu v cyklosporinové skupině (32,4 %) ve srovnání s oběma skupinami belataceptu (17,4 % belatacept MI a 18,1 % belatacept LI). Celkem 217 pacientů ve skupině belataceptu (MI: 104 a LI: 113) a 87 pacientů ve skupině cyklosporinu dokončilo 3 roky léčby ve Studii 2 a vstoupilo do dlouhodobého 4letého otevřeného následného sledování (celkem až 7 let). Během dlouhodobého prodlouženého sledování ukončilo více pacientů léčbu v cyklosporinové skupině (34,5%) ve srovnání s oběma skupinami belataceptu (28,8% belatacept MI a 25,7% belatacept LI).

Při posuzování míry rizika (HR) (smrti nebo ztráty štěpu) ve srovnání s cyklosporinem z ad hoc regresní analýzy Cox bylo celkové přežití (pacienta a štěpu) ve Studii 1 vyšší ve skupině belataceptu: HR 0,588 (95% CI: 0,356-0,972) v MI skupině a HR 0,585 (95% CI: 0,356-0,961) v LI skupině a srovnatelné napříč léčebnými skupinami ve Studii 2, HR 0,932 (95% CI: 0,635-1,367) v MI skupině a HR 0,944 (95% CI: 0,644-1,383) v LI skupině. Celkový podíl výskytu úmrtí pacienta nebo ztráty štěpu byl ve Studii 1 nižší u pacientů skupin belataceptu (MI: 11,4 %, LI: 11,9 %) ve srovnání s pacienty léčenými cyklosporinem (17,6 %). Celkový podíl výskytu úmrtí pacienta nebo ztráty štěpu byl ve Studii 2 srovnatelný ve všech léčebných skupinách (29,3 %, 30,9 % a 28,3 % pro belatacept MI, LI a cyklosporin, v uvedeném pořadí). Ve Studii 1 došlo k úmrtí ve skupině belataceptu MI, LI a cyklosporinu (v tomto pořadí) u 7,8 %, 7,5 % a 11,3 % pacientů, a ke ztrátě štěpu došlo u 4,6 %, 4,9 % a 7,7 % pacientů. Ve Studii 2 došlo k úmrtí ve skupině belataceptu MI, LI a cyklosporinu (v tomto pořadí) u 20,1 %, 21,1 % a 15,8 % pacientů, a ke ztrátě štěpu došlo u 11,4 %, 13,1 % a 15,8 % pacientů. Vyšší podíl úmrtí ve skupině LI ve Studii 2 byl způsoben především novotvaru (MI: 3,8 %, LI: 7,1 %, cyklosporin: 2,3 %).

Vyšší vypočtená GFR pozorovaná u pacientů léčených belataceptem ve srovnání se skupinou cyklosporinu během prvních 3 let pokračovala i v období dlouhodobého následného sledování. Ve Studii 1 byla průměrná vypočtená hodnota GFR po 7 letech 74,0, 77,9 a 50,7 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> ve skupinách belataceptu MI, belataceptu LI a cyklosporinu (v tomto pořadí). Ve Studii 2 byla průměrná vypočtená hodnota GFR po 7 letech 57,6; 59,1 a 44,6 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> ve skupinách belataceptu MI, belataceptu LI a cyklosporinu (v tomto pořadí). Byla analyzována doba do úmrtí, ztráta štěpu a GFR < 30 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> během 7letého období: ve Studii 1 u pacientů ve skupinách belataceptu došlo k přibližně 60 % snížení rizika úmrtí, ztráty štěpu a hodnoty GFR < 30 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> oproti pacientů ve skupině s cyklosporinem. Ve Studii 2 bylo toto snížení rizika pozorované u pacientů ve skupinách belataceptu ve srovnání s pacienty ve skupině s cyklosporinem přibližně 40 %.

#### *Převedení z léčby inhibítorem calcineurinu (CNI) na léčbu belataceptem*

##### Studie konverze 1:

Do multicentrické, prospektivní, randomizované, otevřené studie bylo zařazeno celkem 173 příjemců transplantované ledviny s udržovací léčbou CNI (cyklosporin; CsA: 76 pacientů nebo takrolimus; TAC: 97 pacientů), kteří dostali ledvinový aloštěp od žijícího nebo zesnulého dárce 6 až 36 měsíců před účastí ve studii. Pacienti s anamnézou léčby pro akutní odhojení transplantátu potvrzeného biopsií (BPAR) během 3 měsíců před účastí ve studii, rekurentní BPAR, odhojení zprostředkovaného buňkami stupně IIA nebo vyššího dle Banffovy klasifikace nebo odhojení aktuálního aloštěpu zprostředkovaného protilátkami; odhojení předchozího aloštěpu pro BPAR nebo pozitivní křížové zkoušky na T-lymfocyty zprostředkovanou cytotoxicitu v době aktuální transplantace byli považováni za osoby s vyšším imunologickým rizikem a byli ze studie vyloučeni. Pacienti byli randomizováni 1:1, buď k pokračování v léčbě CNI nebo k převedení na léčbu belataceptem. Během konverzní fáze byla

1. den a každý druhý týden po dobu prvních 8 týdnů podávána udržovací dávka belataceptu (viz bod 4.2). Dávka CNI byla postupně snižována od 1. dne do 29. dne: 1. den byla pacientům podána 100% dávka CNI, následovala 40-60% dávka 15. den, 20-30% dávka 23. den a 29. den žádná dávka. Po úvodní 8týdenní konverzní fázi byla následně podávána udržovací dávka belataceptu každý 4. týden, zahájení proběhlo ve 12. týdně po první dávce (viz bod 4.2). Studie trvala 12 měsíců, dlouhodobé prodloužení („long-term extension“ – LTE) studie od 12. měsíce do 36. měsíce. Primárním (deskriptivním) cílovým parametrem byla funkce ledvin (změna eGFR od výchozí hodnoty) ve 12. měsíci.

Ve 12. měsíci všech 84 pacientů (100 %) ve skupině převedené na belatacept a 98,9 % (88/89) pacientů ve skupině pokračující v léčbě CNI přežilo s funkčním štěpem. BPAR bylo hlášeno u 7,1 % (6/84) pacientů ve skupině převedené na belatacept a žádné BPAR nebylo hlášeno ve skupině pokračující v léčbě CNI. Z 81 pacientů v každé ze skupin, kteří vstoupili do LTE (ITT-LT subpopulace), přežilo s funkčním štěpem do 36. měsíce 97 % (79/81) pacientů ve skupině převedené na belatacept a 98,8 % (80/81) pacientů ve skupině pokračující v léčbě CNI. Během LTE byl ve skupině převedené na belatacept hlášen jeden případ BPAR, ve skupině pokračující v léčbě CNI byly hlášeny tři případy BPAR; v ITT-LTE subpopulaci bylo do 36. měsíce BPAR hlášeno u 6,2 % (5/81) vs 3,7 % (3/81) u pacientů převedených na belatacept vs u pacientů pokračujících v léčbě CNI. Žádná z příhod BPAR nedosáhla závažnosti stupně III dle Banffovy klasifikace. U jednoho pacienta s BPAR v každé skupině došlo k následné ztrátě štěpu. Ve 12. měsíci byla průměrná hodnota (SD) změny cGFR oproti výchozímu stavu +7,0 (12,0) ml/min/1,73 m<sup>2</sup> ve skupině převedené na belatacept (n = 84) v porovnání s +2,1 (10,3) ml/min/1,73 m<sup>2</sup> ve skupině pokračující v léčbě CNI (n = 89). Do 36. měsíce byla průměrná hodnota změny cGFR oproti výchozímu stavu +8,2 (16,1) ml/min/1,73 m<sup>2</sup> ve skupině převedené na belatacept (n = 72) v porovnání s +1,4 (16,9) ml/min/1,73 m<sup>2</sup> ve skupině pokračující v léčbě CNI (n = 69).

#### Studie konverze 2:

Do multicentrické, prospektivní, randomizované, otevřené studie bylo zařazeno celkem 446 pacientů s transplantovanou ledvinou s udržovací léčbou CNI (CsA: 48 pacientů nebo TAC: 398 pacientů), kteří dostali ledvinový aloštep od žijícího nebo zesnulého dárce 6 až 60 měsíců před účastí na studii. Pacienti s anamnézou léčby pro akutní odhojení transplantátu potvrzeného biopsií (BPAR) během 3 měsíců před účastí ve studii, rekurentní BPAR, odhojení zprostředkovaného buňkami stupně IIA nebo vyššího dle Banffovy klasifikace nebo odhojení aktuálního aloštepů zprostředkovaného protilátkami; odhojení předchozího aloštepů pro BPAR nebo pozitivní křížové zkoušky na T-lymfocyty zprostředkovanou cytotoxicitu v době aktuální transplantace byli považováni za osoby s vyšším imunologickým rizikem a byli ze studie vyloučeni. Pacienti byli randomizováni 1:1, buď k pokračování v léčbě CNI nebo k převedení na léčbu belataceptem. Fáze snižování dávky CNI a převedení na léčbu belataceptem proběhla v obdobném režimu jako studie konverze 1 (viz výše). Studie trvala 24 měsíců. Primárním (deskriptivním) složeným cílovým parametrem byl počet subjektů, kteří přežili s funkčním štěpem ve 24. měsíci.

Počet pacientů, kteří přežili s funkčním štěpem, byl v 24. měsíci ve skupině převedené na belatacept (98,2 %; 219/223) a ve skupině pokračující v léčbě CNI (97,3 %; 217/223) podobný. Čtyři pacienti (1,8 %) v každé skupině zemřeli a u dvou pacientů (0,9 %) ve skupině pokračující v léčbě CNI došlo ke ztrátě štěpu. Ve 12. měsíci bylo hlášeno BPAR u 18/223 pacientů (8,1 %) ve skupině převedené na belatacept a u 4/223 (1,8 %) pacientů ve skupině pokračující v léčbě CNI. Ve 24. měsíci nebyly zaznamenány žádné další případy BPAR ve skupině převedené na belatacept, ale bylo hlášeno pět dalších případů BPAR ve skupině pokračující v užívání CNI (celkem 9/223 (4 %) ve 24. měsíci). Většina případů BPAR hlášených ve skupině převedené na belatacept se vyskytla během prvních 6 měsíců; všechny případy byly úspěšně vyléčeny bez následné ztráty štěpu. Celková závažnost příhod BPAR byla vyšší po převedení na belatacept ve srovnání s příhodami ve skupině pokračující v léčbě CNI. Při analýze s imputací úmrtí a ztráty štěpu na nulu byly hodnoty upraveného průměru cGFR ve 24. měsíci 55,5 a 48,5 ml/min/1,73m<sup>2</sup> ve skupině převedené na belatacept, resp. ve skupině pokračující v léčbě CNI. Odpovídající upravená změna od výchozí hodnoty cGFR byla +5,2, resp. -1.9 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>.

### *Studie fáze 2 u transplantace jater*

Byla provedena jediná randomizovaná multicentrická kontrolovaná studie fáze 2 hodnotící belatacept u příjemců, kterým byla ortotopicky transplantovaná játra *de novo*. Celkem 250 subjektů bylo randomizováno do jedné z pěti léčebných skupin (3 skupiny s belataceptem a 2 skupiny s takrolimem). Dávkování belataceptu použité v této studii u transplantace jater bylo vyšší ve všech třech belataceptových ramenech než dávkování belataceptu použité ve studiích fáze 2 a 3 u transplantací ledviny.

Zvýšení mortality a ztráty štěpu bylo pozorováno ve skupině belataceptu LI + MMF a zvýšení mortality bylo pozorováno ve skupině belataceptu MI + MMF. Nebyla zjištěna žádná kauzální příčina úmrtí. Ve skupině belataceptu byl nárůst virových a plísňových infekcí ve srovnání se skupinou takrolimu, nicméně celková frekvence závažných infekcí se nelišila napříč všemi léčebnými skupinami (viz bod 4.4).

### Starší lidé

Dvě stě sedmnáct (217) pacientů ve věku 65 let a starších dostalo belatacept v jedné studii fáze 2 a dvou studiích fáze 3 u transplantace ledvin.

Starší pacienti vykazovali konzistenci s celkovou studijní populací s ohledem na bezpečnost a účinnost hodnocených dle přežití pacienta a štěpu, renálních funkcí a akutní rejekce.

### Pediatrická populace

Evropská agentura pro léčivé přípravky udělila odklad povinnosti předložit výsledky studií s belataceptem u jedné nebo více podskupin pediatrické populace u transplantace ledvin (informace o použití u dětí viz bod 4.2).

## **5.2 Farmakokinetické vlastnosti**

### Absorpce

Farmakokinetika belataceptu u pacientů s transplantací ledvin a zdravých subjektů se zdála být srovnatelná. Farmakokinetika belataceptu byla lineární a expozice belataceptu stoupala proporcionálně u zdravých subjektů po jednotlivé intravenózní infúzi dávky 1 až 20 mg/kg. Geometrický průměr (CV%) farmakokinetických parametrů belataceptu po opakovaném podání intravenózních infuzí v dávkách 6 mg/kg u subjektů po transplantaci ledvin na základě simulace z populačního farmakokinetického modelu byl: terminální poločas 9,6 (27) dnů, systémová clearance 0,59 (22) ml/h/kg a distribuční objem v ustáleném stavu 0,15 (21) l/kg. Při doporučeném dávkovacím režimu dosahovala sérová koncentrace ustáleného stavu obvykle do 8. týdne v úvodní fázi po transplantaci a do 6. měsíce během udržovací fáze. V měsíci 1, 4 a 6 po transplantaci byl geometrický průměr (CV%) predikovaných údolních koncentrací belataceptu 24 (31), 5,3 (50), resp. 3,1 (49) µg/ml.

### Distribuce

Na základě populační farmakokinetické analýzy 944 pacientů po transplantaci ledvin do 1 roku po transplantaci byla farmakokinetika belataceptu podobná v různých časových obdobích po transplantaci. Údolní koncentrace belataceptu byla setrvale udržována po dobu 5 let od transplantace. Ke stanovení systémové akumulace belataceptu po opakovaném podání infuzí v dávce 6 nebo 10 mg/kg každé 4 týdny byla použita analýza farmakokinetiky u populace pacientů po transplantaci ledvin. K minimální systémové akumulaci docházelo s akumulacním indexem v ustáleném stavu 1,1.

### Eliminace

Populační farmakokinetické analýzy u pacientů po transplantaci ledvin ukázaly, že se vyskytl trend k vyšší clearance belataceptu se zvýšenou tělesnou hmotností. Nebyly pozorovány žádné klinicky relevantní účinky věku, pohlaví, rasy, renálních funkcí (měřeno vypočtením GFR), diabetu nebo souběžné dialýzy na clearance belataceptu.

U pacientů s poruchou funkce jater nejsou k dispozici žádné údaje.

### 5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Belatacept má menší aktivitu u hlodavců než abatacept, což je fúzní protein, který se liší od belataceptu dvěma aminokyselinami ve vazebných doménách CD80/86. Vzhledem k podobnosti abataceptu k belataceptu ve struktuře a mechanismu účinku a jeho vyšší aktivitě u hlodavců byl abatacept používán jako účinnější aktivní homolog belataceptu u hlodavců. Proto byly preklinické studie provedené s abataceptem použity na podporu bezpečnosti belataceptu vedle studií provedených s belataceptem.

U abataceptu nebyla v baterii studií *in vitro* pozorována žádná mutagenita ani klastogenita. Ve studiích karcinogenity u myši došlo ke zvýšení incidence maligních lymfomů a tumorů prsu (u samic). Zvýšená incidence lymfomů a tumorů prsu pozorovaná u myši léčených abataceptem mohla být spojena se sníženou kontrolou viru myši leukemie a viru tumoru prsu myši při dlouhodobé imunomodulaci. V šestiměsíční a jednoroční studii toxicity u opic cynomolgus s belataceptem a abataceptem nebyla pozorována žádná významná toxicita. Reverzibilní farmakologické účinky byly tvořeny minimálním poklesem sérového IgG a minimální až těžkou deplecí lymfoidní tkáně v zárodečných centrech ve slezině a/nebo lymfatických uzlinách. V žádné ze studií nebyly pozorovány žádné známky lymfomů nebo preneoplastických morfologických změn. To bylo navzdory přítomnosti viru ve studii abataceptu označovaného jako lymfokryptovirus, o němž je známo, že tyto léze způsobuje u imunosuprimovaných opic v časovém rámci těchto studií. Virový status nebyl ve studii belataceptu určen, ale vzhledem k prevalenci tohoto viru u opic se vyskytoval pravděpodobně také u těchto opic.

U potkanů neměl belatacept žádné nežádoucí účinky na samčí nebo samičí fertilitu. Belatacept nebyl teratogenní při podávání březím potkanům a králíkům v dávkách do 200 mg/kg a 100 mg/kg denně, což představovalo asi 16 a 19násobek expozice spojené s maximální doporučenou dávkou u člověka (MRHD) 10 mg/kg na základě AUC. Belatacept podávaný samicím potkanem denně během gestace a laktace byl spojen s infekcemi v malém procentu samic u všech dávek ( $\geq 20$  mg/kg,  $\geq 3$ krát MRHD expozice na základě AUC) a nezpůsobil žádné nežádoucí účinky u potomků v dávkách do 200 mg/kg, což představuje 19násobek expozice MRHD na základě AUC. U belataceptu byl prokázán přechod placentou u potkanů a králíků. Abatacept podávaný samicím potkanem každé tři dny během gestace a během laktace nezpůsobil žádné nežádoucí účinky u potomků při dávkách do 45 mg/kg, což představovalo 3násobek expozice spojené MRHD 10 mg/kg založenou na AUC. Nicméně při 200 mg/kg, což je expozice 11násobku MRHD, byly pozorovány změny imunitní funkce, zahrnující 9násobné zvýšení T-buněčné protilátkové odpovědi u mláďat (samic) a zánět štítné žlázy u jednoho mláďete (samice). Není známo, zda tyto nálezy ukazují na riziko vývoje autoimunního onemocnění u člověka exponovaného *in utero* abataceptu nebo belataceptu.

Studie u potkanů exponovaných abataceptu ukázaly abnormality imunitního systému zahrnující nízkou incidenci infekcí vedoucí ke smrti (mladí potkani) a také zánět štítné žlázy a pankreatu (mladí a dospělí potkani). Studie u dospělých myši a opic neukázaly podobné nálezy. Je pravděpodobné, že zvýšená náchylnost k oportunním infekcím pozorovaná u juvenilních potkanů je spojena s expozicí abataceptu před vývojem paměťových odpovědí.

## 6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

### 6.1 Seznam pomocných látek

Sacharóza

Monohydrát dihydrogenfosforečnanu sodného

Chlorid sodný

Hydroxid sodný (k úpravě pH)

Kyselina chlorovodíková (k úpravě pH)

## 6.2 Inkompatibility

Tento léčivý přípravek nesmí být mísen s jinými léčivými přípravky s výjimkou těch, které jsou uvedeny v bodě 6.6.

Přípravek NULOJIX se nemá používat se silikonovanými injekčními stříkačkami, aby se předešlo vzniku agregátů (viz bod 6.6).

## 6.3 Doba použitelnosti

### Neotevřená injekční lahvička

3 roky

### Po rekonstituci

Rekonstituovaný roztok se má okamžitě přenést z injekční lahvičky do infuzního vaku nebo lahve.

### Po naředění

Chemická a fyzikální stabilita po otevření před použitím infuzního roztoku byla prokázána na dobu 24 hodin při uchování v chladničce (při 2 °C – 8 °C). Z mikrobiologického hlediska má být přípravek použit okamžitě. Pokud není použit okamžitě, může být infuzní roztok uchováván v chladničce (2 °C – 8 °C) po dobu až 24 hodin. Z těchto 24 hodin může být infuzní roztok uchováván maximálně 4 hodiny při teplotě do 25 °C. Chraňte před mrazem.

Infuze přípravku NULOJIX musí být dokončena během 24 hodin od rekonstituce prášku.

## 6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Uchovávejte v chladničce (2 °C – 8 °C).

Uchovávejte v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před světlem.

Podmínky uchovávání léčivého přípravku po rekonstituci nebo naředění viz bod 6.3.

## 6.5 Druh obalu a obsah balení

Přípravek NULOJIX je dodáván v injekční lahvičce (flintové sklo třídy I) se zátkou (šedá butylová pryž) a odklápěcím krytem (aluminium). Jedna injekční lahvička je současně balena s polypropylenovou injekční stříkačkou na jedno použití.

Velikost balení: 1 injekční lahvička a 1 injekční stříkačka nebo 2 injekční lahvičky a 2 injekční stříkačky.

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

## 6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a pro zacházení s ním

- Použijte aseptickou techniku pro rekonstituci injekčních lahviček a nařeďte roztok pro podávání.
- Používejte jednorázovou injekční stříkačku bez silikonu dodávanou pro plnění injekčních lahviček a pro přidání roztoku do infuze. Tím se zabrání vzniku agregátu (viz bod 6.2).
- Injekční lahvičkou netřeste. Tím se zabrání vzniku pěny.
- Infuzní roztok se používá ve spojení se sterilním, nepyrogeenním filtrem vázajícím malé proteiny (velikost pórů 0,2 µm až 1,2 µm).

### Volba dávky a rekonstituce injekčních lahviček

Vypočítejte dávku a potřebný počet injekčních lahviček přípravku NULOJIX. Jedna injekční lahvička přípravku NULOJIX poskytuje 250 mg belataceptu.

- Celková dávka belataceptu v mg je rovna hmotnosti pacienta v kg násobená dávkou belataceptu v mg/kg (6 nebo 10 mg/kg, viz bod 4.2).
- Úprava dávky přípravku NULOJIX se nedoporučuje pro změnu tělesné hmotnosti menší než 10 %.
- Počet injekčních lahviček se rovná dávce belataceptu v mg vydělené 250 zaokrouhlena nahoru k celému počtu injekčních lahviček.
- Smíchejte každou injekční lahvičku s 10,5 ml rekonstituovaného roztoku.
- Objem potřebného rekonstituovaného roztoku (ml) se rovná celkové dávce belataceptu v mg děleno 25.

#### Praktické podrobnosti o rekonstrukci injekčních lahviček

Za použití aseptické techniky naplňte každou injekční lahvičku pomocí 10,5 ml jednoho z následujících rozpouštědel (sterilní voda na injekce, injekční roztok chloridu sodného o koncentraci 9 mg/ml (0,9 %) nebo injekce 5% roztoku glukózy) s použitím přibalené jednorázové injekční stříkačky (nezbytné k tomu, aby se předešlo vzniku agregátu) a jehly velikosti 18–21 G. Injekční stříkačky jsou označeny v jednotkách po 0,5 ml, proto má být vypočtená dávka zaokrouhlena na nejbližší 0,5 ml.

Odstraňte odklápěcí kryt z lahvičky a otřete horní část alkoholovým tamponem. Vpíchněte jehlu stříkačky do lahvičky skrz střed gumové zátky. Nasměrujte proud tekutiny na skleněnou stěnu lahvičky a nikoliv do prášku. Odstraňte injekční stříkačku a jehlu poté, co bylo přímo do injekční lahvičky přidáno 10,5 ml rekonstitučního roztoku.

Aby se minimalizoval vznik pěny, jemně míchejte a převracejte lahvičku po dobu alespoň 30 sekund nebo do okamžiku, kdy se prášek zcela rozpustí. Netřepte s ní. I když může na povrchu rekonstituovaného roztoku zůstat trochu pěny, je do každé injekční lahvičky přidán dostatečný nadbytek belataceptu, který zohledňuje ztráty při odběru. Proto je možné z každé lahvičky odebrat 10 ml roztoku belataceptu o koncentraci 25 mg/ml.

Rekonstituovaný roztok má být čirý až lehce opalescentní a bezbarvý až světle žlutý. Nepoužívejte ho, pokud jsou přítomné neprůhledné částice, změna barvy nebo jiná cizí tělesa. Doporučuje se okamžitě přenést rekonstituovaný roztok z injekční lahvičky do infuzního vaku nebo lahve.

#### Praktické podrobnosti o přípravě infuzního roztoku

Po rekonstrukci nařeďte přípravek na 100 ml pomocí injekčního roztoku chloridu sodného o koncentraci 9 mg/ml (0,9 %) nebo 5% roztoku glukózy. Ze 100ml infuzního vaku nebo láhve (typicky bude infuzní objem 100 ml vhodný pro většinu pacientů a dávek, ale může být použit celkový objem infuze od 50 ml do 250 ml) odeberte objem injekčního roztoku chloridu sodného o koncentraci 9 mg/ml (0,9 %) nebo 5% roztoku glukózy, který se rovná objemu (ml se rovná celkové dávce v mg dělené 25) rekonstituovaného roztoku belataceptu nutného pro aplikaci dávky, a vak nebo láhev zlikvidujte. Pomalu přidejte požadované množství rekonstituovaného roztoku belataceptu z každé injekční lahvičky do infuzního vaku nebo láhve za použití stejné jednorázové injekční stříkačky použité pro rekonstrukci prášku. Jemně míchejte infuzní kontejner. Koncentrace belataceptu v infúzi má být mezi 2 mg a 10 mg belataceptu na 1 ml roztoku.

Jakákoliv nepoužitá část v injekční lahvičce musí být zlikvidována dle místních předpisů.

#### Podávání

Po provedení rekonstrukce a rozředění za aseptických podmínek musí být infuze přípravku NULOJIX zahájena okamžitě nebo musí být dokončena během 24 hodin od rekonstrukce prášku. Pokud se nepoužije okamžitě, může být infuzní roztok uložen v chladničce (2 °C – 8 °C) po dobu až 24 hodin. Chraňte před mrazem. Infuzní roztok lze uchovávat maximálně 4 hodiny z celkem 24 hodin při teplotě do 25 °C. Infuze musí být dokončena během 24 hodin od rekonstrukce prášku. Před podáním infuzního roztoku je třeba vizuálně zkontrolovat přítomnost částic nebo změnu zbarvení. Zlikvidujte roztok,

pokud uvidíte jakékoliv částice nebo změnu barvy. Celá a kompletně rozředěná infuze má být podána během 30 minut a musí se podávat infuzním setem a sterilním nepyrogenním filtrem vázajícím malé proteiny (velikost póru 0,2 µm až 1,2 µm). Po podání se doporučuje, aby byla intravenózní linka vypláchnuta infuzním roztokem, aby se zajistilo podání úplné dávky. Neuchovávejte žádnou nepoužitou část infuzního roztoku pro nové použití.

Infuze přípravku NULOJIX se nemá podávat v jedné intravenózní lince s jinými látkami. Studie fyzikální nebo biochemické kompatibility ke zhodnocení společného podání přípravku NULOJIX s jinými látkami nebyly provedeny.

### Likvidace

Veškerý nepoužitý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

## **7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

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

## **8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA**

EU/1/11/694/001-002

## **9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE / PRODLOUŽENÍ REGISTRACE**

Datum první registrace: 17. června 2011  
Datum posledního prodloužení registrace: 18. února 2016

## **10. DATUM REVIZE TEXTU**

12/2021

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky na adrese <http://www.ema.europa.eu>.