

## **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**

<b>Einleitungsphase</b>	<b>Dosis</b>
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
<b>Erhaltungsphase</b>	<b>Dosis</b>
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. Es gab keine Berichte über Anaphylaxie unter Belatacept. 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 ultraviolettem (UV) Licht sollte durch das Tragen von schützender Kleidung und durch die Verwendung einer Sonnencreme mit hohem Lichtschutzfaktor begrenzt werden.

#### Transplantatthrombose

Nach der Transplantation wurde bei Empfängern von Transplantaten von Spendern mit erweiterten Kriterien eine erhöhte Häufigkeit von Transplantatthrombose beobachtet (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. In klinischen Studien wurde keine Anaphylaxie berichtet. 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 Leukoenzephalopathie*, 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 unverbündeten 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 PTLD-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 <sup>***</sup>		
	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.

#### Infusionsbedingte Reaktionen

Bis Jahr 3 wurden keine Arzneimittel-bedingten Fälle von Anaphylaxie oder Hypersensitivität berichtet.

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 über das in [Anhang V](#) aufgeführte nationale Meldesystem anzuzeigen.

## **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  $\geq$  60 Jahre; (2) Alter des Spenders  $\geq$  50 Jahre und andere Komorbiditäten ( $\geq$  2 der folgenden Kriterien: Schlaganfall, Hypertonie, Serum-Kreatinin > 1,5 mg/dl); (3) Spende nach Herztod oder (4) erwartete kalte Ischämiezeit von  $\geq$  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 Wirksamkeitseindpunkte 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 PTLD; 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**

	<b>Studie 1: lebende Spender und verstorbene Spender mit Standardkriterien</b>		<b>Studie 2: Spender mit erweiterten Kriterien</b>	
<b>Parameter</b>	<b>Belatacept-LI</b>	<b>Ciclosporin</b>	<b>Belatacept-LI</b>	<b>Ciclosporin</b>
	<b>n = 226</b>	<b>n = 221</b>	<b>n = 175</b>	<b>n = 184</b>
<b>Überleben von Patient und Transplantat (%)</b>				
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]
<b>Tod (%)</b>				
Jahr 1	1,8	3,2	2,9	4,3
Jahr 3	4,4	6,8	8,6	9,2
<b>Transplantatverlust (%)</b>				
Jahr 1	2,2	3,6	9,1	10,9
Jahr 3	4,0	4,5	12,0	12,5
<b>% Patienten, die den kombinierten Endpunkt "Beeinträchtigung der Nierenfunktion" bis Jahr 1 erreichten<sup>a</sup></b>	54,2	77,9	76,6	84,8
<b>P-Wert</b>	< 0,0001	-	< 0,07	-
<b>Akute Abstoßungsreaktion (%)</b>				
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]
<b>Mittlere gemessene GFR<sup>b</sup> ml/min/1,73 m<sup>2</sup></b>				
Jahr 1	63,4	50,4	49,6	45,2
Jahr 2	67,9	50,5	49,7	45,0
<b>Mittlere berechnete GFR<sup>c</sup> ml/min/1,73 m<sup>2</sup></b>				
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

<sup>a</sup> Anteil der Patienten mit gemessener GFR < 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> oder mit einer Abnahme der gemessenen GFR ≥ 10 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> von Monat 3 bis Monat 12.

<sup>b</sup> Die gemessene GFR wurde nur in Jahr 1 und Jahr 2 durch Iothalamat bestimmt.

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

### Chronische Alлотransplantat-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  $\geq 30$  Tage oder  $\geq 2$  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 m<sup>2</sup> 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 m<sup>2</sup> 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 m<sup>2</sup> 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 m<sup>2</sup> 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 betragen 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 ( $\geq 20$  mg/kg,  $\geq 3$ -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 H<sub>2</sub>O  
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.

#### 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:

## **10. STAND DER INFORMATION**

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



## **ANHANG II**

**A. HERSTELLER DES WIRKSTOFFS BIOLOGISCHEN URSPRUNGS UND HERSTELLER, DER FÜR DIE CHARGENFREIGABE VERANTWORTLICH IST**

**B. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE ABGABE UND DEN GEBRAUCH**

**C. SONSTIGE BEDINGUNGEN UND AUFLAGEN DER GENEHMIGUNG FÜR DAS INVERKEHRBRINGEN**

**D. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE SICHERE UND WIRKSAME ANWENDUNG DES ARZNEIMITTELS**

**A. HERSTELLER DES WIRKSTOFFS BIOLOGISCHEN URSPRUNGS UND HERSTELLER, DER FÜR DIE CHARGENFREIGABE VERANTWORTLICH IST**

Name und Anschrift des Herstellers des Wirkstoffs biologischen Ursprungs

Bristol-Myers Squibb Company  
6000 Thompson Road, East Syracuse  
New York 13057 - U.S.A.

Name und Anschrift des Herstellers, der für die Chargenfreigabe verantwortlich ist

Bristol-Myers Squibb S.R.L.  
Contrada Fontana del Ceraso  
03012 Anagni-Frosinone  
Italien

**B. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE ABGABE UND DEN GEBRAUCH**

Arzneimittel auf eingeschränkte ärztliche Verschreibung (siehe Anhang I: Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels, Abschnitt 4.2).

**C. SONSTIGE BEDINGUNGEN UND AUFLAGEN FÜR DIE GENEHMIGUNG FÜR DAS INVERKEHRBRINGEN**

- Regelmäßig aktualisierte Unbedenklichkeitsberichte

Die Anforderungen an die Einreichung von regelmäßig aktualisierten Unbedenklichkeitsberichten für dieses Arzneimittel sind in der nach Artikel 107 c Absatz 7 der Richtlinie 2001/83/EG vorgesehenen und im europäischen Internetportal für Arzneimittel veröffentlichten Liste der in der Union festgelegten Stichtage (EURD-Liste) - und allen künftigen Aktualisierungen - festgelegt.

**D. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE SICHERE UND WIRKSAME ANWENDUNG DES ARZNEIMITTELS**

- Risikomanagement-Plan (RMP)

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen führt die notwendigen, im vereinbarten RMP beschriebenen und in Modul 1.8.2 der Zulassung dargelegten Pharmakovigilanzaktivitäten und Maßnahmen sowie alle künftigen vereinbarten Aktualisierungen des RMP durch.

Ein aktualisierter RMP ist einzureichen

- nach Aufforderung durch die Europäische Arzneimittel-Agentur;
  - jedes Mal wenn das Risikomanagement-System geändert wird, insbesondere infolge neuer eingegangener Informationen, die zu einer wesentlichen Änderung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses führen können oder infolge des Erreichens eines wichtigen Meilensteins (in Bezug auf Pharmakovigilanz oder Risikominimierung).
- Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung

In einer speziellen Informationskarte werden die Patienten auf die Gebrauchsanweisung und medizinisches Fachpersonal auf die Fachinformation verwiesen, in denen sie ausführlichere Informationen zu Nutzen und Risiken bei der Verwendung von NULOJIX finden. Der Einsatz der Karte wird auch den Dialog hinsichtlich neuer oder veränderter Symptome seit der letzten Vorstellung fördern. Diese Karte, deren Text in Annex III zu finden ist, soll mit jeder Packung mitgeliefert werden.

**ANHANG III**  
**ETIKETTIERUNG UND PACKUNGSBEILAGE**

## **A. ETIKETTIERUNG**

## ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG

UMKARTON

### 1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

NULOJIX 250 mg Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung  
Belatacept

### 2. WIRKSTOFF(E)

Jede Durchstechflasche enthält 250 mg Belatacept.  
Nach der Rekonstitution enthält jeder ml des Konzentrats 25 mg Belatacept.

### 3. SONSTIGE BESTANDTEILE

Sonstige Bestandteile: Sucrose, Natriumdihydrogenphosphat 1 H<sub>2</sub>O, Natriumchlorid und zur pH-Einstellung Natriumhydroxid und Salzsäure. Packungsbeilage beachten.

### 4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung

1 Durchstechflasche  
1 Spritze

2 Durchstechflaschen  
2 Spritzen

### 5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Nur zur Einmalanwendung.  
Packungsbeilage beachten.  
Intravenöse Anwendung.

### 6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNZUGÄNGLICH AUFZUBEWAHREN IST

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

### 7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

Benutzen Sie zur Rekonstitution und Verdünnung nur die in der Packung enthaltene Spritze.

### 8. VERFALLDATUM

Verwendbar bis

Haltbarkeit nach Rekonstitution und Verdünnung, siehe Packungsbeilage.

**9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG**

Im Kühlschrank lagern.

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

**10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN**

Unverbrauchte Lösung verwerfen.

**11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS**

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

**12. ZULASSUNGSNUMMER(N)**

EU/1/11/694/001

EU/1/11/694/002

**13. CHARGENBEZEICHNUNG**

Ch.-B.:

**14. VERKAUFSABGRENZUNG**

**15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH**

**16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT**

Der Begründung, keine Angaben in Blindenschrift aufzunehmen, wird zugestimmt.

**ANGABEN AUF DEM BEHÄLTNIS  
ETIKETT DER DURCHSTECHFLASCHE**

**1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS**

NULOJIX 250 mg Pulver zur Herstellung eines Konzentrats  
Belatacept

**2. WIRKSTOFF(E)**

Jede Durchstechflasche enthält 250 mg Belatacept  
Nach der Rekonstitution enthält jeder ml des Konzentrats 25 mg Belatacept.

**3. SONSTIGE BESTANDTEILE**

Sonstige Bestandteile: Sucrose, Natriumdihydrogenphosphat 1 H<sub>2</sub>O, Natriumchlorid und zur  
pH-Einstellung Natriumhydroxid und Salzsäure. Packungsbeilage beachten.

**4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT**

Pulver zur Herstellung eines Konzentrats  
250 mg

**5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG**

Nur zur Einmalanwendung.  
Packungsbeilage beachten.  
Intravenöse Anwendung

**6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNZUGÄNGLICH  
AUFZUBEWAHREN IST**

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

**7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH**

Benutzen Sie zur Rekonstitution und Verdünnung nur die in der Packung enthaltene Spritze.

**8. VERFALLDATUM**

Verwendbar bis  
Packungsbeilage beachten.

**9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG**

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

**10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN**

Unverbrauchte Lösung verwerfen.

**11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS**

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

**12. ZULASSUNGSNUMMER(N)**

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

**13. CHARGENBEZEICHNUNG**

Ch.-B.:

**14. VERKAUFSABGRENZUNG**

**15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH**

**16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT**



### NULOJIX Patienteninformationskarte

Sie werden mit einem hochwirksamen Arzneimittel behandelt, das Ihr Immunsystem unterdrückt. Sie werden von Woche 4 nach der Transplantation an alle 4 Wochen mit NULOJIX behandelt. Die regelmäßige Anwendung von NULOJIX ist sehr wichtig, damit Ihre transplantierte Niere funktioniert.

Ausführlichere Informationen zu Nutzen, Risiken und Vorsichtsmaßnahmen bei der Verwendung von NULOJIX sind für medizinisches Fachpersonal in der Fachinformation und für Patienten in der Packungsbeilage (Gebrauchsinformation) beschrieben. Es ist wichtig, dass Sie die gesamte Gebrauchsinformation für weitere Informationen lesen.

**Wenden Sie alle Arzneimittel** nach Anweisung Ihres Arztes an.

Bitte stellen Sie sicher, dass Sie **diese Karte immer bei sich haben** und bei jedem Arztbesuch auch eine Liste mit allen anderen Ihrer Arzneimittel mit sich führen.

**Es ist sehr wichtig**, dass Sie alle Termine zur Behandlung mit NULOJIX einhalten.

Daten der NULOJIX Behandlung:

Beginn (Tag der Transplantation): \_\_\_\_\_

Letzte Behandlung:

\_\_\_\_\_

Nächste Behandlung: \_\_\_\_\_

Name des Patienten: \_\_\_\_\_

Name des Arztes: \_\_\_\_\_

Telefonnummer des Arztes: \_\_\_\_\_

Führen Sie diese Karte nach Beendigung der Behandlung mit NULOJIX noch weitere 3 Monate mit sich.

## **B. PACKUNGSBEILAGE**

## Gebrauchsinformation: Information für den Anwender

### NULOJIX 250 mg Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung Belatacept

**Lesen Sie die gesamte Packungsbeilage sorgfältig durch, bevor Sie mit der Anwendung dieses Arzneimittels beginnen, denn sie enthält wichtige Informationen.**

- Heben Sie die Packungsbeilage auf. Vielleicht möchten Sie diese später nochmals lesen.
- Wenn Sie weitere Fragen haben, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker.
- Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Siehe Abschnitt 4.
- In jeder Packung des Arzneimittels ist eine Informationskarte enthalten, welche dem Patienten ausgehändigt werden soll. Diese Patienteninformationskarte beinhaltet hilfreiche Informationen für Sie und macht andere Ärzte darauf aufmerksam, dass Sie eine transplantierte Niere haben und ein hochwirksames Arzneimittel einnehmen, um Ihre Nierenfunktion zu gewährleisten. Diese Informationskarte enthält den Namen Ihres Arztes und dessen Telefonnummer, das Datum des Behandlungsbeginns, Ihren letzten Behandlungstermin und Ihren nächsten Behandlungstermin. Führen Sie diese Informationskarte immer mit sich.

#### **Was in dieser Packungsbeilage steht**

1. Was ist NULOJIX und wofür wird es angewendet?
2. Was sollten Sie vor der Anwendung von NULOJIX beachten?
3. Wie ist NULOJIX anzuwenden?
4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?
5. Wie ist NULOJIX aufzubewahren?
6. Inhalt der Packung und weitere Informationen

#### **1. Was ist NULOJIX und wofür wird es angewendet?**

NULOJIX enthält den Wirkstoff Belatacept, welcher zu einer Gruppe von Arzneimitteln gehört, die als Immunsuppressiva bezeichnet werden. Dieses sind Arzneimittel, die die Aktivität des Immunsystems, das ist das natürliche Abwehrsystem des Körpers, vermindern.

NULOJIX wird bei Erwachsenen verwendet, um zu verhindern, dass Ihr Immunsystem die transplantierte Niere angreift und es zu einer Abstoßung des Transplantats kommt. Es wird zusammen mit anderen immunsupprimierenden Arzneimitteln verwendet, einschließlich einer Mycophenolsäure und Corticosteroiden. Während der ersten Woche nach der Transplantation wird außerdem empfohlen einen Interleukin(IL)-2-Rezeptor-Antagonisten zu geben.

#### **2. Was sollten Sie vor der Anwendung von NULOJIX beachten?**

##### **NULOJIX darf nicht angewendet werden,**

- **wenn Sie allergisch** gegen Belatacept oder einen der in Abschnitt 6. genannten sonstigen Bestandteile dieses Arzneimittels sind. In klinischen Studien wurden allergische Reaktionen berichtet, die mit der Anwendung von Belatacept im Zusammenhang standen.
- **wenn Sie bisher nicht mit dem Epstein-Barr Virus (EBV) in Berührung gekommen sind** oder sich diesbezüglich unsicher sind, dürfen Sie nicht mit NULOJIX behandelt werden. EBV ist das Virus, das Pfeiffer'sches Drüsenfieber verursacht. Wenn Sie ihm noch nicht in Berührung gekommen sind, haben Sie ein höheres Risiko einen bestimmten Krebstyp, die sogenannte Post-Transplantations-Lymphoproliferationsstörung (PTLD), zu bekommen. Wenn Sie sich nicht sicher sind, ob Sie bisher schon einmal mit diesem Virus infiziert waren, fragen Sie Ihren Arzt.

## **Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen**

### Post-Transplantations-Lymphoproliferationsstörung

Die Behandlung mit NULOJIX erhöht das Risiko, einen bestimmten Krebstyp, die sogenannte Post-Transplantations-Lymphoproliferationsstörung (PTLD) zu bekommen. Bei der Behandlung mit NULOJIX entwickelt sich dieser Krebs öfter im Gehirn und kann zum Tod führen. Patienten haben in folgenden Fällen ein höheres Risiko, PTLD zu entwickeln:

- Wenn Sie vor Ihrer Transplantation nicht mit EBV infiziert waren
- Wenn Sie mit einem Virus genannt Cytomegalievirus (CMV) infiziert sind
- Wenn Sie eine Therapie zur Behandlung einer akuten Abstoßung erhalten haben, um T-Zellen zu reduzieren, wie Antithymozytenglobulin. T-Zellen sind dafür verantwortlich, die Fähigkeit Ihres Körpers, Krankheiten und Infektionen zu widerstehen aufrecht zu erhalten. Sie können aber auch eine Abstoßung Ihrer transplantierten Niere verursachen.
- Falls Sie wegen einem dieser Punkte unsicher sind, fragen Sie Ihren Arzt.

### Schwerwiegende Infektionen

Unter NULOJIX kann es zu schwerwiegenden Infektionen kommen, die zum Tod führen können. NULOJIX setzt die Fähigkeit des Körpers herab Infektionen zu bekämpfen. Schwerwiegende Infektionen können umfassen:

- Tuberkulose
- Cytomegalievirus (CMV), ein Virus, das schwere Gewebs- und Blutinfektionen verursachen kann
- Gürtelrose
- Andere Herpes-Virusinfektionen

Es gab Berichte von einer seltenen Art der Gehirninfection, genannt progressive multifokale Leukoenzephalopathie (PML), die bei Patienten, denen NULOJIX gegeben wurde, aufgetreten ist. PML führt oft zu einer schweren Behinderung oder zum Tod.

**Informieren Sie Ihre Familie oder Betreuer über Ihre Behandlung.** Sie können Symptome bekommen, die Ihnen selbst nicht bewusst sind. Ihr Arzt muss möglicherweise Ihre Symptome untersuchen, um PML, PTDL oder andere Infektionen auszuschließen. Die Liste der Symptome siehe Abschnitt 4, "Welche Nebenwirkungen sind möglich?".

### Hautkrebs

Begrenzen Sie die Zeit, in der Sie sich Sonnenlicht oder ultraviolettem (UV)-Licht aussetzen, während Sie NULOJIX anwenden. Tragen Sie schützende Kleidung und benutzen Sie Sonnencreme mit einem hohen Lichtschutzfaktor. Personen, die NULOJIX anwenden, haben ein höheres Risiko, bestimmte andere Krebsarten zu entwickeln, besonders Hautkrebs.

### Blutgerinnselbildung in Ihrer transplantierten Niere

In Abhängigkeit von der Art Ihres Nierentransplantats, das Sie erhalten haben, kann bei Ihnen ein erhöhtes Risiko für die Bildung eines Blutgerinnsels in Ihrer transplantierten Niere bestehen.

### Anwendung bei einer Lebertransplantation

Die Anwendung von NULOJIX nach einer Lebertransplantation wird nicht empfohlen.

### Anwendung mit anderen immunsuppressiven Arzneimitteln

NULOJIX wird normalerweise zusammen mit Corticosteroiden gegeben. Eine zu schnelle Reduktion der Corticosteroid-Dosis kann das Risiko erhöhen, dass Ihr Körper die transplantierte Niere abstößt. Bitte nehmen Sie genau die Corticosteroid-Dosis ein, die Ihr Arzt Ihnen verschrieben hat.

## **Kinder und Jugendliche**

NULOJIX wurde nicht bei Kindern und Jugendlichen unter 18 Jahren untersucht, daher ist es in dieser Altersgruppe nicht empfohlen.

### **Anwendung von NULOJIX zusammen mit anderen Arzneimitteln**

Informieren Sie Ihren Arzt oder Apotheker, wenn Sie andere Arzneimittel einnehmen/anwenden, kürzlich andere Arzneimittel eingenommen/angewendet haben oder beabsichtigen andere Arzneimittel einzunehmen/anzuwenden.

Fragen Sie während der Anwendung von NULOJIX vor der Einnahme von allen anderen Arzneimitteln Ihren Arzt oder Apotheker um Rat.

Die Anwendung von Lebendimpfstoffen sollte während der Behandlung mit NULOJIX vermieden werden. Informieren Sie Ihren Arzt vor einer eventuell erforderlichen Impfung. Ihr Arzt wird Sie beraten, was Sie tun sollten.

### **Schwangerschaft und Stillzeit**

Wenn Sie schwanger sind oder stillen, oder wenn Sie vermuten, schwanger zu sein oder beabsichtigen, schwanger zu werden, fragen Sie vor der Anwendung dieses Arzneimittels Ihren Arzt um Rat.

Sollten Sie während der Behandlung mit NULOJIX schwanger werden, informieren Sie Ihren Arzt. Verwenden Sie NULOJIX nicht, wenn Sie schwanger sind, außer wenn es Ihnen Ihr Arzt ausdrücklich empfiehlt. Die Auswirkungen von NULOJIX während der Schwangerschaft sind nicht bekannt. Sie dürfen während der Behandlung mit NULOJIX nicht schwanger werden. Wenn Sie im gebärfähigen Alter sind, sollten Sie während der Behandlung mit NULOJIX und bis zu 8 Wochen nach der letzten Behandlungsdosis wirksame Empfängnisverhütungsmaßnahmen treffen, da das mögliche Risiko für die embryonale/fötale Entwicklung unbekannt ist. Ihr Arzt wird Sie über verlässliche Empfängnisverhütungsmaßnahmen beraten.

Während der Behandlung mit NULOJIX müssen Sie aufhören zu stillen. Es ist nicht bekannt, ob der Wirkstoff Belatacept beim Menschen in die Muttermilch übergeht.

### **Verkehrstüchtigkeit und Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen**

Belatacept hat geringen Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen. Sie sollten sich jedoch nicht an das Steuer eines Fahrzeugs setzen und keine Werkzeuge oder Maschinen bedienen, wenn Sie sich müde oder unwohl fühlen, nachdem Sie NULOJIX erhalten haben.

### **Wichtige Informationen über bestimmte sonstige Bestandteile von NULOJIX**

Informieren Sie Ihren Arzt, wenn Sie eine kochsalzarme Diät einhalten müssen, bevor Sie mit NULOJIX behandelt werden.

Eine Durchstechflasche dieses Arzneimittels enthält 0,65 mmol (15 mg) Natrium. Dies entspricht 1,95 mmol (45 mg) Natrium pro Maximaldosis von 3 Durchstechflaschen.

## **3. Wie ist NULOJIX anzuwenden?**

Die Behandlung mit NULOJIX wird von einem Arzt verschrieben und überwacht, der auf dem Gebiet der Nierentransplantation spezialisiert ist.

NULOJIX wird Ihnen von medizinischem Fachpersonal gegeben.

Es wird Ihnen in Form einer Infusion (als „Tropf“) in eine Ihrer Venen über einen Zeitraum von 30 min gegeben.

Die empfohlene Dosis basiert auf Ihrem Körpergewicht (in kg) und wird durch das medizinische Fachpersonal berechnet. Die Dosis und Häufigkeit der Behandlung wird im Folgenden angegeben.

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

Informationen für medizinisches Fachpersonal zur Dosisberechnung, Zubereitung und Anwendung von NULOJIX befinden sich am Ende der Gebrauchsinformation.

**Wenn Sie eine größere Menge von NULOJIX erhalten haben, als Sie sollten**

Wenn dies passieren sollte, wird Sie Ihr Arzt bezüglich jeglicher Anzeichen oder Symptome von Nebenwirkungen überwachen und diese, wenn nötig, behandeln.

**Wenn Sie die Anwendung von NULOJIX vergessen haben**

Es ist sehr wichtig, dass Sie alle Termine einhalten, an denen Ihnen NULOJIX gegeben werden soll. Falls Sie einen vorgesehenen Termin zur Behandlung mit NULOJIX verpassen, fragen Sie Ihren Arzt nach einem Termin für die nächste Dosis.

**Wenn Sie die Anwendung von NULOJIX abbrechen**

Wenn Sie die Anwendung von NULOJIX abbrechen, stößt Ihr Körper möglicherweise die transplantierte Niere ab. Die Entscheidung, die Behandlung mit NULOJIX abzubrechen, sollte mit Ihrem Arzt besprochen werden und normalerweise wird eine andere Therapie begonnen werden. Wenn Sie die Behandlung mit NULOJIX für eine lange Zeit unterbrechen, in der Sie keine anderen Arzneimittel zur Vorbeugung einer Abstoßungsreaktion anwenden und danach die Behandlung wieder aufnehmen, ist nicht erwiesen, dass Belatacept die gleiche Wirksamkeit wie vorher haben wird.

Wenn Sie weitere Fragen zur Anwendung dieses Arzneimittels haben, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker.

#### **4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?**

Wie alle Arzneimittel kann auch dieses Arzneimittel Nebenwirkungen haben, die aber nicht bei jedem auftreten müssen. NULOJIX kann jedoch schwerwiegende Nebenwirkungen verursachen, die möglicherweise behandelt werden müssen.

Informieren Sie Ihre Familie oder Betreuer über Ihre Behandlung, da Sie Symptome bekommen können, die Ihnen selbst nicht bewusst sind.

Wenn Sie oder Ihre Familie eine der folgenden Nebenwirkungen feststellen, informieren Sie unverzüglich Ihren Arzt:

Symptome des Nervensystems, welche Gedächtnislücken, Sprach- und Kommunikationsschwierigkeiten, Stimmungs- oder Verhaltensänderungen, Verwirrtheit oder Unfähigkeit die Muskeln zu kontrollieren, einseitige Körperschwäche, verändertes Sehvermögen oder Kopfschmerzen beinhalten können.

Infektionssymptome, welche Fieber, ungeklärten Gewichtsverlust, Drüsenschwellungen, Erkältungssymptome wie eine laufende Nase oder Halsschmerzen, Husten mit Auswurf, Blut im Auswurf, Ohrenscherzen und rote, warme und eiternde Schnitte oder Schürfwunden beinhalten können.

Nieren- oder Blasensymptome, welche Spannungsgefühl an der Stelle der transplantierten Niere, Schwierigkeiten beim Harnlassen, veränderte Harnmenge, Blut im Urin und Schmerzen oder Brennen beim Harnlassen beinhalten können.

Gastrointestinale Symptome, welche Schmerzen beim Schlucken, schmerzhaftes Geschwür im Mund, weiße Flecken in Mund oder Hals, Magenbeschwerden, Bauchschmerzen, Erbrechen oder Durchfall beinhalten können.

Hautveränderungen, welche unerwartete Prellungen oder Blutungen, braune und schwarze Hautläsionen mit unebenen Rändern oder mit unterschiedlich aussehenden Teilen, Veränderungen eines Leberflecks in Größe und Farbe oder eine neue Hautläsion oder Unebenheit beinhalten können.

Allergische Reaktionen, welche unter anderem Hautausschlag oder gerötete Haut, Nesselausschlag, Jucken, geschwollene Lippen, Schwellung der Zunge, Gesichtsschwellung, Schwellungen am ganzen Körper, Brustschmerzen, Kurzatmigkeit oder Keuchen beinhalten können.

**Sehr häufige Nebenwirkungen** (kann mehr als 1 von 10 Behandelten betreffen) **sind:**

- Blasen- oder Niereninfektionen, Infektionen der oberen Atemwege, CMV-Infektion (kann schwerwiegende Gewebs- und Blutinfektionen verursachen), Fieber, Husten, Bronchitis
- Kurzatmigkeit
- Verstopfung, Durchfall, Übelkeit, Erbrechen, Bauchschmerzen
- Bluthochdruck, niedriger Blutdruck
- Kopfschmerzen, Schlafstörungen, Nervosität oder Angstgefühl, geschwollene Hände und Füße
- Gelenkschmerzen, Rückenschmerzen, Schmerzen in Armen und Beinen
- Schmerzen beim Harnlassen, Blut im Urin

Untersuchungen zeigen möglicherweise:

- Niedrige Blutzellzahl oder Anämie, geringe Anzahl an weißen Blutkörperchen
- erhöhte Kreatinin-Werte im Blut (Bluttest zur Bestimmung der Nierenfunktion), erhöhte Eiweißwerte im Urin
- Veränderte Werte verschiedener Salze oder Elektrolyte im Blut
- Erhöhte Cholesterin- und Triglycerinwerte (Blutfette)
- Hoher Blutzuckerspiegel

**Häufige Nebenwirkungen** (kann bis zu 1 von 10 Behandelten betreffen) **sind:**

- Hautkrebs und nicht-krebsartiges Hautwachstum
- Gefährliches Absinken des Blutdrucks, das unbehandelt zu Kollaps, Koma und Tod führen kann
- Schlaganfall
- absterbendes Gewebe aufgrund fehlender Blutversorgung
- Leberentzündung (zytolytische Hepatitis)
- Nierenschaden
- Flüssigkeit in der Lunge, Keuchen, Brustschmerzen, Angina, Vergrößerung des Herzmuskels (Herzgrund)
- Blutvergiftung oder Entzündungen im Gewebe, Atemwegsinfektionen, Lungenentzündung, Grippe, Nebenhöhlenentzündung, laufende Nase, Halsschmerzen, Schmerzen im Mund/Halsbereich, Herpesvirusinfektionen, Gürtelrose und andere virale Infektionen, Entzündungen im Mund, Soor, Niereninfektion, Pilzinfektionen der Haut, Pilzinfektionen der Nägel und andere Pilzinfektionen, Hautinfektion, Weichteilinfektion, Wundinfektion, Infektionen, die auf einen Bereich limitiert sind, verlangsamter Heilungsprozess, blutige blaue Flecke, Ansammlung von Lympflüssigkeit um die transplantierte Niere
- beschleunigter Herzschlag, verlangsamter Herzschlag, abnormer und unregelmäßiger Herzschlag, schwaches Herz
- Diabetes
- Dehydrierung
- Magen- und Darmentzündungen, gewöhnlich verursacht durch ein Virus
- Magenbeschwerden
- Ungewöhnliches Kribbeln oder Gefühl von Nadelstichen, Taubheitsgefühl oder Schwäche der Arme und Beine
- Hautausschlag, Juckreiz
- Muskelschmerzen, Muskelschwäche, Knochenschmerzen, Gelenkschwellung, abnorme Knorpel zwischen den Knochen des Rückgrats, plötzliches Unvermögen, ein Gelenk zu beugen, Muskelkrämpfe, Arthritis
- Blockade von Blutgefäßen in der Niere, vergrößerte Niere aufgrund einer Blockade des Urinabflusses aus der Niere, Rückfluss von Urin aus der Blase in die Nierentubuli, Unvermögen Harn zu halten, unvollständige Entleerung der Blase, nächtliches Wasserlassen, Zucker im Urin
- Körpergewichtszunahme, Körpergewichtsabnahme
- Grauer Star, erhöhter Blutandrang im Auge, verschwommenes Sehen
- Schütteln oder Zittern, Benommenheit, Ohnmachtsanfälle oder Bewusstlosigkeit, Ohrschmerzen, Summen, Klingeln oder anderes andauerndes Geräusch im Ohr
- Akne, Haarausfall, abnormale Hautveränderung, starkes Schwitzen und Nachtschweiß

- Schwäche/Lücken in der Bauchmuskulatur und Hautausstülpungen über einem verheilten Schnitt, Bauchwandhernie
- Depression, Erschöpfung, Müdigkeit, Schläfrigkeit, Abgeschlagenheit, generelles Unwohlsein, Atembeschwerden beim Hinlegen, Nasenbluten
- typisches Erscheinungsbild einer Person mit hohem Steroidspiegel wie volles Gesicht, Buckel, Fettleibigkeit des Oberkörpers
- Abnorme Flüssigkeitsansammlung

Untersuchungen zeigen möglicherweise:

- Niedrige Anzahl von Blutplättchen, zu hohe Anzahl an weißen Blutkörperchen, zu hohe Anzahl an roten Blutkörperchen
- Veränderung des Kohlenstoffdioxidwerts im Blut, Flüssigkeitsretention, niedrige Proteinwerte im Blut
- Auffällige Leberwerte, erhöhte Parathormonwerte im Blut
- Erhöhter Wert für ein bestimmtes Protein (C-reaktives Protein) im Blut, was ein Zeichen für eine Infektion ist
- Abnahme von Antikörpern (Proteine, die Infektionen bekämpfen) im Blut

**Gelegentliche Nebenwirkungen** (kann bis zu 1 von 100 Behandelten betreffen) **sind:**

- Lungenkrebs, Mastdarmkrebs, Brustkrebs, eine bestimmte Arte von Krebs in Knochen, Muskeln oder Fettgewebe, Tumoren der Haut und im Darmtrakt, die durch Herpesviren verursacht werden und bei Patienten mit geschwächtem Immunsystem beobachtet wurden, Prostatakrebs, Gebärmutterhalskrebs, Kehlkopfkrebs, Lymphknotenkrebs, Knochenmarkkrebs, Nierenkrebs, Krebs der Nierentubuli oder Blasenkrebs
- Pilzinfektionen des Gehirns, Entzündungen des Gehirns, schwerwiegende Gehirnentzündung genannt PML (progressive multifokale Leukoenzephalopathie)
- Abnorme Gehirnschwellung, erhöhter Druck im Schädel und im Gehirn, Krampfanfall, Schwäche, die Bewegungsunfähigkeit einer Körperhälfte verursacht, Verlust der Umhüllung der Nervenstränge, Unfähigkeit, die Gesichtsmuskeln zu bewegen
- Verschiedene Gehirnkrankheiten, die Kopfschmerzen, Fieber, Halluzinationen, Verwirrung, abnormes Sprechen und unwillkürliche Körperbewegungen verursachen
- Unzureichender Blutfluss zum Herzen, aussetzende Herzschläge, abnorme Aortenherzklappe, abnorme schnelle Herzfrequenz
- Plötzliche Atemnot, die einen Lungenschaden verursachen kann, erhöhter Blutdruck in der Lunge, Lungenentzündung, Husten mit blutigem Auswurf, Anomalie der Lunge und Luftröhre bei der Luft in die Lunge ein- und ausströmt, Flüssigkeit im Brustraum, vorübergehendes Aussetzen der Atmung beim Schlafen, abnorme Sprachgeräusche
- Genitalherpes
- Entzündung des Kolons (Dickdarm) verursacht durch den Cytomegalievirus, Bauchspeicheldrüsenentzündung, Geschwür im Magen, Dünndarm oder Dickdarm, Dünndarmverschluss, schwarzer, teerähnlicher Stuhl, Blutungen aus dem Rektum, abnorme Farbe des Stuhls
- Bakterielle Infektionen, Entzündung oder Infektion der inneren Herzwand, Tuberkulose, Knocheninfektion, Lymphknotenentzündung, chronische Erweiterung der Luftwege in der Lunge durch häufige Lungeninfektionen
- Infektion mit einem Fadenwurm (Strongyloides), mit Durchfall verbundene Infektion mit Giardia-Parasiten
- Durch ein Virus verursachte Nierenerkrankung (Polyoma-Virus-assoziierte Nephropathie), Nierenentzündung, Vernarbung der Nieren, Schrumpfen der kleinen Nierentubuli, Blasenentzündung mit Blutung
- Blutgerinnung in der Nierenarterie
- Guillain-Barré Syndrom (verursacht Muskelschwäche oder Lähmung)
- EBV (Epstein-Barr-Virus) Lymphoproliferative Erkrankung
- Blutgerinnsel in den Venen, entzündete Venen, regelmäßig auftretende Beinkrämpfe
- Abnorme Arterien, Vernarbung der Arterien, Gerinnselbildung in den Arterien, Verengung der Arterien, vorübergehende Rötung im Gesicht/der Haut, Gesichtsschwellung
- Gallensteine, mit Flüssigkeit gefüllte Hohlräume in der Leber, Fettleber



- Hautkrankheit mit verdickten Stellen roter Haut, häufig mit silbriger Abschuppung, abnormes Haarwachstum, übermäßiger Haarbruch, brüchige Fingernägel, Penisgeschwür
- Abnormer Mineralhaushalt im Körper, der Knochenprobleme verursachen kann, Knochenentzündung, abnorme Schwächung der Knochen, die Knochenprobleme verursachen kann, Knochenhautentzündung, ungewöhnlicher Knochenstatus
- Hodenentzündung, abnorm verlängerte Peniserektionsdauer, abnorme Gebärmutterhalszellen, Brustmasse, Hodenschmerzen, Geschwürbildung in der weiblichen Genitalregion, dünnere Scheidenwand, Unfruchtbarkeit oder Unfähigkeit, schwanger zu werden, Hodensackschwellung
- Jahreszeitlich bedingte Allergie
- Appetitverlust, Geschmacksverlust, verschlechtertes Hörvermögen
- Ungewöhnliche Träume, Stimmungsschwankungen, ungewöhnlicher Verlust der Fähigkeit sich zu konzentrieren und still zu sitzen, Schwierigkeiten, Sachverhalte zu verstehen oder nachzudenken, Gedächtnisschwäche, Migräne, Reizbarkeit
- Taubheitsgefühl oder Schwäche aufgrund eines schlecht eingestellten Diabetes, Veränderungen am Fuß aufgrund von Diabetes, Unfähigkeit, die Beine still zu halten
- Schwellung des Augenhintergrundes, wodurch sich das Sehvermögen verändert, entzündete Augen, unangenehmes Gefühl gegenüber Licht/erhöhte Lichtempfindlichkeit, Schwellung des Augenlids
- Rissbildung im Mundwinkel, geschwollener Gaumen, schmerzende Speicheldrüsen
- Erhöhtes sexuelles Verlangen
- Brennendes Gefühl
- Reaktionen auf eine Infusion, Gewebekonstruktion, Entzündung, Wiederauftreten der Krankheit, Hitzegefühl, Geschwürbildung
- Zu geringe Urinproduktion
- Organversagen des transplantierten Organs, Probleme während oder nach einer Transfusion, Lösung von Wundrändern vor der Abheilung, Knochenbruch, vollständiger Abriss oder Ablösen einer Sehne, niedriger Blutdruck während oder nach einem Eingriff, hoher Blutdruck während oder nach einem Eingriff, blauer Fleck/Blutansammlung im Gewebe nach einem Eingriff, Schmerzen im Zusammenhang mit einem Eingriff, Kopfschmerzen im Zusammenhang mit einem Eingriff, blaue Flecke im Gewebe

Untersuchungen zeigen möglicherweise:

- Gefährlich geringe Anzahl roter Blutkörperchen, gefährlicher Rückgang weißer Blutkörperchen, Zerstörung roter Blutkörperchen, Blutgerinnungsprobleme, Säurebildung im Blut aufgrund von Diabetes, mangelnde Säure im Blut
- unangemessene Hormonproduktion in den Nebennieren
- Geringe Vitamin-D-Spiegel
- Erhöhte Pankreasenzymwerte im Blut, erhöhte Troponinspiegel im Blut, Erhöhung des Prostata-spezifischen Antigens (PSA), hohe Harnsäurewerte im Blut, verringerte Anzahl CD-4 Lymphozytenzellen, geringer Blutzucker

### **Meldung von Nebenwirkungen**

Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Sie können Nebenwirkungen auch direkt über [das in Anhang V aufgeführte nationale Meldesystem](#) anzeigen. Indem Sie Nebenwirkungen melden, können Sie dazu beitragen, dass mehr Informationen über die Sicherheit dieses Arzneimittels zur Verfügung gestellt werden.

## **5. Wie ist NULOJIX aufzubewahren?**

Bewahren Sie dieses Arzneimittel für Kinder unzugänglich auf.

Sie dürfen dieses Arzneimittel nach dem auf dem Etikett der Durchstechflasche und dem Umkarton nach 'Verwendbar bis' angegebenen Verfalldatum nicht mehr verwenden. Das Verfalldatum bezieht sich auf den letzten Tag des angegebenen Monats.

Dieses Arzneimittel wird in der Praxis oder Klinik aufbewahrt, in der es angewendet wird.

Im Kühlschrank (2°C - 8°C) lagern.

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

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

Nach der Verdünnung und aus mikrobiologischer Sicht sollte das Produkt unverzüglich verwendet werden. Wenn es nicht unverzüglich verwendet wird, kann es im Kühlschrank (2°C - 8°C) 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.

NULOJIX darf nicht verwendet werden, wenn Sie Folgendes bemerken: Partikel oder eine Verfärbung in der aufgelösten oder verdünnten Lösung.

Entsorgen Sie Arzneimittel nicht im Abwasser oder Haushaltsabfall. Fragen Sie Ihren Apotheker, wie das Arzneimittel zu entsorgen ist, wenn Sie es nicht mehr verwenden. Sie tragen damit zum Schutz der Umwelt bei.

## **6. Inhalt der Packung und weitere Informationen**

### **Was NULOJIX enthält**

- Der Wirkstoff ist: Belatacept. Jede Durchstechflasche enthält 250 mg Belatacept. Nach der Rekonstitution enthält jeder ml des Konzentrats 25 mg Belatacept.
- Die sonstigen Bestandteile sind: Natriumchlorid, Natriumdihydrogenphosphat 1 H<sub>2</sub>O, Sucrose, Natriumhydroxid (zur pH-Einstellung) und Salzsäure (zur pH-Einstellung) (siehe Abschnitt 2).

### **Wie NULOJIX aussieht und Inhalt der Packung**

NULOJIX Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung (Pulver für Konzentrat) ist ein weißes bis cremefarbenes Pulver, das einen oder mehrere Klumpen bilden kann.

Jede Durchstechflasche enthält 250 mg Belatacept.

Packungen mit 1 Durchstechflasche aus Glas und 1 Spritze oder 2 Durchstechflaschen aus Glas und 2 Spritzen.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

### **Pharmazeutischer Unternehmer und Hersteller**

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

Hersteller:  
Bristol-Myers Squibb S.R.L.  
Contrada Fontana del Ceraso  
I-03012 Anagni-Frosinone  
Italien

Falls Sie weitere Informationen über das Arzneimittel wünschen, setzen Sie sich bitte mit dem örtlichen Vertreter des Pharmazeutischen Unternehmers in Verbindung.

**Belgique/België/Belgien**

N.V. Bristol-Myers Squibb Belgium S.A.  
Tél/Tel: + 32 2 352 76 11

**Lietuva**

Bristol-Myers Squibb Gyógyszerkereskedelmi Kft.  
Tel: +370 52 369140

**България**

Bristol-Myers Squibb Gyógyszerkereskedelmi Kft. N.V. Bristol-Myers Squibb Belgium S.A.  
Тел.: + 359 800 12 400

**Luxembourg/Luxemburg**

N.V. Bristol-Myers Squibb Belgium S.A.  
Tél/Tel: + 32 2 352 76 11

**Česká republika**

Bristol-Myers Squibb spol. s r.o.  
Tel: + 420 221 016 111

**Magyarország**

Bristol-Myers Squibb Gyógyszerkereskedelmi Kft.  
Tel.: + 36 1 301 9700

**Danmark**

Bristol-Myers Squibb  
Tlf: + 45 45 93 05 06

**Malta**

BRISTOL-MYERS SQUIBB S.R.L.  
Tel: + 39 06 50 39 61

**Deutschland**

Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA  
Tel: + 49 89 121 42-0

**Nederland**

Bristol-Myers Squibb B.V.  
Tel: + 31 (0)30 300 2222

**Eesti**

Bristol-Myers Squibb Gyógyszerkereskedelmi Kft. Bristol-Myers Squibb Norway Ltd  
Tel: +372 640 1030

**Norge**

Bristol-Myers Squibb Norway Ltd  
Tlf: + 47 67 55 53 50

**Ελλάδα**

BRISTOL-MYERS SQUIBB A.E.  
Τηλ: + 30 210 6074300

**Österreich**

Bristol-Myers Squibb GesmbH  
Tel: + 43 1 60 14 30

**España**

BRISTOL-MYERS SQUIBB, S.A.  
Tel: + 34 91 456 53 00

**Polska**

BRISTOL-MYERS SQUIBB POLSKA SP. Z O.O.  
Tel.: + 48 22 5796666

**France**

Bristol-Myers Squibb SARL  
Tél: +33 (0)1 58 83 84 96

**Portugal**

Bristol-Myers Squibb Farmacêutica Portuguesa, S.A.  
Tel: + 351 21 440 70 00

**Hrvatska**

Bristol-Myers Squibb spol. s r.o.  
Tel: +385 1 7100 030

**România**

Bristol-Myers Squibb Gyógyszerkereskedelmi Kft.  
Tel: + 40 (0)21 272 16 00

**Ireland**

Bristol-Myers Squibb Pharmaceuticals Ltd  
Tel: + 353 (1 800) 749 749

**Slovenija**

Bristol-Myers Squibb spol. s r.o.  
Tel: +386 1 2355 100

**Ísland**

Vistor hf.  
Sími: + 354 535 7000

**Slovenská republika**

Bristol-Myers Squibb spol. s r.o.  
Tel: + 421 2 59298411

**Italia**

BRISTOL-MYERS SQUIBB S.R.L.  
Tel: + 39 06 50 39 61

**Suomi/Finland**

Oy Bristol-Myers Squibb (Finland) Ab  
Puh/Tel: + 358 9 251 21 230

**Kύπρος**

BRISTOL-MYERS SQUIBB A.E.  
Τηλ: + 357 800 92666

**Sverige**

Bristol-Myers Squibb AB  
Tel: + 46 8 704 71 00

**Latvija**

Bristol-Myers Squibb Gyógyszerkereskedelmi Kft. Bristol-Myers Squibb Pharmaceuticals Ltd  
Tel: +371 67708347

**United Kingdom**

Bristol-Myers Squibb Pharmaceuticals Ltd  
Tel: + 44 (0800) 731 1736

**Diese Packungsbeilage wurde zuletzt überarbeitet im**

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

---

**Die folgenden Informationen sind nur für medizinisches Fachpersonal bestimmt:**

- Verwenden Sie aseptische Methoden, um die Durchstechflaschen zuzubereiten und die Lösung zur Anwendung zu verdünnen.
- Verwenden Sie die mitgelieferte silikonfreie Einmalspritze, um die Durchstechflaschen zu rekonstituieren und die Lösung zur Infusion zuzufügen. Dadurch wird eine Aggregatbildung vermieden.
- Schütteln Sie die Durchstechflaschen nicht. 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 der Durchstechflaschen:**

Berechnen Sie die 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 3)
- Eine Dosisanpassung von NULOJIX wird bei einer Veränderung des Körpergewichts um weniger als 10% nicht empfohlen.
- Die Anzahl der benötigten Durchstechflaschen entspricht der Belatacept-Dosis in mg dividiert durch 250 aufgerundet auf die nächste ganze Zahl an Durchstechflaschen.
- Bereiten Sie jede Durchstechflasche mit 10,5 ml Rekonstitutionslösung zu.
- Das benötigte Volumen (ml) der rekonstituierten Lösung entspricht der Belatacept-Gesamtdosis in mg dividiert durch 25.

**Praktische Hinweise zur Rekonstitution der Durchstechflaschen**

Rekonstituieren Sie mit aseptischen Methoden jede Durchstechflasche mit 10,5 ml eines der folgenden Lösungsmittel (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.

Nehmen Sie den Flip-Off-Verschluss von der Durchstechflasche ab und wischen Sie die obere Fläche mit einem Alkoholtupfer ab. Führen Sie die Spritzennadel durch die Mitte des Gummistopfens in die Durchstechflasche ein. Richten Sie den Strahl der Flüssigkeit gegen die Glaswand der Durchstechflasche und nicht in das Pulver. Entfernen Sie die Spritze und Nadel, nachdem 10,5 ml Flüssigkeit in die Durchstechflasche injiziert wurden.

Um die Schaumbildung auf ein Minimum zu beschränken, sollten Sie die Durchstechflasche vorsichtig für mindestens 30 Sekunden schwenken und hin und her drehen, bis das Pulver vollständig gelöst ist. Nicht schütteln. Obwohl etwas Schaum auf der Oberfläche der rekonstituierten Lösung

zurückbleiben kann, enthält jede Durchstechflasche einen ausreichenden Überschuss an Belatacept, um Verluste bei der Entnahme zu kompensieren. Somit können 10 ml einer 25 mg/ml Lösung Belatacept aus jeder Durchstechflasche gewonnen werden.

Die rekonstituierte Lösung sollte klar bis leicht opaleszierend und farblos bis blassgelb sein. Sie dürfen die Lösung nicht verwenden, 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 einer Isotonischen Natriumchloridlösung für Injektionszwecke oder 5% Glucose-Lösung für Injektionszwecke auf 100 ml verdünnt werden. Entnehmen Sie 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) die Menge Isotonischer Natriumchloridlösung für Injektionszwecke oder 5% Glucose-Lösung für Injektionszwecke, die dem Volumen der für die Dosis benötigten rekonstituierten NULOJIX-Lösung entspricht (ml entsprechen der Gesamtdosis in mg dividiert durch 25) und werfen Sie diese. Geben Sie langsam die benötigte Menge an rekonstituierter NULOJIX-Lösung aus jeder Durchstechflasche dem Infusionsbeutel bzw. der Infusionsflasche zu, indem Sie dieselbe Einmalspritze verwenden, die Sie für die Rekonstitution des Pulvers verwendet haben. Mischen Sie das Infusionsbehältnis vorsichtig. Die Konzentration von Belatacept in der Infusion 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, sollten Sie mit der NULOJIX-Infusion entweder unverzüglich beginnen oder sie muss innerhalb von 24 Stunden nach der Rekonstitution des Pulvers abgeschlossen werden. 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, müssen Sie die Lösung verwerfen. 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 Anwendung 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.

### **Beseitigung**

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