

## 1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

NULOJIX 250 mg prášek pro koncentrát pro infuzní roztok

## 2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jedna injekční lahvička obsahuje 250 mg belataceptum.  
Po rekonstituci obsahuje 1 ml koncentrátu 25 mg belataceptum.

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

### Pomocné látky

Jedna injekční lahvička obsahuje 0,65 mmol sodíku.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

## 3. LÉKOVÁ FORMA

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

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

## 4. KLINICKÉ ÚDAJE

### 4.1 Terapeutické indikace

Přípravek NULOJIX je v kombinaci s kortikosteroidy a kyselinou mykofenolovou (MPA) indikován k profylaxi rejekce štěpu u dospělých příjemců transplantované ledviny (údaje o renální funkci viz bod 5.1). K tomuto režimu založenému na belataceptu se doporučuje v rámci indukční terapie přidat antagonistu receptoru pro interleukin (IL) 2.

### 4.2 Dávkování a způsob podání

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

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

### Dávkování

#### *Dospělí*

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

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

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

Podrobnější informace o výpočtu dávky viz bod 6.6.

Pacienti nevyžadují před podáním belataceptu premedikaci.

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

Terapeutické monitorování belataceptu není nutné.

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

#### *Starší pacienti*

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

#### *Porucha funkce ledvin*

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

#### *Porucha funkce jater*

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

#### *Pediatrická populace*

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

#### Způsob podání

Přípravek NULOJIX je určen pouze k intravenóznímu podání.

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

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

### **4.3 Kontraindikace**

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

Přecitlivělost na léčivou látku nebo kteroukoliv pomocnou látku tohoto přípravku (viz bod 4.4).

#### 4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

##### Potransplantační lymfoproliferativní porucha (PTLD)

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

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

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

##### Infekce

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

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

Tuberkulóza byla častěji pozorována u pacientů, kteří dostávali v klinických studiích belatacept namísto cyklosporinu (viz bod 4.8). Většina případů tuberkulózy se objevila u pacientů, kteří v současnosti žijí nebo žili v zemích s vysokou prevalencí tuberkulózy. Pacienti by měli být před zahájením podávání belataceptu vyšetřeni s ohledem na tuberkulózu a měli by být testováni s ohledem na latentní infekci. Před zahájením podávání belataceptu by měla být zavedena adekvátní léčba latentní tuberkulózy.

##### Progresivní multifokální leukoencefalopatie

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

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

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

##### Malignity

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

##### Trombóza štěpu

Zvýšená incidence trombózy štěpu byla pozorována v potransplantačním období u příjemců dárcovských alograftů s rozšířenými kritérii (viz bod 4.8).

### Transplantace jater

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

### Souběžné použití s jinými imunosupresivními látkami

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

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

Belatacept byl v klinických studiích podáván spolu s následujícími imunosupresivními látkami: basiliximab, MPA a kortikosteroidy.

U pacientů, kteří mohou být převedeni z belataceptu na jiné imunosupresivum, by si měli být lékaři vědomi 8–10denního poločasu belataceptu, aby se zabránilo potenciálnímu poddávkování nebo předávkování imunosupresivní léčbou po přerušení belataceptu.

### Alergické reakce

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

### Vakcinace

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

### Autoimunní proces

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

### Imunogenicita

I když se vyskytlo několik pacientů, u nichž došlo ke vzniku protilátek a nedošlo k zjevné korelaci vzniku protilátek ke klinické odpovědi nebo nežádoucím účinkům, jsou data pro definitivní hodnocení příliš omezená (viz bod 4.8). Bezpečnost a účinnost opakované léčby belataceptem nebyly hodnoceny. Potenciální působení již existujících protilátek proti belataceptu se musí vzít v úvahu při zvažování opakované léčby belataceptem, která následuje po dlouhotrvajícím přerušení, zejména u pacientů, kteří nedostávali imunosupresivní léčbu kontinuálně.

### Pacienti na dietě s kontrolovaným příjmem sodíku

Tento léčivý přípravek obsahuje 0,65 mmol neboli 15 mg sodíku v jedné injekční lahvičce. To odpovídá 1,95 mmol (neboli 45 mg) sodíku v maximální dávce 3 injekčních lahviček. Toto je třeba vzít v úvahu při léčbě pacientů na dietě s kontrolovaným příjmem sodíku.

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

Belatacept je fúzní protein, u něhož se neočekává, že bude metabolizován enzymy cytochromu P450 (CYP) a UDP-glukuronosyltransferázami (UGT). Žádné formální studie interakcí s belataceptem nebyly provedeny.

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

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

## 4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

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

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

### Těhotenství

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

### Kojení

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

### Fertilita

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

## 4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Belatacept má nepatrný vliv na schopnost řídit a obsluhovat stroje, jelikož může způsobovat únavu, slabost a/nebo nevolnost. Pacienti by měli být instruováni, že pokud se u nich vyskytnou tyto příznaky, měli by se vyhybat potenciálně nebezpečným úkonům, jako je řízení nebo obsluha strojů.

## 4.8 Nežádoucí účinky

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

Nejčastější závažné nežádoucí účinky ( $\geq 2\%$ ) hlášené u přípravku belatacept v obou režimech (více intenzivní [MI] a méně intenzivní [LI]) souhrnně až do 3. roku byly močová infekce, infekce CMV, pyrexie, zvýšená hladina kreatininu v krvi, pyelonefritida, průjem, gastroenteritida, dysfunkce štěpu, leukopenie, pneumonie, bazocelulární karcinom, anemie a dehydratace.

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

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

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

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

### **Tabulka 2: Nežádoucí účinky v klinických studiích**

#### *Infekce a infestace*

Velmi časté	Infekce močových cest, infekce horních cest dýchacích, CMV infekce*, bronchitida
Časté	Sepse, pneumonie, chřipka, gastroenteritida, herpes zoster, sinusitida, herpes simplex, orální kandidóza, pyelonefritida, onychomykóza, BK virová infekce,

Méně časté                    respirační infekce, kandidóza, rhinitida, flegmóna, ranná infekce, lokalizovaná infekce, infekce herpes virem, mykotické infekce, kožní mykotické infekce  
Progresivní multifokální leukoencefalopatie (PML)\*, mozková mykotická infekce, CMV kolitida, polyomavirová nefropatie, genitální herpes, stafylokoková infekce, endokarditida, tuberkulóza\*, bronchiektazie, osteomyelitida, strongyloidóza, blastocystóza, giardiáza, lymfagitida

*Novotvary benigní, maligní a blíže neurčené (zahrnující cysty a polypy)\**

Časté                            Dlačdicobuněčný karcinom kůže, bazocelulární karcinom, kožní papilom  
Méně časté                    Lymfoproliferativní porucha související s EBV\*\*, plicní karcinom, rektální karcinom, karcinom prsu, sarkom, Kaposiho sarkom, karcinom prostaty, cervikální karcinom, laryngeální karcinom, lymfom, mnohočetný myelom, uroteliální karcinom

*Poruchy krve a lymfatického systému*

Velmi časté                    Anémie, leukopénie  
Časté                            Trombocytopenie, neutropenie, leukocytóza, polycytemie, lymfopenie  
Méně časté                    Monocytopenie, čistá aplázie červených krvinek, agranulocytóza, hemolýza, hyperkoagulace

*Poruchy imunitního systému*

Časté                            Pokles imunoglobulinu G v krvi, pokles imunoglobulinu M v krvi  
Méně časté                    Hypogamaglobulinemie, sezónní alergie

*Endokrinní poruchy*

Časté                            Cushingoid  
Méně časté                    Adrenální insuficience

*Poruchy metabolismu a výživy*

Velmi časté                    Hypofosfatémie, hypokalémie, dyslipidémie, hyperkalémie, hyperglykémie, hypokalcémie.  
Časté                            Zvýšení tělesné hmotnosti, diabetes mellitus, dehydratace, pokles tělesné hmotnosti, acidóza, retence tekutin, hyperkalcemie, hypoproteinemie  
Méně časté                    Diabetická ketoacidóza, syndrom diabetické nohy, alkalóza, snížená chuť k jídlu, nedostatek vitamínu D

*Psychiatrické poruchy*

Velmi časté                    Nespavost, úzkost  
Časté                            Deprese  
Méně časté                    Abnormální sny, výkyvy nálady, ADHD (hyperaktivita s poruchou pozornosti), zvýšení libida

*Poruchy nervového systému*

Velmi časté                    Bolest hlavy  
Časté                            Tremor, parestézie, cerebrovaskulární příhoda, závratě, synkopa, letargie, periferní neuropatie  
Méně časté                    Encefalitis, syndrom Guillain-Barré\*, otok mozku, zvýšený intrakraniální tlak, encefalopatie, konvulze, hemiparéza, demyelinizace, paréza n. facialis, disgezie, kognitivní porucha, zhoršení paměti, migréna, pocit pálení, diabetická neuropatie, syndrom neklidných nohou

*Poruchy oka*

Časté                            Šedý zákal, překrvění oka, rozmazané vidění  
Méně časté                    Retinitida, konjunktivitida, zánět oka, keratitida, fotofobie, otok očních víček

#### *Poruchy ucha a labyrintu*

Časté Vertigo, bolest ucha, tinitus  
Méně časté Nedsolýchavost

#### *Srdeční poruchy*

Časté Tachykardie, bradykardie, atriální fibrilace, srdeční selhání, angina pectoris, levostranná ventrikulární hypertrofie  
Méně časté Akutní koronární syndrom, atrioventrikulární blok druhého stupně, onemocnění aortální chlopně, supraventrikulární arytmie

#### *Cévní poruchy*

Velmi časté Hypertenze, hypotenze  
Časté Šok, infarkt, hematom, lymfokéla, angiopatie, arteriální fibróza  
Méně časté Žilní trombóza, arteriální trombóza, tromboflebitida, arteriální stenóza, intermitentní klaudikace, zčervenání

#### *Respirační, hrudní a mediastinální poruchy*

Velmi časté Dušnost, kašel  
Časté Plicní edém, sípání, hypokapnie, ortopnoe, krvácení z nosu, orofaryngeální bolesti  
Méně časté Syndrom akutní dechové tísně (ARDS), plicní hypertenze, pneumonitida, hemoptýza, bronchopneumopatie, bolestivé dýchání, pleurální výpotek, syndrom spánkové apnoe, dysfonie, orofaryngeální tvorba puchýřků

#### *Gastrointestinální poruchy*

Velmi časté Průjem, zácpa, nevolnost, zvracení, bolest břicha  
Časté Dyspepsie, aftózní stomatitida, břišní kýla  
Méně časté Gastrointestinální poruchy, pankreatitida, vřed na tlustém střevě, melena, gastroduodenální vřed, krvácení z konečníku, obstrukce tenkého střeva, zánět rtu, gingivální hyperplazie, bolest slinných žláz, změna barvy stolice

#### *Poruchy jater a žlučových cest*

Časté Cytolytická hepatitis, poruchy funkčních jaterních testů  
Cholelitiáza, jaterní cyst, jaterní steatóza  
Méně časté

#### *Poruchy kůže a podkožní tkáně*

Časté Akné, pruritus, alopecie, kožní léze, vyrážka, noční pocení, hyperhidróza  
Méně časté Psoriáza, abnormální růst vlasů, onycholýza, ulcerace penisu, otok obličeje, štěpení vlasů

#### *Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně*

Velmi časté Artralgie, bolesti zad, bolesti v končetinách  
Časté Myalgie, svalová slabost, bolest kostí, otok kloubů, porucha meziobratlové ploténky, kloubní zámeček, svalové křeče, osteoartritida  
Méně časté Porucha metabolismu kostí, zánět kostí, osteolýza, synovitida

#### *Poruchy ledvin a močových cest*

Velmi časté Proteinurie, zvýšení krevního kreatininu, dysurie, hematurie  
Časté Renální tubulární nekróza, trombóza renální žíly\*, stenóza renální arterie, glykosurie, hydronefróza, vezikoureterální reflux, inkontinence moče, močová retence, nykturie  
Méně časté Trombóza renální arterie\*, nefritida, nefroskleróza, renální tubulární atrofie, hemoragická cystitida, fibróza ledvin

### Poruchy reprodukčního systému a prsu

Méně časté Epididymitida, priapismus, cervikální dysplazie, zbytnění prsou, testikulární bolest, vulvální ulcerace, atrofická vulvovaginitida, infertilita, skrotální edém

### Congenital, familial and genetic disorders

Časté Hydrokéla  
Méně časté Hypofosfatázie

### Celkové poruchy a reakce v místě aplikace

Velmi časté Periferní otoky, pyrexie  
Časté Bolesti na hrudi, únava, slabost, porucha hojení  
Méně časté Reakce související s aplikací infuze\*, iritabilita, fibróza, zánět, rekurence onemocnění, pocit horka, vřed

### Vyšetření

Časté Zvýšení hladiny C-reaktivního proteinu (CRP), zvýšení hladiny hormonů příštítných tělísek v krvi  
Méně časté Zvýšená hladina enzymů slinivky břišní, zvýšení troponinu, porucha elektrolytové rovnováhy, zvýšení specifického prostatického antigenu (PSA), zvýšení kyseliny močové v krvi, snížení tvorby moči, snížení cukru v krvi, snížení CD4 lymfocytů

### Poranění, otravy a procedurální komplikace

Velmi časté Dysfunkce štěpu  
Časté Chronická nefropatie alograftu (CAN), kýla v jizvě  
Méně časté Selhání transplantovaného orgánu, transfuzní reakce, dehiscence rány, zlomenina, ruptura šlachy, hypotenze při zákroku, hypertenze při zákroku, hematom po zákroku, bolest související se zákrokem, bolest hlavy související se zákrokem, kontuze

\* Viz bod "Popis vybraných nežádoucích účinků".

\*\* Zahrnuje všechny události hlášené v mediánu 3,3 let ve studiích fáze 3 a mediánu asi 7 let ve studii fáze 2.

### Popis vybraných nežádoucích účinků.

#### *Malignity a potransplantační lymfoproliferativní onemocnění*

Frekvence maligních onemocnění pro 1. a 3. rok jsou uvedeny v tabulce 3 s výjimkou případů PTLD, které jsou uvedené pro rok 1 a pro > 3 roky (medián počtu dnů následného sledování byl 1199 dnů pro MI režim belataceptu, 1206 dnů pro LI režim belataceptu a 1139 dnů pro cyklosporin). Frekvence výskytu maligních novotvarů v roce 3, s výjimkou nemelanomových kožních nádorů, byla podobná u skupiny s LI režimem belataceptu a skupiny s cyklosporinem a vyšší u skupiny s MI režimem belataceptu. PTLD se objevovalo s vyšší frekvencí u obou léčebných skupin belataceptu ve srovnání s cyklosporinem (viz bod 4.4). Nemelanomové kožní nádory se objevily méně často u LI režimu belataceptu než u režimu s cyklosporinem nebo MI režimu belataceptu.

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

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

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

	Do roku 1	Do roku 3*
--	-----------	------------

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

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

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

#### *Infekce*

Frekvence výskytu infekcí v roce 1 a 3, které se objevují dle léčebné skupiny, jsou uvedeny v tabulce 4. Celková incidence tuberkulózy a nezávažných herpetických infekcí byla vyšší u režimů s belataceptem než u režimu s cyklosporinem. Většina případů tuberkulózy se objevila u pacientů, kteří v současnosti žijí nebo žili v zemích s vysokou prevalencí tuberkulózy (viz bod 4.4). Celková incidence infekcí polyomavirem a mykotických infekcí byla numericky nižší u skupiny s LI režimem belataceptu ve srovnání se skupinami s MI režimem belataceptu a cyklosporinu.

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

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

**Tabulka 4: Výskyt infekcí podle léčebné skupiny (%)**

	Do roku 1			Do roku 3*		
	Belatacept MI N= 477	Belatacept LI N= 472	Cyklosporin N= 476	Belatacept MI N= 477	Belatacept LI N= 472	Cyklosporin N= 476
Infekce a infestace	70,7	71,8	73,7	79,2	82,0	80,6
Závažné infekce	26,8	23,3	27,3	35,8	33,5	37,8
Virové infekce	26,4	25,0	27,7	38,8	39,0	36,1
CMV	11,1	11,9	13,7	13,8	13,8	14,7
Polyomavirus	4,8	2,3	4,8	6,3	3,8	5,7
Herpes	8,0	6,6	6,1	15,5	14,2	10,7
Mykotické infekce	13,8	11,0	15,1	22,9	16,7	20,6
Tuberkulóza	0,4	0,4	0,2	1,3	1,3	0,2

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

#### *Trombóza štěpu*

Ve studii fáze 3 u příjemců dárcovských ledvin s rozšířenými kritérii (ECD) (Studie 2) se objevovala trombóza štěpu častěji ve skupině s belataceptem (4,3 % a 5,1 % pro režimy MI, resp. LI) versus 2,2 % u cyklosporinu. V další studii fáze 3 u příjemců od živých dárců a při použití ledvin od zemřelých dárců při standardních kritériích (Studie 1) byla incidence trombózy štěpu 2,3 % a 0,4 % pro režimy MI, resp. LI, versus 1,8 % u cyklosporinu. Ve studii fáze 2 byly 2 případy trombózy štěpu, po 1 ve skupině MI a LI (incidence 1,4 % pro oba), versus 0 ve skupině s cyklosporinem. Obecně se tyto případy objevily časně a většina z nich vedla ke ztrátě štěpu.

#### *Reakce spojené s infuzí*

Do 3. roku nebyly hlášeny žádné případy anafylaxe nebo přecitlivělosti v souvislosti s léčivým přípravkem.

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

#### *Imunogenicita*

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

Celkem u 45 z 847 pacientů (5,3 %) došlo během léčby belataceptem ke vzniku protilátek. V jednotlivých studiích se procento pacientů s pozitivními protilátkami pohybovalo od 4,5 % a 5,2 % ve studiích fáze 3 do 11,8 % v dlouhodobém rozšíření studie fáze 2. Rozsah imunogenicity normalizovaný po dobu trvání expozice však byl mezi třemi studiemi konzistentní u 2,0 až 2,1 na 100 pacientoroků. U 153 pacientů hodnocených s ohledem výskyt protilátek minimálně 56 dnů (asi 7 poločasů) po ukončení podávání belataceptu došlo k rozvoji protilátek u dalších 10 pacientů (6,5 %). Obecně byly titry protilátek nízké, obvykle nepřetrvávaly a často byly postupně nedetekovatelné při pokračující léčbě.

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

## Autoimunita

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

## 4.9 Předávkování

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

## 5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

### 5.1 Farmakodynamické vlastnosti

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

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

#### Mechanismus účinku

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

#### Farmakodynamické účinky

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

#### Klinická účinnost a bezpečnost

##### *Studie 1 a 2: Studie fáze 3 u příjemců transplantované ledviny*

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

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

Standardní kritéria pro dárcovské orgány byly definovány jako orgány od živého dárce nebo od zemřelého dárce s očekávanou studenou ischémií < 24 hodin a nesplňujících definici rozšířených kritérií pro dárcovské orgány.

V této studii bylo zařazeno, randomizováno a transplantováno 666 pacientů. 219 pro režim MI belataceptu, 226 pro režim LI belataceptu a 221 pro cyklosporin.

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

Dárci s rozšířenými kritérii byli definováni jako mrtví dárci s minimálně jedním z následujících: (1) věk dárce  $\geq 60$  let; (2) věk dárce  $\geq 50$  let a další komorbidity dárce ( $\geq 2$  z následujících: cévní mozková příhoda, hypertenze, sérový kreatinin  $> 1,5$  mg/dl); (3) dárcovství po srdeční smrti nebo (4) očekávaná studená ischemie  $\geq 24$  hodin.

V této studii bylo zařazeno, randomizováno a transplantováno 543 pacientů. 184 pro režim MI belataceptu, 175 pro režim LI belataceptu a 184 pro cyklosporin.

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

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

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

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

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

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

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

*Progrese stádu chronického onemocnění ledvin (CKD)*

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

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

Prevalence CAN/IFTA v roce 1 ve Studiích 1 a 2 byla numericky nižší u belataceptu než u cyklosporinu (~ 9.4 %, resp. 5 %).

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

V předem specifikované sdružené analýze Studií 1 a 2 v roce 1 byla incidence nově vzniklého diabetes mellitus (NODM), definovaná jako použití antidiabetik po dobu  $\geq 30$  dnů nebo  $\geq 2$  hodnoty glykémie na lačno  $> 126$  mg/dl (7,0 mmol/l) po transplantaci, 5 % u belataceptu a 10 % u cyklosporinu. V roce 3 byla incidence NODM 8 % u belataceptu a 10 % u cyklosporinu.

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

#### Studie fáze 2 u transplantace jater

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

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

#### *Starší lidé*

217 pacientů ve věku 65 let a starších dostalo belatacept v jedné studii fáze 2 a dvou studiích fáze 3 u transplantace ledvin. Starší pacienti vykazovali konzistenci s celkovou studijní populací s ohledem na bezpečnost a účinnost hodnocených dle přežití pacienta a štěpu, renálních funkcí a akutní rejekce.

#### *Pediatrická populace*

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

## **5.2 Farmakokinetické vlastnosti**

Farmakokinetika belataceptu u pacientů s transplantací ledvin a zdravých subjektů se zdála být srovnatelná. Farmakokinetika belataceptu byla lineární a expozice belataceptu stoupala proporcionálně u zdravých subjektů po jednotlivé intravenózní infúzi dávky 1 až 20 mg/kg. Průměrné (rozsah) farmakokinetické parametry belataceptu po opakovaném podání intravenózních infuzí v dávkách 5 a 10 mg/kg u subjektů po transplantaci ledvin byly: terminální poločas 8,2 (3,1–11,9), resp. 9,8 (6,1–15,1) dnů, systémová clearance 0,51 (0,33–0,75), resp. 0,49 (0,23–0,70) ml/h/kg a distribuční objem v ustáleném stavu 0,12 (0,09–0,17), resp. 0,11 (0,067–0,17) l/kg. Při doporučeném dávkovacím režimu dosahovala sérová koncentrace ustáleného stavu obvykle do 8. týdne v úvodní fázi po transplantaci a do 6. měsíce během udržovací fáze. V měsíci 1, 4 a 6 po transplantaci byly průměrné (rozmezí) údolní koncentrace belataceptu 22,7 (11,1–45,2), 7,6 (2,1–18,0), resp. 4,0 (1,5–6,6)  $\mu\text{g/ml}$ .

Na základě populační farmakokinetické analýzy 944 pacientů po transplantaci ledvin do 1 roku po transplantaci byla farmakokinetika belataceptu podobná v různých časových obdobích po transplantaci. Údolní koncentrace belataceptu byla setrvale udržována po dobu 5 let od transplantace. Minimální systémová akumulace belataceptu se objevila každé 4 týdny po opakovaném podání infuzí v dávce 5 nebo 10 mg/kg u pacientů po transplantaci ledvin. Akumulační index pro belatacept v ustáleném stavu je 1,1.

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

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

### 5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

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

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

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

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

## 6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

### 6.1 Seznam pomocných látek

Sacharóza  
Monohydrát dihydrogenfosforečnanu sodného  
Chlorid sodný  
Hydroxid sodný (k úpravě pH)  
Kyselina chlorovodíková (k úpravě pH)

### 6.2 Inkompatibility

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

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

### 6.3 Doba použitelnosti

30 měsíců

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

Po naředění: Chemická a fyzikální stabilita po otevření před použitím infuzního roztoku byla prokázána na dobu 24 hodin při uchování v chladničce (při 2 °C - 8 °C). Z mikrobiologického hlediska má být přípravek použit okamžitě. Pokud není použit okamžitě, může být infuzní roztok uchováván v chladničce (2–8 °C) po dobu až 24 hodin. Infuzní roztok může být uchováván maximálně 4 hodiny z celkem 24 hodin při teplotě do 25 °C. Chraňte před mrazem. Infuze přípravku NULOJIX musí být dokončena během 24 hodin od rekonstituce prášku.

#### 6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Uchovávejte v chladničce (2–8 °C).

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

Podmínky uchovávání rekonstituovaného nebo naředěného léčivého přípravku viz bod 6.3.

#### 6.5 Druh obalu a velikost balení

Přípravek NULOJIX je dodáván v 20ml injekční lahvičce (flintové sklo typ I) se zátkou (20 mm šedá butylová pryž) a odklápěcím krytem (aluminum). Jedna injekční lahvička je současně balena s polypropylenovou stříkačkou na jedno použití neobsahující silikon.

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

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

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

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

#### Volba dávky a rekonstituce injekčních lahviček

Vypočtete dávku a potřebný počet injekčních lahviček přípravku NULOJIX. Jedna injekční lahvička přípravku NULOJIX poskytuje 250 mg belataceptum.

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

#### Praktické podrobnosti o rekonstituci injekčních lahviček

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

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

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

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

#### Praktické podrobnosti o přípravě infuzního roztoku

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

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

#### Podávání

Po provedení rekonstituce a rozředění za aseptických podmínek musí být infuze přípravku NULOJIX zahájena okamžitě nebo musí být dokončena během 24 hodin od rekonstituce prášku. Pokud se nepoužije okamžitě, může být infuzní roztok uložen v chladničce (2–8 °C) po dobu až 24 hodin. Chraňte před mrazem. Infuzní roztok lze uchovávat maximálně 4 hodiny z celkem 24 hodin při teplotě do 25 °C. Infuze musí být dokončena během 24 hodin od rekonstituce prášku. Před podáním infuzního roztoku přípravku NULOJIX je třeba vizuálně zkontrolovat přítomnost částic nebo změnu zbarvení. Zlikvidujte roztok, pokud uvidíte jakékoliv částice nebo změnu barvy. Celá a kompletně rozředěná infuze přípravku NULOJIX by měla být podána během 30 minut a musí se podávat infuzním setem a sterilním nepyrogenním filtrem vázajícím malé proteiny (velikost póru 0,2 µm až 1,2 µm). Po podání se doporučuje, aby byla intravenózní linka vypláchnuta infuzním roztokem, aby se zajistilo podání úplné dávky.

Neuchovávejte žádnou nepoužitou část infuzního roztoku pro nové použití.

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

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

Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG  
Uxbridge Business Park  
Sanderson Road  
Uxbridge UB8 1DH  
Velká Británie

## **8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA**

EU/1/11/694/001-002

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

17. 6. 201

## **10. DATUM REVIZE TEXTU**

Červen 2011

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