

**ALLEGATO I**

**RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO**

Agenzia Italiana del Farmaco

## 1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

NULOJIX 250 mg polvere per concentrato per soluzione per infusione

## 2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni flaconcino contiene 250 mg di belatacept.

Dopo ricostituzione, ogni ml di concentrato contiene 25 mg di belatacept.

Belatacept è una proteina di fusione prodotta con tecnologia del DNA ricombinante in cellule ovariche di criceto cinese.

### Eccipiente con effetti noti

Ciascun flaconcino contiene 0,55 mmol di sodio.

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

## 3. FORMA FARMACEUTICA

Polvere per concentrato per soluzione per infusione (polvere per concentrato).

La polvere è un panetto intero o frammentato da bianco a quasi bianco.

## 4. INFORMAZIONI CLINICHE

### 4.1 Indicazioni terapeutiche

NULOJIX, in combinazione con corticosteroidi e acido micofenolico (MPA), è indicato per la profilassi del rigetto del trapianto negli adulti sottoposti a trapianto renale (vedere paragrafo 5.1 per i dati sulla funzione renale).

### 4.2 Posologia e modo di somministrazione

Il trattamento deve essere prescritto e supervisionato da un medico specialista con esperienza nella gestione della terapia immunosoppressiva e dei pazienti con trapianto renale.

Belatacept non è stato studiato in pazienti con Reattività contro Pannello Linfocitario (PRA) > 30% (che spesso richiedono maggiore immunosoppressione). A causa del rischio di un alto carico totale di immunosoppressione, in questi pazienti belatacept deve essere usato solo dopo aver considerato una terapia alternativa (vedere paragrafo 4.4).

### Posologia

*Inizio al momento del trapianto*

Per i pazienti sottoposti a trapianto in trattamento con NULOJIX dal momento del trapianto ("pazienti appena trapiantati"), si raccomanda di aggiungere un antagonista del recettore dell'interluchina-2 (IL-2).

La dose raccomandata si basa sul peso corporeo del paziente (kg). La dose e la frequenza del trattamento sono riportate di seguito.

**Tabella 1: Dose di belatacept per i riceventi di trapianto renale**

<b>Fase iniziale</b>	<b>Dose</b>
Giorno del trapianto, prima dell'impianto (Giorno 1)	10 mg/kg
Giorno 5, Giorno 14 e Giorno 28	10 mg/kg
Fine della settimana 8 e della settimana 12 dopo il trapianto	10 mg/kg
<b>Fase di mantenimento</b>	<b>Dose</b>
Ogni 4 settimane ( $\pm$ 3 giorni), iniziando alla fine della settimana 16 dopo il trapianto	6 mg/kg

Per maggiori dettagli sul calcolo della dose, vedere paragrafo 6.6.

I pazienti non richiedono pre-medicazione prima della somministrazione di belatacept.

Al momento del trapianto, NULOJIX deve essere somministrato in combinazione con un'induzione di basiliximab, micofenolato mofetile, e corticosteroidi. La riduzione progressiva dei corticosteroidi nei pazienti che assumono belatacept deve essere implementata con cautela, in particolare nei pazienti che hanno da 4 a 6 incompatibilità (mismatch) nei confronti degli antigeni leucocitari umani (HLA) (vedere paragrafi 4.4 e 5.1).

*Conversione da un regime a base di inibitore della calcineurina (CNI) almeno 6 mesi post-trapianto*

Per la conversione da un regime di mantenimento a base di CNI a uno a base di NULOJIX in pazienti ad almeno 6 mesi post-trapianto, si raccomanda una dose di 6 mg/kg di NULOJIX somministrata ogni 2 settimane per le prime 8 settimane, seguita dalla stessa dose ogni 4 settimane. In seguito all'inizio della terapia con NULOJIX, l'inibitore della calcineurina deve essere continuato, a dosi ridotte, per almeno 4 settimane dopo l'infusione della dose iniziale di NULOJIX (vedere paragrafo 5.1). Per almeno 6 mesi dopo la conversione a NULOJIX, si raccomanda un monitoraggio più frequente per il rigetto acuto, secondo lo standard di cura locale (vedere paragrafo 4.4).

Negli studi clinici sono state riportate con la somministrazione di belatacept reazioni infusione-correlate. Se si verificasse una grave reazione allergica o anafilattica, la terapia con belatacept deve essere interrotta immediatamente e deve essere iniziata una terapia appropriata (vedere paragrafo 4.4).

Il monitoraggio terapeutico di belatacept non è richiesto.

Durante gli studi clinici, non ci sono state modifiche della dose di belatacept a seguito di modifiche del peso corporeo inferiori al 10%.

#### Popolazioni speciali

##### *Pazienti anziani*

Non è necessario alcun aggiustamento della dose (vedere paragrafi 5.1 e 5.2).

##### *Compromissione renale*

Non è raccomandato alcun aggiustamento della dose in pazienti con compromissione renale o sottoposti a dialisi (vedere paragrafo 5.2).

##### *Compromissione epatica*

Nei protocolli sul trapianto renale non sono stati studiati pazienti con compromissione epatica, perciò non può essere raccomandata una modifica della dose di belatacept nella compromissione epatica.

### *Popolazione pediatrica*

La sicurezza e l'efficacia di belatacept nei bambini e negli adolescenti da 0 a 18 anni di età non sono state ancora stabilite. Non ci sono dati disponibili.

### Modo di somministrazione

NULOJIX è per solo uso endovenoso.

La soluzione diluita deve essere somministrata come infusione endovenosa ad una velocità relativamente costante in 30 minuti. L'infusione della prima dose deve essere effettuata nell'immediato periodo preoperatorio o durante l'intervento, ma prima del completamento delle anastomosi vascolari del trapianto.

Per le istruzioni sulla ricostituzione e diluizione del medicinale prima della somministrazione, vedere paragrafo 6.6.

### **4.3 Controindicazioni**

I riceventi di trapianto che sono sieronegativi per il virus di Epstein-Barr (EBV) o il cui sierostato sia sconosciuto.

Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1 (vedere paragrafo 4.4).

### **4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego**

#### Tracciabilità

Al fine di migliorare la tracciabilità dei medicinali biologici, il nome e il numero di lotto del medicinale somministrato devono essere chiaramente registrati.

#### Disordini linfoproliferativi post-trapianto (PTLD)

In studi di Fase 2 e 3 (3 studi) su pazienti appena trapiantati, l'incidenza di PTLD è stata più elevata nei pazienti trattati con belatacept che nei pazienti trattati con ciclosporina (vedere paragrafo 4.8). I riceventi di trapianto trattati con belatacept che sono sieronegativi per l'EBV presentano un rischio aumentato di PTLD rispetto a quelli positivi per l'EBV (vedere paragrafo 4.8). La sierologia dell'EBV deve essere accertata prima di iniziare la somministrazione di belatacept. I riceventi di trapianto che sono sieronegativi o il cui sierostato sia sconosciuto non devono ricevere belatacept (vedere paragrafo 4.3).

In aggiunta alla sieronegatività per l'EBV, altri fattori di rischio noti per i PTLD includono infezioni da citomegalovirus (CMV) e terapia di deplezione delle cellule T, che era più comunemente usata per trattare il rigetto acuto nei pazienti riceventi belatacept negli studi clinici di fase 3 (vedere paragrafo 5.1).

I PTLD nei pazienti trattati con belatacept si sono presentate molto di frequente a carico del sistema nervoso centrale (SNC). I medici devono tenere in considerazione i PTLD nella diagnosi differenziale in pazienti con segni o sintomi neurologici, cognitivi o comportamentali nuovi o ingravescenti.

#### Infezioni

L'utilizzo di immunosoppressori, incluso belatacept, può aumentare la suscettibilità alle infezioni, incluse infezioni fatali, infezioni opportunistiche, tubercolosi, ed herpes (vedere di seguito le avvertenze sulla leucoencefalopatia multifocale progressiva (PML) ed anche il paragrafo 4.8).

La profilassi per il CMV è raccomandata per almeno 3 mesi dopo il trapianto, in particolare per i pazienti ad aumentato rischio di infezioni da CMV. La profilassi per la polmonite pneumocistica è raccomandata per almeno 6 mesi dopo il trapianto.

Negli studi clinici la tubercolosi era più frequentemente osservata nei pazienti che ricevevano belatacept che in quelli che ricevevano ciclosporina (vedere paragrafo 4.8). La maggioranza dei casi di tubercolosi si è verificata in pazienti che attualmente risiedono o hanno precedentemente vissuto in paesi con un'alta prevalenza di casi di tubercolosi. I pazienti devono essere valutati per la tubercolosi e sottoposti a test per infezioni latenti prima di iniziare belatacept. Prima dell'utilizzo di belatacept deve essere istituito un trattamento adeguato delle infezioni latenti da tubercolosi.

#### Leucoencefalopatia multifocale progressiva

La PML è una rara, infezione opportunistica del SNC, spesso con rapida progressione e fatale, causata dal virus Jhon Cunningham (JC). Negli studi clinici con belatacept, 2 casi di PML sono stati riportati in pazienti che hanno ricevuto belatacept a dosi più elevate del regime raccomandato. Negli studi di belatacept nel trapianto renale, un caso di PML è stato riportato in un paziente che aveva ricevuto come trattamento concomitante un antagonista del recettore dell'IL-2, micofenolato mofetil e corticosteroidi. Negli studi nel trapianto di fegato, il paziente riceveva MMF e corticosteroidi come trattamento concomitante. Poiché un aumentato rischio di PML e di altre infezioni è stato associato ad elevati livelli di immunosoppressione complessiva, le dosi raccomandate di belatacept e degli immunosoppressori concomitanti, inclusi MMF o MPA, non devono essere superate (vedere paragrafo 4.5).

La diagnosi ed il trattamento precoce potrebbero mitigare l'impatto della PML. I medici devono tenere in considerazione la PML nella diagnosi differenziale in pazienti con segni o sintomi neurologici, cognitivi o comportamentali nuovi o ingravescenti. La PML è solitamente diagnosticata mediante imaging cerebrale, incluse la risonanza magnetica (RMI) o la tomografia computerizzata (TC), e mediante la ricerca nel fluido cerebrospinale (CSF) del virus a DNA JC mediante la reazione a catena della polimerasi (PCR). Quando il sospetto clinico per la PML è elevato, la biopsia cerebrale deve essere tenuta in considerazione nei soggetti se la diagnosi di PML non può essere stabilita mediante CSF PCR e neuroimaging. Si raccomanda la consultazione con un neurologo per qualsiasi caso sospetto o confermato di PML.

Se è diagnosticata la PML, si raccomanda una riduzione o un'interruzione dell'immunosoppressione tenendo in considerazione il rischio per il trapianto. La plasmaferesi potrebbe accelerare la rimozione di belatacept.

#### Tumori maligni

In aggiunta ai PTLD, i pazienti che ricevono un regime immunosoppressivo, incluso belatacept, hanno un rischio aumentato per i tumori maligni, inclusi i tumori della pelle (vedere paragrafo 4.8). L'esposizione alla luce solare ed alla luce ultravioletta (UV) deve essere limitata indossando un abbigliamento protettivo ed utilizzando una crema solare con un elevato fattore di protezione.

#### Trombosi dell'organo trapiantato

Un aumento dell'incidenza di trombosi nell'organo trapiantato è stata osservata negli studi clinici nel periodo post-trapianto in riceventi di allotrapianto da donatore con criteri estesi. Nell'esperienza post-marketing in pazienti con altri fattori di rischio predisponenti alla trombosi del rene allotrapiantato, si è verificata trombosi del rene allotrapiantato quando la dose iniziale di globulina anti-timociti, come induzione immunosoppressiva, è stata co-somministrata allo stesso tempo o quasi allo stesso tempo della prima dose di belatacept (vedere paragrafo 4.8).

## Conversione da un regime di mantenimento a base di CNI

La conversione di pazienti clinicamente stabili in trattamento con un regime di mantenimento a base di CNI a un regime a base di belatacept può inizialmente aumentare il rischio di rigetto acuto. Un monitoraggio più attento per il rigetto acuto è raccomandato per almeno 6 mesi dopo la conversione a belatacept, secondo lo standard di cura locale. Non ci sono dati sulla conversione in pazienti considerati a rischio immunologico più elevato poiché questi sono stati esclusi dagli studi di conversione sulla base di criteri definiti dal protocollo relativi alla loro precedente storia di rigetto (vedere paragrafo 5.1). Tali pazienti possono essere inizialmente a maggiore rischio di rigetto acuto dopo la conversione a belatacept rispetto ai pazienti che sono stati effettivamente studiati. Nei soggetti ad alto rischio immunologico, la conversione deve essere presa in considerazione solo quando si prevede che i potenziali benefici siano superiori ai rischi.

## Trapianto di fegato

La sicurezza e l'efficacia di belatacept non sono state stabilite in pazienti con trapianto di fegato, e perciò tale uso non è raccomandato. In un singolo studio clinico di Fase 2 in pazienti con trapianto di fegato *de novo*, un aumento del numero di decessi è stato osservato in 2 di 3 regimi di belatacept studiati. Questi regimi di dose di belatacept differivano da quelli studiati nei riceventi di trapianto renale (vedere paragrafo 5.1).

## Uso concomitante con altri agenti immunosoppressori

Negli studi clinici Belatacept è stato somministrato con i seguenti agenti immunosoppressori: basiliximab, un MPA e corticosteroidi.

Terapie di deplezione dei linfociti e MPA: poiché il carico totale dell'immunosoppressione è un fattore di rischio per i tumori maligni e per le infezioni opportunistiche, devono essere evitate dosi più elevate di quelle raccomandate dei farmaci immunosoppressori concomitanti. Le terapie di deplezione dei linfociti per il trattamento del rigetto acuto devono essere usate con cautela.

Pazienti con PRA alto spesso richiedono un incremento dell'immunosoppressione. Belatacept non è stato studiato in pazienti con PRA > 30% (vedere paragrafo 4.2).

Riduzione progressiva dei corticosteroidi: la riduzione progressiva dei corticosteroidi nei pazienti che assumono belatacept deve essere implementata con cautela, in particolare nei pazienti ad alto rischio immunologico, come quelli che hanno da 4 a 6 incompatibilità HLA. Nell'esperienza post-marketing, l'uso di belatacept in concomitanza con un'induzione di basiliximab, micofenolato mofetile ed una riduzione progressiva dei corticosteroidi a 5 mg/die entro la Settimana 6 post-trapianto è stato associato ad un aumento del tasso di rigetto acuto, in particolare di rigetto di Grado III. Tali rigetti di Grado III sono insorti in pazienti aventi da 4 a 6 incompatibilità HLA (vedere paragrafi 4.2 e 5.1).

Per i pazienti che potrebbero essere trasferiti da belatacept ad un altro immunosoppressore, i medici devono tenere in considerazione l'emivita di belatacept di 9-10 giorni per evitare potenziali iper- o ipo-immunosoppressione a seguito dell'interruzione di belatacept.

## Reazioni allergiche

Reazioni infusione-correlate sono state riportate con la somministrazione di belatacept negli studi clinici. Non è richiesto un pre-trattamento dei pazienti per prevenire le reazioni allergiche (vedere paragrafo 4.8). Deve essere esercitata speciale cautela nei pazienti con una storia di reazioni allergiche a belatacept o ad uno qualsiasi degli eccipienti. L'anafilassi è una delle reazioni registrate negli studi di sorveglianza post-marketing (vedere paragrafo 4.8). Se si verificasse una qualsiasi reazione allergica grave o una reazione anafilattica, la terapia con NULOJIX deve essere interrotta immediatamente e deve essere iniziata una terapia appropriata.

## Vaccinazioni

La terapia immunosoppressiva può alterare la risposta alla vaccinazione. Pertanto durante il trattamento con belatacept, le vaccinazioni potrebbero essere meno efficaci sebbene questo non sia stato studiato negli studi clinici. L'utilizzo di vaccini vivi deve essere evitato (vedere paragrafo 4.5).

## Processo autoimmune

Esiste una preoccupazione teorica che il trattamento con belatacept possa aumentare il rischio di processi autoimmuni (vedere paragrafo 4.8).

## Immunogenicità

Benché ci siano stati pochi pazienti che hanno sviluppato anticorpi e non ci sia stata una correlazione apparente tra lo sviluppo di anticorpi e la risposta clinica o gli eventi avversi, i dati sono troppo limitati per effettuare una valutazione definitiva (vedere paragrafo 4.8).

La sicurezza e l'efficacia di ritrattamento con belatacept non è stata studiata. Il potenziale impatto di anticorpi preesistenti a belatacept deve essere preso in considerazione quando si considera il ritrattamento con belatacept successivamente a una interruzione prolungata, particolarmente in pazienti che non hanno ricevuto una continua immunosoppressione.

## Contenuto di sodio

Questo medicinale contiene 0,55 mmol o 13 mg di sodio per flaconcino, equivalente allo 0,64% dell'assunzione massima giornaliera raccomandata dall'OMS che corrisponde a 2 g di sodio per un adulto. Questo deve essere tenuto in considerazione quando si trattano pazienti sotto regime dietetico sodio controllato.

## **4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione**

Belatacept è una proteina di fusione per la quale non è attesa una metabolizzazione da parte degli enzimi del citocromo P450 (CYP) e della UDP-glucuronosiltransferasi (UGT). Belatacept non sembra avere effetti diretti rilevanti sui livelli di citochine nei pazienti sottoposti a trapianto di fegato o nei volontari sani. Belatacept non dovrebbe, quindi, influire sugli enzimi del citocromo P450 tramite effetti sulle citochine.

Non ci si attende che belatacept interrompa il ricircolo enteroepatico dell'MPA. Ad una data dose di MMF, l'esposizione all'MPA è approssimativamente il 40% più elevata con la co-somministrazione di belatacept rispetto alla co-somministrazione con ciclosporina.

La terapia immunosoppressiva può alterare la risposta alla vaccinazione. Pertanto, durante trattamento con belatacept, le vaccinazioni possono essere meno efficaci sebbene questo non sia stato studiato negli studi clinici. L'utilizzo di vaccini vivi deve essere evitato (vedere paragrafo 4.4).

## **4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento**

### Donne in età fertile/Contracezione negli uomini e nelle donne

Le donne in età fertile devono utilizzare una contraccezione efficace durante il trattamento con belatacept e fino ad 8 settimane dopo l'ultima dose di trattamento poiché il rischio potenziale sullo sviluppo embrio/fetale non è noto.

### Gravidanza

Non ci sono dati adeguati di utilizzo di belatacept in donne in gravidanza. Gli studi sugli animali non indicano un effetto nocivo diretto o indiretto sullo sviluppo embrio/fetale per dosi fino a 16 volte e 19 volte la dose umana di 10 mg/kg sulla base dell'AUC. In uno studio sullo sviluppo pre e post-natale

nei ratti, sono stati osservati limitati cambiamenti nella funzione immunitaria per dosi 19 volte la dose umana di 10 mg/kg sulla base della AUC (vedere paragrafo 5.3). Belatacept non deve essere utilizzato nelle donne in gravidanza a meno che non sia strettamente necessario.

### Allattamento

Gli studi nei ratti hanno dimostrato l'escrezione di belatacept nel latte. Non è noto se belatacept si escrete nel latte umano (vedere paragrafo 5.3). Le donne non devono allattare con latte materno mentre sono in trattamento con un regime a base di belatacept.

### Fertilità

Non ci sono dati sull'uso di belatacept ed l'effetto sulla fertilità nella specie umana. Nei ratti, belatacept non ha avuto effetti indesiderati sulla fertilità maschile o femminile (vedere paragrafo 5.3).

## **4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari**

Belatacept altera lievemente la capacità di guidare veicoli o di usare macchinari poiché può causare affaticamento, malessere e/o nausea. I pazienti devono essere istruiti sul fatto che nel caso in cui avessero tali sintomi devono evitare di svolgere attività potenzialmente pericolose quali guidare veicoli o utilizzare macchinari.

## **4.8 Effetti indesiderati**

### Riassunto del profilo di sicurezza

Il profilo di reazioni avverse associato agli agenti immunosoppressori è spesso difficile da stabilire a causa della malattia di base ed all'utilizzo concomitante di molteplici medicinali.

Negli studi condotti per supportare l'uso in pazienti appena trapiantati, le reazioni avverse serie più comuni ( $\geq 2\%$ ) riportate con entrambi i regimi di belatacept (più intenso [MI] e meno intenso [LI]) cumulativi fino all'Anno 3 sono state infezioni del tratto urinario, infezioni da CMV, piressia, aumento della creatinina ematica, pielonefrite, diarrea, gastroenteriti, disfunzione dell'organo trapiantato, leucopenia, polmonite, carcinoma a cellule basali, anemia, disidratazione.

Le reazioni avverse più comunemente riportate ( $\geq 20\%$ ) tra i pazienti trattati con entrambi i regimi a base di belatacept (MI e LI) fino all'Anno 3 sono state diarrea, anemia, infezioni del tratto urinario, edema periferico, costipazione, ipertensione, piressia, nausea, disfunzione dell'organo trapiantato, tosse, vomito, leucopenia, ipofosfatemia, e cefalea.

Le reazioni avverse che hanno portato ad una interruzione o sospensione di belatacept nel  $\geq 1\%$  dei pazienti fino all'Anno 3 sono state trombosi della vena renale e infezione da CMV.

### Tabella delle reazioni avverse

Nella Tabella 2 è elencata, secondo la classificazione per sistemi e organi e per frequenza, la lista di reazioni avverse con almeno una sospettata relazione causale, riportata negli studi clinici su pazienti appena trapiantati cumulativamente fino all'Anno 3 e aggregata per entrambi i regimi di belatacept (MI e LI).

Le categorie di frequenza sono definite come segue: molto comune ( $\geq 1/10$ ); comune ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ); non comune ( $\geq 1/1.000$ ,  $< 1/100$ ). All'interno di ciascuna classe di frequenza, le reazioni avverse sono riportate in ordine decrescente di gravità.



**Tabella 2: Reazioni avverse negli studi clinici su pazienti appena trapiantati**

<b>Infezioni ed infestazioni</b>	
Molto comune	infezioni del tratto urinario, infezioni del tratto respiratorio superiore, infezione* da citomegalovirus, bronchiti
Comune	sepsi, polmonite, influenza, gastroenterite, herpes zoster, sinusite, herpes simplex, candidiasi orale, pielonefrite, onicomicosi, infezione da virus BK, infezione del tratto respiratorio, candidiasi, rinite, cellulite, infezione della ferita, infezione localizzata, infezione da herpes virus, infezione fungina, infezione fungina della cute
Non comune	leucoencefalopatia multifocale progressiva*, infezione fungina cerebrale, colite da citomegalovirus (CMV), nefropatia associata a polioma-virus, herpes genitale, infezione da stafilococco, endocardite, tubercolosi*, bronchiectasia, osteomielite, strongiloidiasi, infezione da blastocisti, giardiasi, linfangite
<b>Tumori benigni, maligni e non specificati (cisti e polipi compresi)*</b>	
Comune	carcinoma a cellule squamose della cute, carcinoma a cellule basali, papilloma cutaneo
Non comune	patologia linfoproliferativa associata a EBV**, cancro ai polmoni, cancro rettale, cancro mammario, sarcoma, sarcoma di kaposi, cancro della prostata, carcinoma della cervice, cancro della laringe, linfoma, mieloma multiplo, carcinoma a cellule transizionali
<b>Patologie del sistema emolinfopoietico</b>	
Molto comune	anemia, leucopenia
Comune	trombocitopenia, neutropenia, leucocitosi, policitemia, linfopenia
Non comune	monocitopenia, anemia aplastica pura, agranulocitosi, emolisi, ipercoagulazione
<b>Disturbi del sistema immunitario</b>	
Comune	diminuzione dell'immunoglobulina G ematica, diminuzione dell'immunoglobulina M ematica
Non comune	ipogammaglobulinemia, allergia stagionale
<b>Disordini endocrini</b>	
Comune	cushingoide
Non comune	insufficienza surrenale
<b>Disturbi del metabolismo e della nutrizione</b>	
Molto comune	ipofosfatemia, ipokaliemia, dislipidemia, iperkaliemia, iperglicemia, ipocalcemia
Comune	aumento di peso, diabete mellito, disidratazione, diminuzione di peso, acidosi, ritenzione di liquidi, ipercalcemia, ipoproteinemia
Non comune	chetoacidosi diabetica, piede diabetico, alcalosi, diminuzione dell'appetito, carenza di vitamina D
<b>Disturbi psichiatrici</b>	
Molto comune	insonnia, ansia
Comune	depressione
Non comune	sogni anormali, cambiamento dell'umore, sindrome da deficit di attenzione e iperattività, aumento della libido

<b>Patologie del sistema nervoso</b>	
Molto comune	cefalea
Comune	tremore, parestesia, ictus cerebrovascolare, capogiro, sincope, letargia, neuropatia periferica
Non comune	encefalite, sindrome di Guillain-Barré*, edema cerebrale, diminuzione della pressione intracranica, encefalopatia, convulsione, emiparesi, demielinizzazione, paralisi facciale, disgeusia, disordine cognitivo, deterioramento della memoria, emicrania, senso di bruciore, neuropatia diabetica, sindrome delle gambe senza riposo
<b>Disturbi visivi</b>	
Comune	cataratta, iperemia oculare, visione offuscata
Non comune	retiniti, congiuntiviti, infiammazione dell'occhio, cheratite, fotofobia, edema della palpebra
<b>Disturbi uditivi e del labirinto</b>	
Comune	vertigine, dolore all'orecchio, tinnito
Non comune	ipoacusia
<b>Patologie cardiache</b>	
Comune	tachicardia, bradicardia, fibrillazione atriale, insufficienza cardiaca, angina pectoris, ipertrofia ventricolare sinistra
Non comune	sindrome coronarica acuta, blocco atrioventricolare di secondo grado, malattia della valvola aortica, aritmia sopraventricolare
<b>Patologie vascolari</b>	
Molto comune	ipertensione, ipotensione
Comune	shock, infarto, ematoma, linfocele, angiopatia, fibrosi delle arterie
Non comune	trombosi venosa, trombosi delle arterie, tromboflebiti, stenosi delle arterie, claudicazione intermittente, vampata
<b>Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche</b>	
Molto comune	dispnea, tosse
Comune	edema polmonare, respiro sibilante, ipocapnia, ortopnea, epistassi, dolore orofaringeo
Non comune	sindrome distress respiratoria acuta, ipertensione polmonare, polmoniti, emottisi, broncopolmonite, respirazione dolorosa, effusione pleurica, sindrome di apnea nel sonno, disfonia, lesioni bollose orofaringee
<b>Patologie gastrointestinali</b>	
Molto comune	diarrea, costipazione, nausea, vomito, dolore addominale
Comune	dispepsia, stomatite aftosa, ernia addominale
Non comune	patologie gastrointestinali, pancreatiti, ulcera nell'intestino crasso, melena, ulcera gastroduodenale, emorragia rettale, ostruzione piccolo intestino, cheilite, iperplasia gengivale, dolore alla ghiandola salivare, cambiamento di colore delle feci
<b>Patologie epatobiliari</b>	
Comune	epatite citolitica, esame della funzionalità epatica anormale
Non comune	colecistiti, cisti epatica, steatosi epatica
<b>Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo</b>	
Comune	acne, prurito, alopecia, lesioni cutanee, rash, sudorazione notturna, iperidrosi
Non comune	psoriasi, crescita anormale dei capelli, onicoclasti, ulcerazioni del pene, gonfiore facciale, tricorressi

<b>Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo</b>	
Molto comune	artralgia, dolore dorsale, dolore alle estremità
Comune	mialgia, debolezza muscolare, dolore osseo, gonfiore delle articolazioni, disturbo dei dischi intervertebrali, articolazioni bloccate, spasmi muscolari, osteoartriti
Non comune	disturbo del metabolismo osseo, osteite, osteolisi, sinovite
<b>Patologie renali e urinarie</b>	
Molto comune	proteinuria, aumentata creatinina ematica, disuria, ematuria
Comune	necrosi tubulare renale, trombosi della vena renale*, stenosi dell'arteria renale, glicosuria, idronefrosi, reflusso vescicoureterale, incontinenza urinaria, ritenzione urinaria, nicturia
Non comune	Trombosi dell'arteria renale*, nefriti, nefrosclerosi, atrofia tubulare renale, cistite emorragica, fibrosi renale
<b>Patologie del sistema riproduttivo e della mammella</b>	
Non comune	epididimite, priapismo, displasia cervicale, massa mammaria, dolore testicolare, ulcerazione vulvare, vulvovaginite atrofica, infertilità, edema scrotale
<b>Patologie congenite familiari e genetiche</b>	
Comune	idrocele
Non comune	ipofosfatasia
<b>Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione</b>	
Molto comune	edema periferico, ipertensione
Comune	dolore toracico, affaticamento, malessere, guarigione compromessa
Non comune	reazione correlata all'infusione*, irritabilità, fibrosi, infiammazione, ricorrenza della malattia, sensazione di caldo, ulcera
<b>Esami diagnostici</b>	
Comune	aumento della proteina-c reattiva, aumento dell'ormone paratiroideo nel sangue
Non comune	aumento degli enzimi pancreatici, aumento della troponina, sbilanciamento elettrolitico, aumento dell'antigene prostata-specifico, aumento dell'acido urico nel sangue, diminuzione della diuresi, diminuzione di glucosio nel sangue, diminuzione dei linfociti CD4
<b>Traumatismo, avvelenamento e complicazioni da procedura</b>	
Molto comune	disfunzione dell'organo trapiantato
Comune	nefropatia cronica da trapianto (CAN), ernia incisionale
Non comune	fallimento del trapianto, reazione alla trasfusione, deiscenza della ferita, frattura, rottura del tendine, ipotensione da procedura, ipertensione da procedura, ematoma post-procedurale, dolore da procedura, cefalea da procedura, contusione

\*Vedere paragrafo "Descrizione delle reazioni avverse selezionate".

\*\* Include tutti gli eventi riportati su una mediana di 3,3 anni negli studi su pazienti appena trapiantati di Fase 3, ed una mediana di approssimativamente 7 anni negli studi su pazienti appena trapiantati di Fase 2.

#### *Estensione a lungo termine nello Studio 1 e Studio 2*

Dei 1209 pazienti randomizzati e appena trapiantati nei due studi di Fase 3 (vedere paragrafo 5.1), 761 pazienti hanno continuato dopo l'Anno 3 in un periodo di estensione a lungo termine per un massimo di ulteriori 4 anni e hanno continuato a ricevere il farmaco in studio in base al trattamento a loro inizialmente assegnato. Rispetto ai risultati dei primi 3 anni, durante il periodo di estensione a lungo termine in aperto a 4 anni, non sono state rilevate nuove reazioni avverse o una incidenza crescente di reazioni avverse (elencate sopra a partire dal periodo iniziale di 3 anni).

#### *Studi di conversione 1 e 2*

Il profilo di sicurezza complessivo di belatacept nei due studi di conversione è stato coerente con il profilo di sicurezza noto nella popolazione clinica disponibile dagli studi in pazienti appena trapiantati, come soprariportato nella Tabella 2.

## Descrizione delle reazioni avverse selezionate

### *Tumori maligni e malattia linfoproliferativa post-trapianto*

Negli studi su pazienti appena trapiantati, le frequenze di tumori maligni all'Anno 1 ed all'Anno 3 anni sono mostrate nella Tabella 3, ad eccezione dei casi di PTLD che sono presentate ad 1 anno e a > 3 anni (le mediane dei giorni di follow-up sono state 1199 giorni per belatacept MI, 1206 giorni per belatacept LI, e 1139 giorni per ciclosporina). La frequenza di neoplasie maligne all'Anno 3, escludendo i tumori della pelle non-melanoma, era simile nei gruppi belatacept LI e ciclosporina e più elevata nel gruppo belatacept MI. I PTLD si sono verificati ad un tasso più alto in entrambi i gruppi in trattamento con belatacept rispetto a ciclosporina (vedere paragrafo 4.4). Tumori della pelle non-melanoma si sono verificati meno frequentemente con il regime LI di belatacept che con ciclosporina o regime MI di belatacept.

**Tabella 3: Tumori Maligni verificatesi per gruppo di trattamento (%)**

	Fino all'Anno 1			Fino all'Anno 3*		
	Belatacept MI N = 477	Belatacept LI N = 472	Ciclosporina N = 476	Belatacept MI N = 477	Belatacept LI N = 472	Ciclosporina N = 476
Qualsiasi neoplasia maligna	3,4	1,9	3,4	8,6	5,7	7,1
Tumore della pelle non-melanoma	1,0	0,2	1,5	4,2	1,5	3,6
Neoplasie maligne esclusi i tumori della pelle non melanoma	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
Tumori maligni esclusi i tumori della pelle non melanoma e PTLD	1,5	0,8	1,7	2,7	3,2	3,4

\*Follow-up mediano di 1092 giorni per ogni gruppo di trattamento esclusi i PTLD negli studi aggregati.

\*\*Follow-up mediano per i PTLD di 1199 giorni per MI, 1206 giorni per LI, e 1139 giorni per ciclosporina negli studi aggregati.

Nei 3 studi su pazienti appena trapiantati (uno studio di fase 2 e due studi di fase 3, Studio 1 e Studio 2), la frequenza cumulativa di PTLD è stata più elevata nei pazienti trattati con belatacept al regime di dosaggio raccomandato (LI) (1,3%; 6/472) che nel gruppo ciclosporina (0,6%; 3/476), ed è stata la più elevata nel gruppo belatacept MI (1,7%; 8/477). Nove dei 14 casi di PTLD nei pazienti trattati con belatacept erano localizzate nel SNC; nel periodo di osservazione, 8 su 14 casi sono stati fatali (6 dei casi fatali interessavano il SNC). Dei 6 casi di PTLD nel regime LI, 3 interessavano il SNC e sono stati fatali.

I pazienti sieronegativi per l'EBV che ricevono immunosoppressori presentano un rischio particolarmente aumentato di PTLD (vedere paragrafi 4.3 e 4.4). Negli studi clinici, i riceventi di trapianto trattati con belatacept con uno stato sieronegativo per l'EBV erano ad un aumentato rischio di PTLD rispetto a quelli positivi per l'EBV (7,7%; 7/91 versus 0,7%; 6/810, rispettivamente). Al regime di dosaggio raccomandato di belatacept ci sono stati 404 riceventi EBV positivi e si sono verificati 4 casi di PTLD (1,0%); due dei quali presentatisi nel SNC.

Durante il periodo di estensione a lungo termine, sono stati riportati tumori maligni (compresi i PTLD) nel 10,3%, 8,4% e 14,7% dei pazienti nei gruppi belatacept MI, belatacept LI, e ciclosporina, rispettivamente, nello Studio 1; e nel 19,2%, 13,3% e 16,1% dei pazienti nei gruppi belatacept MI, belatacept LI, e ciclosporina, rispettivamente, nello Studio 2. I casi di PTLD variavano in base allo

stato sierologico. Nello Studio 1, è stato riportato un ulteriore caso di PTLD nel gruppo ciclosporina, in un paziente che era EBV sieropositivo al momento del trapianto. Nello Studio 2, tra i pazienti che erano EBV sieropositivi al momento del trapianto, si è verificato un caso di PTLD in ciascuno dei tre gruppi di trattamento. Tra i pazienti dello Studio 2 che erano EBV sieronegativi al momento del trapianto (per i quali non è raccomandato l'uso di belatacept), ci sono stati tre casi di PTLD nel gruppo belatacept LI, e nessuno nei gruppi belatacept MI e ciclosporina.

### Infezioni

Negli studi su pazienti appena trapiantati, la frequenza di infezioni verificatesi per gruppo di trattamento all'Anno 1 e fino all'Anno 3 è mostrata nella Tabella 4. Il verificarsi complessivo di infezioni da tubercolosi e di infezioni non-gravi da herpes è stato maggiore per belatacept rispetto a ciclosporina. La maggioranza dei casi di tubercolosi si è verificata in pazienti residenti o che hanno precedentemente vissuto in paesi con una alta prevalenza di tubercolosi (vedere paragrafo 4.4). Complessivamente il verificarsi di infezioni da virus polio e di infezioni fungine è stato numericamente più basso nel gruppo belatacept LI rispetto ai gruppi belatacept MI e ciclosporina.

All'interno del programma clinico, ci sono stati 2 pazienti ai quali è stata diagnosticata PML. Un caso di PML fatale è stato riportato in uno studio di Fase 3 in un ricevente di trapianto renale trattato con il regime belatacept MI, un antagonista del recettore IL-2, MMF, e corticosteroidi per 2 anni. L'altro caso di PML è stato riportato in uno studio di Fase 2 in un ricevente di trapianto di fegato che aveva ricevuto 6 mesi di trattamento con un regime MI aumentato di belatacept, MMF a dosi più elevate della dose raccomandata e corticosteroidi (vedere paragrafo 4.4).

Infezioni a carico del SNC sono state più frequenti nel gruppo belatacept MI (8 casi, incluso il caso di PML discusso sopra; 1,7%) rispetto ai gruppi belatacept LI (2 casi, 0,4%) e ciclosporina (un caso; 0,2%). L'infezione dell'SNC più comune è stata meningite da criptococco.

**Tabella 4: Infezioni verificatesi per gruppo di trattamento negli studi su pazienti appena trapiantati (%)**

	Fino all'Anno 1			Fino all'Anno 3*		
	Belatacept MI N = 477	Belatacept LI N = 472	Ciclosporina N = 476	Belatacept MI N = 477	Belatacept LI N = 472	Ciclosporina N = 476
Infezioni ed infestazioni	70,7	71,8	73,7	79,2	82,0	80,6
Infezioni gravi	26,8	23,3	27,3	35,8	33,5	37,8
Infezioni virali	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
Poliovirus	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
Infezioni fungine	13,8	11,0	15,1	22,9	16,7	20,6
Tubercolosi	0,4	0,4	0,2	1,3	1,3	0,2

\*Esposizione mediana di 1092 giorni per ogni gruppo di trattamento negli studi aggregati.

Durante il periodo di estensione a lungo termine negli studi su pazienti appena trapiantati, si sono verificate infezioni gravi nel 30,3% e 23,5% dei pazienti nei gruppi belatacept MI e LI, rispettivamente, e nel 27,2% dei pazienti nel gruppo ciclosporina nello Studio 1; e nel 35,6% e 38,1% dei pazienti nei gruppi belatacept MI e LI, rispettivamente, e nel 37,9% dei pazienti nel gruppo ciclosporina nello Studio 2. C'è stato un caso di PML (Studio 1) verificatosi nel gruppo di ciclosporina 82 mesi dopo il trapianto (più di 56 giorni dopo la sospensione della terapia).

### Trombosi dell'organo trapiantato

In uno studio di fase 3, in riceventi appena trapiantati da donatori di reni con criteri di donazione estesi (ECD)(Studio 2), la trombosi del trapianto si è verificata più frequentemente nei gruppi trattati con belatacept (4,3% e 5,1% per i regimi MI e LI rispettivamente), rispetto al 2,2% per ciclosporina. In un

altro studio di fase 3 in riceventi appena trapiantati da donatori vivi di reni e da donatori deceduti con criteri di donazione standard (Studio 1), l'incidenza di trombosi del trapianto era del 2,3% e dello 0,4% per i regimi MI e LI rispettivamente, rispetto a 1,8% per ciclosporina. In uno studio di fase 2 in pazienti appena trapiantati, ci sono stati 2 casi di trombosi del trapianto, 1 in ognuno dei gruppi MI e LI (incidenza del 1,4% per entrambi) rispetto a 0 nel gruppo ciclosporina. In generale, questi eventi si sono verificati precocemente e la maggior parte è risultato in una perdita del trapianto. Nell'esperienza post-marketing in pazienti con altri fattori di rischio predisponenti alla trombosi del rene allotrapiantato, si è verificata trombosi del rene allotrapiantato quando la dose iniziale di globulina anti-timociti è stata co-somministrata allo stesso tempo o quasi allo stesso tempo della prima dose di belatacept (vedere paragrafo 4.4).

#### *Reazioni infusione-correlate*

L'anafilassi è stata riportata nel periodo post marketing (vedere paragrafo 4.4).

Negli studi in pazienti appena trapiantati, fino all'Anno 3, reazioni acute infusione-correlate (reazioni che si verificano entro un'ora dall'infusione) si sono verificate nel 5,5% dei pazienti nel gruppo belatacept MI e nel 4,4% dei pazienti nel gruppo LI. Le reazioni acute infusione-correlate più frequentemente riportate nei regimi di belatacept combinati, sono state ipotensione, ipertensione, vampate di calore e cefalea. La maggior parte degli eventi non era grave, era d'intensità da lieve a moderata e non sono stati ricorrenti. Nel confronto di belatacept con le infusioni di placebo, non ci sono state differenze nel tasso di eventi (le infusioni di placebo sono state somministrate alle Settimane 6 e 10 del regime di belatacept LI per mantenere il cieco tra i regimi MI e LI).

#### *Immunogenicità*

Gli anticorpi diretti contro le molecole di belatacept sono stati valutati in 796 riceventi di trapianto renale (551 dei quali trattati per almeno 3 anni) nei 2 studi di Fase 3 su pazienti appena trapiantati. Ulteriori 51 pazienti sono stati trattati per una media di 7 anni nello studio di estensione a lungo termine di uno studio di Fase 2 su pazienti appena trapiantati. Lo sviluppo di anticorpi anti-belatacept non è stato associato ad una clearance alterata di belatacept.

Un totale di 45 pazienti su 847 (5,3%) ha sviluppato anticorpi durante il trattamento con belatacept. Nei singoli studi, la percentuale di pazienti con anticorpi variava dal 4,5% al 5,2% negli studi di Fase 3 fino a 11,8% nella fase di estensione a lungo termine dello studio di Fase 2. Tuttavia, il tasso di immunogenicità normalizzato per la durata di esposizione è stato omogeneo da 2,0 fino a 2,1 per 100 anni paziente nei tre studi. In 153 pazienti valutati per gli anticorpi almeno 56 giorni (approssimativamente 6 emivite) dopo la discontinuazione di belatacept, ulteriori 10 (6,5%) hanno sviluppato anticorpi. In generale, i titoli anticorpali sono stati bassi, solitamente non persistenti, e spesso diventavano non rilevabili con la continuazione del trattamento.

Per valutare la presenza di anticorpi neutralizzanti, campioni provenienti da 29 pazienti con confermata attività di legame alla regione modificata dell'antigene 4 associato al linfocita T citotossico (CTLA-4) della molecola sono stati valutati mediante determinazione in vitro; 8 (27,6%) pazienti hanno mostrato di possedere anticorpi neutralizzanti. La rilevanza clinica di questi anticorpi non è chiara.

#### *Autoimmunità*

In studi su pazienti appena trapiantati, il verificarsi di eventi autoimmuni negli studi clinici principali non è stato frequente, essendosi verificato a tassi del 1,7%, 1,7%, e 1,9% entro l'Anno 3 per i gruppi MI, LI, e ciclosporina rispettivamente. Un paziente in trattamento con il regime belatacept MI ha sviluppato la sindrome di Guillain-Barré che ha portato alla sospensione del trattamento e che si è successivamente risolta. Nel complesso, le poche segnalazioni negli studi clinici suggeriscono che la prolungata esposizione a belatacept non predispone i pazienti ad un aumentato rischio di sviluppare eventi autoimmuni.

Durante il periodo di estensione a lungo termine, gli eventi autoimmuni si sono verificati nel 2,6% e 3,0% dei pazienti nei gruppi belatacept MI e LI, rispettivamente, e nel 3,7% dei pazienti nel gruppo

ciclosporina nello Studio 1; e nel 5,8% e 3,5% dei pazienti nei gruppi belatacept MI e LI, rispettivamente, e nello 0% dei pazienti nel gruppo ciclosporina nello Studio 2.

#### Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'[allegato V](#).

#### **4.9 Sovradosaggio**

Dosi singole fino 20 mg/kg sono state somministrate senza apparente effetto tossico. In caso di sovradosaggio, si raccomanda di monitorare il paziente per qualsiasi segno o sintomo di reazioni avverse e di istituire un appropriato trattamento sintomatico.

### **5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE**

#### **5.1 Proprietà farmacodinamiche**

Categoria farmacoterapeutica: Immunosoppressori, immunosoppressori selettivi, codice ATC: L04AA28.

Belatacept, un bloccante selettivo della costimolazione, è una proteina di fusione solubile costituita dal dominio extracellulare dell'antigene 4 associato al linfocita T citotossico umano (CTLA-4) fuso alla porzione (dominii hinge-CH2-CH3) Fc modificata dell'anticorpo umano immunoglobulina G1. Belatacept è prodotto attraverso la tecnologia del DNA ricombinante attraverso un sistema di espressione in cellule di mammifero. La sostituzione di due aminoacidi (da L104 a E; da A29 a Y) è stata effettuata nella regione di legame del CTLA-4.

#### Meccanismo d'azione

Belatacept si lega a CD80 e CD86 posti sulle cellule presentanti l'antigene. Come risultato, belatacept blocca la costimolazione delle cellule T mediata dal CD28 inibendo la loro attivazione. Le cellule T attivate sono il mediatore predominante della risposta immunologica al rene trapiantato. Belatacept, una forma modificata della CTLA4-Ig, si lega con più avidità a CD80 e CD86 rispetto alla molecola parente CTLA4-Ig dalla quale deriva. Tale incrementata avidità consente di raggiungere il livello di immunosoppressione necessario per prevenire il fallimento e la disfunzione del trapianto immuno-mediati.

#### Effetti farmacodinamici

In uno studio clinico, è stata osservata nel sangue periferico, a seguito della somministrazione iniziale di belatacept, una saturazione del recettore CD86 sulla superficie delle cellule presentanti l'antigene approssimativamente del 90%. Durante il primo mese post-trapianto, è stata mantenuta una saturazione del CD86 dell'85%. Fino a 3 mesi post-trapianto con il regime di dosaggio raccomandato, il livello di saturazione del CD86 si è mantenuto approssimativamente al 70% e al mese 12, approssimativamente al 65%.

#### Efficacia e sicurezza clinica

##### *Studio 1 e 2: Studi di Fase 3 su pazienti appena trapiantati*

La sicurezza e l'efficacia di belatacept come parte di un regime immunosoppressivo a seguito di trapianto renale sono state valutate in due studi a 3 anni randomizzati, parzialmente in cieco, multicentrici, con l'obiettivo primario specificato all'Anno 1. Questi studi confrontavano due regimi di dose di belatacept (MI e LI) con la ciclosporina in riceventi da donatore di organi con criteri di

donazione standard (Studio 1) o estesi (Studio 2). Tutti i pazienti ricevevano basiliximab, MMF, e corticosteroidi. Il regime più intensivo (MI), che includeva dosaggi più alti e più frequenti durante i primi 6 mesi post-trapianto, è risultato in esposizioni a belatacept 2 volte più elevate rispetto al regime meno intensivo (LI) durante i Mesi da 2 a 7 post-trapianto. L'efficacia tra MI e LI è stata simile mentre il profilo di sicurezza complessivo è risultato essere migliore per il regime LI, pertanto la dose raccomandata di belatacept è il regime di dosaggio LI.

#### *Studio 1: Riceventi di Reni da Donatore Vivo e da Donatore Deceduto con Criteri di Donazione Standard*

I criteri di donazione di organo standard erano definiti come organi da donatore vivo, o da donatore deceduto con tempo di ischemia fredda anticipata < 24 ore e che non rientravano nella definizione di criteri di donazione di organo estesi. Lo Studio 1 escludeva (1) i riceventi di primo trapianto con PRA attuale  $\geq 50\%$ ; (2) i soggetti ritrapiantati con PRA attuale  $\geq 30\%$ ; (3) i soggetti con precedente trapianto perso a causa di un rigetto acuto ed in caso di reazione di compatibilità crociata (cross-match) positiva in linfocitotossicità.

In questo studio, 666 pazienti sono stati arruolati, randomizzati, e trapiantati; 219 con belatacept MI, 226 con belatacept LI, e 221 con ciclosporina. L'età mediana era di 45 anni; il 58% degli organi donati proveniva da soggetti vivi; il 3% era stato ri-trapiantato; il 69% della popolazione dello studio era costituito da maschi; il 61% dei pazienti era costituito da soggetti di razza bianca, l'8% da soggetti di razza nera/afroamericana, il 31% da soggetti classificati come appartenenti ad altre razze; il 16% aveva un PRA  $\geq 10\%$ ; e il 41% aveva da 4 a 6 incompatibilità HLA.

La dose di corticosteroidi utilizzata in tutti i gruppi di trattamento è stata progressivamente ridotta nel corso dei primi 6 mesi successivi al trapianto. Le dosi mediane di corticosteroidi somministrate con il regime raccomandato di belatacept fino al mese 1, 3 e 6 erano 20 mg, 12 mg e 10 mg, rispettivamente.

#### *Studio 2: Riceventi di Reni da Donatore con Criteri di Donazione Estesi*

I criteri di donazione estesi erano definiti come donatore deceduto con almeno una delle condizioni seguenti: (1) età donatore  $\geq 60$  anni; (2) età donatore  $\geq 50$  anni e altre comorbidità del donatore ( $\geq 2$  delle seguenti: ictus, ipertensione, creatinina sierica > 1,5 mg/dl); (3) donazione dopo morte cardiaca o (4) tempo di ischemia fredda anticipata  $\geq 24$  ore. Lo Studio 2 escludeva i riceventi con PRA attuale  $\geq 30\%$ , pazienti ritrapiantati, e in caso di reazione di compatibilità crociata positiva in linfocitotossicità.

In questo studio, sono stati arruolati, randomizzati e trapiantati 543 pazienti; 184 con belatacept MI, 175 con belatacept LI, e 184 con ciclosporina. L'età mediana era di 58 anni; il 67% della popolazione dello studio era costituito da maschi; il 75% dei pazienti era costituito da soggetti di razza bianca, il 13% da soggetti di razza nera/afroamericana, il 12% da soggetti classificati come appartenenti ad altre razze; il 3% aveva un PRA  $\geq 10\%$ ; e il 53% aveva da 4 a 6 incompatibilità HLA.

La dose di corticosteroidi utilizzata in tutti i gruppi di trattamento è stata progressivamente ridotta nel corso dei primi 6 mesi successivi al trapianto. Le dosi mediane di corticosteroidi somministrate con il regime raccomandato di belatacept fino al mese 1, 3 e 6 erano 21 mg, 13 mg e 10 mg, rispettivamente.

La Tabella 5 riassume i risultati per belatacept LI rispetto a ciclosporina per gli obiettivi co-primari di efficacia di morte e perdita del trapianto, endpoint composito di compromissione renale, e rigetto acuto (definito come rigetto acuto clinicamente sospettato e confermato da biopsia). La sopravvivenza del paziente e del trapianto sono state simili tra belatacept e ciclosporina. Pochi pazienti hanno raggiunto l'endpoint primario composito di compromissione renale e il GFR medio era più elevato con belatacept rispetto a ciclosporina.

Il rigetto acuto (AR) si è verificato più frequentemente con belatacept rispetto a ciclosporina nello Studio 1 e con una frequenza simile con belatacept rispetto a ciclosporina nello Studio 2. Approssimativamente l'80% degli episodi di AR si sono verificati entro il Mese 3 e sono stati poco frequenti dopo il Mese 6. Nello studio 1, 11/39 rigetti acuti con belatacept e 3/21 con ciclosporina avevano un grado Banff 97  $\geq$  IIb entro l'Anno 3. Nello Studio 2, 9/33 rigetti acuti con belatacept e



5/29 con ciclosporina avevano un grado Banff 97  $\geq$  IIb entro l'Anno 3. AR è stato trattato più spesso con terapia di deplezione dei linfociti (un fattore di rischio per i PTLD; vedere paragrafo 4.4) nel gruppo belatacept piuttosto che nel gruppo ciclosporina. In entrambi gli studi, in pazienti con AR entro l'Anno 2, anticorpi donatore-specifici, uno dei criteri per la diagnosi di rigetto anticorpo-mediato, erano presenti nel 6% (2/32, Studio 2)-8% (3/39, Studio 1) e nel 20% (4/20, Studio 1)-26% (7/27, Studio 2) nei gruppi belatacept e ciclosporina entro l'Anno 3, rispettivamente. Entro l'Anno 3 AR ricorrenti erano simili tra i gruppi (< 3%) e AR subclinici identificati tramite biopsie protocollate all'Anno 1 erano pari a 5% in entrambi i gruppi. Nello Studio 1, 5/39 pazienti belatacept rispetto a 1/21 pazienti ciclosporina con AR hanno perso il trapianto, e 5/39 pazienti belatacept e nessun paziente ciclosporina AR è deceduto entro l'Anno 3. Nello studio 2, 5/33 pazienti belatacept rispetto a 6/29 pazienti ciclosporina con AR hanno perso il trapianto e 5/33 pazienti belatacept rispetto a 5/29 pazienti ciclosporina AR sono deceduti entro l'Anno 3. In entrambi gli studi, il GFR medio dopo AR nei pazienti trattati con belatacept e nei pazienti trattati con ciclosporina è stato simile.

**Tabella 5: Risultati chiave di efficacia all'anno 1 e 3**

Parametri	Studio 1: donatori viventi e donatori deceduti con criteri standard		Studio 2: donatori con criteri estesi	
	Belatacept LI	Ciclosporina	Belatacept LI	Ciclosporina
	N = 226	N = 221	N = 175	N = 184
<b>Sopravvivenza del Paziente e del Trapianto (%)</b>				
Anno 1 [95% IC]	96,5 [94,1-98,9]	93,2 [89,9-96,5]	88,6 [83,9-93,3]	85,3 [80,2-90,4]
Anno 3 [95% IC]	92,0 [88,5-95,6]	88,7 [84,5-92,9]	82,3 [76,6-87,9]	79,9 [74,1-85,7]
<b>Decesso (%)</b>				
Anno 1	1,8	3,2	2,9	4,3
Anno 3	4,4	6,8	8,6	9,2
<b>Perdita del Trapianto (%)</b>				
Anno 1	2,2	3,6	9,1	10,9
Anno 3	4,0	4,5	12,0	12,5
<b>% di Pazienti che hanno raggiunto l'obiettivo primario composto di insufficienza renale all'Anno 1<sup>a</sup></b>	54,2	77,9	76,6	84,8
<b>P-valore</b>	< 0,0001	-	< 0,07	-
<b>AR (%)</b>				
Anno 1 (%) [95% IC]	17,3 [12,3-22,2]	7,2 [3,8-10,7]	17,7 [12,1-23,4]	14,1 [9,1-19,2]
Anno 3 (%) [95% IC]	17,3 [12,3-22,2]	9,5 [5,6-13,4]	18,9 [13,1-24,7]	15,8 [10,5-21,0]
<b>GFR<sup>b</sup> ml/min/1,73 m<sup>2</sup> Medio Misurato</b>				
Anno 1	63,4	50,4	49,6	45,2
Anno 2	67,9	50,5	49,7	45,0

	Studio 1: donatori viventi e donatori deceduti con criteri standard		Studio 2: donatori con criteri estesi	
Parametri	Belatacept LI	Ciclosporina	Belatacept LI	Ciclosporina
	N = 226	N = 221	N = 175	N = 184
<b>GFR<sup>c</sup> ml/min/1,73 m<sup>2</sup> Medio Calcolato</b>				
Mese 1	61,5	48,1	39,6	31,8
Anno 1	65,4	50,1	44,5	36,5
Anno 2	65,4	47,9	42,8	34,9
Anno 3	65,8	44,4	42,2	31,5

<sup>a</sup> Proporzioni di Pazienti con GFR Misurato < 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> o con Diminuzione nel GFR Misurato ≥ 10 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> dal Mese 3 al Mese 12.

<sup>b</sup> Il GFR Misurato è stato valutato tramite iotalamato solamente all'Anno 1 e 2

<sup>c</sup> Il GFR Calcolato è stato valutato tramite la formula MDRD al Mese 1, Anni 1, 2, e 3

### *Stadio di Progressione della Malattia Renale Cronica (CKD)*

Nello Studio 1 entro l'Anno 3, il GFR medio calcolato è stato di 21 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> più alto con belatacept, il 10% e 20% dei pazienti hanno raggiunto uno stadio CKD 4/5 (GFR < 30 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) con belatacept rispetto a ciclosporina, rispettivamente. Nello Studio 2 entro l'Anno 3, il GFR medio calcolato era di 11 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> più alto con belatacept, ed il 27% e 44% dei pazienti hanno raggiunto uno stadio CKD 4/5 (GFR < 30 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) con belatacept rispetto a ciclosporina, rispettivamente.

### *Nefropatia Cronica del Trapianto/Fibrosi Interstiziale e Atrofia Tubulare (IFTA)*

La prevalenza di CAN/IFTA all'Anno 1 negli Studi 1 e 2, era numericamente più bassa con belatacept che con ciclosporina (circa 9,4% e 5%, rispettivamente).

### *Nuova Insorgenza di Diabete Mellito e Pressione Sanguigna*

Negli Studi 1 e 2, in analisi aggregate pre-specificate all'Anno 1, l'incidenza di nuova insorgenza di diabete mellito (NODM), definito dall'uso di agenti antidiabetici per ≥ 30 giorni o da ≥ 2 valori di glucosio plasmatico a digiuno > 126 mg/dl (7,0 mmol/l) post-trapianto, è stata del 5% con belatacept e del 10% con ciclosporina. All'Anno 3, l'incidenza di NODM è stata dell'8% con belatacept e del 10% con ciclosporina.

Per gli Studi 1 e 2 agli Anni 1 e 3, belatacept è stato associato a valori medi più bassi della pressione ematica sistolica da 6 a 9 mmHg, valori medi più bassi della pressione ematica diastolica da approssimativamente 2 a 4 mmHg, ed ad un utilizzo minore di medicinali antipertensivi rispetto a ciclosporina.

### *Estensione a lungo termine nello Studio 1 e Studio 2*

Un totale di 321 pazienti del gruppo belatacept (MI: 155 e LI: 166) e 136 pazienti del gruppo ciclosporina hanno completato 3 anni di trattamento nello Studio 1 e sono entrati nel periodo di estensione a lungo termine di 4 anni in aperto (fino a 7 anni in totale). Durante il periodo di estensione a lungo termine più pazienti nel gruppo ciclosporina (32,4%) hanno interrotto il trattamento rispetto a ciascun gruppo belatacept (17,4% e 18,1% nei gruppi MI e LI, rispettivamente). Un totale di 217 pazienti dei gruppi belatacept (MI: 104 e LI: 113) e 87 del gruppo ciclosporina hanno completato 3 anni di trattamento nello Studio 2 e sono entrati nel periodo di estensione a lungo termine di 4 anni in aperto (fino a 7 anni in totale). Durante il periodo di estensione a lungo termine, più pazienti nel gruppo ciclosporina (34,5%) hanno interrotto il trattamento rispetto a ciascun gruppo belatacept (28,8% e 25,7% per i gruppi MI e LI, rispettivamente).

Rispetto al gruppo ciclosporina e come valutato secondo stime di hazard ratio (HR) (per morte o perdita del trapianto) da una analisi di regressione ad hoc, secondo il modello Cox, la sopravvivenza dei pazienti e del trapianto è stata complessivamente più elevata per i pazienti trattati con belatacept nello Studio 1, HR 0.588 (il 95% CI: 0,356-0,972) per il gruppo MI e HR 0.585 (95% CI:

0,356-0,961) per il gruppo LI, e comparabili tra i gruppi di trattamento nello Studio 2, HR 0,932 (95% CI: 0,635-1,367) per il gruppo MI e HR 0,944 (95% CI: 0,644-1,383) per il gruppo LI. La percentuale complessiva di pazienti con morte o perdita del trapianto è stata più bassa nei pazienti trattati con belatacept (MI: 11,4%, LI: 11,9%) rispetto ai pazienti trattati con ciclosporina (17,6%) nello Studio 1. La percentuale complessiva dei pazienti con morte o perdita del trapianto è stata comparabile tra i gruppi di trattamento (29,3%, 30,9% e 28,3% per MI, LI e ciclosporina, rispettivamente) nello Studio 2. Nello Studio 1, nei gruppi MI, LI, e ciclosporina, la morte è avvenuta nel 7,8%, 7,5% e 11,3% dei pazienti, rispettivamente, e la perdita del trapianto si è verificata nel 4,6%, 4,9% e 7,7% dei pazienti. Nello Studio 2, nei gruppi MI, LI, e ciclosporina, la morte si è verificata nel 20,1%, 21,1% e 15,8% dei pazienti, rispettivamente, e la perdita del trapianto si è verificata nel 11,4%, 13,1% e 15,8% dei pazienti. La più alta percentuale di decessi nel gruppo LI nello Studio 2 si è avuta principalmente per neoplasie (MI: 3,8%, LI: 7,1%, ciclosporina: 2,3%).

Il più elevato GFR calcolato, osservato nei pazienti trattati con belatacept rispetto ai pazienti trattati con ciclosporina durante i primi 3 anni è stato mantenuto per tutto il periodo di estensione a lungo termine. Nello Studio 1, i valori medi di GFR calcolati a 7 anni erano di 74,0, 77,9 e 50,7 mL/min/1,73 m<sup>2</sup> nei gruppi belatacept MI, belatacept LI e ciclosporina, rispettivamente. Nello Studio 2, i valori medi di GFR calcolati a 7 anni erano 57,6, 59,1 e 44,6 mL/min/1,73 m<sup>2</sup>, negli stessi gruppi, rispettivamente. Il tempo alla morte, perdita del trapianto, o GFR <30 mL/min/1,73 m<sup>2</sup> è stato analizzato nel corso del periodo di 7 anni: nello Studio 1, circa il 60% di riduzione del rischio di morte, perdita del trapianto, o GFR <30 mL/min/1,73 m<sup>2</sup> è stata osservata tra i pazienti nei gruppi belatacept rispetto a quelli nel gruppo ciclosporina. Nello Studio 2, circa il 40% di riduzione in questo rischio è stato osservato tra i pazienti nei gruppi belatacept rispetto a quelli nel gruppo ciclosporina.

*Conversione da un regime a base di inibitore della calcineurina (CNI) a un regime a base di belatacept*

Studio di conversione 1:

Un totale di 173 pazienti sottoposti a trapianto renale in regime di mantenimento a base di CNI (ciclosporina, CsA: 76 pazienti o tacrolimus; TAC: 97 pazienti), che avevano ricevuto un allotrapianto renale da un donatore vivo o deceduto da 6 a 36 mesi prima della partecipazione allo studio, sono stati arruolati in uno studio multicentrico, prospettico, randomizzato e in aperto. Sono stati considerati a più alto rischio immunologico e sono stati esclusi dallo studio i pazienti con una storia di trattamento per rigetto acuto confermato istologicamente (BPAR) entro 3 mesi prima della partecipazione allo studio, BPAR ricorrente, rigetto cellulare di grado Banff IIA o superiore, o rigetto mediato da anticorpi con l'attuale allotrapianto, perdita di un precedente allotrapianto dovuta a BPAR, o un riscontro incrociato di linfocitotossicità a cellule T al momento dell'attuale trapianto. I pazienti sono stati randomizzati 1:1 per continuare il regime a base di CNI o passare a un regime a base di belatacept. Durante la fase di conversione, è stata somministrata una dose di mantenimento di belatacept al Giorno 1 e ogni due settimane per le prime 8 settimane (vedere paragrafo 4.2). La dose di CNI è stata gradualmente ridotta tra il Giorno 1 e il Giorno 29: al Giorno 1 i pazienti hanno ricevuto il 100% della dose di CNI, seguita dal 40-60% al Giorno 15, dal 20-30% al Giorno 23 e nessuna al Giorno 29. Dopo la fase iniziale di conversione di 8 settimane, è stata somministrata una dose di mantenimento di belatacept ogni 4 settimane, iniziando a 12 settimane dopo la prima dose (vedere paragrafo 4.2). La durata dello studio è stata di 12 mesi, con un periodo di estensione a lungo termine (LTE) dal Mese 12 al Mese 36. L'endpoint primario (descrittivo) era la funzionalità renale (variazione dell'eGFR rispetto al basale) a 12 mesi.

Al Mese 12, erano sopravvissuti con un trapianto funzionante tutti gli 84 pazienti (100%) nel gruppo di conversione belatacept e il 98,9% (88/89) dei pazienti nel gruppo di proseguimento CNI. È stato riportato BPAR nel 7,1% (6/84) dei pazienti nel gruppo di conversione belatacept e nessuno nel gruppo di proseguimento CNI. Degli 81 pazienti in ciascun gruppo che sono entrati nel periodo LTE (sottopopolazione ITT-LT), il 97% (79/81) nel gruppo di conversione belatacept e il 98,8% (80/81) nel gruppo di proseguimento CNI erano sopravvissuti con un trapianto funzionante entro il Mese 36. Durante il periodo LTE è stato riportato un caso di BPAR nel gruppo di conversione belatacept e sono stati riportati tre casi di BPAR nel gruppo di proseguimento CNI; nella sottopopolazione ITT-LT fino a 36 mesi, è stato riportato BPAR rispettivamente nel 6,2% (5/81) vs 3,7% (3/81) dei pazienti nel gruppo di conversione belatacept vs il gruppo di proseguimento CNI. Nessuno degli eventi BPAR

aveva un grado di severità Banff III. Un paziente in ciascun gruppo con BPAR ha avuto una successiva perdita di trapianto. Al Mese 12, la variazione media (DS) di cGFR dal basale è stata di +7,0 (12,0) mL/min/1,73 m<sup>2</sup> nel gruppo di conversione belatacept (N=84) rispetto a +2,1 (10,3) mL/min/1,73 m<sup>2</sup> nel gruppo di proseguimento CNI (N=89). Al Mese 36, la variazione media dal basale di cGFR era +8,2 (16,1) mL/min/1,73 m<sup>2</sup> nel gruppo di conversione belatacept (N=72) e +1,4 (16,9) mL/min/1,73 m<sup>2</sup> nel gruppo di proseguimento con CNI (N=69).

#### Studio di conversione 2:

Un totale di 446 pazienti sottoposti a trapianto renale in regime di mantenimento a base di CNI (CsA: 48 pazienti o TAC: 398 pazienti), che avevano ricevuto un allotrapianto renale da un donatore vivo o deceduto da 6 a 60 mesi prima della partecipazione allo studio, sono stati arruolati in uno studio multicentrico, prospettico, randomizzato e in aperto. Sono stati considerati a più alto rischio immunologico e sono stati esclusi dallo studio i pazienti con una storia di trattamento per rigetto acuto confermato istologicamente (BPAR) entro 3 mesi prima della partecipazione allo studio, BPAR ricorrente, rigetto cellulare di grado Banff IIA o superiore, o rigetto mediato da anticorpi con l'attuale allotrapianto, perdita di un precedente allotrapianto dovuta a BPAR, o un riscontro incrociato di linfocitotossicità a cellule T al momento dell'attuale trapianto. I pazienti sono stati randomizzati 1:1 per continuare il regime a base di CNI o passare a un regime a base di belatacept. La fase di riduzione della dose di CNI e di conversione a belatacept ha seguito un regime simile a quello dello Studio di conversione 1 (vedere sopra). La durata dello studio è stata di 24 mesi. L'endpoint primario composito (descrittivo) era la percentuale di soggetti sopravvissuti con un trapianto funzionante al Mese 24.

La percentuale di pazienti sopravvissuti con un trapianto funzionante è stata simile nei gruppi di conversione belatacept (98,2%; 219/223) e di proseguimento CNI (97,3%; 217/223) al Mese 24. Quattro pazienti (1,8%) in ciascun gruppo sono morti e due (0,9%) nel gruppo di proseguimento CNI hanno avuto perdita di trapianto. Al Mese 12, è stato riportato BPAR per 18/223 pazienti (8,1%) nel gruppo di conversione belatacept e per 4/223 pazienti (1,8%) nel gruppo di proseguimento CNI. Al Mese 24, non c'erano ulteriori casi di BPAR nel gruppo di conversione belatacept, ma sono stati riportati 5 casi aggiuntivi nel gruppo di proseguimento CNI (totale di 9/223 (4%) al Mese 24). La maggior parte dei casi di BPAR riportati nel gruppo di conversione belatacept si è verificata durante i primi 6 mesi; tutti sono stati trattati con successo senza successiva perdita di trapianto. La gravità complessiva degli eventi di BPAR è stata maggiore dopo la conversione a belatacept rispetto a quelli nel gruppo di proseguimento CNI. Se analizzati con imputazione a zero per morte e per perdita di trapianto, i valori per cGFR medio aggiustato al Mese 24 erano 55,5 e 48,5 mL/min/1,73 m<sup>2</sup>, rispettivamente nei gruppi di conversione belatacept e di proseguimento CNI. La corrispondente variazione aggiustata rispetto ai valori basali di cGFR è stata rispettivamente di +5,2 e 1,9 mL/min/1,73 m<sup>2</sup>.

#### Studio di fase 2 trapianto di fegato

È stato condotto su belatacept uno studio singolo di fase 2, multicentrico, randomizzato e controllato in riceventi di trapianto di fegato ortotopico *de novo*. Un totale di 250 soggetti sono stati randomizzati a 1 dei 5 gruppi di trattamento (3 gruppi belatacept e 2 gruppi tacrolimus). La dose di belatacept usata in questo studio di trapianto di fegato era più alta in tutti e 3 i bracci di belatacept rispetto alla dose di belatacept usata negli studi di trapianto renale di Fase 2 e 3.

Un aumento della mortalità e della perdita del trapianto sono stati osservati nel gruppo belatacept LI + MMF e un aumento della mortalità è stato osservato nel gruppo belatacept MI + MMF. Nessuno schema è stato identificato nelle cause di morte. Nei gruppi di belatacept si era verificato un aumento delle infezioni virali e fungine rispetto ai gruppi con tacrolimus, comunque complessivamente la frequenza delle infezioni gravi non differiva fra tutti i gruppi di trattamento (vedere paragrafo 4.4).

#### Anziani

Considerando uno studio di Fase 2 e due studi renali di Fase 3, duecentodiciasette (217) pazienti di età pari o superiore a 65 anni hanno ricevuto belatacept.

I pazienti anziani hanno dimostrato coerenza con la popolazione complessiva in studio per sicurezza ed efficacia come valutato dalla sopravvivenza del paziente e del trapianto, dalla funzionalità renale e dal rigetto acuto.

### Popolazione pediatrica

L'Agenzia Europea dei Medicinali ha rinviato l'obbligo di presentare i risultati degli studi con belatacept in uno o più sottogruppi della popolazione pediatrica nel trapianto renale (vedere paragrafo 4.2 per informazioni sull'uso pediatrico).

## **5.2 Proprietà farmacocinetiche**

### Assorbimento

La farmacocinetica di belatacept è apparsa sovrapponibile in pazienti sottoposti a trapianto renale ed in soggetti sani. La farmacocinetica di belatacept è stata lineare e l'esposizione a belatacept nei soggetti sani è aumentata proporzionalmente dopo una dose singola di infusione endovenosa da 1 a 20 mg/kg. Le medie geometriche (CV%) dei parametri farmacocinetici di belatacept dopo infusioni endovenose multiple a dosi di 6 mg/kg in pazienti sottoposti a trapianto renale simulati dal modello farmacocinetico di popolazione sono state: emivita terminale 9,6 (27) giorni, clearance sistemica 0,59 (22) ml/h/kg, e volume di distribuzione allo stadio stazionario 0,15 (21) l/kg. Al regime di dose raccomandato, la concentrazione sierica generalmente ha raggiunto lo stato stazionario entro la Settimana 8 nella fase iniziale dopo il trapianto ed entro il Mese 6 durante la fase di mantenimento. Al Mese 1, 4, 6 post-trapianto, le medie geometriche (CV%) delle concentrazioni minime previste di belatacept sono state 24 (31), 5,3 (50), e 3,1 (49) µg/ml, rispettivamente.

### Distribuzione

Sulla base di una analisi farmacocinetica della popolazione costituita da 944 pazienti sottoposti a trapianto renale fino ad un anno dopo il trapianto, la farmacocinetica di belatacept è stata simile a differenti periodi di tempo post-trapianto. La concentrazione minima di belatacept è stata costantemente mantenuta fino a 5 anni post-trapianto. Un'analisi farmacocinetica di popolazione dei pazienti sottoposti a trapianto renale è stata utilizzata per determinare l'accumulo sistemico di belatacept dopo infusioni multiple di 6 o 10 mg/kg ogni 4 settimane. Si è riscontrato un accumulo sistemico minimo, con un indice di accumulo allo stadio stazionario di 1,1.

### Eliminazione

Analisi farmacocinetiche di popolazione in pazienti sottoposti a trapianto renale hanno rivelato che c'è stata una tendenza verso una più elevata clearance di belatacept con l'aumento del peso corporeo. Nessun effetto clinicamente rilevante di età, sesso, razza, funzionalità renale (GFR calcolato), diabete, o dialisi concomitante sulla clearance di belatacept è stato identificato.

Non ci sono dati disponibili in pazienti con compromissione epatica.

## **5.3 Dati preclinici di sicurezza**

Belatacept ha meno attività nei roditori di abatacept, una proteina di fusione che differisce da balatacept per due aminoacidi nel dominio di legame CD80/86. Data la similarità di abatacept alla struttura e al meccanismo di azione di belatacept e la sua più alta attività nei roditori, abatacept è stato usato come omologo più attivo di belatacept nei roditori. Pertanto, gli studi preclinici condotti con abatacept sono stati utilizzati in aggiunta agli studi condotti con belatacept per supportare la sicurezza di belatacept.

Nessuna mutagenicità o clastogenicità è stata osservata in una serie di studi *in vitro* con abatacept. In uno studio di carcinogenicità nel topo, si è verificato un aumento dell'incidenza di linfomi maligni e tumori mammari (nelle femmine). L'incremento dell'incidenza di linfomi e di tumori mammari

osservato in topi trattati con abatacept potrebbe essere associato, in presenza di immunomodulazione a lungo termine, alla diminuzione del controllo del virus della leucemia murina e del virus del tumore mammario del topo, rispettivamente. In uno studio di tossicità a sei mesi ed ad un anno nelle scimmie cynomolgus con belatacept e abatacept, rispettivamente, non è stata osservata alcuna tossicità significativa. Gli effetti farmacologici reversibili consistevano in diminuzioni minime di IgG nel siero e deplezioni linfoidi da minime a severe dei centri germinali nella milza e/o nei linfonodi. In entrambi gli studi non è stata osservata alcuna evidenza di linfoma o di cambiamenti morfologici preneoplastici. Questo nonostante la presenza nello studio di abatacept di un virus, linfocriptovirus, noto per causare tali lesioni nelle scimmie immunodepresse entro il periodo di tempo di questi studi. Nello studio con belatacept lo stato virale non è stato determinato ma, poiché questo virus è prevalente nelle scimmie, è probabile che era presente anche in queste scimmie.

Nei ratti, balatacept non ha avuto effetti indesiderati sulla fertilità dei maschi o delle femmine. Balatacept non è stato teratogeno quando somministrato a ratte e coniglie gravide a dosi fino a 200 mg/kg e 100 mg/kg al giorno, rispettivamente, pari approssimativamente a 16 e 19 volte l'esposizione associata alla dose massima raccomandata nell'uomo (MRHD) di 10 mg/kg sulla base dell'AUC. Belatacept somministrato giornalmente a ratte femmine durante la gestazione e per tutto il periodo di allattamento è stato associato ad infezioni in una piccola percentuale di ratte gravide a tutte le dosi ( $\geq 20$  mg/kg,  $\geq 3$  volte l'esposizione MRHD sulla base dell'AUC), e non ha prodotto effetti avversi nella prole a dosi fino a 200 mg/kg che rappresenta l'esposizione MRHD sulla base dell'AUC. Belatacept ha dimostrato di attraversare la placenta nei ratti e nei conigli. Abatacept somministrato a ratte femmine ogni tre giorni durante la gestazione e per tutto il periodo di allattamento, non ha prodotto effetti avversi nella prole a dosi fino a 45 mg/kg, che rappresenta 3 volte l'esposizione associata alla MRHD di 10 mg/kg sulla base dell'AUC. Tuttavia, a 200 mg/kg, 11 volte l'esposizione MRHD, sono state osservate alterazioni della funzione immune consistenti in un aumento di 9 volte della risposta anticorpale dipendente dalle cellule T nei cuccioli femmina e nell'infiammazione della tiroide in un cucciolo femmina. Non è noto se questi risultati indichino un rischio per lo sviluppo di malattie autoimmuni negli esseri umani esposti *in utero* ad abatacept o belatacept.

Studi nei ratti esposti ad abatacept hanno mostrato anomalie del sistema immunitario compresa una bassa incidenza di infezioni letali (ratti giovani) così come infiammazione della tiroide e del pancreas (sia ratti giovani sia adulti). Gli studi condotti su topi adulti e sulle scimmie non hanno dimostrato risultati simili. È probabile che l'aumento della suscettibilità alle infezioni opportunistiche osservata nei ratti giovani sia associato all'esposizione ad abatacept prima dello sviluppo delle risposte di memoria.

## **6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE**

### **6.1 Elenco degli eccipienti**

Saccarosio  
Sodio diidrogeno fosfato monoidrato  
Sodio Cloruro  
Sodio idrossido (per aggiustamento pH)  
Acido cloridrico (per aggiustamento pH)

### **6.2 Incompatibilità**

Questo medicinale non deve essere miscelato con altri medicinali ad eccezione di quelli menzionati nel paragrafo 6.6.

NULOJIX non deve essere utilizzato con siringhe siliconizzate al fine di evitare la formazione di aggregati (vedere paragrafo 6.6).

### 6.3 Periodo di validità

#### Flaconcini chiusi

3 anni

#### Dopo ricostituzione

la soluzione ricostituita deve essere trasferita immediatamente dal flaconcino alla sacca o flacone per infusione.

#### Dopo diluizione

la stabilità chimica e fisica in-use della soluzione per infusione è stata dimostrata per 24 ore quando conservata in un frigorifero (2 °C – 8 °C). Da un punto di vista microbiologico, il prodotto deve essere usato immediatamente. Se non è usata immediatamente, la soluzione per infusione può essere conservata in un frigorifero (2 °C – 8 °C) fino a 24 ore. Superate le 24 ore, la soluzione per infusione può essere conservata sotto i 25 °C per un massimo di 4 ore. Non congelare. L'infusione di NULOJIX deve essere completata entro 24 ore dalla ricostituzione della polvere.

### 6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Conservare in frigorifero (2 °C – 8 °C).

Conservare nella confezione originale per proteggere il medicinale dalla luce.

Per le condizioni di conservazione dopo la ricostituzione o diluizione del medicinale, vedere paragrafo 6.3.

### 6.5 Natura e contenuto del contenitore

NULOJIX è fornito in un flaconcino (vetro flint di tipo I) con uno tappo (grigio di gomma butile) e una ghiera a strappo (alluminio). Ogni flaconcino è confezionato insieme ad una siringa di polipropilene usa e getta.

Confezioni: 1 flaconcino ed 1 siringa o 2 flaconcini e 2 siringhe.

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

### 6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

- Usare condizioni asettiche per ricostituire i flaconcini e diluire la soluzione per la somministrazione.
- Usare la siringa monouso priva di silicone fornita per ricostituire i flaconcini e aggiungere la soluzione per l'infusione. Questo eviterà la formazione di aggregati (vedere paragrafo 6.2).
- Non agitare i flaconcini. Questo eviterà la formazione di schiuma.
- La soluzione per infusione deve essere somministrata in congiunzione con un filtro sterile, non pirogenico, e con bassa capacità di legame alle proteine (diametro dei pori da 0,2 µm a 1,2 µm).

#### Selezione della dose e ricostituzione dei flaconcini

Calcolare la dose e il numero di flaconcini di NULOJIX richiesti. Ogni flaconcino di NULOJIX contiene 250 mg di belatacept.

- La dose totale di belatacept in mg è pari al peso in kg del paziente per la dose di belatacept in mg/kg (6 o 10 mg/kg, vedere paragrafo 4.2).
- Modifiche della dose di NULOJIX non sono raccomandate per una variazione di peso corporeo inferiore al 10%.
- Numero di flaconcini richiesti pari alla dose di belatacept in mg divisa per 250 approssimata fino al successivo numero intero dei flaconcini.

- Preparare ciascun flaconcino con 10,5 ml di soluzione ricostituita.
- Il volume della soluzione ricostituita richiesto (ml) è pari alla dose totale di belatacept in mg diviso 25.

#### Dettagli pratici sulla ricostituzione dei flaconcini

In condizioni asettiche, preparare ogni flaconcino con 10,5 ml di uno dei seguenti solventi (acqua sterile per preparazioni iniettabili, sodio cloruro soluzione iniettabile 9 mg/ml (0,9%) o 5% di glucosio soluzione iniettabile), usando la siringa monouso fornita nella confezione (necessaria per evitare la formazione di aggregati) e un ago di calibro 18-21. Le siringhe sono segnate in unità di 0,5 ml; pertanto, la dose calcolata deve essere arrotondata al più vicino 0,5 ml.

Rimuovere la linguetta del sigillo dal flaconcino e pulire la superficie con un tampone imbevuto di alcool. Inserire l'ago della siringa nel flaconcino attraverso il centro del tappo di gomma. Dirigere il flusso del liquido verso la parete di vetro del flaconcino e non verso la polvere. Rimuovere la siringa e l'ago dopo che 10,5 ml di liquido per la ricostituzione siano stati aggiunti nel flaconcino.

Per minimizzare la formazione di schiuma, delicatamente far girare e ruotare il flaconcino per almeno 30 secondi o fino a quando la polvere non sia completamente disciolta. Non agitare. Sebbene un po' di schiuma possa rimanere sulla superficie della soluzione ricostituita, una sufficiente quantità di belatacept, in eccesso, è inclusa in ogni flaconcino per tener conto di eventuali perdite durante il prelievo. Perciò, 10 ml di una soluzione di 25 mg/ml di belatacept possono essere prelevati da ogni flaconcino.

La soluzione ricostituita deve essere da limpida a leggermente opalescente e da incolore a giallo pallido. Non usare se sono presenti particelle opache, cambiamenti di colore o altri corpi estranei. Si raccomanda di trasferire immediatamente la soluzione ricostituita dal flaconcino alla sacca o flacone per infusione.

#### Dettagli pratici sulla preparazione della soluzione per infusione

Dopo la ricostituzione, diluire il prodotto fino a 100 ml con una soluzione iniettabile di sodio cloruro 9 mg/ml (0,9%) o di glucosio 5%. Da una sacca o bottiglia per infusione da 100 ml (in genere, un volume d'infusione da 100 ml sarà appropriato per la maggior parte dei pazienti e delle dosi, tuttavia potrebbero essere usati volumi totali di infusione che variano da 50 ml a 250 ml), prelevare un volume di soluzione iniettabile di sodio cloruro 9 mg/ml (0,9%) o di glucosio 5% pari al volume (ml pari alla dose totale in mg diviso 25) della soluzione di belatacept ricostituita necessaria per ottenere la dose ed eliminarlo. Aggiungere lentamente la quantità richiesta della soluzione ricostituita di belatacept da ogni flaconcino alla sacca o bottiglia per infusione usando la stessa siringa monouso utilizzata per la ricostituzione della polvere. Agitare delicatamente il contenitore di infusione. La concentrazione di belatacept nell'infusione deve essere compresa tra 2 mg e 10 mg di belatacept per ml di soluzione.

Ogni quantitativo inutilizzato presente nel flaconcino deve essere eliminato in conformità alla normativa locale vigente.

#### Somministrazione

Quando la ricostituzione e la diluizione sono avvenute in condizioni asettiche, l'infusione di NULOJIX deve essere iniziata immediatamente o deve essere completata entro le 24 ore dalla ricostituzione della polvere. Se non utilizzata immediatamente, la soluzione per infusione può essere conservata in frigorifero (2 °C – 8 °C) fino a 24 ore. Non congelare. La soluzione per infusione deve essere conservata per un massimo di 4 ore delle 24 ore totali sotto i 25 °C. L'infusione deve essere completata entro 24 ore dalla ricostituzione della polvere. Prima della somministrazione, la soluzione per infusione deve essere controllata visivamente per accertarsi dell'assenza di particelle o di cambiamenti di colore. Non utilizzare la soluzione se si osservano particelle o cambiamenti di colore. L'intera soluzione di, completamente diluita, deve essere somministrata nell'arco di tempo di 30 minuti e deve essere somministrata con un set per infusione e con un filtro sterile, non pirogenico, e con bassa



capacità di legame alle proteine (diametro dei pori da 0,2 µm a 1,2 µm). Dopo somministrazione, si raccomanda di lavare la linea endovenosa con il liquido di infusione al fine di assicurare la completa somministrazione della dose.

Non conservare la soluzione per infusione inutilizzata per un successivo utilizzo.

NULOJIX non deve essere infuso in concomitanza con altri agenti nella stessa linea endovenosa. Non è stato condotto alcun studio di compatibilità fisica o biochimica per valutare la co-somministrazione di NULOJIX con altri agenti.

#### Smaltimento

Il medicinale non utilizzato ed i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

### **7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

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

### **8. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

EU/1/11/694/001-002

### **9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE**

Data della prima autorizzazione: 17 giugno 2011

Data del rinnovo più recente: 18 febbraio 2016

### **10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO**

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web della Agenzia Europea dei Medicinali: <http://www.ema.europa.eu>.

## ALLEGATO II

- A. PRODUTTORE DEL PRINCIPIO ATTIVO BIOLOGICO E PRODUTTORE RESPONSABILE DEL RILASCIO DEI LOTTI**
- B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E UTILIZZO**
- C. ALTRE CONDIZIONI E REQUISITI DELL’AUTORIZZAZIONE ALL’IMMISSIONE IN COMMERCIO**
- D. CONDIZIONI O LIMITAZIONI PER QUANTO RIGUARDA L’USO SICURO ED EFFICACE DEL MEDICINALE**

## **A. PRODUTTORI DEL PRINCIPIO ATTIVO BIOLOGICO E> PRODUTTORE RESPONSABILE DEL RILASCIO DEI LOTTI**

### Nome ed indirizzo dei produttori del principio attivo biologico

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

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

### Nome ed indirizzo del produttore responsabile del rilascio dei lotti

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

## **B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E UTILIZZO**

Medicinale soggetto a prescrizione medica limitativa (vedere Allegato I: Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto, paragrafo 4.2).

## **C. ALTRE CONDIZIONI E REQUISITI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

- Rapporti periodici di aggiornamento sulla sicurezza (PSUR)

I requisiti per la presentazione degli PSUR per questo medicinale sono definiti nell'elenco delle date di riferimento per l'Unione europea (elenco EURD) di cui all'articolo 107 *quater*, paragrafo 7, della Direttiva 2001/83/CE e successive modifiche, pubblicato sul sito web dell'Agenzia europea dei medicinali.

## **D. CONDIZIONI O LIMITAZIONI PER QUANTO RIGUARDA L'USO SICURO ED EFFICACE DEL MEDICINALE**

- Piano di gestione del rischio (RMP)

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve effettuare le attività e le azioni di farmacovigilanza richieste e dettagliate nel RMP approvato e presentato nel modulo 1.8.2 dell'autorizzazione all'immissione in commercio e in ogni successivo aggiornamento approvato del RMP.

Il RMP aggiornato deve essere presentato:

- su richiesta dell'Agenzia europea dei medicinali;
- ogni volta che il sistema di gestione del rischio è modificato, in particolare a seguito del ricevimento di nuove informazioni che possono portare a un cambiamento significativo del profilo beneficio/rischio o a seguito del raggiungimento di un importante obiettivo (di farmacovigilanza o di minimizzazione del rischio).