



München, den 22. März 2013

Wichtige Information

Vermehrtes Auftreten von akuten Transplantat-Abstoßungsreaktionen unter der Behandlung mit NULOJIX (Belatacept) im Zusammenhang mit einer schnellen Dosis-Reduktion von Corticosteroiden bei Patienten mit einem hohen immunologischen Risiko für akute Abstoßungsreaktionen

Sehr geehrte Frau Doktor, sehr geehrter Herr Doktor,

Bristol-Myers Squibb möchte Sie in Absprache mit der Europäischen Arzneimittelagentur (EMA) und dem Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM) gerne über Folgendes informieren:

Zusammenfassung

- Nach Markteinführung wurde ein vermehrtes Auftreten von akuten Transplantat-Abstoßungsreaktionen unter NULOJIX (Belatacept) beobachtet, wenn bei Patienten mit einem hohen immunologischen Risiko für akute Abstoßungsreaktionen die Corticosteroid-Dosis zu schnell reduziert wurde.
- Die Dosis-Reduktion der Corticosteroide sollte mit Vorsicht erfolgen, vor allem bei Patienten mit 4 bis 6 Nichtübereinstimmungen in den HLA-Merkmalen (HLA Mismatches, HLA: Humanes Leukozyten Antigen).
- Die Fachinformation wird ergänzt mit
 - einem Warnhinweis hinsichtlich der schnellen Dosis-Reduktion der Corticosteroide bei Patienten mit einem hohen immunologischen Risiko und
 - Informationen aus den Zulassungsstudien zu den Patientenpopulationen und den verwendeten Corticosteroid-Dosen.

Weitere Informationen zum Sicherheitsprofil und Empfehlungen für Ärzte

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

-1-



Nach Markteinführung war die Anwendung von NULOJIX gemeinsam mit Basiliximab-Induktion und Mycophenolat-Mofetil und einer schnellen Dosis-Reduktion der Corticosteroide auf 5 mg/d innerhalb von 6 Wochen nach Transplantation mit einer erhöhten Rate von akuten Abstoßungsreaktionen, vor allem Grad III-Abstoßungsreaktionen, verbunden. Diese Grad III-Abstoßungsreaktionen traten bei Patienten mit 4 bis 6 Nichtübereinstimmungen in den HLA-Merkmalen (HLA Mismatches, HLA: Humanes Leukozyten Antigen) auf. Diese Dosis-Reduktion der Corticosteroide erfolgte schneller als in den NULOJIX-Zulassungsstudien.

Die Fachinformation von NULOJIX wird um einen Warnhinweis bezüglich des Risikos einer akuten Abstoßungsreaktion bei einer schnellen Dosis-Reduktion der Corticosteroide ergänzt. Außerdem werden Informationen aus den Zulassungsstudien zu den Patientenpopulationen und den verwendeten Corticosteroid-Dosen hinzugefügt.

Informationen zur Dosis-Reduktion der Corticosteroide in den Zulassungsstudien mit NULOJIX

Die Unbedenklichkeit und Wirksamkeit von Belatacept als Teil eines immunsupprimierenden Regimes nach einer Nierentransplantation wurde in zwei multizentrischen, kontrollierten Phase 3-Studien untersucht, welche zwei unterschiedliche Dosis-Regimes von Belatacept ("more intense" = MI und "less intense" = LI) mit Ciclosporin verglichen. Alle Patienten erhielten außerdem Basiliximab, Mycophenolat-Mofetil und Corticosteroide. NULOJIX sollte nach dem LI-Dosisregime dosiert werden. In beiden Studien wurde die gegebene Corticosteroid-Dosis während der ersten 6 Monate nach der Transplantation reduziert. In Studie 1 (n=666 Patienten) betrug die mittlere gegebene Corticosteroid-Dosis mit dem empfohlenen NULOJIX-Regime 20 mg nach 1 Monat, 12 mg nach 3 Monaten und 10 mg nach 6 Monaten. In Studie 2 (n=543 Patienten) betrug die mittlere gegebene Corticosteroid-Dosis mit dem empfohlenen NULOJIX-Regime 21 mg nach 1 Monat, 13 mg nach 3 Monaten und 10 mg nach 6 Monaten. In Studie 1 waren ausgeschlossen (1) Empfänger mit einem aktuellen PRA (Panel Reactive Antibodies) $\geq 50\%$, wenn sie das erste Transplantat erhielten; (2) Empfänger mit einem PRA $\geq 30\%$, wenn sie zum wiederholten Male ein Transplantat erhielten; (3) Empfänger, bei denen ein vorheriger Transplantat-Verlust die Folge einer akuten Abstoßungsreaktion war und (4) Patienten mit einer positiven T-Zell lymphozytotoxischen Kreuzreaktion. In Studie 2 waren Empfänger mit einem aktuellem PRA $\geq 30\%$, Patienten, die zum wiederholten Male ein Transplantat erhalten sollten, und Patienten mit einer positiven T-Zell lymphozytotoxischen Kreuzreaktion ausgeschlossen.

Meldung von Nebenwirkungen

Angehörige der Heilberufe werden gebeten, Verdachtsfälle unerwünschter Arzneimittelwirkungen von NULOJIX zu melden an das:

Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM)
Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3, 53175 Bonn
Tel.: 0228 207-30, Fax: 0228 207-5207
Für eine elektronische Übermittlung benutzen Sie bitte die Internetadresse
<http://www.bfarm.de>>Pharmakovigilanz >Formulare.

Bitte stellen Sie dabei möglichst detaillierte Informationen, einschließlich medizinischer Vorgeschichte, Begleitmedikation, zeitlicher Angaben zum erstmaligen Auftreten und der Behandlung des Ereignisses zur Verfügung.



Bristol-Myers Squibb

Verdachtsfälle unerwünschter Arzneimittelwirkungen sollten auch an Bristol-Myers Squibb gemeldet werden:

Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA, Arzneimittelsicherheit
Arnulfstr. 29, 80636 München
Tel.: 089/12142-281, Fax: 089/12142-445
E-Mail: germany.arzneimittelsicherheit@bms.com

Für Fragen zu NULOJIX steht Ihnen gerne unsere Abteilung für Medizinische Information zur Verfügung:

Telefon: 0800 0752002
E-Mail: medwiss.info@bms.com

Mit freundlichen Grüßen
Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA

i.V. Dr. med. Sieglinde Modell
(Executive Medical Director)

i.V. Dr. rer. nat. Michael May
(Medical Director Immunoscience & Virology)