VEDLEGG I

PREPARATOMTALE

1. LEGEMIDLETS NAVN

NULOJIX 250 mg pulver til konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Hvert hetteglass inneholder 250 mg belatacept.
Hver ml konsentrat inneholder 25 mg belatacept etter rekonstituering.

Belatacept er et fusjonsprotein som er produsert ved rekombinant DNA-teknologi i ovarieceller fra kinesisk hamster.

Hjelpestoff med kjent effekt
Hvert hetteglass inneholder 0,55 mmol natrium.

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Pulver til konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning (pulver til konsentrat).

Pulveret er et hvitt til off-white, helt eller fragmentert stykke.

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjon

NULOJIX er, i kombinasjon med kortikosteroider og en mykofenolsyre (MPA), indisert ved profylakse mot transplantatavstøting hos voksne nyretransplanterte (se pkt. 5.1 for data om nyrefunksjon).

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Behandling skal kun forskrives og overvåkes av spesialist med erfaring innen immunsuppressiv behandling av nyretransplanterte pasienter.

Belatacept er ikke undersøkt hos pasienter med Panel Reactive Antibody (PRA) > 30 % (som ofte krever økt immunsuppresjon). På grunn av risikoen for en høy total belastning av immunsuppresjon, bør belatacept kun brukes hos disse pasientene etter vurdering av alternativ behandling (se pkt. 4.4).

Dosering

Oppstart ved tidspunkt for transplantasjon

For transplanterte som behandles med NULOJIX fra tidspunkt for transplantasjon (nylig transplanterte pasienter), er det anbefalt å legge til en interleukin-2 (IL-2)-reseptorantagonist.

Den anbefalte dosen er basert på pasientens kroppsvekt (kg). Dose og behandlingsfrekvens er angitt nedenfor.

Tabell 1: Dose av belatacept til nyretransplanterte

Innledningsfase	**Dose**
Transplantasjonsdagen, før implantering (dag 1)	10 mg/kg
Dag 5, dag 14 og dag 28	10 mg/kg
Slutten av uke 8 og uke 12 etter transplantasjon	10 mg/kg
Vedlikeholdsfase	**Dose**
Hver 4. uke (±3 dager), start ved slutten av uke 16 etter transplantasjon	6 mg/kg

For flere detaljer om doseberegning, se pkt. 6.6.

Pasienter trenger ikke premedikasjon før administrering av belatacept.

Ved tidspunkt for transplantasjon skal NULOJIX administreres i kombinasjon med basiliksimabinduksjon, mykofenolatmofetil og kortikosteroider. Forsiktighet bør utvises ved nedtrapping av kortikosteroiddosen hos pasienter som får belatacept, spesielt hos pasienter med 4 til 6 feilparinger i humant leukocytt antigen (HLA) (se pkt. 4.4. og 5.1).

Konvertering fra et kalsinevrinhemmer (CNI)-basert regime minst 6 måneder etter transplantasjon

Ved konvertering fra et CNI-basert regime til et NULOJIX-basert vedlikeholdsregime hos pasienter minst 6 måneder etter transplantasjon, vil anbefalt dose være 6 mg/kg NULOJIX administrert hver 2. uke de første 8 ukene, etterfulgt av samme dose hver 4. uke. Etter oppstart av behandling med NULOJIX, skal behandlingen med kalsinevrinhemmeren fortsettes med nedtrappingsdoser i minst 4 uker etter infusjon av den første dosen med NULOJIX (se pkt. 5.1). Hyppigere overvåkning for akutt avstøting er anbefalt, i henhold til lokale retningslinjer, i minst 6 måneder etter konvertering til NULOJIX (se pkt. 4.4).

Det er rapportert infusjonsrelaterte reaksjoner ved administrering av belatacept i kliniske studier. Hvis alvorlig allergisk eller anafylaktisk reaksjon oppstår, bør behandlingen med belatacept avbrytes umiddelbart og hensiktsmessig behandling igangsettes (se pkt. 4.4).

Terapeutisk monitorering av belatacept er ikke nødvendig.

Det var ingen dosejustering av belatacept ved endring i kroppsvekten på mindre enn 10 % i løpet av de kliniske studiene.

Spesielle populasjoner

Eldre pasienter
Dosejustering er ikke nødvendig (se pkt. 5.1 og 5.2).

Nedsatt nyrefunksjon
Dosejustering er ikke anbefalt hos pasienter med nedsatt nyrefunksjon eller hos pasienter i dialyse (se pkt. 5.2).

Nedsatt leverfunksjon
Ingen pasienter med nedsatt leverfunksjon ble studert i nyretransplantasjonsprotokollene. Derfor kan dosejustering for belatacept ikke anbefales ved nedsatt leverfunksjon.

Pediatrisk populasjon
Sikkerhet og effekt ved bruk av belatacept hos barn og ungdom fra 0 til 18 år har ennå ikke blitt fastslått. Ingen data er tilgjengelige.

Administrasjonsmåte

NULOJIX er kun til intravenøs bruk.

Den fortynnede oppløsningen må administreres som en intravenøs infusjon med en relativt konstant hastighet i løpet av 30 minutter. Infusjon av den første dosen bør gis i den umiddelbare preoperative perioden eller under operasjonen, men før de vaskulære anastomosene til transplantatet er komplette.

For instruksjoner om rekonstituering og fortynning av dette legemidlet før administrering, se pkt. 6.6.

4.3 Kontraindikasjoner

Transplantatresipienter som er Epstein-Barr-virus (EBV) seronegative eller har ukjent serostatus.

Overfølsomhet overfor virkestoffet eller overfor noen av hjelpestoffene listet opp i pkt. 6.1 (se pkt. 4.4).

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Sporbarhet

For å forbedre sporbarheten til biologiske legemidler skal navn og batchnummer til det administrerte legemidlet protokollføres.

Post-transplantasjon lymfoproliferativ sykdom (PTLD)

I fase 2-og 3-studiene (3 studier) hos nylig transplanterte pasienter var forekomsten av PTLD høyere hos pasienter behandlet med belatacept enn hos pasienter behandlet med ciklosporin (se pkt. 4.8). Resipienter behandlet med belatacept som er EBV-seronegative har en økt risiko for PTLD sammenlignet med dem som er EBV-positive (se pkt. 4.8). EBV-serologi bør fastslås før administrering av belatacept startes. Resipienter som er EBV-seronegative, eller som har ukjent serostatus, bør ikke få belatacept (se pkt. 4.3).

Andre kjente risikofaktorer for PTLD, i tillegg til EBV-seronegativ status, omfatter cytomegalovirus (CMV)-infeksjon og T-celle-reduserende terapi, som vanligvis ble brukt til å behandle akutt avstøting hos belatacept-behandlede pasienter i kliniske fase 3-studier (se pkt. 5.1).

PTLD er som oftest lokalisert i det sentrale nervesystemet (CNS) hos pasienter behandlet med belatacept. Leger bør vurdere PTLD som differensialdiagnose hos pasienter med nye eller forverrede nevrologiske, kognitive eller atferdsmessige tegn eller symptomer.

Infeksjoner

Bruk av immunsuppressive midler, inkludert belatacept, kan øke følsomheten for infeksjoner, inkludert dødelige infeksjoner, opportunistiske infeksjoner, tuberkulose og herpes (se advarsel progressiv multifokal leukoencefalopati (PML) nedenfor og pkt. 4.8).

CMV-profylakse anbefales i minst 3 måneder etter transplantasjon, særlig for pasienter med økt risiko for CMV-infeksjon. Profylakse mot Pneumocystis pneumoni anbefales i minst 6 måneder etter transplantasjon.

I kliniske studier ble tuberkulose observert hyppigere hos pasienter som fikk belatacept enn hos pasienter som fikk ciklosporin (se pkt. 4.8). De fleste tilfellene av tuberkulose forekom hos pasienter som bor, eller tidligere har bodd, i land med høy forekomst av tuberkulose. Pasienter bør utredes for tuberkulose og testes for latent infeksjon før behandlingen med belatacept igangsettes. Hensiktsmessig behandling av latent tuberkulose bør igangsettes før bruk av belatacept.

Progressiv multifokal leukoencefalopati

PML er en sjelden, ofte raskt progredierende og fatal, opportunistisk infeksjon i CNS, forårsaket av John Cunningham-(JC-)viruset. I kliniske studier med belatacept, ble det i to tilfeller rapportert PML hos pasienter som fikk belatacept i høyere doser enn det anbefalte regimet. I nyretransplantasjonsstudiene for belatacept ble det rapportert ett tilfelle av PML hos en pasient som fikk samtidig behandling med en IL-2-reseptorantagonist, mykofenolatmofetil (MMF) og kortikosteroider. I levertransplantasjonsstudien fikk pasienten samtidig behandling med MMF og kortikosteroider. Da økt risiko for PML og andre infeksjoner har vært assosiert med høye nivåer av samlet immunsuppresjon, bør de anbefalte dosene av belatacept og andre immunsuppressiver som brukes samtidig, herunder MMF eller MPA, ikke overskrides (se pkt. 4.5).

Tidlig diagnose og behandling kan dempe konsekvensene av PML. Leger bør vurdere PML som differensialdiagnose hos pasienter med nye eller forverrede nevrologiske, kognitive eller atferdsmessige tegn eller symptomer. PML blir vanligvis avdekket ved bildediagnostikk av hjernen, blant annet med magnetisk resonanstomografi (MRI) eller computertomografi (CT-skanning), og ved testing av cerebrospinalvæsken (CSF) for JC-viral DNA med polymerase kjedereaksjon (PCR). Dersom PML ikke kan påvises hverken ved CSF PCR eller ved bildediagnostikk, bør hjernebiopsi vurderes hvis den kliniske mistanken om PML er stor. Konsultasjon med en nevrolog anbefales for alle mistenkte eller bekreftede tilfeller av PML.

På grunn av risiko for transplantatet, er det anbefalt å redusere eller å seponere immunsuppressiv behandling dersom PML blir påvist. Fjerning av belatacept kan fremskyndes med plasmaferese.

Maligniteter

I tillegg til PTLD har pasienter som får immunsuppressiv behandling, inkludert belatacept, en økt risiko for maligniteter, deriblant hudkreft (se pkt. 4.8). Eksponering for sollys og ultrafiolett (UV) lys bør begrenses ved å bruke beskyttende klær og solkrem med høy beskyttelsesfaktor.

Trombose i transplantatet

I kliniske studier er en økt forekomst av trombose i transplantatet observert i perioden etter transplantasjon hos resipienter av allogene transplantater etter utvidete kriterier. Hos pasienter med andre predisponerende risikofaktorer for trombose i allogent nyretransplantat, er det etter markedsføring rapportert trombose i allogent nyretransplantat når startdosen av antitymocyttglobulin, som immunsuppressiv induksjon, ble administrert ved samme eller omtrent det samme tidspunktet som den første dosen belatacept (se pkt. 4.8).

Konvertering fra et CNI-basert vedlikeholdsregime

For klinisk stabile pasienter som får et CNI-basert vedlikeholdsregime kan konvertering til et belatacept-basert regime initielt øke risikoen for akutt avstøting. Nøyere overvåking for akutt avstøting er anbefalt i minst 6 måneder etter konvertering til belatacept, i henhold til lokale retningslinjer. Det finnes ingen data om konvertering hos pasienter som vureres til å ha en høyere immunologisk risiko siden disse ble ekskludert fra konverteringsstudiene basert på protokolldefinerte kriterier relatert til at de tidligere har opplevd avstøting (se pkt. 5.1). Disse pasientene kan initielt ha en enda større risiko for akutt avstøting etter konvertering til belatacept enn de som faktisk ble studert. Hos pasienter med høy immunologisk risiko skal konvertering kun vurderes når potensiell nytte forventes å være større enn risikoen.

Levertransplantasjon

Sikkerheten og effekten av belatacept hos levertransplanterte pasienter har ikke blitt fastslått, og derfor er slik bruk ikke anbefalt. I én klinisk fase 2-studie i *de novo* levertransplanterte pasienter, ble det observert en økning i antallet dødsfall i 2 av 3 regimer som inneholdt belatacept. Disse doseregimene

med belatacept var forskjellige fra dem som er undersøkt hos nyretransplanterte resipienter (se pkt. 5.1).

Samtidig bruk av andre immunsuppressive legemidler

I kliniske studier har belatacept blitt administrert samtidig med følgende immunsuppressive midler: basiliksimab, en MPA og kortikosteroider.

Lymfocyttreduserende terapi og MPA: Ettersom den totale immunsuppresjonsbelastningen er en risikofaktor for maligniteter og opportunistiske infeksjoner, bør høyere enn anbefalte doser av samtidige immunsuppressive legemidler unngås. Lymfocyttreduserende terapi for behandling av akutt avstøting bør brukes med forsiktighet.
Pasienter med høy PRA krever ofte økt immunsuppresjon. Belatacept har ikke være undersøkt hos pasienter med PRA > 30 % (se pkt. 4.2).

Nedtrapping av kortikosteroider: Forsiktighet bør utvises ved nedtrapping av kortikosteroiddosen hos pasienter som får belatacept, spesielt hos pasienter med høy immunologisk risikoprofil, som de med 4 til 6 feilparinger i humant leukocytt antigen (HLA). Erfaring etter markedsføring viser at bruk av belatacept med basiliksimab-induksjon, mykofenolatmofetil og nedtrapping av kortikosteroid til 5 mg/dag innen uke 6 etter transplantasjon var assosiert med økt andel akutte avstøtninger, særlig grad III avstøtninger. Disse grad III avstøtningene oppstod hos pasienter med 4 til 6 feilparinger i humant leukocytt antigen (HLA) (se pkt. 4.2. og 5.1).

For å unngå potensiell under- eller oversuppresjon av immunsystemet etter seponering av belatacept hos pasienter som bytter fra belatacept til et annet immunsuppressivt legemiddel, bør leger være oppmerksomme på at belatacept har en halveringstid på 9-10 dager.

Allergiske reaksjoner

Det er rapportert infusjonsrelaterte reaksjoner ved administrering av belatacept i de kliniske studiene. Pasienter behøver ikke å være premedisinert for å forebygge allergiske reaksjoner (se pkt. 4.8). Det bør utvises spesiell forsiktighet hos pasienter som tidligere har hatt allergiske reaksjoner på belatacept eller på noen av hjelpestoffene. Anafylaksi har blitt rapportert under overvåking etter markedsføring (se pkt. 4.8). Hvis alvorlig allergisk eller anafylaktisk reaksjon oppstår, bør behandlingen med NULOJIX avbrytes umiddelbart og hensiktsmessig behandling igangsettes.

Vaksinasjoner

Immunsuppressiv behandling kan påvirke responsen på vaksinering. Derfor kan vaksineringer være mindre effektive under behandling med belatacept, selv om dette ikke har vært undersøkt i kliniske studier. Bruk av levende vaksiner bør unngås (se pkt. 4.5).

Autoimmune prosesser

Det er en teoretisk mulighet for at behandling med belatacept kan øke risikoen for autoimmune prosesser (se pkt. 4.8).

Immunogenitet

Selv om det var få pasienter som utviklet antistoffer og det ikke var en tydelig korrelasjon mellom antistoffutvikling og klinisk respons eller bivirkninger, er dataene for begrenset til å foreta en endelig vurdering (se pkt. 4.8).
Sikkerheten og effekten av gjentatt behandling med belatacept har ikke vært undersøkt. Den potensielle innvirkningen av pre-eksisterende antistoffer bør tas i betraktning ved vurdering av gjentatt behandling med belatacept etter forlenget avbrudd, spesielt hos pasienter som ikke har fått kontinuerlig immunsuppresjon.

Natriuminnhold

Dette legemidlet inneholder 0,55 mmol eller 13 mg natrium per hetteglass, noe som tilsvarer 0,64 % av WHOs anbefalte maksimale daglige inntak av natrium på 2 g for en voksen person. Dette bør tas i betraktning ved behandling av pasienter som er på en kontrollert natriumdiett.

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

Belatacept er et fusjonsprotein som ikke forventes å bli metabolisert av cytokrom P450-enzymer (CYPs) og UDP-glukuronosyltransferaser (UGTs). Belatacept synes ikke å ha noen direkte relevante effekter på cytokinnivå hos levertransplanterte eller friske frivillige. Belatacept forventes derfor ikke å påvirke cytokrom P450-enzymer via effekt på cytokiner.

Belatacept forventes ikke å avbryte den enterohepatiske resirkuleringen av MPA. Ved en gitt dose MMF, er MPA-eksponeringen ca. 40 % høyere ved samtidig administrering av belatacept enn ved samtidig bruk av ciklosporin.

Immunsuppressiv behandling kan påvirke responsen på vaksinasjon. Derfor kan vaksinasjoner være mindre effektive under behandling med belatacept, selv om dette ikke har vært undersøkt i kliniske studier. Bruk av levende vaksiner bør unngås (se pkt. 4.4).

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Fertile kvinner/Prevensjon hos menn og kvinner

Fertile kvinner må bruke effektiv prevensjon under og opptil 8 uker etter den siste behandlingsdosen med belatacept, siden den potensielle risikoen for embryo-/fosterutvikling ikke er kjent.

Graviditet

Det foreligger ikke tilstrekkelige data på bruk av belatacept hos gravide kvinner. Dyrestudier indikerer ingen direkte eller indirekte skadelige effekter på embryo-/fosterutvikling ved doser opptil 16 og 19 ganger større enn en human dose på 10 mg/kg, basert på AUC. I en pre- og postnatal utviklingsstudie med rotter ble det observert begrensede endringer i immunforsvaret ved doser som var 19 ganger større enn en human dose på 10 mg/kg, basert på AUC (se pkt. 5.3). Belatacept skal ikke brukes av gravide med mindre det er strengt nødvendig.

Amming

Studier med rotter har vist utskillelse av belatacept i melk. Det er ikke kjent om belatacept utskilles i morsmelk hos mennesker (se pkt. 5.3). Kvinner bør ikke amme under behandling med et belatacept-basert regime.

Fertilitet

Det foreligger ikke data på bruk av belatacept og effekt på fertilitet hos mennesker. Hos rotter hadde belatacept ingen uønskede effekter på fertiliteten til hanner eller hunner (se pkt. 5.3).

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner

Bruk av belatacept har en viss påvirkning på evnen til å kjøre bil og bruke maskiner siden det kan medføre fatigue (tretthet), sykdomsfølelse og/eller kvalme. Pasienter bør informeres om at dersom de opplever disse symptomene, bør de unngå potensielt farlige oppgaver som bilkjøring eller bruk av maskiner.

4.8 Bivirkninger

Sammendrag av sikkerhetsprofilen

Bivirkningsprofilen forbundet med immunsuppressive legemidler er ofte vanskelig å etablere på grunn av den underliggende sykdommen, og den samtidige bruken av flere legemidler.

I studier som ble utført for å understøtte bruk hos nylig transplanterte pasienter var de vanligste alvorlige bivirkningene (≥ 2 %) rapportert i forbindelse med begge belatacept-regimene (mer intensive [MI] og mindre intensive [LI]) kumulativt inntil år 3 urinveisinfeksjon, CMV-infeksjon, feber, økt kreatinin i blodet, pyelonefritt, diaré, gastroenteritt, dysfunksjon av transplantat, leukopeni, lungebetennelse, basalcellekarsinom, anemi, dehydrering.

De hyppigst rapporterte bivirkningene (≥ 20 %) for pasienter behandlet med begge belatacept-baserte regimer (MI og LI) inntil år 3 var diaré, anemi, urinveisinfeksjon, perifert ødem, forstoppelse, hypertensjon, feber, kvalme, dysfunksjon av transplantat, hoste, oppkast, leukopeni, hypofosfatemi og hodepine.

Bivirkninger som resulterte i avbrudd eller seponering av belatacept hos ≥ 1 % av pasientene inntil år 3, var nyrevenetrombose og CMV-infeksjon.

Liste over bivirkninger i tabellform

Bivirkninger med minst en mistenkt sannsynlig sammenheng, som er rapportert i kliniske studier hos nylig transplanterte pasienter kumulativt inntil år 3, samlet for begge belatacept-regimene (MI og LI), er presentert etter organklassifisering og frekvens i tabell 2.

Frekvenskategoriene er definert som følger: svært vanlige (≥ 1/10), vanlige (≥ 1/100 til < 1/10), mindre vanlige (≥ 1/1000 til <1 /100). Innenfor hver frekvenskategori er bivirkninger presentert etter synkende alvorlighetsgrad.

Tabell 2: Bivirkninger fra kliniske studier hos nylig transplanterte pasienter

Infeksiøse og parasittære sykdommer	
Svært vanlige	urinveisinfeksjon, øvre luftveisinfeksjon, CMV-infeksjon*, bronkitt
Vanlige	sepsis, lungebetennelse, influensa, gastroenteritt, herpes zoster, sinusitt, herpes simplex, oral candidiasis, pyelonefritt, onykomykose, BK-virusinfeksjon, luftveisinfeksjon, candidiasis, rhinitt, cellulitt, sårinfeksjon, lokalisert infeksjon, herpes virusinfeksjon, soppinfeksjon, soppinfeksjon i hud
Mindre vanlige	PML*, cerebral soppinfeksjon, CMV-kolitt, polyomavirusassosiert nefropati, genital herpes, stafylokokkinfeksjon, endokarditt, tuberkulose*, bronkiekstase, osteomylitt, strongyloidiasis, blastocystisinfeksjon, giardiasis, lymfangitis
Godartede, ondartede og uspesifiserte svulster (inkludert cyster og polypper)*	
Vanlige	plateepitelkarsinom i huden, basalcellekreft, hudpapilloma
Mindre vanlige	EBV-assosiert lymfoproliferativ sykdom**, lungekreft, endetarmskreft, brystkreft, sarkom, Kaposis sarkom, prostatakreft, livmorhalskreft, strupehodekreft, lymfom, multippelt myelom, overgangscellekarsinom
Sykdommer i blod og lymfatiske organer	
Svært vanlige	anemi, leukopeni
Vanlige	trombocytopeni, nøytropeni, leukocytose, polycytemi, lymfopeni
Mindre vanlige	monocytopeni, aplasi av røde blodlegemer, agranulocytose, hemolyse, hyperkoagulasjon
Forstyrrelser i immunsystemet	
Vanlige	redusert immunoglobulin G i blod, redusert immunoglobulin M i blod
Mindre vanlige	hypogammaglobulinemi, sesongallergi
Endokrine sykdommer	
Vanlige	cushing symptomer
Mindre vanlige	utilstrekkelig binyrefunksjon
Stoffskifte- og ernæringsbetingede sykdommer	
Svært vanlige	hypofosfatemi, hypokalemi, dyslipidemi, hyperkalemi, hyperglykemi, hypokalsemi
Vanlige	vektøkning, diabetes mellitus, dehydrering, vekttap, acidose, væskeretensjon, hyperkalsemi, hypoproteinemi
Mindre vanlige	diabetisk ketoacidose, diabetesfot, alkalose, nedsatt appetitt, D-vitaminmangel
Psykiatriske lidelser	
Svært vanlige	søvnløshet, uro
Vanlige	depresjon
Mindre vanlige	unormale drømmer, humørsvingninger, oppmerksomhetssvikt/hyperaktivitetslidelser, økt libido
Nevrologiske sykdommer	
Svært vanlige	hodepine
Vanlige	tremor, parestesi, cerebrovaskulær skade, svimmelhet, synkope, letargi, perifer nevropati
Mindre vanlige	encefalitt, Guillain-Barré syndrom*, hjerneødem, økt intrakranielt trykk, encefalopati, kramper, hemiparese, demyelinering, ansiktslammelse, dysgeusi, kognitiv svikt, hukommelsessvikt, migrene, brennende følelse, diabetesnevropati, ”restless leg”-syndrom
Øyesykdommer	
Vanlige	katarakt, okulær hyperemi, tåkesyn
Mindre vanlige	retinitt, konjunktivitt, øyebetennelse, keratitt, lysømfintlighet, øyelokkødem

Sykdommer i øre og labyrint	
Vanlige	vertigo, smerter i øret, tinnitus
Mindre vanlige	nedsatt hørsel
Hjertesykdommer	
Vanlige	takykardi, bradykardi, atrieflimmer, hjertesvikt, angina pectoris, hypertrofi i venstre hjertekammer
Mindre vanlige	akutt koronarsyndrom, annen grads atrioventrikulær blokk, sykdom i aortaklaffen, supraventrikulær arytmi
Karsykdommer	
Svært vanlige	hypertensjon, hypotensjon
Vanlige	sjokk, infarkt, hematom, lymfocele, angiopati, arteriefibrose
Mindre vanlige	venetrombose, arterietrombose, tromboflebitt, arteriestenose, claudicatio intermittens, rødme
Sykdommer i respirasjonsorganer, thorax og mediastinum	
Svært vanlige	dyspné, hoste
Vanlige	lungeødem, piping i brystet, hypokapni, ortopné, epistaksis, orofaryngeal smerte
Mindre vanlige	akutt lungesviktsyndrom, pulmonal hypertensjon, pneumonitt, hemoptyse, bronkopneumopati, smertefull respirasjon, pleural effusjon, søvnapnésyndrom, dysfoni, blemmedannelse i øre/nese/hals
Gastrointestinale sykdommer	
Svært vanlige	diaré, forstoppelse, kvalme, oppkast, abdominalsmerter
Vanlige	dyspepsi, aftøs stomatitt, abdominal brokk
Mindre vanlige	gastrointestinal sykdom, pankreatitt, sår i tykktarmen, melena, gastroduodenale sår, rektal blødning, obstruksjon i tynntarmen, keilitt, gingival hyperplasi, smerter i spyttkjertler, misfarget avføring
Sykdommer i lever og galleveier	
Vanlige	cytolytisk hepatitt, unormal leverfunksjonstest
Mindre vanlige	gallestein, levercyste, leversteatose
Hud- og underhudssykdommer	
Vanlige	akne, kløe, alopesi, hudforandring, utslett, nattesvette, hyperhidrose
Mindre vanlige	psoriasis, unormal hårvekst, onychoclasis, sår på penis, opphovnet ansikt, trikoptilose
Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett	
Svært vanlige	artralgi, ryggsmerter, smerte i ekstremitetene
Vanlige	myalgi, muskelsvakhet, smerter i bein, opphovnede ledd, intervertebral plate-lidelse, låsing av ledd, muskelkramper, osteoartritt
Mindre vanlige	forstyrrelser i beinmetabolismen, osteitt, osteolyse, synovitt
Sykdommer i nyre og urinveier	
Svært vanlige	proteinuri, økt kreatinin i blodet, dysuri, hematuri
Vanlige	renal tubulær nekrose, nyrevenetrombose*, renal arteriestenose, glykosuri, hydronefrose, vesikoureteral refluks, urininkontinens, urinretensjon, nokturi
Mindre vanlige	nyrearterietrombose*, nefritt, nefrosklerose, renal tubulær atrofi, cystittblødning, nyrefibrose
Lidelser i kjønnsorganer og brystsykdommer	
Mindre vanlige	epididymitt, priapisme, cervixdysplasi, brystforstørrelse, smerter i testikler, sår i vulva, atrofisk vulvovaginitt, infertilitet, skrotumødem

Medfødte og familiære/genetiske sykdommer	
Vanlige	hydrocele
Mindre vanlige	hypofosfatasi
Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet	
Svært vanlige	perifert ødem, feber
Vanlige	brystsmerter, fatigue (tretthet), sykdomsfølelse, dårlig tilheling
Mindre vanlige	infusjonsrelatert reaksjon*, irritabilitet, fibrose, betennelse, tilbakevendende sykdom, varmefølelse, sår
Undersøkelser	
Vanlige	økt c-reaktivt protein, økt paratyroideahormon i blodet
Mindre vanlige	økte pankreasenzymer, økt troponin, ubalanse i elektrolytter, økt prostataspesifikt antigen, økt urinsyre i blodet, nedsatt urinutskillelse, nedsatt blodglukose, nedsatt CD4-lymfocytter
Skader, forgiftninger og komplikasjoner ved medisinske prosedyrer	
Svært vanlige	dysfunksjon av transplantat
Vanlige	kronisk allograft nefropati (CAN), brokk i operasjonssåret
Mindre vanlige	mislykket transplantasjon, transfusjonsreaksjon, sår som åpner seg, fraktur, seneruptur, hypotensjon under prosedyre, hypertensjon under prosedyre, hematom etter prosedyre, smerter under prosedyre, hodepine under prosedyre, kvestelse

* Se pkt. "Beskrivelse av utvalgte bivirkninger".
**Inkluderer alle hendelser rapportert over en median på 3,3 år i fase 3-studiene hos nylig transplanterte pasienter, og en median på ca. 7 år i fase 2-studien hos nylig transplanterte pasienter.

Langtidsforlengelse i studie 1 og studie 2
Av de 1209 randomiserte og nylig transplanterte pasientene i de to fase 3-studiene (se pkt. 5.1), fortsatte 761 pasienter etter år 3 i en langtidsforlengelse i opptil ytterligere 4 år og fortsatte å få studielegemiddel i henhold til deres opprinnelige behandlingsopplegg. Sammenlignet med resultatene fra de første 3 årene ble ingen nye bivirkninger eller økt insidens av bivirkninger (listet opp ovenfor fra den første 3-årsperioden) oppdaget i løpet av den 4-årige åpne langtidsforlengelsen.

Konverteringsstudiene 1 og 2
Den samlede sikkerhetsprofilen for belatacept i de to konverteringsstudiene var konsistent med den kjente sikkerhetsprofilen i den eksisterende kliniske populasjonen fra studiene hos nylig transplanterte pasienter vist over i tabell 2.

Beskrivelse av utvalgte bivirkninger

Maligniteter og lymfoproliferative sykdommer etter transplantasjon
Frekvensen av maligniteter ved år 1 og 3 fra studier hos nylig transplanterte pasienter er vist i tabell 3, med unntak av PTLD-tilfeller som er presentert etter 1 år og > 3 år (gjennomsnittlig antall dager for oppfølging var 1199 for belatacept MI, 1206 for belatacept LI og 1139 for ciklosporin). Ved år 3 var hyppigheten av ondartede svulster, bortsett fra non-melanom hudkreft, den samme for belatacept LI- og ciklosporingruppene og høyere i belatacept MI-gruppen. PTLD forekom hyppigere i begge belatacept behandlingsgrupper versus ciklosporin (se pkt. 4.4). Non-melanom hudkreft forekom sjeldnere med belatacept LI-regimet enn med ciklosporin- og belatacept MI-regimene.

Tabell 3: Forekomst av maligniteter i behandlingsgruppene (%)

	Inntil år 1			Inntil år 3*,**		
	Belatacept MI N = 477	**Belatacept LI N = 472**	**Ciklosporin N = 476**	**Belatacept MI N = 477**	**Belatacept LI N = 472**	**Ciklosporin N = 476**
Alle maligne neoplasmer	3,4	1,9	3,4	8,6	5,7	7,1
Non-melanom hudkreft	1,0	0,2	1,5	4,2	1,5	3,6
Maligne neoplasmer unntatt non-melanom hudkreft	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
Maligniteter unntatt non-melanom hudkreft og PTLD	1,5	0,8	1,7	2,7	3,2	3,4

* Median oppfølgingstid for de sammenslåtte studiene, bortsett fra PTLD, er 1092 dager for hver behandlingsgruppe
** Median oppfølgingstid for PTLD for sammenslåtte studier er 1199 dager for MI, 1206 dager for LI, og 1139 dager for ciklosporin

I de tre studiene (en fase 2- og to fase 3-studier, studie 1 og studie 2) hos nylig transplanterte pasienter var den kumulative frekvensen av PTLD høyere hos belataceptpasienter behandlet med anbefalt doseringregime (LI) (1,3 %; 6/472) enn hos ciklosporingruppen (0,6 %; 3/476), og den var høyest hos belatacept MI-gruppen (1,7 %, 8/477). Ni av 14 tilfeller av PTLD hos belataceptbehandlede pasienter var lokalisert i CNS, og i løpet av observasjonsperioden var 8 av 14 tilfeller fatale (6 av de fatale tilfellene involverte CNS). Tre av de 6 PTLD-tilfellene i LI-regimet involverte CNS og var fatale.

EBV-seronegative pasienter som får immunsuppressive legemidler har en spesielt økt risiko for PTLD (se pkt. 4.3 og 4.4). I kliniske studier hadde belataceptbehandlede resipienter med EBV-seronegativ status en høyere risiko for PTLD sammenlignet med dem som var EBV-positive (henholdsvis 7,7 %, 7/91 versus 0,7 %, 6/810). Ved anbefalt doseringsregime for belatacept var det 404 EBV-positive resipienter og 4 tilfeller av PTLD intraff. 2 av disse var i CNS.

I løpet av langtidsforlengelsene ble maligniteter (inkludert PTLD) rapportert hos 10,3 %, 8,4 % og 14,7 % av pasientene i henholdsvis belatacept MI-, belatacept LI- og ciklosporingruppene i studie 1, og hos 19,2 %, 13,3 % og 16,1 % av pasientene i henholdsvis belatacept MI-, belatacept LI- og ciklosporingruppene i studie 2. Tilfeller av PTLD varierte etter serostatus. I studie 1 ble ytterligere ett tilfelle av PTLD rapportert i ciklosporingruppen, hos en pasient som var EBV-seropositiv ved transplantasjonstidspunktet. Blant pasienter i studie 2 som var EBV-seropositive ved transplantasjonstidspunktet var det ett tilfelle av PTLD i hver av de tre behandlingsgruppene. Blant pasienter i studie 2 som var EBV-seronegative ved transplantasjonstidspunktet (hvor bruk av belatacept ikke er anbefalt) var det tre tilfeller av PTLD i belatacept LI-gruppen, og ingen tilfeller i belatacept MI- og ciklosporingruppene.

Infeksjoner
Frekvenser av infeksjoner som forekommer ved år 1 og 3 fra studier hos nylig transplanterte pasienter er vist for hver behandlinggruppe i tabell 4. Den totale forekomsten av tuberkuloseinfeksjoner og ikke-alvorlige herpesinfeksjoner var høyere for belatacept-regimene enn for ciklosporin-regimet. De fleste tilfellene av tuberkulose forekom hos pasienter som bor eller tidligere har bodd i land med høy forekomst av tuberkulose (se pkt. 4.4). Den totale forekomsten av polyomavirus-infeksjoner og soppinfeksjoner var tallmessig lavere i belatacept LI-gruppen, sammenlignet med belatacept MI- og ciklosporingruppene.

I det kliniske programmet for belatacept ble 2 pasienter diagnostisert med PML. I en 2-årig fase 3-studie ble det rapportert ett dødelig tilfelle av PML hos en nyretransplantert resipient behandlet med belatacept MI-regime, en IL-2 reseptorantagonist, MMF og kortikosteroider. Det andre PML-tilfellet ble rapportert hos en levertransplantert resipient i en fase 2-studie, som fikk seks måneders behandling med et utvidet belatacept MI-regime, høyere MMF-doser enn anbefalt og kortikosteroider (se pkt. 4.4).

Infeksjoner som involverer CNS var hyppigere i belatacept MI-gruppen (8 tilfeller, herunder PML-tilfellet diskutert ovenfor, 1,7 %) enn i belatacept LI-gruppen (2 tilfeller, 0,4 %) og ciklosporingruppen (ett tilfelle, 0,2 %). Den vanligste CNS-infeksjon var kryptokokkmeningitt.

Tabell 4: Forekomst av infeksjoner i behandlingsgruppene fra studier hos nylig transplanterte pasienter (%)

	Inntil år 1			**Inntil år 3***		
	Belatacept MI N = 477	**Belatacept LI N = 472**	**Ciklosporin N = 476**	**Belatacept MI N = 477**	**Belatacept LI N = 472**	**Ciklosporin N = 476**
Infeksiøse og parasittære sykdommer	70,7	71,8	73,7	79,2	82,0	80,6
Alvorlige infeksjoner	26,8	23,3	27,3	35,8	33,5	37,8
Virusinfeksjoner	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
Soppinfeksjoner	13,8	11,0	15,1	22,9	16,7	20,6
Tuberkulose	0,4	0,4	0,2	1,3	1,3	0,2

*Median eksponering for sammenslåtte studier var 1092 dager for hver behandlingsgruppe.

I løpet av langtidsforlengelsen i studier hos nylig transplanterte pasienter oppsto alvorlige infeksjoner hos henholdsvis 30,3 % og 23,5 % av pasientene i belatacept MI- og LI-gruppene, og hos 27,2 % av pasientene i ciklosporingruppen i studie 1, og hos henholdsvis 35,6 % og 38,1 % av pasientene i belatacept MI- og LI-gruppene, og hos 37,9 % av pasientene i ciklosporingruppen i studie 2. Det ble rapportert ett tilfelle av PML (studie 1) i ciklosporingruppen 82 måneder etter transplantasjon (mer enn 56 dager etter behandlingsavbrudd).

Trombose i transplantatet
I en fase 3-studie med nylig transplanterte resipienter av donornyrer etter utvidede kriterier (ECD) (Studie 2), forekom trombose i transplantatet oftere i belataceptgruppene (4,3 % og 5,1 % for henholdsvis MI- og LI-regimene), mot 2,2 % for ciklosporin. I en annen fase 3-studie hos nylig transplanterte resipienter av nyrer fra levende donor og fra avdød donor etter standardkriterier (Studie 1), var forekomsten av trombose i transplantatet 2,3 % og 0,4 % for henholdsvis MI- og LI-regimene mot 1,8 % for ciklosporin. I en fase 2-studie hos nylig transplanterte pasienter var det to tilfeller av trombose i transplantatet, en i hver av MI- og LI-gruppene (forekomst på 1,4 % for begge) versus 0 i ciklosporingruppen. Generelt forekom disse hendelsene tidlig, og de fleste resulterte i tap av transplantat. Hos pasienter med andre predisponerende risikofaktorer for trombose i allogent nyretransplantatet, har det etter markedsføring blitt rapportert trombose i allogent nyretransplantatet når startdosen av antitymocyttglobulin ble administrert ved samme eller omtrent det samme tidspunktet som den første dosen belatacept (se pkt. 4.4).

Infusjonsrelaterte reaksjoner
Anafylaksi har blitt rapportert etter markedsføring (se pkt. 4.4).

I studier hos nylig transplanterte pasienter oppstod akutte infusjonsrelaterte reaksjoner (reaksjoner som oppstår innen én time etter infusjon) hos 5,5 % av pasientene i belatacept MI-gruppen og i 4,4 % av pasientene i belatacept LI-gruppen inntil år 3. De hyppigst rapporterte akutte infusjonsrelaterte reaksjonene i belatacept-regimene samlet, var hypotensjon, hypertensjon, rødme og hodepine. De fleste hendelsene var ikke alvorlige, milde til moderate i intensitet, og gjentok seg ikke. Da belatacept ble sammenlignet med placeboinfusjoner, var det ingen forskjeller i bivirkningsfrekvens (placeboinfusjon ble gitt ved uke 6 og 10 i belatacept LI-regimet for å blinde MI- og LI-regimene).

Immunogenitet
I de to fase 3-studiene hos nylig transplanterte pasienter ble antistoffer rettet mot belataceptmolekylet vurdert i 796 nyretransplanterte resipienter (551 av disse var behandlet i minst 3 år). Ytterligere 51 pasienter ble behandlet i gjennomsnittlig 7 år i en langtids forlengelse av en fase 2-studie hos nylig transplanterte pasienter. Utvikling av antistoffer mot belatacept var ikke forbundet med endret belataceptclearance.

I alt 45 av 847 pasienter (5,3 %) utviklet antistoffer ved behandling med belatacept. I de enkelte studiene varierte andelen pasienter med antistoffer fra 4,5 % og 5,2 % i fase 3-studiene til 11,8 % i langtids forlengelsen av fase 2-studien. Immunogenitetsfrekvensen i de tre studiene, normalisert for varighet av eksponeringen, var imidlertid konsekvent på 2,0 til 2,1 per 100 pasientår. Av 153 pasienter vurdert for antistoffer minst 56 dager (ca. 6 halveringstider) etter seponering av belatacept, utviklet ytterligere 10 (6,5 %) antistoffer. Antistofftitere var generelt lave, vanligvis ikke vedvarende, og ble ofte udetekterbare ved fortsatt behandling.

For å vurdere nærvær av nøytraliserende antistoffer, ble prøver fra 29 pasienter med bekreftet bindingsaktivitet til den modifiserte cytotoksisk T-lymfocytt-assosiert antigen 4 (CTLA-4)-delen av molekylet undersøkt i et in vitro-forsøk. Åtte (27,6 %) pasienter viste seg å ha nøytraliserende antistoffer. Den kliniske relevansen av slike antistoffer er uklar.

Autoimmunitet
I studiene hos nylig transplanterte pasienter var forekomsten av autoimmune hendelser på tvers av de kliniske hovedstudiene sjelden, med frekvenser på 1,7 %, 1,7 %, og 1,9 % ved år 3 for henholdsvis MI-, LI-, og ciklosporingruppen. En pasient på belatacept MI-regime utviklet Guillian Barré syndrom som førte til seponering av behandlingen, men som senere gikk over. Samlet tyder de få rapportene på tvers av kliniske studier på at langvarig eksponering for belatacept ikke predisponerer pasientene for en økt risiko for utvikling av autoimmune hendelser.

I løpet av langtidsforlengelsen oppsto autoimmune hendelser hos henholdsvis 2,6 % og 3,0 % av pasientene i belatacept MI- og LI-gruppene, og hos 3,7 % av pasientene i ciklosporingruppen i studie 1, og hos henholdsvis 5,8 % og 3,5 % av pasientene i belatacept MI- og LI-gruppene, og hos 0 % av pasientene i ciklosporingruppen i studie 2.

Melding av mistenkte bivirkninger

Melding av mistenkte bivirkninger etter godkjenning av legemidlet er viktig. Det gjør det mulig å overvåke forholdet mellom nytte og risiko for legemidlet kontinuerlig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Dette gjøres via det nasjonale meldesystemet som beskrevet i Appendix V.

4.9 Overdosering

Enkeltdoser på opptil 20 mg/kg har blitt administrert uten tilsynelatende toksisk effekt. Ved overdosering anbefales det at pasienten overvåkes for tegn eller symptomer på bivirkninger, og at hensiktsmessig symptomatisk behandling igangsettes.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: immunsuppressiver, selektive immunsuppressive midler, ATC-kode: L04A A28.

Belatacept, en selektiv kostimulerende hemmer, er et løselig fusjonsprotein som består av et modifisert ekstracellulært domene fra humant cytotoksisk T-lymfocytt-assosiert antigen 4 (CTLA-4) forbundet med en del (hengsel-CH2-CH3 domener) av Fc-domenet fra et humant immunoglobulin G1-antistoff. Belatacept er produsert ved rekombinant DNA-teknologi i et mammalsk celleekspresjonssystem. To aminosyresubstitusjoner (L104 til E, A29 til Y) ble gjort i den ligandbindende regionen av CTLA-4.

Virkningsmekanisme

Belatacept binder seg til CD80 og CD86 på antigenpresenterende celler. Som et resultat av dette, blokkerer belatacept den CD28-medierte kostimuleringen av T-celler og hemmer aktivisering av disse. Aktiverte T-celler er de dominerende mediatorene av immunologisk respons på den transplanterte nyren. Belatacept, som er en modifisert form av CTLA4-Ig, binder seg lettere til CD80 og CD86 enn det opprinnelige CTLA4-Ig-molekylet som det er avledet fra. Denne økte bindingsevnen fører til et nivå av immunsuppresjon som er nødvendig for å hindre immunmediert svikt og dysfunksjon i allogent transplantat.

Farmakodynamiske effekter

Etter den første administreringen av belatacept ble det i en klinisk studie observert ca. 90 % metning av CD 86-reseptorer på overflaten av antigenpresenterende celler i perifert blod. I løpet av den første måneden etter transplantasjon var 85 % metning av CD86 opprettholdt. Opptil 3. måned etter transplantasjon med anbefalt doseringsregime, var nivået på CD86-metningen opprettholdt på ca. 70 % og etter 12 måneder på ca. 65 %.

Klinisk effekt og sikkerhet

Studie 1 og 2: Fase 3-studier hos nylig transplanterte pasienter
Sikkerhet og effekt av belatacept som en del av et immunsuppressivt regime etter nyretransplantasjon, ble vurdert i to randomiserte, delvis blindede, tre års multisenterstudier, med det primære endepunktet spesifisert ved år 1. Disse studiene sammenlignet to doseringsregimer av belatacept (MI og LI) med ciklosporin hos resipienter av donororganer etter standardkriterier (Studie 1) eller utvidete kriterier (Studie 2). Alle pasientene fikk basiliksimab, MMF og kortikosteroider. Det mest intensive (MI) regimet, som inkluderte høyere og hyppigere dosering i løpet av de første 6 måneder etter transplantasjon, resulterte i dobbelt så høy eksponering for belatacept som det mindre intensive (LI) regimet i tidsrommet 2-7 måneder etter transplantasjon. Effekten var den samme for MI og LI, mens den samlede sikkerhetsprofilen var bedre for LI. Derfor er den anbefalte dosen av belatacept LI doseringsregime.

Studie 1: Resipienter av nyrer fra levende donor og avdød donor etter standardkriterier
Donororganer etter standardkriterier ble definert som organer fra en levende donor, eller fra en avdød donor med forventet kald iskemitid på < 24 timer og som ikke oppfyller definisjonen av donororganer etter utvidete kriterier. Studie 1 ekskluderte (1) resipienter som fikk første transplantasjon og der gjeldende PRA var ≥ 50 %, (2) resipienter som fikk re-transplantasjon og der gjeldende PRA var ≥ 30 %, (3) resipienter der forrige transplantatavstøting skyltes akutt avstøtning og dersom det var en positiv T-celle lymfocytotoksisk crossmatch.

I denne studien ble 666 pasienter inkludert, randomisert og transplantert; 219 til belatacept MI, 226 til belatacept LI og 221 til ciklosporin. Median alder var 45 år, 58 % av donororganerene var fra levende pasienter, 3 % var re-transplantert, 69 % av studiepopulasjonen var menn, 61 % av pasientene var av

europeisk etnisk opprinnelse, 8 % var av afrikansk etnisk opprinnelse/afro-amerikanere, 31 % var kategorisert som andre etnisiteter, 16 % hadde PRA ≥ 10 % og 41 % hadde 4 til 6 feilparinger i HLA.

Dosen av kortikosteroider som ble brukt i alle behandlingsgruppene ble trappet ned i løpet av de første 6 månedene etter transplantasjonene. Gjennomsnittelig kortikosteroiddose som ble administrert sammen med det anbefalte belataceptbehandlingen var 20 mg, 12 mg og 10 mg ved henholdsvis måned 1, 3 og 6.

Studie 2: Resipienter av donornyrer etter utvidete kriterier
Donorer etter utvidete kriterier ble definert som avdøde donorer med minst ett av følgende: (1) donoralder ≥ 60 år, (2) donoralder ≥ 50 år og andre tilleggslidelser (≥ 2 av følgende: hjerneslag, hypertensjon, serumkreatinin > 1,5 mg/dl), (3) donasjon etter hjertedød eller (4) forventet kald iskemitid på ≥ 24 timer. Studie 2 ekskluderte resipienter som fikk transplantasjon der gjeldende PRA var ≥ 30 %, re-transplanterte pasienter og dersom det var en positiv T-celle lymfocytotoksisk «crossmatch».

I denne studien ble 543 pasienter inkludert, randomisert og transplantert; 184 til belatacept MI, 175 til belatacept LI og 184 til ciklosporin. Median alder var 58 år, 67 % av studiepopulasjonen var menn, 75 % av pasientene var av europeisk etnisk opprinnelse, 13 % var av afrikansk etnisk opprinnelse/afro-amerikanere, 12 % var kategorisert som andre etnisiteter, 3 % hadde PRA ≥ 10 % og 53 % hadde 4 til 6 feilparinger i HLA.

Dosen av kortikosteroider som ble brukt i alle behandlingsgruppene ble trappet ned i løpet av de første 6 månedene etter transplantasjonene. Gjennomsnittelig kortikosteroiddose som ble administrert sammen med det anbefalte belataceptbehandlingen var 21 mg, 13 mg og 10 mg ved henholdsvis måned 1, 3 og 6.

Tabell 5 oppsummerer resultatene for belatacept LI sammenlignet med ciklosporin for de koprimære effektendepunktene død og transplantatavstøting, sammensatt nedsatt nyrefunksjon og akutt avstøting (definert som klinisk mistenkt biopsipåvist akutt avstøting). Pasient- og transplantatoverlevelse var den samme for belatacept og ciklosporin. Færre pasienter nådde endepunktet sammensatt nedsatt nyrefunksjon, og gjennomsnittlig GFR var høyere med belatacept sammenlignet med ciklosporin.

Akutt avstøting (AR) forekom oftere med belatacept enn med ciklosporin i studie 1, og med tilsvarende hyppighet for belatacept og ciklosporin i studie 2. Omtrent 80 % av AR-episodene oppstod i 3. måned og sjelden etter 6 måneder. I studie 1 var 11/39 akutte avstøtinger med belatacept og 3/21 med ciklosporin av Banff 97 grad ≥ IIb ved år 3. I studie 2 var 9/33 akutte avstøtinger med belatacept og 5/29 med ciklosporin av Banff 97 grad ≥ IIb ved år 3. AR ble oftere behandlet med lymfocyttreduserede terapi (en risikofaktor for PTLD, se pkt. 4.4) i belataceptgruppen enn i ciklosporingruppen. Ved år 2 hos pasienter med AR, var donor-spesifikke antistoffer, et av kriteriene for diagnosen antistoff-mediert avstøting, til stede hos 6 % (2/32, studie 2)-8 % (3/39, studie 1) og 20 % (4/20, studie 1)-26 % (7/27, studie 2) i henholdsvis belatacept- og ciklosporingruppen ved år 3 i begge studiene. Ved år 3 var tilbakevendende AR den samme på tvers av gruppene (< 3 %) og subklinisk AR identifisert ved protokollbiopsien etter 1 år var 5 % i begge gruppene. I studie 1 hadde 5/39 belataceptpasienter mot 1/21 ciklosporinpasienter med AR opplevd transplantatavstøting, og 5/39 belataceptpasienter og ingen ciklosporinpasienter med AR hadde dødd ved år 3. I studie 2 hadde 5/33 belataceptpasienter mot 6/29 ciklosporinpasienter med AR opplevd transplantatavstøting, og 5/33 belataceptpasienter mot 5/29 ciklosporinpasienter med AR hadde dødd ved år 3. I begge studiene var gjennomsnittlig GFR etter AR den samme hos belatacept- og ciklosporinbehandlede pasienter.

Tabell 5: Viktige effektresultater ved år 1 og 3

	Studie 1: levende og avdøde donorer etter standard-kriterier		**Studie 2: donorer etter utvidete kriterier**	
Parameter	**Belatacept LI**	**Ciklosporin**	**Belatacept LI**	**Ciklosporin**
	N= 226	**N= 221**	**N= 175**	**N= 184**
Pasient- og transplantatoverlevelse (%) År 1 [95 % KI]	96,5 [94,1-98,9]	93,2 [89,9-96,5]	88,6 [83,9-93,3]	85,3 [80,2-90,4]
År 3 [95 % KI]	92,0 [88,5-95,6]	88,7 [84,5-92,9]	82,3 [76,6-87,9]	79,9 [74,1-85,7]
Død (%) År 1	1,8	3,2	2,9	4,3
År 3	4,4	6,8	8,6	9,2
Transplantatavstøting (%) År 1	2,2	3,6	9,1	10,9
År 3	4,0	4,5	12,0	12,5
% av pasienter som oppfylte endepunkt for sammensatt nedsatt nyrefunksjon ved år 1[a]	54,2	77,9	76,6	84,8
P-verdi	< 0,0001	-	< 0,07	-
AR (%) År 1 (%) [95 % KI]	17,3 [12,3-22,2]	7,2 [3,8-10,7]	17,7 [12,1-23,4]	14,1 [9,1-19,2]
År 3 (%) [95 % KI]	17,3 [12,3-22,2]	9,5 [5,6-13,4]	18,9 [13,1-24,7]	15,8 [10,5-21,0]
Gjennomsnittlig målt GFR[b] *ml/min/1,73 m²* År 1	63,4	50,4	49,6	45,2
År 2	67,9	50,5	49,7	45,0
Gjennomsnittlig beregnet GFR[c] ***ml/min/1,73 m²*** Måned 1 År 1	61,5 65,4	48,1 50,1	39,6 44,5	31,8 36,5
År 2	65,4	47,9	42,8	34,9
År 3	65,8	44,4	42,2	31,5

[a]Andel pasienter med målt GFR < 60 ml/min/1,73 m² eller med en nedgang i målt GFR ≥ 10 ml/min/1,73 m² fra måned 3 til måned 12.
[b]Målt GFR ble kun vurdert med iothalamate ved år 1 og 2
[c]Beregnet GFR ble vurdert med MDRD-formel ved måned 1, år 1, 2 og 3

Progresjon av kronisk nyresykdom-stadier (CKD)
Ved år 3 i studie 1 var gjennomsnittlig beregnet GFR 21 ml/min/1,73 m² høyere med belatacept, og 10 % og 20 % av pasientene nådde CKD-stadium 4/5 (GFR < 30 ml/min/1,73 m²) med henholdsvis belatacept og ciklosporin. Ved år 3 i studie 2 var gjennomsnittlig beregnet GFR 11 ml/min/1,73 m² høyere med belatacept, og 27 % og 44 % av pasientene nådde CKD-stadium 4/5 (GFR < 30 ml/min/1,73 m²) med henholdsvis belatacept og ciklosporin.

Kronisk allograft nefropati (CAN)/Interstitiell fibrose og tubulær atrofi (IFTA)
Utbredelsen av CAN/IFTA ved år 1 i studie 1 og 2 var tallmessig lavere med belatacept enn med ciklosporin (henholdsvis ~ 9,4 % og 5 %).

Nye tilfeller av diabetes mellitus og blodtrykk
I en pre-spesifisert samlet analyse av studie 1 og 2 ved år 1, var forekomsten av nye tilfeller av diabetes mellitus (NODM), definert som bruk av et antidiabetisk legemiddel i ≥ 30 dager eller ≥ 2 fastende plasmaglukoseverdier > 126 mg/dl (7,0 mmol/l) etter transplantasjon, 5 % for belatacept og 10 % for ciklosporin. Ved år 3 var forekomsten av NODM 8 % for belatacept og 10 % for ciklosporin.

Ved år 1 og 3 i studie 1 og 2 var belatacept assosiert med 6 til 9 mmHg lavere gjennomsnittlig systolisk blodtrykk, ca. 2 til 4 mmHg lavere gjennomsnittlig diastolisk blodtrykk og mindre bruk av antihypertensive legemidler enn ciklosporin.

Langtidsforlengelse i studie 1 og studie 2
Totalt 321 pasienter på belatacept (MI: 155 og LI: 166) og 136 pasienter på ciklosporin fullførte 3 år med behandling i studie 1 og inngikk i den 4-årige åpne langtidsforlengelsen (opptil 7 år totalt). Flere pasienter avbrøt i ciklosporingruppen (32,4 %) sammenlignet med hver belatacept-gruppe (henholdsvis 17,4 % og 18,1 % i MI- og LI-gruppen) i løpet av langtidsforlengelsen. Totalt 217 pasienter på belatacept (MI: 104 og LI: 113) og 87 pasienter på ciklosporin fullførte 3 år med behandling i studie 2 og inngikk i den 4-årige åpne langtidsforlengelsen (opptil 7 år totalt). Flere pasienter avbrøt i ciklosporingruppen (34,5 %) sammenlignet med hver belatacept-gruppe (henholdsvis 28,8 % og 25,7 % i MI- og LI-gruppen) i løpet av langtidsforlengelsen.

Sammenlignet med ciklosporin og vurdert ved estimater for hasardratio (HR) (for død eller transplantatavstøting) fra en ad hoc Cox-regresjonsanalyse, var samlet pasient- og transplantatoverlevelse høyere for pasienter som ble behandlet med belatacept i studie 1, HR 0,588 (95 % KI: 0,356-0,972) for MI-gruppen og HR 0,585 (95 % KI: 0,356-0,961) for LI-gruppen, og sammenlignbar på tvers av behandlingsgruppene i studie 2, HR 0,932 (95 % KI: 0,635-1,367) for MI-gruppen og HR 0,944 (95 % KI: 0,644-1,383) for LI-gruppen. Den samlede andelen pasienter som døde eller opplevde transplantatavstøting var lavere hos pasienter som ble behandlet med belatacept (MI: 11,4 %, LI: 11,9 %) sammenlignet med pasienter som ble behandlet med ciklosporin (17,6 %) i studie 1. Den samlede andelen pasienter som døde eller opplevde transplantatavstøting var sammenlignbar på tvers av behandlingsgruppene (29,3 %, 30,9 % og 28,3 % for henholdsvis MI, LI og ciklosporin) i studie 2. I studie 1, i henholdsvis MI-, LI- og ciklosporingruppen, døde 7,8 %, 7,5 % og 11,3 % av pasientene, og transplantatavstøting oppsto hos 4,6 %, 4,9 % og 7,7 % av pasientene. I studie 2, i henholdsvis MI-, LI- og ciklosporingruppen, døde 20,1 %, 21,1 % og 15,8 % av pasientene, og transplantatavstøting oppsto hos 11,4 %, 13,1 % og 15,8 % av pasientene. Den høyere andelen dødsfall i LI-gruppen i studie 2 var hovedsakelig grunnet neoplasmer (MI: 3,8 %, LI: 7,1 %, ciklosporin: 2,3 %).

Den høyere beregnede GFR som var observert hos pasienter som ble behandlet med belatacept relativt til pasienter behandlet med ciklosporin i løpet av de første 3 årene ble opprettholdt over langtidsforlengelsen. I studie 1 var gjennomsnittlig beregnet GFR etter 7 år henholdsvis 74,0, 77,9 og 50,7 ml/min/1,73m^2 i belatacept MI-, belatacept LI- og ciklosporingruppen. I studie 2 var gjennomsnittlig beregnet GFR etter 7 år i de samme gruppene henholdsvis 57,6, 59,1 og 44,6 ml/min/1,73m^2. Tid til død, transplantatavstøting eller GFR < 30 ml/min/1,73m^2 ble analysert over 7-årsperioden: i studie 1 ble det sett en reduksjon på omtrent 60 % i risikoen for død, transplantatavstøting eller GFR < 30 ml/min/1,73m^2 hos pasienter i belatacept-gruppene sammenlignet med de som fikk ciklosporin. I studie 2 ble det sett en reduksjon på omtrent 40 % av denne risikoen blant pasienter i belatacept-gruppene sammenlignet med de som fikk ciklosporin.

Konvertering fra kalsinevrinhemmer (CNI)-basert til belatacept-basert regime
Konverteringsstudie 1:
Totalt 173 nyretransplanterte på et CNI-basert vedlikeholdsregime (ciklosporin; CsA: 76 pasienter eller takrolimus; TAC: 97 pasienter) som hadde fått et allogent nyretransplantat fra en levende eller avdød donor 6 til 36 måneder før deltakelse i studien, ble inkludert i en åpen, prospektiv, randomisert multisenterstudie. Pasienter som tidligere hadde blitt behandlet for biopsibekreftet akutt avstøting (BPAR) innen 3 måneder før deltakelse i studien, gjentatt BPAR, Banff grad IIA eller høyere cellulær avstøting, eller antistoffmediert avstøting med det nåværende allogene transplantatet; tap av tidligere

allogent transplantat på grunn av BPAR; eller en positiv "crossmatch" for T-celle-lymfocyttoksisitet ved tidspunktet for det nåværende transplantatet ble vurdert til å ha høyere immunologisk risiko og ble ekskludert fra studien. Pasienter ble randomisert 1:1 til enten å fortsette med det CNI-baserte regimet eller konvertere til et belatacept-basert regime. Under konverteringsfasen ble en vedlikeholdsdose med belatacept administrert på dag 1 og hver 2. uke de første 8 ukene (se pkt. 4,2). CNI-dosen ble gradvis trappet ned mellom dag 1 og dag 29: Pasientene fikk 100 % av CNI-dosen på dag 1, deretter 40-60 % på dag 15, 20-30 % på dag 23 og ingenting på dag 29. Etter den innledende 8-ukers konverteringsfasen ble en vedlikeholdsdose med belatacept administrert hver 4. uke med oppstart 12 uker etter første dose (se pkt. 4.2). Studieperioden var på 12 måneder, med en langtids forlengelsesperiode (LTE) fra måned 12 til måned 36. Det primære (deskriptive) endepunktet var nyrefunksjon (endring i eGFR fra baseline) etter 12 måneder.

Ved måned 12 hadde alle 84 pasientene (100 %) i belatacept-konverteringsgruppen og 98,9 % (88/89) av pasientene i CNI-fortsettelsesgruppen overlevd med et fungerende transplantat. BPAR ble rapportert hos 7,1 % (6/84) av pasientene i belatacept-konverteringsgruppen og ingen i CNI-fortsettelsesgruppen. Av de 81 pasientene i hver gruppe som gikk over i LTE-perioden (ITT-LT-subpopulasjon) hadde 97 % (79/81) i belatacept-konverteringsgruppen og 98,8 % (80/81) i CNI-fortsettelsesgruppen overlevd med fungerende transplantat ved måned 36. Ett tilfelle av BPAR ble rapportert i belatacept-konverteringsgruppen og tre tilfeller av BPAR ble rapportert i CNI-fortsettelsesgruppen under LTE-perioden. I inntil 36 måneder ble BRAP rapportert hos henholdvis 6,2 % (5/81) vs. 3,7 % (3/81) av pasientene i belatacept-konverteringsgruppen vs. CNI-fortsettelsesgruppen i ITT-LT-subpopulasjonen etter 36 måneder. Ingen av tilfellene av BPAR var av Banff alvorlighetsgrad III. Én pasient i hver gruppe som fikk BPAR opplevde påfølgende transpalantatavstøting. Ved måned 12 var gjennomsnittlig (SD) endring i cGFR fra baseline +7,0 (12,0) ml/min/1,73 m^2 i belatacept-konverteringsgruppen (N = 84) sammenlignet med +2,1 (10,3) ml/min/1,73 m^2 i CNI-fortsettelsesgruppen (N = 89). Ved måned 36 var gjennomsnittlig endring fra baseline cGFR +8,2 (16,1) ml/min/1,73 m2 i belatacept-konverteringsgruppen (N = 72) og +1,4 (16,9) ml/min/1,73 m2 i CNI-fortsettelsesgruppen (N = 69).

Konverteringsstudie 2:
Totalt 446 nyretransplanterte pasienter på et CNI basert vedlikeholdsregime (CsA: 48 pasienter eller TAC: 398 pasienter) som hadde fått et allogent nyretransplantat fra en levende eller avdød donor 6 til 60 måneder før deltakelse i studien, ble inkludert i en åpen, prospektiv, randomisert multisenterstudie. Pasienter som tidligere hadde blitt behandlet for biopsibekreftet akutt avstøting (BPAR) innen 3 måneder før deltakelse i studien, gjentatt BPAR, Banff grad IIA eller høyere cellulær avstøting, eller antistoffmediert avstøting med det nåværende allogene transplantatet; tap av tidligere allogent transplantat på grunn av BPAR; eller en positiv "crossmatch" for T-celle-lymfocyttoksisitet ved tidspunktet for det nåværende transplantatet ble vurdert til å ha høyere immunologisk risiko og ble ekskludert fra studien. Pasienter ble randomisert 1:1 til enten å fortsette med det CNI-baserte regimet eller konvertere til et belatacept-basert regime. Nedtrappingen av CNI og belatacept-konverteringsfasen fulgte et lignende regime som konverteringsstudie 1 (se over). Studieperioden var på 24 måneder. Det primære (deskriptive) samlede endepunktet var andel pasienter som overlevde med et fungerende transplantat ved måned 24.

Andelen pasienter som overlevde med et fungerende transplantat var lignende i belatacept-konverteringsgruppen (98,2 %, 219/223) og CNI-fortsettelsesgruppen (97,3 %, 217/223) ved måned 24. Fire pasienter (1,8 %) i hvert gruppe døde og to (0,9 %) i CNI-fortsettelsesgruppen opplevde transplantatavstøting. BRAP ble rapportert hos 18/223 av pasientene (8,1 %) i belatacept-konverteringsgruppen og 4/223 av pasientene (1,8 %) i CNI-fortsettelsesgruppen ved måned 12. Det var ingen ytterligere tilfeller av BPAR ved måned 24 i belatacept-konverteringsgruppen, men 5 ytterligere tilfeller ble rapportert i CNI-fortsettelsesgruppen (totalt 9/223 (4 %) ved måned 24). Majoriteten av tilfellene av BPAR rapportert i belatacept-konverteringsgruppen forekom i løpet av de første 6 månedene. Alle fikk vellykket behandling med ingen påfølgende transplantatavstøting. Alvorligheten var totalt sett større for tilfellene av BPAR etter konvertering til belatacept sammenlignet med de som ble sett i CNI-fortsettelsesgruppen. Ved analyse med imputasjon til null for død og transplantatavstøting var verdiene for justert gjennomsnittlig cGFR ved måned 24 henholdvis 55,5 og 48,5 ml/min/1,73 m^2 i

belatacept-konverteringsgruppen og CNI-fortsettelsesgruppen. Den korresponderende justerte endringen fra baseline cGFR var henholdsvis +5,2 og -1,9 ml/min/1.73 m^2.

Fase 2 levertranplantasjonsstudie
En enkelt, randomisert, kontrollert fase 2 multisenterstudie med belatacept til *de novo* ortotopiske levertransplanterte pasienter ble gjennomført. Totalt 250 personer ble randomisert til 1 av 5 behandlingsgrupper (3 belatacept- og 2 takrolimusgrupper). Belataceptdosen som ble brukt i denne leverstudien var høyere i alle belataceptgruppene enn belataceptdosen som ble brukt i fase 2 og 3 nyretransplantasjonsstudiene.

Det ble observert en overvekt av dødelighet og tap av transplantat i belatacept LI + MMF-gruppen og en overvekt av dødelighet ble observert i belatacept MI + MMF-gruppen. Det ble ikke identifisert noe mønster i dødsårsaker. Det var en økning av virus- og soppinfeksjoner i belataceptgruppene sammenlignet med takrolimusgruppene, men samlet forekomst av alvorlige infeksjoner var ikke forskjellig blant alle behandlingsgruppene (se pkt. 4.4).

Eldre

Tohundreogsytten (217) pasienter fra 65 år og eldre fikk belatacept på tvers av én fase 2 og to fase 3 nyrestudier.
Eldre pasienter viste konsistens med den generelle studiepopulasjonen for sikkerhet og effekt, vurdert som pasient- og transplantatoverlevelse, nyrefunksjon og akutt avstøting.

Pediatrisk populasjon

Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency) har utsatt forpliktelsen til å presentere resultater fra studier med belatacept i en eller flere undergrupper av den pediatriske populasjonen ved nyretransplantasjon (se pkt. 4.2 for informasjon om pediatrisk bruk).

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Absorpsjon

Farmakokinetikken til belatacept hos nyretransplanterte pasienter og friske frivillige har vist seg å være sammenlignbar. Farmakokinetikken til belatacept var lineær, og eksponeringen for belatacept økte proporsjonalt hos friske frivillige etter en enkelt intravenøs infusjonsdose på 1 til 20 mg/kg. De geometrisk gjennomsnittlige (CV %) farmakokinetiske parametrene for belatacept etter flere intravenøse infusjoner ved doser på 6 mg/kg hos nyretransplanterte pasienter simulert fra den farmakokinetiske populasjonsmodellen var: terminal halveringstid 9,6 (27) dager, systemisk clearance 0,59 (22) ml/t/kg, og distribusjonsvolumet ved steady state 0,15 (21) l/kg. Med det anbefalte doseringsregimet nådde serumkonsentrasjonen vanligvis steady state ved uke 8 i den innledende fasen etter transplantasjon og ved måned 6 i vedlikeholdsfasen. Ved måned 1, 4, og 6 etter transplantasjon var det geometriske gjennomsnittet (CV %) for den forventede laveste konsentrasjon av belatacept henholdsvis 24 (31), 5,3 (50) og 3,1 (49) mikrog/ml.

Distribusjon

Basert på populasjonsfarmakokinetisk analyse av 944 nyretransplanterte pasienter opptil 1 år etter transplantasjonen, var farmakokinetikken til belatacept tilsvarende ved ulike tidsperioder etter transplantasjon. Den laveste konsentrasjonen av belatacept var konsekvent opprettholdt i opptil 5 år etter transplantasjonen. Farmakokinetisk populasjonsanalyse av nyretransplanterte pasienter ble brukt til å bestemme systemisk akkumulering av belatacept ved flere infusjoner av doser på 6 eller 10 mg/kg doser hver 4. uke. Ved steady state forekom minimal systemisk akkumulering med en akkumuleringsindeks på 1,1.

Eliminasjon

Populasjonsfarmakokinetiske analyser hos nyretransplanterte pasienter viste at det var en trend mot høyere clearance av belatacept med økende kroppsvekt. Alder, kjønn, etnisitet, nyrefunksjon (beregnet GFR), diabetes eller samtidig dialyse hadde ingen klinisk relevant effekt på clearance av belatacept.

Det foreligger ingen tilgjengelige data for pasienter med nedsatt leverfunksjon.

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

Belatacept har lavere aktivitet hos gnagere enn abatacept, et fusjonsprotein som skiller seg fra belatacept med to aminosyrer i de CD80/86-bindende domenene. Siden abatacept likner belatacept både med hensyn på struktur og virkningsmekanisme, og har høyere aktivitet hos gnagere, ble abatacept brukt som en mer aktiv homolog for belatacept hos gnagere. Derfor har prekliniske studier utført med abatacept blitt brukt til å støtte sikkerheten til belatacept, i tillegg til studiene utført med belatacept.

Det ble ikke observert mutagenitet eller klastogenitet av abatacept i en serie *in vitro*-studier. I en karsinogenitetsstudie med mus økte forekomsten av maligne lymfomer og brystkjerteltumorer (hos hunner). Den økte forekomsten av lymfomer og brystkjerteltumorer som er sett hos mus behandlet med abatacept, kan skyldes en redusert kontroll av henholdsvis murint leukemivirus og brystkjertelvirus hos mus sammen med langvarig immunmodulering. I en seks måneders og i en ett-års toksisitetsstudie med henholdsvis belatacept og abatacept i cynomolgusaper, ble ingen signifikant toksisitet observert. Reversible farmakologiske effekter var minimal reduksjon i serum IgG og minimal til alvorlig lymfoid forringelse av germinale sentre i milt og/eller lymfeknuter. Ingen tegn på lymfomer eller preneoplastiske, morfologiske endringer ble observert i noen av studiene. Dette til tross for nærvær av et virus i abataceptstudien, lymfokryptovirus, som, innenfor tidsrammen til denne studien, er kjent for å forårsake slike skader i aper med nedsatt immunforsvar. Den virale statusen ble ikke bestemt i belataceptstudien, men siden dette viruset er utbredt i aper, var det sannsynligvis til stede i disse apene også.
Belatacept hadde ingen uønskede effekter på fertiliteten hos hann- eller hunnrotter. Belatacept var ikke teratogent ved administrering til drektige rotter og kaniner ved doser opptil henholdsvis 200 mg/kg og 100 mg/kg daglig, som tilsvarer ca. 16 og 19 ganger eksponeringen knyttet til maksimal anbefalt human dose (MRHD) på 10 mg/kg basert på AUC. Daglig administrering av belatacept til hunnrotter i drektighetstiden og gjennom hele dieperioden var assosiert med infeksjoner hos en liten prosentandel av mødrene ved alle doser (≥ 20 mg/kg, ≥ 3 ganger MRHD eksponeringen basert på AUC), og ga ingen bivirkninger hos avkommet ved doser opptil 200 mg/kg, tilsvarende 19 ganger MRHD-eksponeringen basert på AUC. Belatacept er vist å krysse placenta hos rotter og kaniner. Abatacept gitt til hunnrotter hver tredje dag under drektighetstiden og gjennom hele dieperioden, ga ingen bivirkninger hos avkom ved doser opptil 45 mg/kg, som tilsvarer tre ganger eksponering assosiert med MRHD på 10 mg/kg basert på AUC. Ved 200 mg/kg, 11 ganger MRHD-eksponeringen, ble det imidlertid observert endringer i immunfunksjonen bestående av en 9 ganger økning i T-celleavhengig antistoffrespons hos hunnavkom og skjoldbruskkjertelbetennelse hos ett hunnavkom. Det er ikke kjent om disse funnene indikerer en risiko for utvikling av autoimmune sykdommer hos mennesker eksponert for abatacept eller belatacept *in utero*.

Studier med rotter eksponert for abatacept har vist abnormaliteter i immunsystemet, inkludert en lav forekomst av infeksjoner som fører til død (juvenile rotter), i tillegg til betennelse i skjoldbruskkjertelen og bukspyttkjertelen (hos både juvenile og voksne rotter). Studier med voksne mus og aper har ikke vist lignende funn. Det er sannsynlig at den økte følsomheten for opportunistiske infeksjoner sett hos juvenile rotter er assosiert med eksponering for abatacept før utvikling av hukommelsesresponser.

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Hjelpestoffer

Sukrose
Natriumdihydrogenfosfatmonohydrat
Natriumklorid
Natriumhydroksid (til pH-justering)
Saltsyre (til pH-justering)

6.2 Uforlikeligheter

Dette legemidlet skal ikke blandes med andre legemidler enn de som er angitt i pkt. 6.6.

For å unngå aggregatdannelse skal NULOJIX ikke brukes med silikonholdige sprøyter (se pkt. 6.6).

6.3 Holdbarhet

Uåpnet hetteglass

3 år

Etter rekonstituering

Den rekonstituerte løsningen bør umiddelbart overføres fra hetteglasset til infusjonsposen eller -flasken.

Etter fortynning

Kjemisk og fysisk holdbarhet for infusjonsvæsken under bruk har vært vist i 24 timer ved oppbevaring i kjøleskap (2 ºC – 8 ºC). Av mikrobiologiske hensyn bør produktet brukes umiddelbart. Hvis den ikke brukes umiddelbart, kan infusjonsvæsken oppbevares i kjøleskap (2 °C – 8 °C) i opptil 24 timer. Av disse 24 timene kan infusjonsvæsken oppbevares under 25 °C i maksimalt 4 timer. Skal ikke fryses. NULOJIX-infusjonen må avsluttes innen 24 timer etter rekonstituering av pulveret.

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Oppbevares i kjøleskap (2 °C – 8 °C).
Oppbevares i originalpakningen for å beskytte mot lys.
For oppbevaringsbetingelser etter rekonstituering eller fortynning av legemidlet, se pkt. 6.3.

6.5 Emballasje (type og innhold)

NULOJIX leveres i et type I hetteglass i flintglass med propp (grå butylgummi) og avrivbar forsegling (aluminium). Hvert hetteglass er pakket sammen med en engangssprøyte av polypropylen.

Pakningsstørrelser: 1 hetteglass og 1 sprøyte eller 2 hetteglass og 2 sprøyter.

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon og annen håndtering

- Bruk aseptisk teknikk for å rekonstituere pulveret i hetteglassene og fortynne oppløsningen for administrering.
- Bruk den silikonfrie engangssprøyten som følger med til å tilberede hetteglassene og til å tilsette oppløsningen til infusjonen. Dette vil forhindre aggregatdannelse (se pkt. 6.2).

- Ikke rist hetteglasset. Risting kan føre til skumdannelse.
- Infusjonsvæsken skal brukes sammen med et sterilt, pyrogenfritt filter med lav proteinbinding (porestørrelse på 0,2 mikrom til 1,2 mikrom).

Dosevalg og rekonstituering av pulveret i hetteglassene

Beregn dosen og antall hetteglass NULOJIX som er nødvendig. Hvert hetteglass med NULOJIX gir 250 mg belatacept.
- Total dose belatacept i mg tilsvarer pasientens vekt i kg ganger belataceptdosen i mg/kg (6 eller 10 mg/kg, se pkt. 4.2).
- For en endring i kroppsvekt på mindre enn 10 % anbefales ingen dosejustering for NULOJIX.
- Antall hetteglass som trengs er lik belataceptdosen i mg dividert med 250 og avrundet opp til nærmeste hele antall hetteglass.
- Bland ut pulveret i hvert hetteglass med 10,5 ml rekonstitueringsvæske.
- Volumet rekonstituert oppløsning som er nødvendig (ml) er lik total belataceptdose i mg delt på 25.

Praktiske detaljer angående tilberedning av hetteglassene

Bruk aseptisk teknikk og tilbered hvert hetteglass med 10,5 ml av én av de følgende oppløsningsmidlene (vann til injeksjonsvæsker, natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) injeksjonsvæske eller glukose 50 mg/ml (5 %) injeksjonsvæske). Bruk engangssprøyten (nødvendig for å forhindre aggregatdannelse) som følger med og en 18-21 gauge kanyle. Sprøyten er markert i enheter på 0,5 ml, derfor bør den beregnede dosen være avrundet til nærmeste 0,5 ml.

Fjern den avrivbare forseglingen fra hetteglasset og tørk av toppen med en spritserviett. Stikk sprøytespissen inn i hetteglasset gjennom midten av gummiproppen. Styr væskestrømmen inntil glassveggen i hetteglasset og ikke inn pulveret. Fjern sprøyten og kanylen etter at 10,5 ml av rekonstitueringsvæsken har blitt tilsatt hetteglasset.

For å minimere skumdannelse, roter og snu hetteglasset forsiktig i minst 30 sekunder eller til pulveret er helt oppløst. Ikke rist. Selv om det kan være igjen noe skum på overflaten av den rekonstituerte oppløsningen, er det et tilstrekkelig overskudd av belatacept i hvert hetteglass til å gjøre opp for uttakstap. Dermed kan 10 ml av en 25 mg/ml belatacept-oppløsning trekkes ut fra hvert hetteglass.

Den rekonstituerte oppløsningen skal være klar til svakt opaliserende og fargeløs til svakt gul. Må ikke brukes hvis ugjennomsiktige partikler, misfarging eller andre fremmedlegemer er til stede. Det anbefales å umiddelbart overføre oppløsningen fra hetteglasset til infusjonsposen eller -flasken.

Praktiske detaljer for tilberedning av infusjonsvæsken

Etter rekonstituering fortynnes produktet til 100 ml med natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) injeksjonsvæske eller glukose 50 mg/ml (5 %) injeksjonsvæske. Trekk opp et volum av natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) injeksjonsvæske eller glukose 50 mg/ml (5 %) injeksjonvæske tilsvarende volumet (ml tilsvarer total dose i mg delt på 25) av den rekonstituerte belatacept-oppløsningen som gir den rette dosen, fra en 100 ml infusjonspose eller -flaske og kast det (et infusjonvolum på 100 ml vil være hensiktsmessig for de fleste pasienter og doser, men totalt infusjonsvolum fra 50 ml til 250 ml kan brukes). Tilsett sakte den nødvendige mengde rekonstituert belatacept-oppløsning fra hvert hetteglass til infusjonsposen eller -flasken, med samme engangssprøyte som ble brukt til rekonstituering av pulveret. Blandes forsiktig i infusjonsbeholderen. Konsentrasjonen av belatacept i infusjonen bør være mellom 2 mg og 10 mg belatacept per ml oppløsning.

Eventuelle ubrukte rester i hetteglasset skal destrueres i overensstemmelse med lokale krav.

Administrering

Når rekonstituering og fortynning utføres under aseptiske betingelser, bør NULOJIX-infusjonen startes umiddelbart, eller må være fullført innen 24 timer etter rekonstituering av pulveret. Hvis den ikke brukes umiddelbart, kan infusjonsvæsken oppbevares i kjøleskap (2 °C – 8 °C) i opptil 24 timer. Skal ikke fryses. Infusjonsvæsken kan oppbevares under 25 °C i maksimalt 4 timer av de totalt 24 timene. Infusjonen må fullføres innen 24 timer etter rekonstitusjon av pulveret. Før administrering skal infusjonsvæsken inspiseres visuelt med tanke på partikler eller misfarging. Oppløsningen kasseres dersom man observerer partikler eller misfarging. Hele den ferdige fortynnede infusjonen skal administreres i løpet av en periode på 30 minutter, og må administreres via et infusjonssett og et sterilt, pyrogenfritt filter med lav proteinbinding (porestørrelse på 0,2 mikrom til 1,2 mikrom). Etter administrering anbefales det å skylle infusjonsslangen med infusjonsvæske for å sikre administrering av hele dosen.
Ubrukte rester av infusjonoppløsningen må ikke oppbevares for senere bruk.

NULOJIX bør ikke infunderes i den samme intravenøse slangen samtidig med andre legemidler. Ingen fysikalske eller biokjemiske forlikelighetsstudier har blitt gjennomført for å evaluere samtidig administrering av NULOJIX med andre legemidler.

Destruksjon

Ikke anvendt legemiddel samt avfall bør destrueres i overensstemmelse med lokale krav.

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

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

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/11/694/001-002

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE

Dato for første markedsføringstillatelse: 17. juni 2011
Dato for siste fornyelse: 18. februar 2016

10. OPPDATERINGSDATO

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency) http://www.ema.europa.eu.

VEDLEGG II

A. TILVIRKER AV BIOLOGISK VIRKESTOFF OG TILVIRKER ANSVARLIG FOR BATCH RELEASE

B. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE LEVERANSE OG BRUK

C. ANDRE VILKÅR OG KRAV TIL MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

D. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE SIKKER OG EFFEKTIV BRUK AV LEGEMIDLET

A. TILVIRKERE AV BIOLOGISK VIRKESTOFF OG TILVIRKER ANSVARLIG FOR BATCH RELEASE

Navn og adresse til tilvirkere av biologisk virkestoff

Lotte Biologics USA, LLC
6000 Thompson Road, East Syracuse
New York 13057 – USA

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

Navn og adresse til tilvirker ansvarlig for batch release

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

B. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE LEVERANSE OG BRUK

Legemiddel underlagt begrenset forskrivning (Se Vedlegg I, Preparatomtale, pkt. 4.2).

C. ANDRE VILKÅR OG KRAV TIL MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

- Periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporter (PSUR-er)

Kravene for innsendelse av periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporter (PSUR-er) for dette legemidlet er angitt i EURD-listen (European Union Reference Date list), som gjort rede for i Artikkel 107c(7) av direktiv 2001/83/EF og i enhver oppdatering av EURD-listen som publiseres på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency).

D. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE SIKKER OG EFFEKTIV BRUK AV LEGEMIDLET

- Risikohåndteringsplan (RMP)

Innehaver av markedsføringstillatelsen skal gjennomføre de nødvendige aktiviteter og intervensjoner vedrørende legemiddelovervåkning spesifisert i godkjent RMP presentert i Modul 1.8.2 i markedsføringstillatelsen samt enhver godkjent påfølgende oppdatering av RMP.

En oppdatert RMP skal sendes inn:
- på forespørsel fra Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency);
- når risikohåndteringssystemet er modifisert, spesielt som resultat av at det fremkommer ny informasjon som kan lede til en betydelig endring i nytte/risiko profilen eller som resultat av at en viktig milepel (legemiddelovervåkning eller risikominimering) er nådd.

VEDLEGG III

MERKING OG PAKNINGSVEDLEGG

A. MERKING

OPPLYSNINGER, SOM SKAL ANGIS PÅ YTRE EMBALLASJE

YTRE ESKE

1. LEGEMIDLETS NAVN

NULOJIX 250 mg pulver til konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning
belatacept

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

Hvert hetteglass inneholder 250 mg belatacept.
Hver ml konsentrat inneholder 25 mg belatacept etter rekonstituering.

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

Hjelpestoffer: sukrose, natriumdihydrogenfosfatmonohydrat, natriumklorid, natriumhydroksid og saltsyre til pH-justering. Les pakningsvedlegget før bruk.

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Pulver til konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning

1 hetteglass
1 sprøyte

2 hetteglass
2 sprøyter

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG -VEI(ER)

Kun til engangsbruk.
Les pakningsvedlegget før bruk.
Intravenøs bruk.

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER

Bruk kun den vedlagte sprøyten til rekonstituering og fortynning.

VIKTIG INFORMASJON
Ny vedlikeholdsdose, se pakningsvedlegg

8. UTLØPSDATO

Utl.dato
For holdbarhet etter rekonstituering og fortynning: se pakningsvedlegget.

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

Oppbevares i kjøleskap.
Oppbevares i originalpakningen for å beskytte mot lys.

10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL

Kast all ubrukt oppløsning.

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

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

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTLEVERING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT

NULOJIX

17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet

18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR MENNESKER

PC
SN
<NN>

OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ INDRE EMBALLASJE
HETTEGLASS-ETIKETT

1. LEGEMIDLETS NAVN

NULOJIX 250 mg pulver til konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning
belatacept

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

Hvert hetteglass inneholder 250 mg belatacept
Hver ml konsentrat inneholder 25 mg belatacept etter rekonstituering

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

Hjelpestoffer: sukrose, natriumdihydrogenfosfatmonohydrat, natriumklorid, natriumhydroksid og saltsyre til pH-justering. Les pakningsvedlegget før bruk.

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Pulver til konsentrat
250 mg

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG -VEI(ER)

Kun til engangsbruk.
Les pakningsvedlegget før bruk.
Intravenøs bruk.

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER

Bruk kun den vedlagte sprøyten til rekonstituering og fortynning.

8. UTLØPSDATO

Utl.dato
Les pakningsvedlegget før bruk.

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

Oppbevares i kjøleskap.
Oppbevares i originalpakningen for å beskytte mot lys.

10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL

Kast all ubrukt oppløsning.

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG
Dublin 15, D15 T867
Irland

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

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

13. PRODUKSJONSNUMMER<, DONASJONS- OG PRODUKTKODER>

Lot

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTLEVERING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT

17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE

18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR MENNESKER

B. PAKNINGSVEDLEGG

Pakningsvedlegg: Informasjon til brukeren

NULOJIX 250 mg pulver til konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning
belatacept

Les nøye gjennom dette pakningsvedlegget før du begynner å bruke dette legemidlet. Det inneholder informasjon som er viktig for deg.
- Ta vare på dette pakningsvedlegget. Du kan få behov for å lese det igjen.
- Spør lege eller apotek hvis du har flere spørsmål eller trenger mer informasjon.
- Kontakt lege eller apotek dersom du opplever bivirkninger, inkludert mulige bivirkninger som ikke er nevnt i dette pakningsvedlegget. Se avsnitt 4.

I dette pakningsvedlegget finner du informasjon om:

1. Hva NULOJIX er og hva det brukes mot
2. Hva du må vite før du bruker NULOJIX
3. Hvordan du bruker NULOJIX
4. Mulige bivirkninger
5. Hvordan du oppbevarer NULOJIX
6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

1. Hva NULOJIX er og hva det brukes mot

NULOJIX inneholder virkestoffet belatacept som tilhører en gruppe legemidler som kalles immunsuppressiver. Dette er legemidler som reduserer aktiviteten til immunsystemet, kroppens naturlige immunforsvar.

NULOJIX brukes av voksne for å hindre at immunforsvaret angriper den transplanterte nyren, noe som kan forårsake avstøting av transplantatet. Det brukes sammen med andre immunsuppressive legemidler, inkludert mykofenolsyre og kortikosteroider.

2. Hva du må vite før du bruker NULOJIX

Bruk ikke NULOJIX
- **dersom du er allergisk** overfor belatacept eller noen av de andre innholdsstoffene i dette legemidlet (listet opp i avsnitt 6). Allergiske reaksjoner forbundet med bruk av belatacept har vært rapportert i kliniske studier.
- **dersom du ikke har vært utsatt for Epstein-Barr virus** (EBV), eller er usikker på om du har vært utsatt for det, må du ikke behandles med NULOJIX. EBV er viruset som forårsaker kjertelfeber. Hvis du ikke har vært utsatt for det, har du en høyere risiko for å få en type kreft som kalles post-transplantasjon lymfoproliferativ sykdom, PTLD. Hvis du er usikker på om du har hatt infeksjon med viruset tidligere, spør legen.

Advarsler og forsiktighetsregler
Post-transplantasjon lymfoproliferativ sykdom
Behandling med NULOJIX øker risikoen for å få en type kreft som kalles post-transplantasjon lymfoproliferativ sykdom (PTLD). PTLD utvikler seg oftere i hjernen ved NULOJIX-behandling, og kan føre til død. Mennesker har en høyere risiko for å utvikle PTLD i følgende tilfeller:
- Hvis du ikke har vært utsatt for EBV før transplantasjonen
- Hvis du er infisert med et virus som kalles cytomegalovirus (CMV)
- Hvis du har fått medisiner for behandling av akutt avstøting, som antitymocyttglobulin for å redusere antall T-celler. T-celler er celler som er ansvarlige for å opprettholde kroppens evne til å motstå sykdom og infeksjoner. De kan føre til avstøting av den transplanterte nyren.
- Snakk med lege hvis du er usikker på noen av disse forholdene.

Alvorlige infeksjoner
Alvorlige infeksjoner kan oppstå under behandling med NULOJIX og kan føre til død.
NULOJIX svekker kroppens evne til å bekjempe infeksjoner. Alvorlige infeksjoner kan omfatte
- Tuberkulose
- Cytomegalovirus (CMV), et virus som kan forårsake alvorlige infeksjoner i vev og blod
- Helvetesild
- Andre herpesvirus-infeksjoner

Det har vært rapportert at en sjelden type hjerneinfeksjon, kalt progressiv multifokal leukoencefalopati (PML) har forekommet hos pasienter som har fått NULOJIX. PML fører ofte til alvorlig uførhet eller død.

Fortell familien din eller omsorgspersoner om behandlingen. Du kan få symptomer som du kanskje ikke er klar over selv. Det kan være at legen må undersøke symptomene dine for å utelukke PML, PTLD eller andre infeksjoner. For en liste over symptomer, se pkt. 4 "Mulige bivirkninger".

Hudkreft
Begrens eksponering for sollys og ultrafiolett lys (UV-lys) mens du bruker NULOJIX. Bruk beskyttende klær og en solkrem med høy beskyttelsesfaktor. Personer som bruker NULOJIX har en høyere risiko for å få visse andre typer kreft, spesielt hudkreft.

Blodpropp i den transplanterte nyren
Avhengig av hvilken type nyretransplantasjon du har gjennomgått, kan du ha en høyere risiko for blodpropp i den transplanterte nyren.

Bruk ved endring fra annen type immunsuppressiv vedlikeholdsbehandling
Dersom legen endrer vedlikeholdsbehandlingen din til et NULOJIX-basert immunsuppressivt regime, kan han/hun måtte sjekke nyrefunksjonen din oftere i en periode etter endringen for å overvåke for avstøting.

Bruk hos levertransplanterte
Bruk av NULOJIX er ikke anbefalt hvis du har hatt en levertransplantasjon.

Bruk sammen med andre immunsuppressive legemidler
Nulojix gis vanligvis sammen med steroider. Risikoen for at kroppen din avstøter den transplanterte nyren kan øke ved for rask nedtrapping av steroiddosen. Ta nøyaktig den dosen steroider som legen har bestemt.

Barn og ungdom
NULOJIX er ikke undersøkt hos barn og ungdom under 18 år, og derfor er det ikke anbefalt i denne aldersgruppen.

Andre legemidler og NULOJIX
Snakk med lege eller apotek dersom du bruker, nylig har brukt eller planlegger å bruke andre legemidler.

Bruk av levende vaksiner bør unngås ved bruk av NULOJIX. Snakk med lege hvis du må vaksineres. Legen vil gi deg råd om hva du skal gjøre.

Graviditet og amming
Snakk med lege før du tar dette legemidlet dersom du er gravid eller ammer, tror at du kan være gravid eller planlegger å bli gravid.
Fortell det til legen dersom du blir gravid mens du bruker NULOJIX.
Bruk ikke NULOJIX hvis du er gravid, med mindre legen spesielt har anbefalt det. Effektene av NULOJIX hos gravide kvinner er ukjente. Du må ikke bli gravid mens du bruker NULOJIX. Hvis du er i fruktbar alder, bør du bruke effektiv prevensjon under behandling med NULOJIX og opp til 8 uker

etter siste behandling, siden den mulige risikoen for fosteret er ukjent. Legen vil gi deg råd om bruk av sikker prevensjon.

Du må slutte å amme dersom du behandles med NULOJIX. Det er ikke kjent om virkestoffet belatacept går over i morsmelk hos mennesker.

Kjøring og bruk av maskiner
Belatacept har liten påvirkning på evnen til å kjøre eller bruke maskiner. Du bør imidlertid ikke kjøre bil eller bruke maskiner hvis du føler deg trett eller uvel etter å ha fått NULOJIX.

NULOJIX inneholder natrium
Fortell det til legen din dersom du er på en kontrollert natriumdiett (saltfattig diett), før du blir behandlet med NULOJIX.
Dette legemidlet inneholder 0,55 mmol (eller 13 mg) natrium per hetteglass. Dette tilsvarer 0,64 % av den anbefalte maksimale daglige dosen av natrium gjennom dietten for en voksen person.

3. Hvordan du bruker NULOJIX

Behandling med NULOJIX vil bli forskrevet og overvåket av en spesialist på nyretransplantasjoner. NULOJIX vil bli gitt til deg av helsepersonell.

Det vil bli gitt til deg ved infusjon (som et "drypp") i en av blodårene (venene) dine over en periode på ca. 30 minutter.

Den anbefalte dosen er basert på kroppsvekten din (i kg) og vil bli beregnet av helsepersonell. Dosen og behandlingshyppigheten er angitt nedenfor.

Startfase	Dose
Transplantasjonsdagen, før implantering (Dag 1) Dag 5, dag 14 og dag 28 Ved slutten av uke 8 og uke 12 etter transplantasjon	10 mg/kg
Vedlikeholdsfase	**Dose**
Hver 4. uke (±3 dager) med start ved slutten av uke 16 etter transplantasjon	6 mg/kg

Ved tidspunktet for nyretransplantasjonen din kan du bli gitt NULOJIX i kombinasjon med andre typer immunsuppressive legemidler for å forhindre at kroppen din avstøter den transplanterte nyren.

Legen kan bestemme å endre den immunsuppressive behandlingen din til en behandling med NULOJIX under vedlikeholdsfasen etter nyretransplantasjonen.

Informasjon til medisinsk personell og helsepersonell om doseberegning, tilberedning og administrering av NULOJIX er gitt på slutten av pakningsvedlegget.

Dersom du får for mye av NULOJIX
Hvis dette skjer, vil legen overvåke deg for tegn eller symptomer på bivirkninger, og behandle disse symptomene dersom det er nødvendig.

Dersom du har glemt å ta NULOJIX
Det er veldig viktig for deg å holde alle avtaler for å få NULOJIX. Hvis du går glipp av en behandling med NULOJIX, spør legen om når du skal få din neste dose.

Dersom du avbryter behandling med NULOJIX
Kroppen din kan avvise den transplanterte nyren hvis du slutter å bruke NULOJIX. Beslutningen om å slutte å bruke NULOJIX bør diskuteres med lege, og en annen behandling vil vanligvis igangsettes. Hvis du slutter med NULOJIX i en lang periode, uten å ha tatt andre legemidler for å forhindre avstøtning, er det ikke kjent om belatacept vil ha samme effekt som tidligere ved å starte på nytt.

Spør lege eller apotek dersom du har noen spørsmål om bruken av dette legemidlet.

4. Mulige bivirkninger

Som alle legemidler kan dette legemidlet forårsake bivirkninger, men ikke alle får det. NULOJIX kan imidlertid forårsake alvorlige bivirkninger som kan trenge behandling.
Fortell familien din eller omsorgspersoner om behandlingen siden du kan få symptomer som du kanskje ikke er klar over selv.

Fortell legen om det umiddelbart dersom du eller din familie merker symptomene nevnt nedenfor:

Symptomer i nervesystemet kan omfatte hukommelsestap, tale- og kommunikasjonsvansker, en endring i humør og atferd, forvirring eller manglende evne til å kontrollere musklene dine, svakhet på en side av kroppen, synsendringer eller hodepine.

Infeksjonssymptomer kan omfatte feber, uforklarlig vekttap, hovne kjertler, forkjølelsessymptomer som rennende nese eller sår hals, hoste med oppspytt, blod i oppspytt, øreverk, kutt eller skrubbsår som er røde, varme og utsondrer puss.

Nyre- eller blæresymptomer kan omfatte ømhet på stedet for den transplanterte nyren, vanskeligheter med å late vannet, endringer i mengden urin du produserer, blod i urinen, smerter eller brennende følelse når du later vannet.

Mage-/tarm-symptomer kan omfatte smerte ved svelging, smertefulle munnsår, hvite flekker i munnen eller halsen, urolig mage, magesmerte, oppkast eller diaré.

Hudsymptomer kan omfatte uventede blåmerker eller blødninger, brune eller svarte hudforandringer med ujevne kanter, eller hvis en del av forandringen ikke ligner de andre, en endring i størrelse og farge på en føflekk eller en ny hudforandring eller klump.

Allergiske reaksjoner kan omfatte, men er ikke begrenset til, utslett eller rødhet i huden, elveblest, kløe, hevelse i lepper, hevelse i tungen, hevelse i ansiktet, hevelse i hele kroppen, brystsmerter, kortpustethet, piping i brystet eller svimmelhet.

Svært vanlige bivirkninger (kan påvirke flere enn 1 av 10 brukere**) er:**
- Blære- eller nyreinfeksjon, infeksjon i de øvre luftveier, CMV-infeksjon (kan forårsake alvorlige blod- og vevsinfeksjoner), feber, hoste, bronkitt
- Kortpustethet
- Forstoppelse, diaré, kvalme, oppkast, magesmerter
- Høyt blodtrykk, lavt blodtrykk
- Hodepine, søvnvansker, følelse av nervøsitet eller uro, hevelse i hender og føtter
- Leddsmerter, ryggsmerter, smerter i armer eller bein
- Smerter ved vannlating, blod i urinen

Tester kan vise:
- Lav blodprosent eller anemi, lavt antall hvite blodlegemer
- Økt mengde kreatinin i blodet (blodprøve brukt for å måle nyrefunksjon), økt mengde protein i urinen
- Endringer i blodets nivå av forskjellige salter eller elektrolytter
- Økt mengde av kolesterol og triglyserider (fettstoffer i blodet)
- Høyt sukkernivå i blodet

Vanlige bivirkninger (kan påvirke opptil 1 av 10 brukere**) er:**
- Kreft og svulster i huden som ikke er kreft
- Farlig reduksjon i blodtrykk, som dersom det ikke behandles, kan føre til kollaps, koma og død
- Slag

- Dødt vev på grunn av stanset blodtilførsel
- Leverbetennelse (cytolytisk hepatitt)
- Skader på nyrene
- Væske i lungene, piping i brystet, brystsmerter eller angina, forstørret hjertemuskel (i bunnen av hjertet)
- Infeksjon i blodet eller vevet, luftveisinfeksjoner, lungebetennelse, influensa, bihulebetennelse, rennende nese, sår hals, smerter i munn/halsregionen, herpesinfeksjon, helvetesild og andre virusinfeksjoner, munnsår, trøske, nyreinfeksjon, soppinfeksjon i huden, soppinfeksjon i neglene og andre soppinfeksjoner, hudinfeksjon, infeksjon i bløtvev, sårinfeksjon, infeksjon begrenset til et område, forsinket tilheling, blåmerker, opphopning av lymfevæske rundt den transplanterte nyren
- Rask puls, langsom puls, unormale og uregelmessige hjerteslag, svakt hjerte
- Diabetes
- Dehydrering (uttørring)
- Betennelse i magen og tarmene, vanligvis forårsaket av virus
- Urolig mage
- Uvanlig følelse av prikking og kribling, nummenhet eller svakhet i armer og bein
- Utslett, kløe
- Muskelsmerter, muskelsvakhet, beinsmerter, opphovning av ledd, unormal brusk mellom ben i ryggraden, plutselige problemer med å bøye ledd, muskelkramper, artritt
- Blokkering av blodårene i nyrene, forstørrede nyrer grunnet blokkering av urinstrømmen ut fra nyren, tilbakestrømming av urin fra blæren til urinrørene, inkontinens, utilstrekkelig tømming av blæren, nattlig urinutskillelse, sukker i urinen
- Økning av kroppsvekt, reduksjon av kroppsvekt
- Grå stær, opphopning av blod i øyet, tåkesyn
- Ristinger eller skjelvinger, svimmelhet, besvimelser, smerter i ørene, during, ringing eller annen vedvarende lyd i ørene (øresus)
- Kviser, håravfall, unormale hudforandringer, overdreven svetting, nattesvette
- Svakhet i/kløft mellom magemusklene og utposing av huden over det tilhelede snittet, brokk på magesekken
- Depresjon, utmattelse (fatigue), tretthet, søvnighet eller manglende energi, generell følelse av uvelhet, pusteproblemer når man ligger, neseblødning
- Typisk utseende til en person med høye nivåer av steroider slik som måneansikt, rund rygg, overvekt i overkroppen
- Unormal opphopning av væske

Tester kan vise:
- Lavt antall blodplater i blodet ditt, for mange hvite blodlegemer, for mange røde blodlegemer
- Endret nivå av karbondioksid i blodet, væskeopphopning i kroppen, lavt proteinnivå i blodet
- Unormale leverfunksjonstester, økning i paratyroidhormon i blodet
- Økt mengde protein (c-reaktivt protein) i blodet som tyder på betennelse
- Økt mengde antistoffer (proteiner som bekjemper infeksjoner) i blodet

Mindre vanlige bivirkninger (kan påvirke opptil 1 av 100 brukere**) er:**
- Lungekreft, kreft i endetarmen, brystkreft, en form for kreft i bein, muskler eller fettvev, svulster i huden og tarmkanalen forårsaket av herpesvirus er sett hos pasienter med nedsatt immunforsvar, prostatakreft, kreft i livmorhalsen, kreft i svelget, kreft i lymfeknutene, beinmargskreft, kreft i nyrene, urinveiene eller blæren
- Soppinfeksjon i hjernen, betennelse i hjernen, alvorlig hjerneinfeksjon som kalles PML (progressiv multifokal leukoencefalopati)
- Unormal opphovning i hjernen, økt trykk på innsiden av skallen og hjernen, kramper, svakhet som fører til tap av bevegelse på den ene siden av kroppen, tap av isolasjon rundt nervene, manglende evne til å bevege musklene i ansiktet
- Sykdom i hjernen som forårsaker hodepine, feber, hallusinasjoner, forvirring, unormal tale og unormale kroppsbevegelser
- Dårlig blodstrøm til hjertet, blokkerte hjerteslag, unormal hjerteklaff, unormalt rask hjerterytme

- Plutselige pusteproblemer som fører til lungeskade, økt blodtrykk i lungene, lungebetennelse, opphosting av blod, unormal tilstand i lungene og luftrørene som fører luft inn og ut av lungene, væske i lungeposen, at pusten stopper midlertidig under søvn, unormal lyd når man snakker
- Genital herpes (på kjønnsorganene)
- Betennelse i tykktarmen forårsaket av cytomegalovirus, betennelse i bukspyttkjertelen, magesår, sår i tynntarmen eller tykktarmen, blokkering av tynntarmen, svart, tjærelignende avføring, blødning fra endetarmen, unormal farge på avføringen
- Bakterieinfeksjoner, betennelse eller infeksjon i indre del av hjertet, tuberkulose, beininfeksjon, betennelse i lymfeknutene, kronisk utvidelse av luftveiene og hyppige lungebetennelser
- Infeksjon med rundorm i magen, diaré forårsaket av Giardia-parasitten
- Nyresykdom som er forårsaket av et virus (polyomavirus-assosiert nefropati), nyrebetennelse, arrvev i nyrene, reduksjon av de små rørene i nyrene, blærebetennelse med blødning
- Blodpropp i nyrearterie
- Guillian-Barré syndrom (en tilstand som forårsaker muskelsvakhet eller lammelse)
- EBV (Epstein-Barr virus) lymfoproliferativ sykdom
- Blodpropp i venene, venebetennelse, periodevis leggkramper
- Unormale arterier, arrdannense i arteriene, blodpropp i arteriene, innsnevring av arteriene, midlertidig rødme i ansikt/hud, opphovning i ansiktet
- Gallestein, væskefylt blære i leveren, fettlever
- Hudsykdom med fortykkede flak av rød hud, ofte med sølvaktige skjell, unormal hårvekst, betydelig mengde av hår som brekker, negler som brekker, sår på penis
- Ubalanse i mineralene i kroppen som fører til beinproblemer, beinbetennelse, uvanlig svekkelse av bein som fører til beinproblemer, betennelse i leddforbindelsene, sjeldne beintilstander
- Testikkelbetennelse, unormal forlenget ereksjon, unormale celler i livmorhalsen, brystforstørrelse, smerter i testiklene, sår i kvinnens underlivsområde, fortynnede slimhinner i vagina, infertilitet eller manglende evne til å bli gravid, opphovning av skrotum
- Sesongallergi
- Dårlig appetitt, tap av smak, nedsatt hørsel
- Unormale drømmer, humørsvingninger, manglende evne til å fokusere og sitte stille, problemer med fatteevnen eller å tenke, dårlig hukommelse, migrene, irritabilitet
- Nummenhet eller svakhet forårsaket av dårlig kontrollert diabetes, fotforandringer pga. diabetes, manglende evne til å holde bena i ro
- Opphovning av baksiden av øyet som forårsaker endringer i synet, øyebetennelse, overfølsomhet overfor lys, opphovning av øyelokk
- Rifter i munnvikene, hovne gummer, smerter i spyttkjertlene
- Økt seksuallyst
- Brennende følelse
- Reaksjon på en infusjon, arrvev, betennelse, tilbakevendende sykdom, varmefølelse, sår
- Ikke produsere nok urin
- Dårlig funksjon av transplantert organ, problemer under og etter en transfusjon, sårkantene løsner fra hverandre før tilheling, beinbrudd, fullstendig avrivning eller løsning av leddbånd, lavt blodtrykk under eller etter en prosedyre, høyt blodtrykk under eller etter en prosedyre, blåmerker/blodansamling i bløtvev etter en prosedyre, smerter relatert til en prosedyre, hodepine relatert til en prosedyre, blåmerker i bløtvev

Tester kan vise:
- Farlig lavt nivå av røde blodlegemer, farlig nedgang i antall hvite blodlegemer, ødeleggelse av røde blodlegemer, blodpropp, surt blod pga. diabetes, mangel på syre i blodet
- Forstyrret produksjon av hormoner i binyrene
- Lavt D-vitamin-nivå
- Økt mengde bukspyttkjertelenzymer i blodet, økt troponinnivå i blodet, økt prostataspesifikt antigen (PSA), høye urinsyrenivåer i blodet, nedsatt antall CD-4-lymfocytter, lavt blodsukker

Melding av bivirkninger
Kontakt lege eller apotek dersom du opplever bivirkninger. Dette gjelder også bivirkninger som ikke er nevnt i pakningsvedlegget. Du kan også melde fra om bivirkninger direkte via det nasjonale meldesystemet som beskrevet i Appendix V. Ved å melde fra om bivirkninger bidrar du med informasjon om sikkerheten ved bruk av dette legemidlet.

5. Hvordan du oppbevarer NULOJIX

Oppbevares utilgjengelig for barn.

Bruk ikke dette legemidlet etter utløpsdatoen som er angitt på etiketten og esken etter Utl.dato. Utløpsdatoen er den siste dagen i den angitte måneden.

Dette legemidlet vil bli oppbevart på den helseinstitusjonen der det blir gitt (administrert).

Oppbevares i kjøleskap (2 °C – 8 °C).

Oppbevares i originalpakningen for å beskytte mot lys.

Etter rekonstituering bør oppløsningen umiddelbart overføres fra hetteglasset til infusjonsposen eller -flasken.

Etter fortynning og av mikrobiologiske hensyn bør produktet brukes umiddelbart. Hvis den ikke brukes umiddelbart, kan infusjonsvæsken oppbevares i kjøleskap (2 °C – 8 °C) i opptil 24 timer. Infusjonsvæsken kan oppbevares under 25 °C i maksimalt 4 timer av de totalt 24 timene. Skal ikke fryses.
NULOJIX-infusjon skal fullføres innen 24 timer etter rekonstitusjon av pulveret.

Bruk ikke NULOJIX hvis du oppdager partikler eller misfarging i rekonstituert eller fortynnet oppløsning.

Legemidler skal ikke kastes i avløpsvann eller sammen med husholdningsavfall. Spør på apoteket hvordan legemidler som du ikke lenger bruker skal kastes. Disse tiltakene bidrar til å beskytte miljøet.

6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

Sammensetning av NULOJIX

- Virkestoff er belatacept. Hvert hetteglass inneholder 250 mg belatacept. Etter rekonstituering inneholder hver ml konsentrat 25 mg belatacept
- Andre innholdsstoffer er natriumklorid, natriumdihydrogenfosfatmonohydrat, sukrose, natriumhydroksid (til pH-justering) og saltsyre (til pH-justering). (Se avsnitt 2).

Hvordan NULOJIX ser ut og innholdet i pakningen

NULOJIX pulver til konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning (pulver til konsentrat) er et hvitt til off-white pulver i en hel klump eller oppdelt i biter.
Hvert hetteglass inneholder 250 mg belatacept.
Pakninger med enten 1 hetteglass av glass og 1 sprøyte eller 2 hetteglass av glass og 2 sprøyter.

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

Innehaver av markedsføringstillatelsen og tilvirker

Innehaver av markedsføringstillatelsen:
Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG
Plaza 254
Blanchardstown Corporate Park 2
Dublin 15, D15 T867
Irland

Tilvirker:
Swords Laboratories Unlimited Company T/A Bristol Myers Squibb Cruiserath Biologics
Cruiserath Road, Mulhuddart
Dublin 15, D15 H6EF
Irland

Dette pakningsvedlegget ble sist oppdatert

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency): http://www.ema.europa.eu, og på nettstedet til www.felleskatalogen.no.
<----------

Påfølgende informasjon er bare beregnet på helsepersonell:

- Bruk aseptisk teknikk for å klargjøre hetteglassene og fortynne oppløsningen for administrering.
- Bruk den silikonfrie engangssprøyten som følger med til å tilberede hetteglassene og til å tilsette oppløsningen til infusjonen. Dette vil forhindre aggregatdannelse.
- Ikke rist hetteglasset. Risting kan føre til skumdannelse.
- Infusjonsvæsken skal brukes sammen med et sterilt, pyrogenfritt filter med lav proteinbinding (porestørrelse på 0,2 mikrom til 1,2 mikrom).

Dosevalg og rekonstituering av pulveret i hetteglassene
Beregn dosen og antall hetteglass NULOJIX som er nødvendig. Hvert hetteglass med NULOJIX gir 250 mg belatacept.
- Total dose belatacept i mg tilsvarer pasientens vekt i kg ganger belatacept dosen i mg/kg (6 eller 10 mg/kg, se pkt. 3).
- For en endring i kroppsvekt på mindre enn 10 % anbefales ingen dosejustering for NULOJIX.
- Antall hetteglass som trengs er lik belataceptdosen i mg dividert med 250 og avrundet opp til nærmeste hele antall hetteglass.
- Bland ut pulveret i hvert hetteglass med 10,5 ml rekonstitueringsvæske.
- Volumet rekonstituert oppløsning som er nødvendig (ml) er lik total belataceptdose i mg delt på 25.

Praktiske detaljer for tilberedning av hetteglassene
Bruk aseptisk teknikk og tilbered hvert hetteglass med 10,5 ml av én av de følgende oppløsningsmidlene (vann til injeksjonsvæsker, natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) injeksjonsvæske eller glukose 50 mg/ml (5 %) injeksjonsvæske), ved bruk av den medfølgende engangssprøyten (nødvendig for å forhindre aggregatdannelse) og en 18-21 gauge kanyle. Sprøyten er markert i enheter på 0,5 ml, derfor bør den beregnede dosen være avrundet til nærmeste 0,5 ml.

Fjern den avrivbare forseglingen fra hetteglasset og tørk av toppen med en spritserviett. Stikk sprøytespissen inn i hetteglasset gjennom midten av gummiproppen. Styr væskestrømmen inntil glassveggen i hetteglasset og ikke inn i pulveret. Fjern sprøyten og kanylen etter at 10,5 ml av rekonstitueringsvæsken har blitt tilsatt hetteglasset.

For å minimere skumdannelse, roter og snu hetteglasset forsiktig i minst 30 sekunder eller til pulveret er helt oppløst. Ikke rist. Selv om det kan være igjen noe skum på overflaten av den rekonstituerte

oppløsningen, er det et tilstrekkelig overskudd av belatacept i hvert hetteglass til å gjøre opp for uttakstap. Dermed kan 10 ml av en 25 mg/ml belatacept-oppløsning trekkes ut fra hvert hetteglass.

Den rekonstituerte oppløsningen skal være klar til svakt opaliserende og fargeløs til svakt gul. Må ikke brukes hvis ugjennomsiktige partikler, misfarging eller andre fremmedlegemer er til stede. Det anbefales å umiddelbart overføre oppløsningen fra hetteglasset til infusjonsposen eller -flasken.

Praktiske detaljer for tilberedning av infusjonsvæsken
Etter rekonstituering fortynnes produktet til 100 ml med natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) injeksjonsvæske eller glukose 50 mg/ml (5 %) injeksjonsvæske. Trekk opp et volum av natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) injeksjonsvæske eller glukose 50 mg/ml (5 %) injeksjonvæske tilsvarende volumet (ml tilsvarer total dose i mg delt på 25) av den rekonstituerte NULOJIX-oppløsningen som gir den rette dosen fra en 100 ml infusjonspose eller -flaske og kast det (et infusjonvolum på 100 ml vil være hensiktsmessig for de fleste pasienter og doser, men totalt infusjonsvolum fra 50 ml til 250 ml kan brukes). Tilsett sakte den nødvendige mengde rekonstituert NULOJIX-oppløsning fra hvert hetteglass til infusjonsposen eller -flasken, med samme engangssprøyte som ble brukt til rekonstituering av pulveret. Blandes forsiktig i infusjonsbeholderen. Konsentrasjonen av belatacept i infusjonen bør være mellom 2 mg og 10 mg belatacept per ml oppløsning.

Eventuelle ubrukte rester i hetteglasset skal destrueres i overensstemmelse med lokale krav.

Administrering
Når rekonstituering og fortynning utføres under aseptiske betingelser, skal NULOJIX-infusjonen startes umiddelbart, eller må være fullført innen 24 timer etter rekonstituering av pulveret. Hvis den ikke brukes umiddelbart, kan infusjonsvæsken oppbevares i kjøleskap (2 °C – 8 °C) i opptil 24 timer. Skal ikke fryses. Infusjonsvæsken kan oppbevares under 25 °C i maksimalt 4 timer av de totalt 24 timene. Infusjonen må fullføres innen 24 timer etter rekonstitusjon av pulveret. Før administrasjon skal infusjonsvæsken inspiseres visuelt med tanke på partikler eller misfarging. Oppløsningen kasseres dersom man observerer partikler eller misfarging. Hele den ferdige fortynnede infusjonen skal administreres i løpet av en periode på 30 minutter, og må administreres via et infusjonssett og et sterilt, pyrogenfritt filter med lav proteinbinding (porestørrelse på 0,2 mikrom til 1,2 mikrom). Etter administrering anbefales det å skylle infusjonsslangen med infusjonsvæske for å sikre administrering av hele dosen.

NULOJIX bør ikke infunderes i den samme intravenøse slangen samtidig med andre legemidler. Ingen fysikalske eller biokjemiske forlikelighetsstudier har blitt gjennomført for å evaluere samtidig administrering av NULOJIX med andre legemidler.

Ubrukte rester av infusjonoppløsningen må ikke oppbevares for senere bruk.

Destruksjon
Ikke anvendt legemiddel samt avfall bør destrueres i overensstemmelse med lokale krav.