

ANNEXE I

RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

NULOJIX 250 mg, poudre pour solution à diluer pour perfusion

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Chaque flacon contient 250 mg de bélatacept.

Après reconstitution, chaque ml de solution à diluer contient 25 mg de bélatacept.

Le bélatacept est une protéine de fusion produite sur des cellules ovariennes de hamster chinois par la technique de l'ADN recombinant.

Excipient à effet notoire :

Chaque flacon contient 0,65 mmol de sodium.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Poudre pour solution à diluer pour perfusion (poudre pour solution).

La poudre se présente sous forme de bloc ou d'agglomérat sous forme de fragments blanc à blanc cassé.

4. DONNEES CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

NULOJIX, en association aux corticoïdes et à l'acide mycophénolique (MPA), est indiqué en prévention du rejet du greffon chez les adultes recevant une transplantation rénale (voir la rubrique 5.1 pour les données sur la fonction rénale). A ce traitement incluant le bélatacept, il est recommandé d'ajouter un antagoniste des récepteurs de l'interleukine 2 (IL-2) pour l'induction thérapeutique.

4.2 Posologie et mode d'administration

Le traitement doit être prescrit et surveillé par des médecins spécialistes expérimentés dans l'utilisation des traitements immunosuppresseurs et la prise en charge des patients transplantés rénaux.

Le bélatacept n'a pas été étudié chez les patients avec PRA (Panel Reactive Antibody) > 30% (patients nécessitant souvent une augmentation de l'immunosuppression). En raison du risque de niveau global élevé de l'immunosuppression, le bélatacept ne doit être utilisé chez ces patients qu'après avoir pris en considération les alternatives thérapeutiques (voir rubrique 4.4).

Posologie:

La dose recommandée est établie sur le poids du patient (kg). La dose et la fréquence du traitement sont données ci-après.

Tableau 1 : Posologie du bélatacept pour les patients transplantés rénaux

Phase initiale	Dose
Jour de la transplantation, avant l'implantation (Jour 1)	10 mg/kg
Jour 5, Jour 14 et Jour 28	10 mg/kg
Fin des Semaines 8 et 12 après la transplantation	10 mg/kg
Phase d'entretien	Dose
Toutes les 4 semaines (\pm 3 jours), à partir de la fin de la semaine 16 après la transplantation	5 mg/kg

Pour plus de détails sur le calcul de la dose, voir rubrique 6.6.

Une prémédication des patients n'est pas nécessaire avant l'administration du bélatacept.

NULOJIX doit être administré en association au basiliximab en induction, au mycophénolate mofétil et aux corticoïdes. La décroissance des corticoïdes chez les patients recevant du bélatacept doit être mise en œuvre avec précaution, en particulier chez les patients avec 4 à 6 incompatibilités HLA (Antigènes des Leucocytes Humains) (voir rubriques 4.4 et 5.1).

Des réactions liées à la perfusion ont été rapportées lors de l'administration de bélatacept dans les études cliniques. En cas de survenue d'une réaction allergique ou anaphylactique grave, le traitement par le bélatacept doit être immédiatement arrêté et un traitement adapté doit être initié (voir rubrique 4.4).

Un suivi thérapeutique de bélatacept n'est pas nécessaire.

Lors des études cliniques, aucun ajustement de la dose de bélatacept n'a été effectué pour des modifications du poids corporel inférieures à 10%.

Populations particulières

Patients âgés

Aucun ajustement posologique n'est nécessaire (voir rubriques 5.1 et 5.2).

Insuffisance rénale

Aucun ajustement posologique n'est recommandé chez les patients ayant une insuffisance rénale ou sous dialyse (voir rubrique 5.2).

Insuffisance hépatique

Les patients présentant une insuffisance hépatique n'ont pas été étudiés dans les protocoles d'étude en transplantation rénale, par conséquent une modification de la dose de bélatacept dans l'insuffisance hépatique ne peut pas être recommandée.

Population pédiatrique

La sécurité et l'efficacité du bélatacept chez les enfants et adolescents de moins de 18 ans n'ont pas encore été établies. Aucune donnée n'est disponible.

Mode d'administration :

NULOJIX doit être administré exclusivement par voie intraveineuse.

La solution diluée doit être administrée par perfusion intraveineuse à une vitesse relativement constante durant 30 minutes. La perfusion de la première dose sera effectuée durant la période préopératoire immédiate ou durant la chirurgie, mais avant la réalisation complète des anastomoses vasculaires du greffon.

Pour les instructions concernant la reconstitution et la dilution du médicament avant administration, voir rubrique 6.6.

4.3 Contre-indications

Patients transplantés séronégatifs ou de statut sérologique inconnu pour le virus Epstein-Barr (EBV).

Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1 (voir rubrique 4.4).

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Syndrome lymphoprolifératif post-transplantation (PTLD)

Dans les études de Phase II et III (3 études), l'incidence des PTLD était plus élevée chez les patients traités par le bélatcept que chez les patients traités par la ciclosporine (voir rubrique 4.8). Les patients transplantés séronégatifs pour l'EBV et traités par le bélatcept ont un risque accru de PTLD comparativement aux patients EBV positifs (voir rubrique 4.8). La sérologie EBV doit être déterminée avant de débiter l'administration de bélatcept. Les patients transplantés séronégatifs ou de statut sérologique EBV non connu ne doivent pas recevoir de bélatcept (voir rubrique 4.3).

Outre le statut EBV séronégatif, les autres facteurs de risque connus de PTLD comprennent une infection à cytomégalovirus (CMV) et un traitement provoquant la déplétion des lymphocytes T, lequel était le plus souvent utilisé pour traiter le rejet aigu chez les patients traités par bélatcept lors des études cliniques de Phase III (voir rubrique 5.1).

Chez les patients traités par le bélatcept, les PTLD étaient le plus souvent localisés au niveau du système nerveux central (SNC). En cas d'apparition ou d'aggravation de signes ou de symptômes neurologiques, cognitifs ou comportementaux chez des patients, le diagnostic différentiel de PTLD doit être envisagé par les médecins.

Infections

L'utilisation des immunosuppresseurs, y compris le bélatcept, peut augmenter la sensibilité aux infections, y compris les infections fatales, les infections opportunistes, la tuberculose, et l'herpès (voir la mise en garde ci-après concernant la leucoencéphalopathie multifocale progressive (LEMP), ainsi que la rubrique 4.8).

Une prophylaxie du CMV est recommandée pendant au moins 3 mois après la transplantation, en particulier chez les patients présentant un risque accru d'infection à CMV. Une prophylaxie de la pneumonie à pneumocystose est recommandée pendant au moins 6 mois après la transplantation.

Dans les études cliniques, la tuberculose a été plus fréquemment observée chez les patients recevant du bélatcept que chez ceux recevant de la ciclosporine (voir rubrique 4.8). La majorité des cas de tuberculose sont survenus chez des patients habitant ou ayant habité dans des pays avec une forte prévalence de tuberculose. La recherche d'une tuberculose, y compris latente, doit être effectuée chez les patients avant d'initier le traitement par du bélatcept. Un traitement adapté doit être instauré en cas de tuberculose latente avant l'administration de bélatcept.

Leucoencéphalopathie multifocale progressive

La LEMP est une infection opportuniste rare du SNC, souvent rapidement progressive et fatale, causée par le virus John Cunningham (JC). Lors des études cliniques avec le bélatcept, 2 cas de LEMP ont été rapportés chez des patients recevant du bélatcept à des doses supérieures au schéma posologique recommandé. Dans les études avec le bélatcept en transplantation rénale, un cas de LEMP a été rapporté chez un patient ayant reçu un antagoniste des récepteurs de l'IL-2, du mycophénolate mofétil (MMF) et des corticoïdes en traitements associés. Au cours de l'étude en transplantation hépatique, le patient recevait du MMF et des corticoïdes en traitements associés. Un risque accru de LEMP et d'autres infections ayant été associé à des niveaux élevés d'immunosuppression générale, les doses

recommandées de bélatcept et des immunosuppresseurs associés, y compris le MMF ou le MPA, ne doivent pas être dépassées (voir rubrique 4.5).

Un diagnostic et un traitement précoces sont susceptibles d'atténuer l'impact d'une LEMP. En cas d'apparition ou d'aggravation de signes ou de symptômes neurologiques, cognitifs ou comportementaux chez des patients, le diagnostic différentiel de PTLD doit être envisagé par les médecins. Une LEMP est généralement diagnostiquée par imagerie cérébrale, y compris l'imagerie par résonance magnétique (IRM) ou le scanner, et par l'analyse du liquide céphalorachidien (LCR) par PCR (Polymerase Chain Reaction) pour rechercher l'ADN du virus JC. En cas de suspicion clinique importante de LEMP, une biopsie cérébrale doit être envisagée si le diagnostic de LEMP ne peut être établi par une PCR du LCR ou par imagerie cérébrale. La consultation d'un neurologue est recommandée pour tout cas suspecté ou confirmé de LEMP.

En cas de diagnostic d'une LEMP, une réduction ou un arrêt de l'immunosuppression est recommandé, en prenant en compte le risque pour le greffon. Des plasmaphèreses peuvent accélérer l'élimination du bélatcept.

Tumeurs malignes

Outre les PTLD, les patients recevant des traitements immunosuppresseurs, y compris le bélatcept, ont un risque accru de tumeurs malignes, y compris de cancer de la peau (voir rubrique 4.8). L'exposition à la lumière solaire et aux UV doit être limitée par le port de vêtements protecteurs et l'utilisation de crèmes solaires avec un indice de protection élevé.

Thrombose du greffon

Dans les études cliniques, une augmentation de l'incidence de thrombose du greffon a été observée dans la période suivant la transplantation chez les receveurs d'allogreffes de donneurs à critères élargis. Lors de l'expérience post-commercialisation chez les patients présentant d'autres facteurs de risque prédisposant à la thrombose de l'allogreffe rénale, une thrombose de l'allogreffe rénale est survenue lorsque la dose initiale de globuline anti-thymocyte, en induction du traitement immunosuppresseur, a été coadministrée simultanément ou presque avec la première dose de bélatcept (voir rubrique 4,8).

Transplantation hépatique

La tolérance et l'efficacité du bélatcept n'ont pas été établies chez les patients transplantés hépatiques, par conséquent une telle utilisation n'est pas recommandée. Lors d'une seule étude de phase II chez des patients transplantés hépatiques *de novo*, une augmentation du nombre de décès a été observée dans 2 des 3 schémas d'administration contenant du bélatcept. Ces schémas thérapeutiques de bélatcept étaient différents de ceux étudiés chez les patients transplantés rénaux (voir rubrique 5.1).

Utilisation en association à d'autres agents immunosuppresseurs

Dans les études cliniques, le bélatcept a été administré avec les immunosuppresseurs suivants: basiliximab, MPA et corticoïdes.

Traitement de déplétion lymphocytaire et MPA : L'utilisation concomitante d'immunosuppresseurs à des doses supérieures aux doses recommandées doit être évitée, le niveau global d'immunosuppression représentant un facteur de risque des tumeurs malignes et des infections opportunistes. Les traitements de déplétion lymphocytaire doivent être utilisés avec précaution dans le traitement du rejet aigu. Les patients avec PRA élevé nécessitent souvent l'augmentation de l'immunosuppression. Le bélatcept n'a pas été étudié chez les patients avec PRA > 30% (voir rubrique 4.2).

Décroissance des corticoïdes : la décroissance des corticoïdes chez les patients recevant du bélatcept doit être mise en œuvre avec précaution, en particulier chez les patients présentant un risque immunologique élevé, tels que ceux avec 4 à 6 incompatibilités HLA (Antigènes des Leucocytes Humains). Lors de l'expérience post-commercialisation, l'utilisation du bélatcept de façon concomitante au basiliximab en induction, au mycophénolate mofétil et à une baisse des corticoïdes à 5 mg/jour à partir de la semaine 6 post-transplantation a été associée à une augmentation de la

fréquence des rejets aigus, en particulier de Grade III. Ces derniers sont survenus chez des patients avec 4 à 6 incompatibilités HLA (voir rubriques 4.2 et 5.1).

Pour les patients chez qui le bélatcept doit être remplacé par un autre immunosuppresseur, les médecins doivent savoir que la demi-vie du bélatcept est de 8-10 jours, afin d'éviter une sous- ou sur-immunosuppression après l'arrêt du bélatcept.

Réactions allergiques

Des réactions liées à la perfusion ont été rapportées lors de l'administration du bélatcept dans les études cliniques. Une prémédication des patients pour la prévention des réactions allergiques n'est pas requise (voir rubrique 4.8). Des précautions particulières doivent être prises chez les patients ayant des antécédents de réactions allergiques au bélatcept ou à l'un des excipients. L'anaphylaxie a été un effet indésirable rapporté au cours de la période post-commercialisation (voir rubrique 4.8). En cas de survenue de réaction allergique ou anaphylactique grave, le traitement par NULOJIX doit être immédiatement arrêté et un traitement adapté initié.

Vaccinations

Les traitements immunosuppresseurs peuvent atténuer la réponse aux vaccinations. Par conséquent, durant le traitement par le bélatcept, les vaccinations peuvent être moins efficaces, bien que ceci n'ait pas été étudié dans les études cliniques. L'utilisation de vaccins vivants doit être évitée (voir rubrique 4.5).

Processus auto-immun

Le traitement par bélatcept pourrait, théoriquement, augmenter le risque de processus auto-immun (voir rubrique 4.8).

Immunogénicité

Bien que peu de patients aient développé des anticorps, et qu'aucune corrélation apparente n'ait été constatée entre le développement d'anticorps et la réponse clinique ou les événements indésirables, les données sont trop limitées pour permettre une évaluation définitive (voir rubrique 4.8).

La tolérance et l'efficacité du bélatcept après une réintroduction du traitement n'ont pas été étudiées. Lorsque la réintroduction du traitement par le bélatcept est envisagée après une interruption prolongée, l'impact potentiel des anticorps préexistants au bélatcept doit être pris en compte, en particulier chez les patients n'ayant pas reçu une immunosuppression continue.

Patients suivant un régime hyposodé

Ce médicament contient 0,65 mmol ou 15 mg de sodium par flacon. Ceci correspond à 1,95 mmol (ou 45 mg) de sodium pour la dose maximale de trois flacons. Ceci est à prendre en considération chez les patients suivant un régime pauvre en sel.

4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interaction

Le bélatcept est une protéine de fusion qui ne devrait pas être métabolisé par les enzymes du cytochrome P450 (CYP) et les UDP-glucuronosyltransférases (UGT). Bélatcept semble ne pas avoir d'effets directs significatifs sur le taux de cytokines chez les patients transplantés hépatiques ou chez les volontaires sains. Bélatcept ne devrait par conséquent pas affecter les enzymes du cytochrome P450 par le biais des cytokines.

Le bélatcept ne devrait pas interrompre la recirculation entérohépatique du MPA. Pour une dose donnée de MMF, l'exposition au MPA est environ 40% plus élevée pour une co-administration avec le bélatcept que pour une co-administration avec la ciclosporine.

Le traitement immunosuppresseur peut affecter la réponse aux vaccins. Par conséquent, durant le traitement par le bélatcept, les vaccins peuvent être moins efficaces bien que ceci n'ait pas été étudié lors des études cliniques. L'utilisation de vaccins vivants doit être évitée (voir rubrique 4.4).

4.6 Fertilité, grossesse et allaitement

Femmes en âge de procréer/Contraception chez les hommes et les femmes

Les femmes en âge de procréer doivent utiliser une méthode contraceptive efficace durant le traitement par le bélatacept et ce jusqu'à 8 semaines après la dernière dose de traitement, le risque potentiel pour le développement de l'embryon / du fœtus n'étant pas connu.

Grossesse

On ne dispose pas de données suffisantes concernant l'utilisation du bélatacept chez la femme enceinte. Les études chez l'animal n'ont pas mis en évidence d'effets nocifs directs ou indirects en ce qui concerne le développement embryonnaire / fœtal à des doses atteignant 16 à 19 fois la dose humaine de 10 mg/kg basée sur l'aire sous courbe (AUC). Lors d'une étude du développement pré- et postnatal chez le rat, des modifications limitées de la fonction immunitaire ont été observées à 19 fois la dose humaine de 10 mg/kg basée sur l'AUC (voir rubrique 5.3). Le bélatacept ne doit pas être utilisé chez la femme enceinte à moins d'une nécessité absolue.

Allaitement

Les études chez le rat ont montré une excrétion de bélatacept dans le lait. On ignore si le bélatacept est excrété dans le lait humain (voir rubrique 5.3). Les femmes ne doivent pas allaiter en cas de traitement incluant du bélatacept.

Fertilité

On ne dispose pas de données concernant l'effet d'une utilisation du bélatacept sur la fécondité chez l'homme. Chez le rat, le bélatacept n'a présenté aucun effet indésirable sur la fécondité des mâles ou des femelles (voir rubrique 5.3).

4.7 Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules ou à utiliser des machines

Le bélatacept a une influence mineure sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines. Cependant, il peut provoquer une fatigue, une sensation de malaise et/ou des nausées. Les patients doivent être informés qu'en cas de survenue de ces symptômes, ils doivent éviter les activités potentiellement dangereuses telles que la conduite de véhicules ou l'utilisation de machines.

4.8 Effets indésirables

Résumé du profil de sécurité

Le profil de tolérance des immunosuppresseurs est souvent difficile à établir en raison de la pathologie sous-jacente et de l'utilisation de nombreux traitements concomitants.

Les événements indésirables graves les plus fréquents ($\geq 2\%$) rapportés dans les deux schémas thérapeutiques incluant du bélatacept (plus intensif (More intensive : MI) et moins intensif (Less Intensive : LI)) en cumulatif jusqu'à 3 ans étaient : infection des voies urinaires, infection à CMV, fièvre, élévation de la créatininémie, pyélonéphrite, diarrhée, gastroentérite, dysfonctionnement du greffon, leucopénie, pneumonie, carcinome basocellulaire, anémie et déshydratation.

Les événements indésirables les plus fréquemment rapportés ($\geq 20\%$) jusqu'à 3 ans chez les patients traités avec les deux schémas thérapeutiques (MI et LI) incluant le bélatacept étaient : diarrhée, anémie, infection des voies urinaires, œdème périphérique, constipation, hypertension, fièvre, nausées, dysfonctionnement du greffon, toux, vomissements, leucopénie, hypophosphatémie et céphalées.

Les événements indésirables entraînant une interruption ou un arrêt définitif du bélatacept chez $\geq 1\%$ des patients jusqu'à 3 ans étaient : thrombose veineuse rénale et infection à CMV.

Liste tabulée des effets indésirables

La liste des événements indésirables rapportés dans les études cliniques, en cumulatif jusqu'à 3 ans, avec au moins une relation de causalité suspectée, est présentée dans le tableau 2 ci-après. Pour cette

liste, les événements indésirables sont regroupés pour les deux schémas thérapeutiques de bélatacept (plus et moins intensifs), et sont classés par système-organe et fréquence.

Les fréquences sont définies ci-après : très fréquent ($\geq 1/10$) ; fréquent ($\geq 1/100$ à $< 1/10$) ; peu fréquent ($\geq 1/1\ 000$ à $< 1/100$). Au sein de chaque catégorie de fréquence, les événements indésirables sont présentés par ordre de gravité décroissante.

Tableau 2 : Effets indésirables survenus au cours des études cliniques

Infections et infestations	
Très fréquent :	infection des voies urinaires, infection des voies aériennes supérieures, infection à cytomégalovirus*, bronchite
Fréquent :	septicémie, pneumonie, grippe, gastroentérite, zona, sinusite, herpès, candidose buccale, pyélonéphrite, onychomycose, infection à BK virus, infection des voies respiratoires, candidose, rhinite, cellulite, infection des plaies, infection localisée, infection à herpès virus, infection fongique, infection fongique cutanée
Peu fréquent :	leucoencéphalopathie multifocale progressive*, infection fongique cérébrale, colite à cytomégalovirus (CMV), néphropathie associée au polyomavirus, herpès génital, infection à staphylocoque, endocardite, tuberculose*, bronchiectasie, ostéomyélite, strongyloïdose, blastocystose, giardiase, lymphangite
Tumeurs bénignes, malignes et non précisées (y compris kystes et polypes)*	
Fréquent :	carcinome spinocellulaire cutané, carcinome basocellulaire, papillome cutané
Peu fréquent :	syndrome lymphoprolifératif associé à l'EBV**, cancer du poumon, cancer du rectum, cancer du sein, sarcome, sarcome de Kaposi, cancer de la prostate, carcinome du col de l'utérus, cancer laryngé, lymphome, myélome multiple, carcinome à cellules transitionnelles
Affections hématologiques et du système lymphatique	
Très fréquent :	anémie, leucopénie
Fréquent :	thrombocytopénie, neutropénie, leucocytose, polyglobulie, lymphopénie
Peu fréquent :	monocytopénie, érythroblastopénie chronique acquise, agranulocytose, hémolyse, hypercoagulation
Affections du système immunitaire	
Fréquent :	baisse du taux sanguin des immunoglobulines G, baisse du taux sanguin des immunoglobulines M
Peu fréquent	hypogammaglobulinémie, allergie saisonnière
Affections endocriniennes	
Fréquent :	syndrome cushingoïde
Peu fréquent :	insuffisance surrénale
Troubles du métabolisme et de la nutrition	
Très fréquent :	hypophosphatémie, hypokaliémie, dyslipidémie, hyperkaliémie, hyperglycémie, hypocalcémie
Fréquent :	prise de poids, diabète sucré, déshydratation, perte de poids, acidose, rétention liquidienne, hypercalcémie, hypoprotéinémie
Peu fréquent :	acidocétose diabétique, pied diabétique, alcalose, diminution de l'appétit, carence en vitamine D
Affections psychiatriques	
Très fréquent :	insomnie, anxiété
Fréquent :	dépression
Peu fréquent :	rêves anormaux, troubles de l'humeur, troubles de l'attention -déficit /hyperactivité-, augmentation de la libido
Affections du système nerveux	
Très fréquent :	céphalées
Fréquent :	tremblements, paresthésies, accident vasculaire cérébral, sensations vertigineuses, syncope, léthargie, neuropathie périphérique

Peu fréquent :	encéphalite, syndrome de Guillain-Barré*, œdème cérébral, augmentation de la pression intracrânienne, encéphalopathie, convulsions, hémiparésie, démyélinisation, paralysie faciale, dysgueusie, troubles cognitifs, troubles de la mémoire, migraine, sensation de brûlure, neuropathie diabétique, syndrome des jambes sans repos
Affections oculaires	
Fréquent :	cataracte, hyperhémie oculaire, troubles de la vision
Peu fréquent :	Rétinite, conjonctivite, inflammation oculaire, kératite, photophobie, œdème de la paupière
Affections de l'oreille et du labyrinthe	
Fréquent :	Vertige, douleur auriculaire, acouphènes
Peu fréquent :	hypoacousie
Affections cardiaques	
Fréquent :	tachycardie, bradycardie, fibrillation atriale, insuffisance cardiaque, angor, hypertrophie ventriculaire gauche
Peu fréquent :	syndrome coronaire aigu, bloc auriculo-ventriculaire du deuxième degré, valvulopathie aortique, arythmie supraventriculaire
Affections vasculaires	
Très fréquent :	hypertension, hypotension
Fréquent :	choc, infarctus, hématome, lymphocèle, angiopathie, fibrose artérielle
Peu fréquent :	thrombose veineuse, thrombose artérielle, thrombophlébite, sténose artérielle, claudication intermittente, bouffée congestive
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	
Très fréquent :	dyspnée, toux
Fréquent :	œdème pulmonaire, sibilances, hypocapnie, orthopnée, épistaxis, douleur oropharyngée
Peu fréquent :	syndrome de détresse respiratoire aigu, hypertension pulmonaire, pneumonie, hémoptysie, bronchopneumopathie, respiration douloureuse, épanchement pleural, syndrome d'apnée du sommeil, dysphonie, formation de cloques oropharyngées
Affections gastro-intestinales	
Très fréquent :	diarrhée, constipation, nausées, vomissements, douleurs abdominales
Fréquent :	dyspepsie, stomatite aphteuse, hernie abdominale
Peu fréquent :	troubles gastro-intestinaux, pancréatite, ulcère du colon, méléna, ulcère gastroduodénal, hémorragie rectale, obstruction de l'intestin grêle, chéilite, hyperplasie gingivale, douleur d'une glande salivaire, selles décolorées
Affections hépato-biliaires	
Fréquent :	hépatite cytolytique, anomalie des tests de la fonction hépatique*
Peu fréquent :	cholélithiase, kyste hépatique, stéatose hépatique
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	
Fréquent :	acné, prurit, alopecie, lésion cutanée, rash, sueurs nocturnes, hyperhidrose
Peu fréquent :	psoriasis, croissance anormale des cheveux, onychoclasie, ulcération du pénis, gonflement du visage, trichorrhexie
Affections musculosquelettiques et systémiques	
Très fréquent :	arthralgies, douleurs dorsales, douleurs des extrémités
Fréquent :	myalgie, faiblesse musculaire, douleurs osseuses, gonflement articulaire, discopathie vertébrale, articulation bloquée, spasmes musculaires, ostéoarthrose
Peu fréquent :	troubles du métabolisme osseux, ostéite, ostéolyse, synovite

Affections du rein et des voies urinaires	
Très fréquent :	protéinurie, élévation de la créatininémie, dysurie, hématurie
Fréquent :	nécrose tubulaire rénale, thrombose de la veine rénale*, sténose de l'artère rénale, glycosurie, hydronéphrose, reflux vésico-urétéral, incontinence urinaire, rétention urinaire, nycturie
Peu fréquent :	thrombose de l'artère rénale, néphrite, néphrosclérose, atrophie tubulaire rénale, cystite hémorragique, fibrose rénale
Affections des organes de reproduction et du sein	
Peu fréquent :	épididymite, priapisme, dysplasie du col utérin, masse du sein, douleur testiculaire, ulcération vulvaire, atrophie vulvo-vaginale, infertilité, œdème du scrotum
Affections congénitales, familiales et génétiques	
Fréquent :	hydrocèle
Peu fréquent :	hypophosphatasie
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	
Très fréquent :	œdème périphérique, fièvre
Fréquent :	douleur thoracique, fatigue, sensation de malaise, retard de cicatrisation
Peu fréquent :	réaction liée à la perfusion*, irritabilité, fibrose, inflammation, récurrence de la maladie, sensation de chaleur, ulcère
Investigations	
Fréquent :	élévation de la protéine C-réactive, augmentation de la parathormonémie
Peu fréquent :	augmentation des enzymes pancréatiques, augmentation de la troponine, déséquilibre électrolytique, augmentation de l'antigène spécifique prostatique, uricémie augmentée, diminution de la production d'urine, baisse de la glycémie, diminution des lymphocytes CD4
Lésions, intoxications et complications liées aux procédures	
Très fréquent :	dysfonctionnement du greffon
Fréquent :	néphropathie chronique d'allogreffe (NCA), hernie cicatricielle
Peu fréquent :	échec de greffe, réaction à la transfusion, déhiscence de plaie, fracture, rupture tendineuse, hypotension liée aux procédures, hypertension liée aux procédures, hématome post-opératoire, douleur liée aux procédures, maux de tête liés aux procédures, contusion

* Voir rubrique "Description des événements indésirables sélectionnés"

** Comprend tous les événements rapportés sur une période médiane de 3,3 ans dans les études de Phase III, et sur une durée médiane d'environ 7 ans dans l'étude de Phase II.

Extension à long terme de l'Etude 1 et de l'Etude 2

Parmi les 1209 patients randomisés et transplantés dans les deux études de Phase III (voir rubrique 5.1), 761 patients ont continué de recevoir leur traitement au-delà de la 3^{ème} année pendant une période d'extension allant jusqu'à 4 années supplémentaires conformément au traitement initial qui leur étaient assignés. Aucun nouvel effet indésirable ou augmentation de l'incidence des effets indésirables (listés ci-dessus depuis la période initiale de 3 ans) n'a été observé au cours des 4 années de l'extension à long terme en ouvert, comparativement aux résultats initiaux à 3 ans.

Description des événements indésirables sélectionnés

Tumeurs malignes et syndrome lymphoprolifératif post-transplantation

Les fréquences des tumeurs malignes à 1 an et à 3 ans sont présentées dans le Tableau 3, à l'exception des cas de PTLD, présentés à 1 an et à > 3 ans (la durée médiane de suivi était de 1199 jours pour le bélatcept MI, 1206 jours pour le bélatcept LI, et 1139 jours pour la ciclosporine). La fréquence des tumeurs malignes à 3 ans, à l'exclusion des cancers cutanés non-mélanomes, était similaire dans les groupes bélatcept LI et ciclosporine, et plus élevée dans le groupe bélatcept MI. Des PTLD sont

survenus à un taux plus élevé dans les deux groupes de traitement par le bélatcept versus la ciclosporine (voir rubrique 4.4). Les cancers cutanés non-mélanomes sont survenus moins fréquemment avec le schéma bélatcept LI qu'avec la ciclosporine ou le bélatcept MI.

Tableau 3 : Survenue de tumeurs malignes par groupe de traitement (%)

	Jusqu'à l'Année 1			Jusqu'à l'Année 3 ^{*,**}		
	Bélatcept MI N= 477	Bélatcept LI N= 472	Ciclosporine N= 476	Bélatcept MI N= 477	Bélatcept LI N= 472	Ciclosporine N= 476
Toutes tumeurs malignes	3,4	1,9	3,4	8,6	5,7	7,1
Cancers cutanés non-mélanomes	1,0	0,2	1,5	4,2	1,5	3,6
Tumeurs malignes à l'exclusion des cancers cutanés non-mélanomes	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
Tumeurs malignes à l'exclusion des cancers cutanés non-mélanomes et des PTLD	1,5	0,8	1,7	2,7	3,2	3,4

* La durée médiane de suivi pour les études regroupées, était de 1092 jours pour chaque groupe de traitement (sauf pour les PTLD).

** Pour les PTLD, la durée médiane de suivi pour les études regroupées était de 1199 jours pour le groupe bélatcept MI, 1206 jours pour le groupe bélatcept LI, et 1139 jours pour la ciclosporine.

Dans les 3 études (une étude de Phase II et deux études de Phase III, Etude 1 et Etude 2), la fréquence cumulée des PTLD était plus élevée chez les patients traités par bélatcept au schéma posologique recommandé (LI) (1,3% ; 6/472) que dans le groupe ciclosporine (0,6% ; 3/476), et était la plus élevée dans le groupe bélatcept MI (1,7% ; 8/477). Neuf des 14 cas de PTLD chez les patients traités par bélatcept étaient localisés au SNC ; durant la période d'observation, 8 des 14 cas ont été fatals (6 des cas fatals impliquaient le SNC). Sur les 6 cas de PTLD observés avec le schéma LI, 3 ont impliqué le SNC et ont été fatals.

Les patients EBV séronégatifs recevant des immunosuppresseurs ont un risque particulièrement élevé de PTLD (voir rubriques 4.3 et 4.4). Lors des études cliniques, les patients transplantés recevant bélatcept et de statut séronégatif pour l'EBV avaient un risque accru de PTLD comparativement aux patients EBV positifs (7,7% ; 7/91 versus 0,7% ; 6/810 respectivement). Parmi les patients transplantés traités par le schéma posologique recommandé de bélatcept, 404 étaient EBV positifs, et 4 cas de PTLD sont survenus (1,0%) dont deux localisés au SNC.

Au cours de l'extension à long terme, des cas de tumeurs malignes (y compris des PTLD) ont été rapportés chez 10,3%, 8,4% et 14,7% des patients dans les groupes bélatcept MI, bélatcept LI et ciclosporine, respectivement, dans l'Etude 1 ; et chez 19,2%, 13,3% et 16,1% des patients dans les groupes bélatcept MI, bélatcept LI et ciclosporine, respectivement, dans l'Etude 2. Les cas de PTLD variaient selon le statut sérologique. Dans l'Etude 1, un cas supplémentaire de PTLD a été rapporté dans le groupe ciclosporine, chez un patient qui était séropositif pour l'EBV au moment de la transplantation. Dans l'Etude 2, parmi les patients qui étaient EBV séropositifs au moment de la transplantation, il y a eu un cas de PTLD dans chacun des trois groupes de traitement. Parmi les patients de l'Etude 2 qui étaient EBV séronégatifs au moment de la transplantation (pour lesquels l'utilisation de bélatcept n'est pas recommandée), il y a eu trois cas de PTLD dans le groupe bélatcept LI et aucun cas dans les groupes bélatcept MI et ciclosporine.

Infections

Les fréquences à 1 an et à 3 ans des infections survenues par groupe de traitement sont présentées dans le Tableau 4. L'incidence globale des infections par la tuberculose et des infections non graves par l'herpès était plus importante pour les groupes bélatcept que pour le groupe ciclosporine. La majorité des cas de tuberculose sont survenus chez des patients habitant ou ayant habité dans des pays avec une forte prévalence de tuberculose (voir rubrique 4.4). Les incidences globales des infections à polyomavirus et des infections fongiques étaient numériquement plus faibles dans le groupe bélatcept LI comparativement aux groupes bélatcept MI et ciclosporine.

Au cours des études cliniques avec le bélatcept, 2 patients ont eu un diagnostic de LEMP. Un cas fatal de LEMP a été rapporté chez un patient transplanté rénal traité par le schéma bélatcept MI, un antagoniste des récepteurs de l'IL-2, MMF et corticoïdes durant 2 ans dans le cadre d'une étude de Phase III. L'autre cas de LEMP a été rapporté chez un patient transplanté hépatique ayant reçu, dans une étude de Phase II, 6 mois de traitement par le bélatcept à un schéma posologique plus élevé que le schéma MI, associé à des doses de MMF supérieures à la dose recommandée et à des corticoïdes (voir rubrique 4.4).

Les infections impliquant le SNC étaient plus fréquentes dans le groupe bélatcept MI (8 cas, comprenant le cas de LEMP évoqué ci-dessus ; 1,7%) que dans les groupes bélatcept LI (2 cas ; 0,4%) et ciclosporine (1 cas ; 0,2%). L'infection la plus fréquente du SNC était la méningite à cryptocoque.

Tableau 4 : Survenue d'infections par groupe de traitement (%)

	Jusqu'à l'Année 1			Jusqu'à l'Année 3*		
	Bélatcept MI N= 477	Bélatcept LI N= 472	Ciclosporine N= 476	Bélatcept MI N= 477	Bélatcept LI N= 472	Ciclosporine N= 476
Infections et infestations	70,7	71,8	73,7	79,2	82,0	80,6
Infections graves	26,8	23,3	27,3	35,8	33,5	37,8
Infections virales	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
Herpès	8,0	6,6	6,1	15,5	14,2	10,7
Infections fongiques	13,8	11,0	15,1	22,9	16,7	20,6
Tuberculose	0,4	0,4	0,2	1,3	1,3	0,2

* La durée d'exposition médiane pour les études groupées était de 1092 jours pour chaque groupe de traitement.

Au cours de l'extension à long terme, des infections graves sont survenues chez 30,3% et 23,5% des patients dans les groupes bélatcept MI et LI, respectivement, et chez 27,2% des patients du groupe ciclosporine de l'Etude 1 ; et chez 35,6% et 38,1% des patients dans les groupes bélatcept MI et LI, respectivement, et chez 37,9% des patients du groupe ciclosporine de l'Etude 2. Un cas de LEMP a été rapporté (Etude 1) dans le groupe ciclosporine 82 mois après la transplantation (plus de 56 jours après la fin du traitement).

Thrombose du greffon

Dans une étude de Phase III chez des patients ayant reçu un greffon rénal issu de donneur à critères élargis (Etude 2), une thrombose du greffon est survenue plus fréquemment dans les groupes bélatcept (4,3% et 5,1% pour les schémas MI et LI respectivement), versus 2,2% pour la ciclosporine. Dans une autre étude de Phase III conduite chez des patients ayant reçu un greffon rénal issu de donneur vivant ou de donneur décédé à critères standards (Etude 1), l'incidence des thromboses du greffon pour les schémas MI et LI était respectivement de 2,3% et 0,4%, versus 1,8% pour la ciclosporine. Dans une étude de Phase II, 2 cas de thrombose du greffon sont survenus, 1 dans chacun des groupes bélatcept MI et LI (incidence de 1,4% pour les deux groupes) versus 0 cas dans le groupe

ciclosporine. En général, ces événements sont survenus de façon précoce, et la majorité ont entraîné une perte du greffon. Lors de l'expérience post-commercialisation chez les patients présentant d'autres facteurs de risque prédisposant à la thrombose de l'allogreffe rénale, une thrombose de l'allogreffe rénale a été rapportée lorsque la dose initiale de globuline anti-thymocyte a été coadministrée en même temps ou presque avec la première dose de bélatacept (voir rubrique 4.4).

Réactions liées à la perfusion

L'anaphylaxie a été un effet indésirable rapporté au cours de la période post-commercialisation (voir rubrique 4.4).

Jusqu'à 3 ans, des réactions aiguës liées à la perfusion (réactions survenant dans l'heure de la perfusion) sont survenues chez 5,5% des patients dans le groupe bélatacept MI et 4,4% des patients dans le groupe bélatacept LI. Les réactions aiguës liées à la perfusion les plus fréquemment rapportées avec les deux schémas thérapeutiques de bélatacept étaient : hypotension, hypertension, rougeur de la face et céphalées. La plupart des événements étaient non graves, d'intensité légère à modérée et non récurrents. Il n'a pas été observé de différences de fréquence d'événements avec le bélatacept comparativement à des perfusions de placebo (des perfusions de placebo ont été administrées aux Semaines 6 et 10 du schéma bélatacept LI afin de conserver l'aveugle des schémas MI et LI).

Immunogénicité

Dans les deux études de Phase III, les anticorps dirigés contre la molécule de bélatacept ont été dosés chez 796 patients transplantés rénaux (dont 551 traités durant au moins 3 ans). Cinquante-et-un patients supplémentaires ont été traités sur une moyenne de 7 ans dans l'extension à long-terme de l'étude de Phase II. Le développement d'anticorps anti-bélatacept n'a pas été associé à une altération de la clairance de bélatacept.

Un total de 45 patients sur 847 (5,3%) ont développé des anticorps pendant leur traitement par bélatacept. Dans les études individuelles, le pourcentage de patients avec des anticorps variait de 4,5% et 5,2% dans les études de Phase III à 11,8% dans l'extension à long terme de l'étude de Phase II. Toutefois, le taux d'immunogénicité normalisé pour la durée d'exposition était constant à 2,0-2,1 pour 100 patient-années dans les trois études. Par ailleurs, parmi les 153 patients pour lesquels les anticorps ont été évalués au moins 56 jours (environ 7 demi-vies) après l'arrêt de bélatacept, 10 patients (6,5%) ont développé des anticorps. En général, le titre des anticorps était bas, habituellement non-persistant et devenait souvent indétectable avec la poursuite du traitement.

Afin d'évaluer la présence d'anticorps neutralisants, les échantillons de 29 patients ayant une activité liante confirmée à la région modifiée du CTLA-4 ("cytotoxic T-lymphocyte-associated antigen 4") ont été évalués par un test *in vitro* ; 8 (27,6%) patients se sont avérés avoir des anticorps neutralisants. La pertinence clinique de tels anticorps n'est pas connue.

Auto-immunité

La survenue d'événements auto-immuns lors des études pivot était peu fréquente, survenant à des taux de 1,7% ; 1,7% et 1,9% à 3 ans pour les groupes bélatacept MI, LI et ciclosporine respectivement. Un patient sous traitement par bélatacept MI a développé un syndrome de Guillain-Barré, conduisant à l'arrêt du traitement et résolu par la suite. Globalement, les quelques cas signalés dans les études cliniques suggèrent qu'une exposition prolongée au bélatacept n'expose pas les patients à un risque accru de développement d'événements auto-immuns.

Au cours de l'extension à long terme, les événements auto-immuns sont survenus chez 2,6% et 3,0% des patients dans les groupes bélatacept MI et LI, respectivement, et chez 3,7% des patients du groupe ciclosporine de l'Etude 1 ; et chez 5,8% et 3,5% des patients dans les groupes bélatacept MI et LI, respectivement, et chez 0% des patients du groupe ciclosporine de l'Etude 2.

Déclaration des effets indésirables suspectés

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration – voir [Annexe V](#).

4.9 Surdosage

Des doses uniques jusqu'à 20 mg/kg de bélatcept ont été administrées sans effet toxique apparent. En cas de surdosage, il est recommandé de surveiller le patient pour tout signe ou symptôme d'effet indésirable et d'instaurer un traitement symptomatique approprié.

5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : Immunosuppresseurs, immunosuppresseurs sélectifs, code ATC : L04AA28.

Le bélatcept, un bloqueur sélectif de la costimulation, est une protéine de fusion soluble constituée du domaine extracellulaire modifié de l'antigène 4 cytotoxique humain associé au lymphocyte T (CTLA-4) lié à la partie Fc (domaines charnière-CH2-CH3) d'une immunoglobuline G1 humaine (IgG1). Le bélatcept est produit par la technologie de l'ADN recombinant et est exprimé dans des cellules de mammifères. Deux substitutions d'acide aminé (L104 vers E ; A29 vers Y) ont été effectuées dans la région du CTLA-4 liant le ligand.

Mécanisme d'action

Le bélatcept se lie aux récepteurs CD80 et CD86 à la surface des cellules présentatrices de l'antigène. Par conséquent, le bélatcept bloque la costimulation des lymphocytes T médiée par le CD28 et inhibe l'activation des lymphocytes T. Les lymphocytes T activés sont les principaux médiateurs de la réponse immunologique au rein transplanté. Le bélatcept, une forme modifiée de l'Ig CTLA4, se lie aux récepteurs CD80 et CD86 avec plus d'affinité que la molécule mère Ig CTLA4 dont il est dérivé. Cette affinité accrue permet d'atteindre le niveau d'immunosuppression nécessaire à la prévention du dysfonctionnement et de l'échec de l'allogreffe médiés par l'immunité.

Effets pharmacodynamiques

Dans une étude clinique, suite à l'administration initiale de bélatcept, une saturation d'environ 90% des récepteurs CD86 a été observée dans le sang périphérique à la surface des cellules présentatrices d'antigène. Au cours du mois suivant la transplantation, une saturation à 85% des CD86 était maintenue. Jusqu'au 3^{ème} mois post-transplantation avec le schéma posologique recommandé, le niveau de saturation des CD86 était maintenu à environ 70%, et à environ 65% à 12 mois.

Efficacité et tolérance cliniques

Etudes 1 et 2 : Etudes de Phase III chez des patients transplantés rénaux

La tolérance et l'efficacité du bélatcept administré dans le cadre d'un traitement immunosuppresseur suite à une transplantation rénale ont été évaluées dans deux études multicentriques, randomisées, en aveugle partiel, de 3 ans, avec critère principal déterminé à 1 an. Ces études ont comparé deux schémas posologiques de bélatcept (MI et LI) à la ciclosporine chez des patients ayant reçu un greffon rénal issu de donneur à critères standards (Etude 1) ou élargis (Etude 2). Tous les patients recevaient du basiliximab, du MMF et des corticoïdes. Le schéma posologique plus intensif (more intensive : MI), qui comprenait des doses plus élevées et plus fréquentes durant les 6 premiers mois post-transplantation, a entraîné une exposition deux fois plus élevée au bélatcept que le schéma moins intensif (less intensive : LI) pendant les mois 2 à 7 post transplantation. L'efficacité était similaire entre les deux schémas MI et LI, alors que le profil de tolérance global était meilleur pour le schéma LI. Par conséquent, la dose recommandée de bélatcept est la dose correspondant au schéma posologique LI.

Etude 1 : Patients ayant reçu un greffon rénal issu de donneur vivant et de donneur décédé à critères standards

Les organes de donneur à critères standards étaient définis comme les organes issus de donneur vivant, ou de donneur décédé avec un temps d'ischémie froide attendu < 24 heures et ne répondant pas à la

définition d'organes issus de donneur à critères élargis. L'Etude 1 a exclu (1) les patients bénéficiant d'une première transplantation dont le PRA était $\geq 50\%$, (2) les patients bénéficiant d'une retransplantation dont le PRA était $\geq 30\%$, (3) les receveurs dont la perte du précédent greffon était due à un rejet aigu, et en cas de cross-match positif en lymphocytotoxicité.

Dans cette étude, 666 patients ont été inclus, randomisés et transplantés ; 219 bélatcept MI, 226 bélatcept LI et 221 ciclosporine. L'âge médian était de 45 ans ; 58% des organes étaient issus de donneur vivant ; 3% étaient retransplantés; 69% de la population à l'étude était de sexe masculin; 61% des patients étaient de race blanche, 8% de race noire/afro-américaine, 31% de race relevant d'autres catégories; 16% avaient un PRA $\geq 10\%$; et 41% avaient 4 à 6 incompatibilités HLA.

La dose de corticoïdes utilisée dans tous les groupes de traitement était diminuée durant les 6 premiers mois suivant la transplantation. Les posologies médianes de corticoïdes administrées avec le schéma posologique recommandé de bélatcept étaient de 20 mg, 12 mg et 10 mg aux mois 1, 3 et 6 respectivement.

Etude 2 : Patients ayant reçu un greffon rénal issu de donneur à critères élargis

Les donneurs à critères élargis étaient définis comme des donneurs décédés avec au moins l'un des critères suivants : (1) âge du donneur ≥ 60 ans ; (2) âge du donneur ≥ 50 ans et autres comorbidités du donneur (≥ 2 des affections suivantes : accident vasculaire cérébral, hypertension, créatininémie $> 1,5$ mg/dL ; (3) don après arrêt cardiaque, ou (4) temps d'ischémie froide attendu ≥ 24 heures. L'Etude 2 a exclu les receveurs avec un PRA $\geq 30\%$, les patients retransplantés, et en cas de cross-match positif en lymphocytotoxicité.

Dans cette étude, 543 patients ont été inclus, randomisés et transplantés ; 184 bélatcept MI, 175 bélatcept LI et 184 ciclosporine. L'âge médian était de 58 ans; 67% de la population à l'étude était de sexe masculin; 75% des patients étaient de race blanche, 13% de race noire/afro-américaine, 12% de race relevant d'autres catégories; 3% avaient un PRA $\geq 10\%$; et 53% avaient 4 à 6 incompatibilités HLA.

La dose de corticoïdes utilisée dans tous les groupes de traitement était diminuée durant les 6 mois suivant la transplantation. Les posologies médianes de corticoïdes administrées avec le schéma posologique recommandé de bélatcept étaient de 21 mg, 13 mg et 10 mg aux mois 1, 3 et 6 respectivement.

Le Tableau 5 résume les résultats du bélatcept LI comparativement à la ciclosporine pour les critères principaux d'efficacité, à savoir la survie du patient et du greffon, le critère composite d'insuffisance rénale, et le rejet aigu (défini comme étant un rejet aigu suspecté cliniquement et confirmé par biopsie). La survie du patient et du greffon était similaire entre les groupes bélatcept et ciclosporine. Un nombre moins important de patients ont répondu au critère de jugement composite d'insuffisance rénale dans le groupe bélatcept comparativement à la ciclosporine, et le DFG moyen était plus élevé avec le bélatcept comparativement à la ciclosporine.

Un rejet aigu (RA) est survenu plus souvent sous bélatcept versus ciclosporine dans l'Etude 1, et à une fréquence similaire sous bélatcept versus ciclosporine dans l'Etude 2. Environ 80% des épisodes de RA sont survenus jusqu'à 3 mois, et ces épisodes étaient peu fréquents au-delà de 6 mois. Dans l'Etude 1, à 3 ans, 11/39 des rejets aigus sous bélatcept et 3/21 des rejets aigus sous ciclosporine étaient de grade \geq IIb, selon la classification de Banff 97. Dans l'Etude 2, à 3 ans, 9/33 des rejets aigus sous bélatcept et 5/29 des rejets aigus sous ciclosporine étaient de grade \geq IIb, selon la classification de Banff 97. Le RA était plus souvent traité par traitement de déplétion des lymphocytes (un facteur de risque des PTLD ; voir rubrique 4.4) dans le groupe bélatcept que dans le groupe ciclosporine. Dans les deux études, chez les patients ayant présenté un RA à 2 ans, des anticorps spécifiques du donneur - l'un des critères diagnostiques du rejet médié par les anticorps - étaient présents à 3 ans chez 6% (2/32, Etude 2)-8% (3/39, Etude 1) et 20% (4/20, Etude 1)-26% (7/27, Etude 2) des patients au sein des groupes bélatcept et ciclosporine respectivement. A 3 ans, le taux de RA récurrent était similaire entre les groupes ($< 3\%$), et le taux de RA infraclinique, identifié par la biopsie à 1 an prévue par le protocole, était de 5% dans les deux groupes. Dans l'étude 1, 5/39 des patients sous bélatcept versus

1/21 des patients sous ciclosporine ayant un RA ont présenté une perte du greffon, et 5/39 des patients ayant un RA sous bélatcept versus aucun patient sous ciclosporine étaient décédés à 3 ans. Dans l'Etude 2, 5/33 des patients sous bélatcept versus 6/29 des patients sous ciclosporine ayant un RA ont présenté une perte du greffon, et 5/33 des patients ayant un RA sous bélatcept versus 5/29 sous ciclosporine étaient décédés à 3 ans. Dans les deux études, le DFG moyen après un RA était similaire chez les patients traités par bélatcept et par ciclosporine.

Tableau 5 : Principaux critères d'efficacité à 1 an et à 3 ans

Paramètres	Etude 1 : donneurs vivants et donneurs décédés à critères standards		Etude 2 : donneurs à critères élargis	
	Bélatcept LI	Ciclosporine	Bélatcept LI	Ciclosporine
	N = 226	N = 221	N = 175	N = 184
Survie du patient et du greffon (%)				
Année 1 [IC à 95%]	96,5 [94,1-98,9]	93,2 [89,9-96,5]	88,6 [83,9-93,3]	85,3 [80,2-90,4]
Année 3 [IC à 95%]	92,0 [88,5-95,6]	88,7 [84,5-92,9]	82,3 [76,6-87,9]	79,9 [74,1-85,7]
Décès (%)				
Année 1	1,8	3,2	2,9	4,3
Année 3	4,4	6,8	8,6	9,2
Perte du greffon (%)				
Année 1	2,2	3,6	9,1	10,9
Année 3	4,0	4,5	12,0	12,5
% de patients répondant au critère composite d'insuffisance rénale à 1 an^a	54,2	77,9	76,6	84,8
P	< 0,0001	-	< 0,07	-
RA (%)				
Année 1 [IC à 95%]	17,3 [12,3-22,2]	7,2 [3,8-10,7]	17,7 [12,1-23,4]	14,1 [9,1-19,2]
Année 3 [IC à 95%]	17,3 [12,3-22,2]	9,5 [5,6-13,4]	18,9 [13,1-24,7]	15,8 [10,5-21,0]
DFG moyen mesuré^b <i>ml/min/1,73 m²</i>				
Année 1	63,4	50,4	49,6	45,2
Année 2	67,9	50,5	49,7	45,0
DFG moyen calculé^c <i>ml/min/1,73 m²</i>				
Mois 1				
Année 1	61,5	48,1	39,6	31,8
	65,4	50,1	44,5	36,5
Année 2	65,4	47,9	42,8	34,9
Année 3	65,8	44,4	42,2	31,5

^a Proportion de patients avec un débit de filtration glomérulaire (DFG) mesuré < 60 ml/min/1,73 m² ou avec une diminution du DFG mesuré ≥ 10 ml/min/1,73 m² entre le Mois 3 et le Mois 12.

^b Le DFG mesuré a été évalué par iohalamate aux Année 1 et 2 uniquement

^c Le DFG calculé a été évalué par la formule MDRD au Mois 1 et aux Années 1, 2 et 3

Evolution du stade d'insuffisance rénale chronique (IRC)

Dans l'Etude 1, le DFG moyen calculé à 3 ans était de 21 ml/min/1,73 m² plus élevé sous bélatcept, et 10% et 20% des patients avaient atteint le stade d'IRC 4/5 (DFG < 30 ml/min/1,73 m²) sous bélatcept versus ciclosporine respectivement. Dans l'Etude 2, le DFG moyen calculé à 3 ans était de

11 ml/min/1,73 m² plus élevé sous bélatcept, et 27% et 44% des patients avaient atteint le stade d'IRC 4/5 (DFG < 30 ml/min/1,73 m²) sous bélatcept versus ciclosporine respectivement.

Néphropathie chronique d'allogreffe (NCA)/ Fibrose interstitielle et atrophie tubulaire (FIAT)

Dans les Etudes 1 et 2, la prévalence de NCA/FIAT à 1 an était numériquement plus faible sous bélatcept que sous ciclosporine (~ 9.4% et 5%, respectivement).

Survenue de diabètes sucrés et pression artérielle

Dans une analyse groupée, prévue au protocole, des Etudes 1 et 2 à 1 an, la fréquence de survenue de diabète sucré, définie par le recours à un antidiabétique durant ≥ 30 jours ou par ≥ 2 glycémies à jeun > 126 mg/dL (7,0 mmol/L) post-transplantation, était de 5% sous bélatcept et 10% sous ciclosporine. A 3 ans, l'incidence de la survenue de diabètes sucrés était de 8% sous bélatcept et 10% sous ciclosporine.

Pour les Etudes 1 et 2 à 1 an et à 3 ans, le bélatcept était associé à une pression artérielle systolique moyenne inférieure de 6 à 9 mmHg, à une pression artérielle diastolique moyenne inférieure d'approximativement 2 à 4 mmHg, et à une moindre utilisation de médicaments antihypertenseurs que la ciclosporine.

Extension à long terme des Etudes 1 et 2

Un total de 321 patients traités par bélatcept (MI : 155 et LI : 166) et 136 patients traités par ciclosporine ont terminé les 3 ans de traitement dans l'Etude 1 et sont entrés dans la période d'extension en ouvert à long terme de 4 ans (jusqu'à 7 ans au total). Un nombre plus important de patients a arrêté le traitement dans le groupe ciclosporine (32,4%) par rapport à chaque groupe bélatcept (17,4% et 18,1% respectivement dans les groupes MI et LI) pendant l'extension à long terme. Un total de 217 patients traités par bélatcept (MI : 104 et LI : 113) et 87 patients traités par ciclosporine ont reçu 3 ans de traitement dans l'Étude 2 et sont entrés dans la période d'extension en ouvert à long terme de 4 ans (jusqu'à 7 ans au total). Un nombre plus important de patients a arrêté le traitement dans le groupe ciclosporine (34,5%) par rapport à chaque groupe bélatcept (28,8% et 25,7% respectivement dans les groupes MI et LI) pendant l'extension à long terme.

Comparé à la ciclosporine et selon une évaluation du hazard ratio (HR) (risque de décès ou de perte du greffon) estimé par une analyse ad hoc de régression du Cox, la survie globale du patient et du greffon était plus élevée pour les patients traités par bélatcept dans l'Etude 1, HR 0,588 (IC à 95% : 0,356-0,972) pour le groupe MI et HR 0,585 (IC à 95% : 0,356-0,961) pour le groupe LI et comparable entre les groupes de traitement dans l'Etude 2, HR 0,932 (IC à 95% : 0,635-1,367) pour le groupe MI et HR 0,944 (IC 95% : 0,644-1,383) pour le groupe LI. La proportion globale de patients décédés ou ayant perdu leur greffon était plus faible chez les patients traités par bélatcept (MI : 11,4%, LI : 11,9%) que chez les patients traités par la ciclosporine (17,6%) dans l'Etude 1. La proportion globale de patients décédés ou ayant perdu leur greffon était comparable dans les groupes de traitement (29,3%, 30,9%, et 28,3% pour MI, LI et ciclosporine, respectivement) dans l'Etude 2. Dans les groupes MI, LI et ciclosporine de l'Etude 1, le décès est survenu respectivement chez 7,8%, 7,5% et 11,3% des patients et la perte du greffon est survenue chez 4,6%, 4,9% et 7,7% des patients. Dans les groupes MI, LI et ciclosporine de l'Etude 2, le décès est survenu respectivement chez 20,1%, 21,1% et 15,8% des patients et la perte du greffon est survenue chez 11,4%, 13,1% et 15,8% des patients. La plus grande proportion de décès dans le groupe LI de l'Etude 2 était principalement due à des néoplasmes (MI : 3,8%, LI : 7,1%, ciclosporine : 2,3%).

Le DFG calculé le plus élevé, observé chez les patients traités par bélatcept par rapport aux patients traités par la ciclosporine pendant les trois premières années, s'est maintenu au cours de l'extension à long terme. Dans l'Etude 1, le DFG moyen calculé à 7 ans était de 74,0, 77,9 et 50,7 mL/min/1,73 m² dans les groupes bélatcept MI, bélatcept LI et ciclosporine, respectivement. Dans l'Etude 2, le DFG moyen calculé à 7 ans était de 57,6, 59,1 et 44,6 mL/min/1,73 m², respectivement dans les mêmes groupes. Le survenue du décès, de la perte du greffon ou d'un DFG < 30 mL/min/1,73 m² ont été analysés sur une période de 7 ans : dans l'Etude 1, une réduction d'environ 60% du risque de décès, de perte du greffon ou d'un DFG < 30 mL/min/1,73 m² a été observée chez les patients dans les groupes bélatcept comparativement à ceux du groupe ciclosporine. Dans l'Etude 2, une réduction d'environ

40% de ce risque a été observée chez les patients des groupes bélatcept par rapport à ceux du groupe ciclosporine.

Etude de transplantation hépatique de Phase II

Une seule étude contrôlée de Phase II, multicentrique et randomisée, a été conduite avec le bélatcept chez des patients transplantés hépatiques orthotopiques *de novo*. Un total de 250 patients ont été randomisés dans 1 des 5 groupes de traitement (3 groupes bélatcept et 2 groupes tacrolimus). La posologie de bélatcept utilisée dans cette étude en transplantation hépatique était plus élevée dans les 3 bras bélatcept que la posologie de bélatcept utilisée dans les études de Phase II et III en transplantation rénale.

Un excès de mortalité et de perte du greffon ont été observés dans le groupe bélatcept LI + MMF, et un excès de mortalité a été observé dans le groupe bélatcept MI + MMF. Aucune étiologie particulière n'a été identifiée dans les causes de décès. Il y a eu une augmentation des infections virales et fongiques dans les groupes bélatcept versus les groupes tacrolimus, cependant la fréquence globale des infections graves n'a pas été différente parmi tous les groupes de traitement (voir rubrique 4.4).

Sujets âgés

Deux cent dix-sept (217) patients âgés de 65 ans et plus ont reçu du bélatcept au cours d'une étude de Phase II et de deux études de Phase III en transplantation rénale.

Une concordance a été observée entre les patients âgés et la population globale de l'étude en termes de tolérance et d'efficacité, évaluées par la survie du patient et du greffon, la fonction rénale, et le rejet aigu.

Population pédiatrique

L'Agence Européenne du Médicament a différé l'obligation de soumettre les résultats d'études réalisées avec le bélatcept dans un ou plusieurs sous-groupes de la population pédiatrique en transplantation rénale (voir rubrique 4.2 pour les informations concernant l'usage pédiatrique).

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

Absorption

La pharmacocinétique de bélatcept chez les patients transplantés rénaux et les sujets sains paraît comparable. La pharmacocinétique de bélatcept était linéaire et l'exposition à bélatcept a augmenté proportionnellement chez le sujet sain après l'administration unique par perfusion intraveineuse d'une dose de 1 à 20 mg/kg. Les paramètres pharmacocinétiques moyens (intervalle) de bélatcept après plusieurs perfusions intraveineuses à des doses de 5 et 10 mg/kg chez des sujets transplantés rénaux étaient : demi-vie finale : 8,2 (3,1-11,9) et 9,8 (6,1-15,1) jours, respectivement ; clairance systémique 0,51 (0,33-0,75) et 0,49 (0,23-0,70) ml/h/kg, respectivement ; et volume de distribution à l'état d'équilibre : 0,12 (0,09-0,17) et 0,11 (0,067-0,17) L/kg, respectivement. Au schéma posologique recommandé, la concentration sérique a généralement atteint l'état d'équilibre à la semaine 8 dans la phase initiale post-transplantation et avant la fin du mois 6 lors de la phase de maintenance. Aux mois 1, 4 et 6 post-transplantation, les concentrations minimales moyennes (intervalle) de bélatcept étaient de 22,7 (11,1-45,2) ; 7,6 (2,1-18,0) et 4,0 (1,5-6,6) µg/ml, respectivement.

Distribution

Sur la base de l'analyse pharmacocinétique d'une population de 944 patients transplantés rénaux jusqu'à un an post-transplantation, la pharmacocinétique de bélatcept était similaire à différentes périodes post-transplantation. La concentration minimale de bélatcept a été constamment maintenue jusqu'à cinq ans post-transplantation. Une accumulation systémique minimale de bélatcept est survenue chez des patients transplantés rénaux après plusieurs perfusions à des doses de 5 ou 10 mg/kg toutes les 4 semaines. L'index d'accumulation de bélatcept à l'état d'équilibre est de 1,1.

Élimination

Les analyses pharmacocinétiques d'une population de patients transplantés rénaux ont révélé une tendance vers une clairance plus élevée de bélatcept avec l'augmentation du poids corporel. Aucun

effet cliniquement significatif de l'âge, du sexe, de la race, de la fonction rénale (DFG calculé), du diabète ou d'une dialyse concomitante n'a été identifié sur la clairance du bélatacept.

Il n'y a pas de données disponibles chez les patients ayant une insuffisance hépatique.

5.3 Données de sécurité préclinique

Le bélatacept a une action moindre chez les rongeurs que l'abatacept, une protéine de fusion qui diffère du bélatacept par deux acides aminés dans les domaines de liaison CD80/86. En raison de la similitude de structure et de mécanisme d'action de l'abatacept par rapport au bélatacept, et en raison de son action plus importante chez les rongeurs, l'abatacept a été utilisé en tant qu'homologue plus actif du bélatacept chez les rongeurs. Par conséquent, les études précliniques conduites avec l'abatacept ont été utilisées pour soutenir la tolérance du bélatacept, en plus des études menées avec le bélatacept.

Aucun potentiel mutagène ni clastogène n'a été observé avec l'abatacept dans une série de tests *in vitro*. Dans une étude de carcinogénèse chez la souris, des augmentations de l'incidence des lymphomes malins et des tumeurs mammaires (chez les femelles) ont été observées. L'incidence accrue des lymphomes et des tumeurs mammaires observés chez les souris traitées par l'abatacept peut être associée à une diminution du contrôle du virus de la leucémie murine et du virus de la tumeur mammaire de la souris respectivement, en présence d'une immunomodulation à long terme. Chez le singe cynomolgus, dans une étude de toxicité à six mois et à un an avec le bélatacept et l'abatacept, respectivement, aucune toxicité significative n'a été observée. Des effets pharmacologiques réversibles ont comporté des diminutions minimales d'IgG sériques et une déplétion lymphoïde minimale à sévère des centres germinaux de la rate et/ou des nodules lymphatiques. Aucune preuve de lymphomes ou de changements morphologiques prétéumoraux n'a été observée dans l'une ou l'autre étude. Ceci en dépit de la présence dans l'étude d'abatacept d'un virus, le lymphocryptovirus, connu pour causer des lésions chez les singes immunodéprimés dans le délai de ces études. Le statut viral n'a pas été déterminé dans l'étude bélatacept mais, ce virus étant répandu chez le singe, il était vraisemblablement présent chez ces singes également.

Chez le rat, le bélatacept n'a eu aucun effet indésirable sur la fécondité des mâles ou des femelles. Le bélatacept n'a pas eu d'effet tératogène lors de l'administration chez le rat et le lapin gravides à des doses journalières allant jusqu'à 200 mg/kg et 100 mg/kg, respectivement, ce qui représente approximativement 16 et 19 fois l'exposition associée à la dose recommandée chez l'homme (maximum recommended human dose : MRHD), de 10 mg/kg sur la base de l'aire sous la courbe (AUC). Le bélatacept, administré quotidiennement chez le rat pendant la gestation et pendant toute la période d'allaitement, a été associé à des infections chez un faible pourcentage de femelles à toutes les doses (≥ 20 mg/kg, ≥ 3 fois la MRHD sur la base de l'AUC), et n'a pas induit d'effets indésirables chez la progéniture à des doses allant jusqu'à 200 mg/kg représentant 19 fois la MRHD sur la base de l'AUC. Il a été démontré que le bélatacept traverse la barrière placentaire chez les rats et les lapins. L'abatacept, administré à des rats tous les trois jours durant la gestation et tout au long de la période d'allaitement, n'a produit aucun effet indésirable chez la progéniture, à des doses jusqu'à 45 mg/kg, ce qui représente 3 fois l'exposition associée à la MRHD de 10 mg/kg chez l'homme, sur la base de l'AUC. Toutefois, à 200 mg/kg - 11 fois l'exposition à la MRHD - des altérations de la fonction immunitaire ont été observées, à savoir une augmentation de 9 fois la réponse humorale dépendante des lymphocytes T chez deux rats femelles de la progéniture et une inflammation de la thyroïde chez un rat femelle de la progéniture. On ignore si ces résultats indiquent un risque de développement de maladies auto-immunes chez l'homme exposé *in utero* à l'abatacept ou au bélatacept.

Les études chez les rats exposés à l'abatacept (un analogue plus actif chez les rongeurs) ont révélé des anomalies du système immunitaire, dont une faible fréquence d'infections entraînant la mort (rats jeunes), ainsi que des cas d'inflammation de la thyroïde et du pancréas (à la fois chez les rats jeunes et adultes). Des études menées chez des souris et des singes adultes n'ont pas démontré de résultats similaires. Il est probable que la sensibilité accrue aux infections opportunistes observée chez les rats jeunes soit liée à l'exposition à l'abatacept avant le développement de réponses mémoires.

6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Saccharose
Phosphate monosodique monohydraté
Chlorure de sodium
Hydroxyde de sodium (pour ajustement du pH)
Acide chlorhydrique (pour ajustement du pH)

6.2 Incompatibilités

Ce médicament ne doit pas être mélangé à d'autres médicaments à l'exception de ceux mentionnés à la rubrique 6.6.

NULOJIX ne doit pas être utilisé avec des seringues siliconées afin d'éviter la formation d'agrégats (voir rubrique 6.6).

6.3 Durée de conservation

Flacon non ouvert

3 ans

Après reconstitution

La solution reconstituée doit être transférée immédiatement du flacon à la poche ou au flacon de perfusion.

Après dilution

La stabilité chimique et physique de la solution pour perfusion a été démontrée sur 24 heures lorsque le produit est conservé au réfrigérateur (entre 2°C et 8°C). D'un point de vue microbiologique, le produit doit être utilisé immédiatement. Si elle n'est pas immédiatement utilisée, la solution pour perfusion peut être conservée au réfrigérateur (entre 2°C et 8°C) jusqu'à 24 heures. Au cours de ces 24 heures, la solution pour perfusion peut être conservée à une température ne dépassant pas 25°C durant 4 heures au maximum. Ne pas congeler.

La solution de NULOJIX doit être administrée dans les 24 heures suivant la reconstitution de la poudre.

6.4 Précautions particulières de conservation

A conserver au réfrigérateur (entre 2°C et 8°C).

A conserver dans l'emballage extérieur d'origine à l'abri de la lumière.

Pour les conditions de conservation du médicament après reconstitution ou dilution, voir la rubrique 6.3.

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

NULOJIX est fourni en flacon (verre incolore de type I) muni d'un bouchon (20 mm, en caoutchouc butyle gris) et d'un opercule amovible (en aluminium). Chaque flacon est accompagné d'une seringue jetable en polypropylène.

Présentations : 1 flacon et 1 seringue ou 2 flacons et 2 seringues.

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

6.6 Précautions particulières d'élimination et manipulation

- Utiliser une technique d'asepsie lors de la reconstitution des flacons et de la dilution de la solution en vue d'une administration.
- Utiliser la seringue jetable sans silicone fournie pour reconstituer les flacons et transférer la solution à la poche de perfusion. Ceci afin d'éviter la formation d'agrégats (voir rubrique 6.2).
- Ne pas secouer les flacons. Ceci afin d'éviter la formation de mousse.
- La solution pour perfusion doit être administrée en utilisant un filtre stérile, non pyrogène, à faible liaison aux protéines (diamètre des pores de 0,2 µm à 1,2 µm)

Sélection de la dose et reconstitution des flacons

Déterminer la dose et le nombre de flacons de NULOJIX nécessaires. Chaque flacon de NULOJIX fournit 250 mg de bélatacept.

- La dose totale de bélatacept en mg est égale au poids du patient en kg multiplié par la dose de bélatacept en mg/kg (5 ou 10 mg/kg, voir rubrique 4.2).
- Une modification de la dose de NULOJIX n'est pas recommandée pour une modification du poids corporel inférieure à 10%.
- Le nombre de flacons nécessaires est égal à la dose de bélatacept en mg divisée par 250, puis arrondie au nombre entier de flacons suivant.
- Préparer chaque flacon avec 10,5 ml de solution de reconstitution.
- Le volume nécessaire de solution reconstituée (ml) est égal à la dose totale de bélatacept en mg divisée par 25.

Informations pratiques pour la reconstitution des flacons

En utilisant une technique d'asepsie, reconstituer chaque flacon avec 10,5 ml de l'un des solvants suivants (eau stérile pour préparation injectable, solution injectable de chlorure de sodium à 9 mg/ml (0,9%) ou de solution injectable de glucose à 5%) en utilisant la seringue jetable fournie dans la boîte (nécessaire afin d'éviter la formation d'agrégats) et une aiguille 18-21 gauge. Les seringues sont graduées en unités de 0,5 ml. Par conséquent, la dose déterminée doit être arrondie au 0,5 ml le plus proche.

Retirer l'opercule amovible du flacon et essuyer le dessus du flacon à l'aide d'une lingette alcoolisée. Introduire l'aiguille de la seringue dans le flacon à travers le centre du bouchon en caoutchouc. Diriger le liquide de reconstitution contre la paroi en verre du flacon et non sur le bloc de poudre lyophilisée. Retirer la seringue et l'aiguille une fois que les 10,5 ml du liquide de reconstitution ont été ajoutés au flacon.

Pour minimiser la formation de mousse, remuer et renverser doucement le flacon pendant au moins 30 secondes ou jusqu'à ce que le contenu soit complètement dissous. Bien que de la mousse puisse rester à la surface de la solution reconstituée, un excédent suffisant de bélatacept est contenu dans chaque flacon afin de compenser les pertes lors du retrait. Ainsi, 10 ml d'une solution de bélatacept 25 mg/ml peuvent être retirés de chaque flacon.

La solution reconstituée doit être claire à légèrement opalescente, et incolore à jaune pâle. Ne pas utiliser en cas de présence de particules opaques, de jaunissement ou de corps étrangers. Il est recommandé de transférer immédiatement la solution reconstituée du flacon à la poche ou au flacon de perfusion.

Informations pratiques pour la préparation de la solution pour perfusion

Après la reconstitution, le produit doit être dilué dans une solution injectable de chlorure de sodium à 9 mg/ml (0,9%), ou dans une solution injectable de glucose à 5%, jusqu'à un volume total de 100 ml. A partir d'une poche ou d'un flacon de perfusion de 100 ml (normalement, un volume de perfusion de 100 ml sera approprié pour la majorité des patients et des doses, mais un volume total de perfusion allant de 50 ml à 250 ml peut être utilisé), retirer un volume de solution injectable de chlorure de sodium à 9 mg/ml (0,9%) ou de solution injectable de glucose à 5% égal au volume (ml = dose totale en mg divisée par 25) de la solution reconstituée de bélatacept nécessaire pour fournir la dose, et le jeter. Transférer lentement le volume nécessaire de la solution de bélatacept reconstituée de chaque

flacon dans la poche ou le flacon de perfusion, en utilisant la même seringue jetable utilisée pour la reconstitution de la poudre lyophilisée. Mélanger doucement la poche ou le flacon de perfusion. La concentration de bélatacept dans la perfusion sera entre 2 mg et 10 mg de bélatacept par ml de solution.

Toute fraction inutilisée dans les flacons doit être immédiatement éliminée conformément à la réglementation en vigueur.

Administration

Quand la reconstitution et la dilution sont effectuées dans des conditions aseptiques, la perfusion de NULOJIX doit être débutée immédiatement ou doit être administrée dans les 24 heures suivant la reconstitution de la poudre lyophilisée. Si elle n'est pas utilisée immédiatement, la solution pour perfusion peut être conservée au réfrigérateur (entre 2°C et 8°C) sur une période allant jusqu'à 24 heures. Ne pas congeler. Au cours de ces 24 heures, le produit pourra être conservé en dessous de 25°C durant 4 heures au maximum. La perfusion doit être administrée dans les 24 heures suivant la reconstitution de la poudre. Avant l'administration, la solution pour perfusion doit être inspectée visuellement pour détecter la présence de particules étrangères ou un jaunissement. Jeter la solution si des particules étrangères ou un jaunissement sont observés. La perfusion complètement diluée doit être administrée en totalité sur une période de 30 minutes en utilisant un set de perfusion et un filtre stérile, apyrogène, à faible liaison aux protéines (diamètre des pores de 0,2 µm à 1,2 µm). Après administration, il est recommandé de rincer la ligne intraveineuse avec le liquide de perfusion afin d'assurer l'administration de la dose complète.

Ne pas conserver de fraction de solution pour perfusion inutilisée en vue d'une réutilisation.

NULOJIX ne doit pas être perfusé de manière concomitante dans la même voie intraveineuse avec d'autres traitements. Aucune étude de compatibilité physique ou biochimique n'a été réalisée pour évaluer la coadministration de NULOJIX avec d'autres traitements.

Élimination

Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE :

Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG

Uxbridge Business Park

Sanderson Road

Uxbridge UB8 1DH

Royaume-Uni

8. NUMEROS(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

EU/1/11/694/001-002

9. DATE DE PREMIERE AUTORISATION/ DE RENOUVELLEMENT DE L'AUTORISATION

Date de première autorisation : 17 juin 2011

Date du dernier renouvellement : 18 février 2016

10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne du médicament <http://www.ema.europa.eu/>.

ANNEXE II

A. FABRICANT DE LA SUBSTANCE ACTIVE D'ORIGINE BIOLOGIQUE ET FABRICANT RESPONSABLE DE LA LIBERATION DES LOTS

B. CONDITIONS OU RESTRICTIONS DE DÉLIVRANCE ET D'UTILISATION

C. AUTRES CONDITIONS ET OBLIGATIONS DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

D. CONDITIONS OU RESTRICTIONS EN VUE D'UNE UTILISATION SÛRE ET EFFICACE DU MÉDICAMENT

A. FABRICANT DE LA SUBSTANCE ACTIVE D'ORIGINE BIOLOGIQUE ET FABRICANT RESPONSABLE DE LA LIBERATION DES LOTS

Nom et adresse du fabricant de la substance d'origine biologique

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

Nom et adresse du fabricant responsable de la libération des lots

Bristol-Myers Squibb S.R.L.
Contrada Fontana del Ceraso
03012 Anagni (FR) - Italie

B. CONDITIONS OU RESTRICTIONS DE DÉLIVRANCE ET D'UTILISATION

Médicament soumis à prescription médicale restreinte (voir Annexe I : Résumé des Caractéristiques du Produit, rubrique 4.2).

C. AUTRES CONDITIONS ET OBLIGATIONS DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

- Rapports périodiques actualisés de sécurité (PSUR)

Les exigences relatives à la soumission des rapports périodiques actualisés de sécurité pour ce médicament sont définies dans la liste des dates de référence pour l'Union (liste EURD) prévue à l'article 107 quater, paragraphe 7, de la directive 2001/83/CE et ses actualisations publiées sur le portail web européen des médicaments.

D. CONDITIONS OU RESTRICTIONS EN VUE D'UNE UTILISATION SÛRE ET EFFICACE DU MÉDICAMENT

- Plan de gestion des risques (PGR)

Le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché réalisera les activités et interventions requises décrites dans le PGR adopté et présenté dans le Module 1.8.2 de l'autorisation de mise sur le marché, ainsi que toutes actualisations ultérieures adoptées du PGR.

De plus, un PGR actualisé doit être soumis :

- à la demande de l'Agence européenne des médicaments
- dès lors que le système de gestion des risques est modifié, notamment en cas de réception de nouvelles informations pouvant entraîner un changement significatif du profil bénéfice/risque, ou lorsqu'une étape importante (pharmacovigilance ou minimisation du risque) est franchie,
- Mesures additionnelles de minimisation du risque

Une carte d'alerte dédiée a été développée afin d'inciter le patient à se reporter à la notice, et les professionnels de santé à se reporter au RCP pour plus de détails sur les bénéfices et les risques associés à NULOJIX. La distribution de la carte permettra également de faciliter le dialogue sur tout nouveau symptôme, ou toute modification des symptômes depuis la précédente visite. Cette carte devra être fournie dans chaque conditionnement, le texte de celle-ci est inclus dans l'Annexe III.

ANNEXE III
ÉTIQUETAGE ET NOTICE

A. ÉTIQUETAGE

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTERIEUR**EMBALLAGE EXTERIEUR****1. DENOMINATION DU MEDICAMENT**

NULOJIX 250 mg poudre pour solution à diluer pour perfusion
bélatacept

2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)

Chaque flacon contient 250 mg de bélatacept.
Après reconstitution, chaque ml de solution contient 25 mg de bélatacept.

3. LISTE DES EXCIPIENTS

Excipients : saccharose, phosphate monosodique monohydraté, chlorure de sodium, et pour l'ajustement du pH, hydroxyde de sodium et acide chlorhydrique. Lire la notice avant utilisation.

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

Poudre pour solution à diluer pour perfusion

1 flacon
1 seringue

2 flacons
2 seringues

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Pour usage unique seulement.
Lire la notice avant utilisation.
Voie intraveineuse.

6. MISE EN GARDE SPECIALE INDIQUANT QUE LE MEDICAMENT DOIT ETRE CONSERVE HORS DE PORTEE ET DE VUE DES ENFANTS

Tenir hors de la vue et de la portée des enfants.

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPECIALE(S), SI NECESSAIRE

Utiliser uniquement la seringue jetable fournie dans l'emballage pour la reconstitution et la dilution.

8. DATE DE PEREMPTION

EXP

Voir la notice pour la durée de conservation après reconstitution ou dilution.

9. PRECAUTIONS PARTICULIERES DE CONSERVATION

A conserver au réfrigérateur.

A conserver dans l'emballage extérieur d'origine à l'abri de la lumière.

10. PRECAUTIONS PARTICULIERES D'ELIMINATION DES MEDICAMENTS NON UTILISES OU DES DECHETS PROVENANT DE CES MEDICAMENTS S'IL Y A LIEU

Eliminer toute solution non-utilisée.

11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG
Uxbridge Business Park - Sanderson Road
Uxbridge UB8 1DH – Royaume-Uni

12. NUMEROS(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

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

13. NUMERO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE

15. INDICATIONS D'UTILISATION

16. INFORMATIONS EN BRAILLE

Justification de ne pas inclure l'information en Braille acceptée.

17. IDENTIFIANT UNIQUE - CODE-BARRES 2D

code-barres 2D portant l'identifiant unique inclus.

18. IDENTIFIANT UNIQUE - DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS

PC:

SN:
NN:

**MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PETITS CONDITIONNEMENTS
PRIMAIRES
ETIQUETTE FLACON**

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

NULOJIX 250 mg poudre pour solution à diluer.
bélatacept

2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)

Chaque flacon contient 250 mg de bélatacept.
Après reconstitution, chaque ml de solution contient 25 mg de bélatacept.

3. LISTE DES EXCIPIENTS

Excipients : saccharose, phosphate monosodique monohydraté, chlorure de sodium, et pour l'ajustement du pH, hydroxyde de sodium et acide chlorhydrique. Lire la notice avant utilisation.

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

Poudre pour solution à diluer
250 mg

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Pour usage unique seulement.
Lire la notice avant utilisation.
Voie intraveineuse.

**6. MISE EN GARDE SPECIALE INDIQUANT QUE LE MEDICAMENT DOIT ETRE
CONSERVE HORS DE PORTEE ET DE VUE DES ENFANTS**

Tenir hors de la vue et de la portée des enfants.

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPECIALE(S), SI NECESSAIRE

Utiliser uniquement la seringue jetable fournie dans l'emballage pour la reconstitution et la dilution.

8. DATE DE PEREMPTION

EXP
Lire la notice avant utilisation.

9. PRECAUTIONS PARTICULIERES DE CONSERVATION

A conserver au réfrigérateur.

A conserver dans l'emballage extérieur d'origine à l'abri de la lumière.

10. PRECAUTIONS PARTICULIERES D'ELIMINATION DES MEDICAMENTS NON UTILISES OU DES DECHETS PROVENANT DE CES MEDICAMENTS S'IL Y A LIEU

Eliminer toute solution non-utilisée.

11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG
Uxbridge Business Park - Sanderson Road
Uxbridge UB8 1DH – Royaume-Uni

12. NUMEROS(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

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

13. NUMERO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE

15. INDICATIONS D'UTILISATION

16. INFORMATIONS EN BRAILLE

NULOJIX Carte de Surveillance du Patient

Vous êtes traité par un médicament puissant qui affaiblit le système immunitaire. A partir de la 4^e semaine suivant la transplantation, vous allez recevoir un traitement par NULOJIX toutes les 4 semaines. L'administration régulière de NULOJIX est essentielle pour assurer le fonctionnement de votre rein transplanté.

Des informations plus détaillées sur les bénéfices, les risques et les précautions d'emploi de NULOJIX sont fournies dans le Résumé des Caractéristiques du Produit (RCP) destiné aux professionnels de santé et dans une notice destinée aux patients. Pour plus d'informations, il est important que vous lisiez la notice dans son intégralité.

Prenez tous les médicaments comme votre médecin vous l'a indiqué.

Assurez-vous que **vous avez cette carte sur vous à tout moment**, ainsi qu'une liste de tous les autres médicaments lors de toute visite chez un professionnel de santé.

Il est très important de conserver tous vos rendez-vous pour recevoir votre traitement par NULOJIX

Dates de traitement par NULOJIX :

Début (jour de la transplantation) : _____

Traitement le plus récent : _____

Date du prochain traitement : _____

Nom du patient : _____

Nom du médecin : _____

Téléphone du médecin : _____

En cas d'arrêt de NULOJIX, conservez cette carte sur vous pendant encore 3 mois.

B. NOTICE

Notice : Information de l'utilisateur

NULOJIX 250 mg, poudre pour solution à diluer pour perfusion bélatacept

Veillez lire attentivement cette notice avant d'utiliser ce médicament car elle contient des informations importantes pour vous.

- Gardez cette notice. Vous pourriez avoir besoin de la relire.
- Si vous avez d'autres questions, interrogez votre médecin ou votre pharmacien.
- Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin ou votre pharmacien. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Voir rubrique 4.
- Chaque boîte de ce médicament contient une carte de surveillance qui doit être fournie au patient. Cette carte de surveillance du patient contient des informations qui seront utiles pour vous et pour alerter les autres médecins que vous avez un rein transplanté et que vous prenez un médicament puissant pour conserver votre rein en état de fonctionner. La carte comportera le nom et le numéro de téléphone de votre médecin ainsi que la date à laquelle vous avez débuté le traitement, la date de votre dernière visite pour le traitement, et la date de votre prochaine visite pour le traitement. Conservez cette Carte de surveillance sur vous à tout moment.

Que contient cette notice ? :

1. Qu'est-ce que NULOJIX et dans quel cas est-il utilisé
2. Quelles sont les informations à connaître avant d'utiliser NULOJIX
3. Comment utiliser NULOJIX
4. Quels sont les effets indésirables éventuels
5. Comment conserver NULOJIX
6. Contenu de l'emballage et autres informations

1. Qu'est ce que NULOJIX et dans quel cas est il utilisé?

NULOJIX contient une substance active, le bélatacept, qui appartient à un groupe de médicaments appelés immunosuppresseurs. Ce sont des médicaments réduisant l'activité du système immunitaire, les défenses naturelles de l'organisme.

NULOJIX est utilisé chez l'adulte pour empêcher le système immunitaire d'attaquer votre rein transplanté et de provoquer un rejet de la greffe. Il est utilisé en association avec d'autres médicaments immunosuppresseurs, comprenant l'acide mycophénolique et les corticoïdes. Il est également recommandé d'administrer un antagoniste du récepteur de l'interleukine 2 (IL-2) au cours de la première semaine après la greffe.

2. Quelles sont les informations à connaître avant d'utiliser NULOJIX

N'utilisez jamais NULOJIX

- **Si vous êtes allergique** au bélatacept ou à l'un des autres composants contenus dans ce médicament (mentionnés dans la rubrique 6). Des réactions allergiques liées à l'utilisation du bélatacept ont été rapportées lors des études cliniques.
- **Si vous n'avez pas été exposé au virus Epstein-Barr (EBV)** ou si vous n'êtes pas certain d'y avoir été exposé, vous ne devez pas être traité par NULOJIX. L'EBV est le virus responsable de la mononucléose infectieuse. Si vous n'avez jamais été exposé à ce virus, vous avez un risque plus élevé de développer un type de cancer appelé syndrome lymphoprolifératif post-transplantation (PTLD). Si vous n'êtes pas certain d'avoir été contaminé par ce virus auparavant, interrogez votre médecin.

Avertissements et précautions

Syndrome lymphoprolifératif post-transplantation

Le traitement par NULOJIX augmente le risque de développer un type de cancer appelé syndrome lymphoprolifératif post-transplantation (PTLD). Avec le traitement par NULOJIX, cette affection se développe plus souvent au niveau du cerveau et peut être mortelle. Certaines personnes ont un risque plus élevé de développer un PTLT dans les cas suivants :

- Si vous n'avez pas été exposé à l'EBV avant votre greffe
- Si vous êtes infecté par un virus appelé cytomégalovirus (CMV)
- Si vous avez reçu un traitement pour un rejet aigu, tel que la globuline antithymocyte pour réduire le nombre de lymphocytes T. Les lymphocytes T sont des cellules responsables du maintien de la capacité de votre organisme à résister aux maladies et aux infections. Ils peuvent causer le rejet de votre rein transplanté.
- Si vous n'êtes pas certain de l'une de ces conditions, interrogez votre médecin.

Infections graves

Des infections graves peuvent survenir lors du traitement par NULOJIX et peuvent être mortelles. NULOJIX diminue la capacité de l'organisme à lutter contre les infections. Les infections graves peuvent être :

- Tuberculose
- Cytomégalovirus (CMV), un virus pouvant causer des infections graves des tissus et du sang
- Zona
- Autres infections par l'herpès virus.

La survenue d'un rare type d'infection cérébrale appelée leuco-encéphalopathie multifocale progressive (LEMP) a été rapportée chez des patients ayant reçu NULOJIX. La LEMP conduit souvent à une invalidité sévère ou au décès.

Informez votre famille ou les personnes prenant soin de vous de votre traitement. Vous pourriez présenter des symptômes dont vous pourriez ne pas vous apercevoir vous-même. Votre médecin pourrait avoir besoin d'évaluer vos symptômes afin d'écartier une LEMP, un PTLT ou d'autres infections. Pour la liste des symptômes, veuillez consulter la rubrique "Quels sont les effets indésirables éventuels".

Cancer de la peau

Limitez votre exposition au soleil et aux rayons ultraviolets (UV) tant que vous recevez NULOJIX. Portez des vêtements protecteurs et utilisez un écran solaire à fort indice de protection. Les personnes qui reçoivent NULOJIX ont un risque plus élevé de développer certains autres types de cancer, en particulier un cancer de la peau.

Coagulation du sang dans votre rein transplanté

Selon le type de greffe rénale que vous avez reçue, vous avez un risque plus élevé de coagulation du sang dans votre rein transplanté.

Utilisation dans les greffes hépatiques

L'utilisation de NULOJIX n'est pas recommandée si vous avez reçu une greffe du foie.

Utilisation avec d'autres traitements immunosuppresseurs :

Nulojix est généralement administré avec des corticoïdes. Une réduction trop rapide de la prise de corticoïdes peut augmenter le risque de rejet du rein transplanté. Prenez la dose exacte de corticoïdes déterminée par votre médecin.

Enfants et adolescents

NULOJIX n'a pas été étudié chez les enfants et les adolescents âgés de moins de 18 ans ; par conséquent, il n'est pas recommandé dans ce groupe d'âge.

Autres médicaments et NULOJIX

Informez votre médecin ou pharmacien si vous prenez ou avez récemment pris tout autre médicament.

Demandez conseil à votre médecin ou à votre pharmacien avant de prendre tout médicament pendant que vous utilisez NULOJIX.

L'emploi de vaccins vivants doit être évité avec l'utilisation de NULOJIX. Informez votre médecin si vous devez vous faire vacciner. Votre médecin vous conseillera sur ce qu'il faut faire.

Grossesse et allaitement

Si vous êtes enceinte ou que vous allaitez, si vous pensez être enceinte ou planifiez de contracter une grossesse, demandez conseil à votre médecin avant de prendre ce médicament.

Informez votre médecin si vous découvrez que vous êtes enceinte pendant que vous recevez NULOJIX.

N'utilisez pas NULOJIX si vous êtes enceinte à moins qu'il ne soit explicitement recommandé par votre médecin. Les effets de NULOJIX chez la femme enceinte ne sont pas connus. Vous ne devez pas tomber enceinte tant que vous recevez NULOJIX. Si vous êtes en âge d'avoir des enfants, vous devez utiliser une méthode contraceptive efficace durant le traitement par NULOJIX et jusqu'à 8 semaines après la dernière dose de traitement, le risque potentiel pour le développement du fœtus/de l'embryon n'étant pas connu. Votre médecin vous conseillera sur l'utilisation d'une méthode contraceptive fiable.

Vous devez arrêter d'allaiter si vous êtes sous traitement par NULOJIX. On ignore si le bélatacept, la substance active, passe dans le lait maternel.

Conduite de véhicules et utilisation de machines

Le bélatacept a une influence mineure sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines. Cependant, vous ne devez pas conduire de véhicules ou utiliser de machines si vous vous sentez fatigué ou indisposé après avoir reçu NULOJIX.

Informations importantes concernant certains composants de NULOJIX

Informez votre médecin si vous suivez un régime hyposodé (pauvre en sel) avant de recevoir un traitement par NULOJIX.

Ce médicament contient 0,65 mmol (ou 15 mg) de sodium par flacon, ce qui correspond à 1,95 mmol (ou 45 mg) de sodium pour la dose maximale de trois flacons.

3. Comment utiliser NULOJIX ?

Le traitement par NULOJIX sera prescrit et surveillé par un spécialiste en transplantation rénale. NULOJIX vous sera administré par un professionnel de santé.

Il vous sera administré par perfusion (en "goutte à goutte") dans l'une de vos veines pendant une durée d'environ 30 minutes.

La dose recommandée est basée sur votre poids (en kg) et sera calculée par un professionnel de santé. La dose et la fréquence du traitement sont données ci-après.

Phase initiale	Dose
Jour de la transplantation, avant l'implantation (Jour 1)	
Jour 5, Jour 14 et Jour 28	10 mg/kg
Fin de la semaine 8 et de la semaine 12 après la transplantation	
Phase d'entretien	Dose
Toutes les 4 semaines (\pm 3 jours) à partir de la fin de la semaine 16 après la transplantation	5 mg/kg

Des informations destinées aux professionnels de santé sur le calcul de la dose, la préparation et l'administration de NULOJIX sont fournies à la fin de la notice.

Si vous avez reçu plus de NULOJIX que vous n'auriez dû

Si cela se produit, votre médecin vous surveillera pour rechercher des signes ou des symptômes d'effets indésirables, et traitera ces symptômes si nécessaire.

Si vous oubliez d'utiliser NULOJIX

Il est très important pour vous de respecter tous les rendez-vous pour recevoir NULOJIX. Si vous manquez une administration prévue de NULOJIX, demandez à votre médecin de fixer un rendez-vous pour votre prochaine dose.

Si vous arrêtez de recevoir NULOJIX

Votre organisme peut rejeter le rein transplanté si vous arrêtez de recevoir NULOJIX. La décision d'arrêter l'administration de NULOJIX doit être discutée avec votre médecin et, en règle générale, un autre traitement sera mis en route.

Si vous arrêtez le traitement par NULOJIX durant une longue période sans prendre aucun autre médicament pour prévenir le rejet, puis que vous reprenez le traitement, il n'y a pas de données permettant de savoir si le bélatcept aura le même effet qu'auparavant.

Si vous avez d'autres questions sur l'utilisation de ce médicament, demandez plus d'informations à votre médecin ou à votre pharmacien.

4. Quels sont les effets indésirables éventuels ?

Comme tous les médicaments, ce médicament peut provoquer des effets indésirables, mais ils ne surviennent pas systématiquement chez tout le monde. Toutefois, NULOJIX peut entraîner des effets indésirables graves qui pourraient nécessiter un traitement.

Informez votre famille ou les personnes prenant soin de vous de votre traitement car vous pourriez présenter des symptômes dont vous pourriez ne pas vous apercevoir vous-même.

Informez immédiatement votre médecin si vous ou votre famille observez l'un des symptômes listés ci-après :

Symptômes au niveau du système nerveux tels que trou de mémoire ; difficultés à parler et à communiquer; changement d'humeur ou de comportement; confusion ou incapacité à contrôler les muscles ; faiblesse sur un côté du corps ; altération de la vision; maux de tête.

Symptômes d'infection tels que fièvre ; perte inexplicable de poids ; gonflement des ganglions ; symptômes de rhume comme un écoulement nasal ou des maux de gorge ; toux avec crachats ; sang dans les crachats ; douleur de l'oreille ; coupures ou éraflures rouges ; chaudes et purulentes.

Symptômes au niveau du rein ou de la vessie tels que sensibilité douloureuse du côté de votre rein transplanté ; difficultés à uriner ; changements de la quantité d'urine produite ; présence de sang dans les urines; douleur ou sensation de brûlure lors de la miction.

Symptômes gastro-intestinaux tels que douleur à la déglutition; ulcères buccaux douloureux; tâches blanches dans la bouche ou la gorge; problèmes d'estomac; douleurs gastriques; vomissements ou diarrhée.

Changements de la peau tels que ecchymoses ou saignements inattendus; lésions brunes ou noires sur la peau avec des contours asymétriques, ou dont une partie ne ressemble pas à l'autre; modification de la taille ou de la couleur d'un grain de beauté; ou nouvelle lésion ou bosse sur la peau.

Réactions allergiques pouvant inclure, mais non limitées aux réactions suivantes, éruption; rougissement de la peau; urticaire; démangeaisons; gonflement des lèvres; gonflement de la langue; gonflement du visage; gonflement sur le corps entier; douleur dans la poitrine; essoufflement; sifflements respiratoires ou sensations vertigineuses.

Les effets indésirables très fréquents (pouvant affecter plus d'1 personne sur 10) sont :

- Infection de la vessie ou du rein, infection des voies respiratoires supérieures, infection à CMV (pouvant causer des infections graves du sang et des tissus), fièvre, toux, bronchite

- Essoufflement
- Constipation, diarrhée, nausées, vomissements, douleurs abdominales
- Pression artérielle élevée, pression artérielle basse
- Maux de tête, troubles du sommeil, sensation de nervosité ou d'anxiété, gonflement des mains et des pieds
- Douleurs articulaires, douleurs dorsales, douleurs des extrémités
- Douleurs à la miction, présence de sang dans les urines

Les examens biologiques peuvent présenter :

- Faible nombre de cellules sanguines ou anémie, faible nombre de globules blancs
- Augmentation de la quantité de créatinine dans votre sang (un test sanguin utilisé pour mesurer la fonction rénale), augmentation de la quantité de protéines dans vos urines
- Modification des taux sanguins des différents sels ou électrolytes
- Augmentation de la quantité de cholestérol et de triglycérides (lipides sanguins)
- Taux de sucre élevé dans le sang

Les effets indésirables fréquents (pouvant affecter jusqu'à 1 personne sur 10) **ont :**

- Tumeurs cancéreuses et non-cancéreuses de la peau
- Diminution dangereuse de la pression artérielle qui, sans traitement, peut mener à un effondrement, au coma et au décès
- Attaque
- Nécrose d'un tissu due à l'arrêt de la circulation sanguine
- Inflammation du foie (hépatite cytolytique)
- Lésions rénales
- Liquide au niveau des poumons, sifflements respiratoires, douleur dans la poitrine ou angine de poitrine, muscle cardiaque hypertrophié (partie inférieure du cœur)
- Infection du sang ou des tissus, infections respiratoires, pneumonie, grippe, inflammation des sinus, écoulement nasal, maux de gorge, douleur au niveau de la bouche/gorge, infections par le virus de l'herpès, zona et autres infections virales, aphtes, muguet, infection rénale, infections fongiques de la peau, infections fongiques des ongles et autres infections fongiques, infection de la peau, infection des tissus mous, infection d'une plaie, infection localisée, cicatrisation lente, ecchymoses, accumulation de liquide lymphatique autour du rein transplanté
- Rythme cardiaque rapide, rythme cardiaque lent, battements cardiaques anormaux et irréguliers, faiblesse cardiaque
- Diabète
- Déshydratation
- Inflammation de l'estomac et des intestins, habituellement causée par un virus
- Troubles gastriques
- Sensations inhabituelles de fourmillements, engourdissement ou faiblesse des bras et des jambes
- Eruption cutanée, démangeaisons
- Douleurs musculaires, faiblesse musculaire, douleurs osseuses, gonflement des articulations, anomalie du cartilage entre les os de la colonne vertébrale, incapacité soudaine à plier les articulations, spasmes musculaires, arthrite
- obstruction des vaisseaux sanguins du rein, hypertrophie du rein due à l'obstruction du flux d'urine vers l'extérieur du rein, reflux de l'urine de la vessie vers les tubes rénaux, incontinence urinaire, vidange incomplète de la vessie, besoin d'uriner pendant la nuit, sucre dans les urines
- Augmentation du poids corporel, diminution du poids corporel
- Cataracte, augmentation de la pression dans l'œil, troubles de la vision
- Tremblements ou frissons, sensations vertigineuses, perte de connaissance ou étourdissement, douleur de l'oreille, bourdonnements, sifflement ou autre bruit persistant dans les oreilles
- Acné, chute des cheveux, anomalies au niveau de la peau, transpiration excessive, sueurs nocturnes
- Faiblesse/déficit des muscles abdominaux et excroissance de peau sur la cicatrice, hernie sur la paroi de l'estomac
- Dépression, fatigue, sensation de fatigue, somnolence, manque d'énergie, sensation générale de malaise, difficulté à respirer en position allongée, saignements de nez
- Apparence caractéristique d'une personne avec des taux élevés de corticoïdes, telle que visage arrondi, bosse dans le dos, obésité de la partie supérieure du corps

- Accumulation anormale de liquide

Les examens biologiques peuvent présenter:

- Une baisse du nombre de plaquettes dans votre sang, un nombre trop important de globules blancs dans le sang, un nombre trop important de globules rouges dans le sang
- Changements du taux de dioxyde de carbone dans le sang, rétention d'eau, faible taux de protéines dans le sang
- Examens anormaux de la fonction hépatique, augmentation du taux d'hormone parathyroïdienne dans le sang
- Augmentation d'une protéine (protéine C-réactive) dans le sang, indiquant une inflammation
- Diminution des anticorps (protéines qui combattent les infections) dans votre sang

Les effets indésirables peu fréquents (pouvant affecter jusqu'à 1 personne sur 100) **sont :**

- Cancer du poumon, cancer rectal, cancer du sein, une forme de cancer des tissus osseux, musculaires ou adipeux, tumeur de la peau et du tractus intestinal causée par un herpès virus et observée chez des patients avec un système immunitaire affaibli, cancer de la prostate, cancer du col de l'utérus, cancer de la gorge, cancer des ganglions lymphatiques, cancer de la moelle osseuse, cancer du rein, des tubes rénaux ou de la vessie
- Infection fongique cérébrale, inflammation cérébrale, infection cérébrale grave appelée LEMP (leuco-encéphalopathie multifocale progressive)
- Gonflement anormal du cerveau, augmentation de la pression à l'intérieur du crâne et du cerveau, convulsion, faiblesse causant la perte des mouvements sur un côté du corps, perte de l'enveloppe entourant les nerfs, incapacité à bouger les muscles du visage
- Toute maladie cérébrale causant maux de tête, fièvre, hallucinations, confusion, discours ou mouvements corporels anormaux
- Faible afflux sanguin vers le cœur, ralentissement des battements du cœur, anomalie de la valve aortique, battements anormalement rapides du cœur
- Difficulté soudaine à respirer menant à des lésions pulmonaires, augmentation de la pression artérielle dans les poumons, inflammation des poumons, toux avec expectoration de sang, anomalie des bronches, liquide dans les alvéoles pulmonaires, arrêts temporaires de la respiration durant le sommeil, voix anormale
- Herpès génital
- Inflammation du colon (gros intestin) causée par le cytomégalovirus, inflammation du pancréas, ulcère de l'estomac, de l'intestin grêle ou du gros intestin, occlusion de l'intestin grêle, selles noires ressemblant à du goudron, saignement du rectum, coloration anormale des selles
- Infections bactériennes, inflammation ou infection de la couche interne du cœur, tuberculose, infection osseuse, inflammation des ganglions lymphatiques, dilatation chronique des voies respiratoires avec infections pulmonaires fréquentes
- Infection par un ver (parasite de la famille des strongyloïdes), infection diarrhéique au parasite giardia
- Maladie rénale causée par un virus (néphropathie associée au polyomavirus), inflammation des reins, formation de tissu cicatriciel dans les reins, rétrécissement des tubules rénaux, inflammation de la vessie avec saignement
- Caillot sanguin dans l'artère rénale
- Syndrome de Guillain-Barré (maladie entraînant une faiblesse ou une paralysie musculaire)
- Syndrome lymphoprolifératif à EBV (virus Epstein-Barr)
- Coagulation du sang dans les veines, veines enflammées, crampes intermittentes dans les jambes
- Anomalies des artères, formation de tissu cicatriciel dans les artères, caillot sanguin dans les artères, rétrécissement des artères, rougeur temporaire du visage/de la peau, gonflement du visage
- Calculs dans la vésicule biliaire, cavité remplie de liquide dans le foie, dégénérescence graisseuse du foie
- Maladie de la peau avec des plaques rouges épaisses, souvent accompagnées d'écailles (squames) argentées, croissance anormale des cheveux, cheveux excessivement cassants, ongles cassants, ulcération du pénis
- Déséquilibre des minéraux dans le corps causant des problèmes osseux, inflammation osseuse, fragilisation anormale des os menant à des problèmes osseux, inflammation, inflammation de la coiffe des articulations, maladie rare des os

- Inflammation des testicules, érection anormalement prolongée, anomalie des cellules du col de l'utérus, grosseur dans la poitrine, douleur dans les testicules, ulcération de l'appareil génital féminin, amincissement de la paroi vaginale, stérilité ou incapacité à être enceinte, gonflement du scrotum
- Allergie saisonnière
- Perte d'appétit, perte du goût, perte d'audition
- Rêves anormaux, troubles de l'humeur, manque anormal de la capacité à se concentrer et à rester tranquille, difficulté à comprendre et à réfléchir, perte de mémoire, migraine, irritabilité
- Engourdissement ou faiblesse en raison d'un diabète mal contrôlé, changements au niveau du pied dus au diabète, incapacité à garder les jambes immobiles
- Gonflement de l'arrière de l'œil causant des modifications de la vue, irritation de l'œil, gêne/sensibilité augmentée à la lumière, gonflement de la paupière
- Fissures aux coins des lèvres, gonflement des gencives, douleur au niveau des glandes salivaires
- Augmentation du désir sexuel
- Sensations de brûlure
- Réaction à une perfusion, tissus cicatriciels, inflammation, réapparition de la maladie, sensation de chaleur, ulcère
- Production d'urine trop faible
- défaillance du fonctionnement de l'organe transplanté, problèmes pendant ou après la perfusion, séparation des bords de la plaie avant la cicatrisation, fracture osseuse, déchirure complète ou division des tendons, pression artérielle faible pendant ou après l'administration, pression artérielle élevée pendant ou après l'administration, ecchymose/accumulation de sang dans les tissus mous après l'administration, douleur liée à l'administration, maux de tête liés à l'administration, ecchymose au niveau des tissus mous

Les examens biologiques peuvent présenter :

- Niveau dangereusement bas des globules rouges, niveau dangereusement abaissé du nombre de globules blancs, destruction des globules rouges, problèmes de coagulation, présence d'acide dans le sang due au diabète, manque d'acide dans le sang
- Production excessive d'hormones par les glandes surrénales
- Taux faibles en vitamine D
- Augmentation des enzymes pancréatiques dans le sang, augmentation du taux de troponine dans le sang, augmentation de l'antigène prostatique spécifique (PSA), taux élevés d'acide urique dans le sang, diminution du nombre de lymphocyte CD-4, glycémie basse

Déclaration des effets secondaires

Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, veuillez en parler à votre médecin ou à votre pharmacien. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Vous pouvez également déclarer les effets indésirables directement via [le système national de déclaration décrit en Annexe V](#). En signalant les effets indésirables, vous contribuez à fournir davantage d'informations sur la sécurité du médicament.

5. Comment conserver NULOJIX ?

Tenir ce médicament hors de la vue et de la portée des enfants.

N'utilisez pas ce médicament après la date de péremption indiquée sur l'étiquette du flacon et l'emballage après EXP. La date d'expiration fait référence au dernier jour de ce mois.

Ce médicament sera conservé dans l'établissement de santé où il est administré.

A conserver au réfrigérateur (entre 2°C et 8°C).

A conserver dans l'emballage extérieur d'origine à l'abri de la lumière.

Après reconstitution, la solution reconstituée doit être transférée immédiatement du flacon à la poche ou au flacon de perfusion.

Après dilution et d'un point de vue microbiologique, le produit doit être utilisé immédiatement. Si elle n'est pas immédiatement utilisée, la solution pour perfusion peut être conservée au réfrigérateur (entre 2°C et 8°C) sur une période allant jusqu'à 24 heures. Au cours de ces 24 heures, le produit pourra être conservé à une température ne dépassant pas 25°C durant 4 heures au maximum.

Ne pas congeler.

Ne pas utiliser NULOJIX si vous remarquez des particules ou une coloration de la solution reconstituée ou diluée.

Ne jetez aucun médicament au tout à l'égout ou avec les ordures ménagères. Demandez à votre pharmacien d'éliminer les médicaments que vous n'utilisez plus. Ces mesures contribueront à protéger l'environnement.

6. Contenu de l'emballage et autres informations

Ce que contient NULOJIX

- La substance active est le bélatacept. Chaque flacon contient 250 mg de bélatacept. Après la reconstitution, chaque ml de solution contient 25 mg de bélatacept.
- Les autres composants sont: chlorure de sodium, phosphate monosodique monohydraté, saccharose, hydroxyde de sodium (pour l'ajustement du pH) et acide chlorhydrique (pour l'ajustement du pH). (voir rubrique 2)

Comment se présente NULOJIX et contenu de l'emballage extérieur

NULOJIX poudre pour solution à diluer pour perfusion (poudre pour solution à diluer) est une poudre blanc à blanc cassé sous forme de bloc ou divisée en fragments.

Chaque flacon contient 250 mg de bélatacept.

Boîtes de 1 flacon en verre et 1 seringue, ou 2 flacons en verre et 2 seringues.

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

Titulaire de l'Autorisation de Mise sur le Marché et Fabricant

Titulaire de l'Autorisation de mise sur le marché :

Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG
Uxbridge Business Park
Sanderson Road
Uxbridge UB8 1DH
Royaume-Uni

Fabricant :

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

Pour toute information complémentaire concernant ce médicament, veuillez prendre contact avec le représentant local du titulaire de l'autorisation de mise sur le marché :

Belgique/België/Belgien

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

Lietuva

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

България

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

Luxembourg/Luxemburg

Tél/Tel: + 32 2 352 76 11

Česká republika

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

Magyarország

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

Danmark

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

Malta

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

Deutschland

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

Nederland

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

Eesti

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

Norge

Tlf: + 47 67 55 53 50

Ελλάδα

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

Österreich

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

España

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

Polska

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

France

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

Portugal

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

Hrvatska

Bristol-Myers Squibb spol. s r.o.
Tel: +385 1 2078 508

România

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

Ireland

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

Slovenija

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

Ísland

Vistor hf.
Sími: + 354 535 7000

Slovenská republika

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

Italia

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

Suomi/Finland

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

Κύπρος

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

Sverige

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

Latvija

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

United Kingdom

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

La dernière date à laquelle cette notice a été révisée est

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne des médicaments : <http://www.ema.europa.eu>.

Les informations suivantes sont destinées exclusivement aux professionnels de santé :

- Utiliser une technique d'asepsie pour la reconstitution des flacons et la dilution de la solution en vue d'une administration.
- Utiliser la seringue jetable sans silicone fournie pour reconstituer les flacons et ajouter la solution à la perfusion. Ceci évitera la formation d'agrégats.
- Ne pas secouer les flacons. Ceci évitera la formation de mousse.
- La solution pour perfusion doit être administrée en utilisant un filtre stérile, non pyrogène, à faible liaison aux protéines (diamètre des pores de 0,2 µm à 1,2 µm)

Sélection de la dose et reconstitution des flacons

Déterminer la dose et le nombre de flacons de NULOJIX nécessaires. Chaque flacon de NULOJIX fournit 250 mg de bélatacept.

- La dose totale de bélatacept en mg est égale au poids du patient en kg multiplié par la dose de bélatacept en mg/kg (5 ou 10 mg/kg, voir rubrique 3)
- Il n'est pas recommandé de modifier la dose de NULOJIX pour une modification de poids corporel inférieure à 10%.
- Le nombre de flacons nécessaires est égal à la dose de bélatacept en mg divisée par 250, puis arrondie au nombre entier de flacons suivant.
- Préparer chaque flacon avec 10,5 ml de solution de reconstitution.
- Le volume nécessaire de solution reconstituée (ml) est égal à la dose totale de bélatacept en mg divisée par 25.

Informations pratiques pour la reconstitution des flacons

En utilisant une technique d'asepsie, reconstituer chaque flacon avec 10,5 ml de l'un des solvants suivants (eau stérile pour préparations injectables, solution injectable de chlorure de sodium à 9 mg/ml (0,9%) ou de solution injectable de glucose à 5%) à l'aide de la seringue jetable fournie dans la boîte (nécessaire afin d'éviter la formation d'agrégats) et d'une aiguille 18-21 gauge. Les seringues sont graduées en unités de 0,5 ml. Par conséquent, la dose déterminée doit être arrondie au 0,5 ml le plus proche.

Retirer l'opercule amovible du flacon et essuyer le dessus du flacon à l'aide d'une lingette alcoolisée. Introduire l'aiguille de la seringue dans le flacon à travers le centre du bouchon en caoutchouc. Diriger le flux de liquide de reconstitution contre sur la paroi en verre du flacon et non sur le bloc de poudre lyophilisée. Retirer la seringue et l'aiguille une fois que les 10,5 ml du liquide de reconstitution auront été ajoutés au flacon.

Pour minimiser la formation de mousse, remuer doucement et renverser le flacon pendant au moins 30 secondes ou jusqu'à ce que le contenu soit complètement dissous. **Ne pas secouer.** Bien que de la mousse puisse rester à la surface de la solution reconstituée, un excédent suffisant de bélatacept est contenu dans chaque flacon afin de compenser les pertes lors du retrait. Ainsi, 10 ml d'une solution de bélatacept 25 mg/ml peuvent être retirés de chaque flacon.

La solution reconstituée doit être claire à légèrement opalescente, et incolore à jaune pâle. Ne pas utiliser en cas de présence de particules opaques, de jaunissement ou de corps étrangers. Il est

recommandé de transférer immédiatement la solution reconstituée du flacon à la poche ou au flacon de perfusion.

Détails pratiques sur la préparation de la solution pour perfusion :

Après la reconstitution, diluer le produit avec une solution injectable de chlorure de sodium à 9 mg/ml (0,9%) ou avec une solution injectable de glucose à 5%, de manière à obtenir un volume total de 100 ml. A partir d'une poche ou d'un flacon de perfusion de 100 ml (typiquement, un volume de perfusion de 100 ml sera approprié pour la plupart des patients et des doses, mais un volume de perfusion allant de 50 ml à 250 ml peut être utilisé), retirer et jeter un volume de solution injectable de chlorure de sodium à 9 mg/ml (0,9%) ou de solution injectable de glucose à 5% égal au volume de la solution de NULOJIX reconstituée nécessaire pour fournir la dose (en ml, égale à la dose totale en mg divisée par 25). Transférer lentement le volume nécessaire de la solution de NULOJIX reconstituée de chaque flacon dans la poche ou le flacon de perfusion en utilisant la même seringue jetable fournie utilisée pour la reconstitution de la poudre lyophilisée. Mélanger doucement le récipient de perfusion. La concentration de bélétacept dans la perfusion sera entre 2 mg et 10 mg de bélétacept par ml de solution.

Toute fraction inutilisée dans les flacons doit être immédiatement éliminée conformément à la réglementation en vigueur.

Administration

Quand la reconstitution et la dilution sont effectuées dans des conditions aseptiques, la perfusion de NULOJIX doit être débutée immédiatement ou doit être administrée dans les 24 heures suivant la reconstitution de la poudre lyophilisée. Si elle n'est pas utilisée immédiatement, la solution pour perfusion peut être conservée au réfrigérateur (entre 2°C et 8°C) sur une période allant jusqu'à 24 heures. Ne pas congeler. Au cours de ces 24 heures, le produit pourra être conservé en dessous de 25°C durant 4 heures au maximum. Avant l'administration, la solution pour perfusion doit être inspectée visuellement pour détecter la présence de particules étrangères ou un jaunissement. Jeter la solution si des particules étrangères ou un jaunissement sont observés. La perfusion complètement diluée doit être administrée en totalité sur une période de 30 minutes en utilisant un set de perfusion et un filtre stérile, apyrogène, à faible liaison aux protéines (diamètre des pores de 0,2 µm à 1,2 µm). Après administration, il est recommandé de rincer la ligne intraveineuse avec le liquide de perfusion afin d'assurer l'administration de la dose complète.

NULOJIX ne doit pas être perfusé de manière concomitante dans la même voie intraveineuse avec d'autres traitements. Aucune étude de compatibilité physique ou biochimique n'a été réalisée pour évaluer la coadministration de NULOJIX avec d'autres traitements.

Ne pas conserver de fraction de solution pour perfusion inutilisée en vue d'une réutilisation.

Élimination

Tout produit non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.