

BILAG I
PRODUKTRESUME

1. LÆGEMIDLETS NAVN

NULOJIX 250 mg pulver til koncentrat til infusionsvæske, opløsning.

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING

Hvert hætteglas indeholder 250 mg belatacept.

Hver ml koncentrat indeholder 25 mg belatacept efter rekonstitution.

Belatacept er et fusionsprotein fremstillet i ovarieceller fra kinesiske hamstre ved hjælp af rekombinant DNA-teknologi.

Hjælpestof, som behandleren skal være opmærksom på:

Hvert hætteglas indeholder 0,55 mmol natrium.

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

3. LÆGEMIDDELFORM

Pulver til koncentrat til infusionsvæske, opløsning (pulver til koncentrat).

Pulveret er hvidt til råhvidt i en hel eller fragmenteret blok.

4. KLINISKE OPLYSNINGER

4.1 Terapeutiske indikationer

NULOJIX er i kombination med kortikosteroider og en mycophenolsyre (MPA) indiceret til profylakse mod graftafstødning hos voksne nyretransplantationspatienter (se pkt. 5.1 for data om nyrefunktion).

4.2 Dosering og administration

Behandling skal initieres og superviseres af speciallæger med erfaring med immunsuppressiv behandling og behandling af nyretransplantationspatienter.

Belatacept er ikke blevet undersøgt hos patienter med Panel Reactive Antibody (PRA) > 30 % (som ofte har behov for øget immunsuppression). På grund af risikoen ved en høj samlet immunsuppressiv belastning bør belatacept kun anvendes til disse patienter, efter alternativ behandling er blevet overvejet (se pkt. 4.4).

Dosering

Påbegyndelse ved transplantationstidspunktet

For nyretransplantationspatienter, der modtager NULOJIX-behandling fra transplantationstidspunktet ("nyligt transplanterede patienter"), anbefales tilføjelse af en interleukin-2 (IL-2)-receptorantagonist.

Den anbefalede dosis er baseret på patientens kropsvægt (kg). Dosis og behandlingshyppighed er anført nedenfor.

Tabel 1: Belatacept-dosis til nyretransplantationspatienter

Indledende fase	Dosis
Transplantationsdag, før implantation (Dag 1)	10 mg/kg
Dag 5, dag 14 og dag 28	10 mg/kg
Slutningen af uge 8 og uge 12 efter transplantation	10 mg/kg
Vedligeholdelsesfase	Dosis
Hver 4. uge ($\pm$ 3 dage), med start i slutningen af uge 16 efter transplantation	6 mg/kg

Se pkt. 6.6 for flere oplysninger om dosisberegning.

Patienter har ikke behov for præmedicinering inden administration af belatacept.

Ved transplantationstidspunktet bør NULOJIX administreres i kombination med basiliximab-induktion, mycophenolatmofetil og kortikosteroider. Nedtrapning af kortikosteroid hos patienter, der får belatacept, bør foregå med forsigtighed, især hos patienter med 4-6 mismatch på humant leukocyt-antigen (HLA) (se pkt. 4.4 og 5.1).

Konvertering fra et calcineurinhæmmer (CNI)-baseret regime mindst 6 måneder efter transplantation

Ved konvertering fra et CNI-baseret regime til et NULOJIX-baseret vedligeholdelsesregime hos patienter mindst 6 måneder efter transplantation, anbefales en dosis på 6 mg/kg NULOJIX administreret hver 2. uge de første 8 uger, efterfulgt af den samme dosis hver 4. uge. Efter påbegyndelse af behandling med NULOJIX skal calcineurinhæmmeren fortsættes i nedtrappende doser i mindst 4 uger efter infusion af den initiale dosis af NULOJIX (se pkt. 5.1). Der anbefales hyppigere monitorering for akut afstødning, efter lokale behandlingsstandarder, i mindst 6 måneder efter konvertering til NULOJIX (se pkt. 4.4).

Der er rapporteret om infusionsrelaterede reaktioner ved administration af belatacept i kliniske studier. Hvis der forekommer alvorlige allergiske eller anafylaktiske reaktioner, bør behandling med belatacept straks seponeres og adækvat behandling påbegyndes (se pkt. 4.4).

Terapeutisk monitorering af belatacept er ikke nødvendig.

I kliniske studier var der ingen dosisjustering af belatacept ved ændringer i kropsvægten på under 10 %.

Særlige populationer

Ældre patienter

Dosisjustering er ikke nødvendig (se pkt. 5.1 og 5.2).

Nyreinsufficiens

Dosisjustering anbefales ikke hos patienter med nyreinsufficiens eller patienter, der er i dialyse (se pkt. 5.2).

Leverinsufficiens

Der indgik ikke nogen patienter med leverinsufficiens i nyretransplantationsprotokoller og derfor kan der ikke gives anbefalinger om dosisjustering af belatacept i tilfælde af leverinsufficiens.

Pædiatrisk population

Belatacepts sikkerhed og virkning hos børn i alderen 0 til 18 år er endnu ikke klarlagt. Der foreligger ingen data.

Administration

NULOJIX er kun til intravenøs anvendelse.

Den fortyndede opløsning skal administreres som intravenøs infusion med en relativ konstant hastighed i løbet af 30 minutter. Infusion af den første dosis bør gives umiddelbart i den præoperative periode eller under operationen, men inden afslutning af transplantatets vaskulære anastomose.

For instruktioner om rekonstitution og fortynding af lægemidlet før administration, se pkt. 6.6.

4.3 Kontraindikationer

Transplantationspatienter som er Epstein-Barr-virus (EBV) seronegative eller hvis serostatus er ukendt.

Overfølsomhed over for det aktive stof eller over for et eller flere af hjælpestofferne anført i pkt. 6.1 (se pkt. 4.4).

4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen

Sporbarhed

For at forbedre sporbarheden af biologiske lægemidler skal det administrerede produkts navn og batchnummer tydeligt registreres.

Post-transplantation lymfoproliferativ sygdom (PTLD)

I fase 2- og 3-studier (3 studier) hos nyligt transplanterede patienter var forekomsten af PTLD højere hos belatacept-behandlede patienter end hos ciclosporin-behandlede patienter (se pkt. 4.8). Belatacept-behandlede transplantationspatienter, som er EBV-seronegative, har en øget risiko for PTLD sammenlignet med de transplantationspatienter, der er EBV-positive (se pkt. 4.8). EBV-serologien bør være klarlagt inden administration af belatacept. Transplantationspatienter, som er EBV-seronegative eller hvis serostatus er ukendt, bør ikke få belatacept (se pkt. 4.3).

Udover EBV-seronegativstatus er nogle af de andre kendte risikofaktorer for PTLD bl.a. cytomegalovirus (CMV) infektion og T-celle-depleterende behandling, som almindeligvis blev anvendt til behandling af akut afstødning hos belatacept-behandlede patienter i kliniske fase 3-studier (se pkt. 5.1).

PTLD hos belatacept-behandlede patienter viste sig som oftest i centralnervesystemet (CNS). Læger bør tage PTLD i betragtning som differentialdiagnose hos patienter med nye eller forværrede neurologiske, kognitive eller adfærdsmæssige objektive fund eller symptomer.

Infektioner

Anvendelse af immunsuppressiva, herunder belatacept, kan øge modtageligheden over for infektion, herunder fatale infektioner, opportunistiske infektioner, tuberkulose og herpes (se nedenstående advarsel om progressiv multifokal leukoencefalopati (PML) samt pkt. 4.8).

CMV-profylakse anbefales i mindst 3 måneder efter transplantation, især hos patienter med øget risiko for CMV-infektion. Profylakse af pneumocystis pneumoni anbefales i mindst 6 måneder efter transplantation.

I kliniske studier observeredes tuberkulose mere hyppigt hos patienter, der fik belatacept end patienter, der fik ciclosporin (se pkt. 4.8). Størstedelen af tuberkulose-tilfældene forekom hos patienter, der boede eller tidligere havde boet i lande med en høj prævalens af tuberkulose. Patienter bør undersøges

for tuberkulose og testes for latent infektion inden behandling med belatacept påbegyndes. Adækvat behandling af latent tuberkuloseinfektion bør iværksættes inden behandling med belatacept.

Progressiv multifokal leukoencefalopati (PML)

PML er en sjælden, ofte hurtigt progredierende og fatal, opportunistisk infektion i CNS forårsaget af John Cunningham (JC)-virus. I kliniske studier med belatacept blev der rapporteret om 2 tilfælde af PML hos patienter, der fik højere doser af belatacept end anbefalet. I nyretransplantationsstudierne med belatacept blev der rapporteret om en patient, der fik samtidig behandling med en IL-2-receptorantagonist, mycophenolatmofetil (MMF) og kortikosteroider. I levertransplantationsstudiet fik patienten samtidig behandling med MMF og kortikosteroider. Eftersom en øget risiko for PML og andre infektioner er blevet associeret med en høj grad af overordnet immunosuppression, bør de anbefalede doser af belatacept og samtidig immunosuppressiva, inklusiv MMF eller mycophenolsyre, ikke overskrides (se pkt. 4.5).

Tidlig diagnose og behandling kan nedsætte følgerne af PML. Læger bør overveje PML som differentialdiagnose hos patienter med nye eller forværrede neurologiske, kognitive eller adfærdsmæssige objektive fund eller symptomer. PML diagnosticeres sædvanligvis ved hjernescanning, herunder magnetisk resonansscanning (MRI) eller computertomografi (CT) scanning og undersøgelse af cerebrospinalvæske (CSF) for JC-viral DNA ved polymerase kædereaktionstest (PCR). Ved kraftig klinisk mistanke om PML bør hjernebiopsi overvejes hos personer, hvor PML-diagnosen ikke kan fastslås ved CSF PCR og hjernescanning. Ved enhver mistanke om PML eller bekræftede tilfælde af PML anbefales konsultation hos en neurolog.

Ved konstateret PML anbefales reduktion eller seponering af immunosuppressiva under hensyntagen til risikoen for transplantatet. Plasmaferese kan fremskynde fjernelsen af belatacept.

Malignitet

Patienter, der får immunosuppressiv behandling, inklusiv belatacept, har udover en øget risiko for PML en øget risiko for maligniteter inklusiv hudcancer (se pkt. 4.8). Udsættelse for sollys og ultraviolet (UV) lys bør begrænses ved at bære beskyttende beklædning og anvende solcreme med høj beskyttelsesfaktor.

Grafttrombose

I kliniske studier blev der observeret en øget forekomst af grafttrombose i post-transplantationsperioden hos modtagere af extended criteria allotransplantater fra donor (se pkt. 4.8). Erfaring efter markedsføring har vist, at der er forekommet renal allotransplantat trombose hos patienter med andre prædisponerende risikofaktorer for trombose i det renale allotransplantat, når initialdosis af anti-thymocytglobulin, som immunosuppressiv induktion, blev administreret på samme tid eller næsten samme tid som den første dosis af belatacept (se pkt. 4.8).

Konvertering fra et CNI-baseret vedligeholdelsesregime

Konvertering af klinisk stabile patienter, der modtager et CNI-baseret vedligeholdelsesregime, til et belatacept-baseret regime, kan indledningsvist øge risikoen for akut afstødning. Tættere monitorering for akut afstødning anbefales i mindst 6 måneder efter konverteringen til belatacept, efter lokale behandlingsstandarder. Der er ingen data for konvertering hos patienter, der anses for at være i højere immunologisk risiko, da de blev ekskluderet fra konverteringsstudierne baseret på protokoldefinerede kriterier relateret til deres tidligere afstødningshistorik (se pkt. 5.1). Sådanne patienter kan indledningsvist være i yderligere risiko for akut afstødning efter konvertering til belatacept end de, der indgik i studierne. Hos forsøgspersoner med højere immunologisk risiko, skal konvertering kun overvejes når den potentielle fordel forventes at opveje risici.

Levertransplantation

Belatacepts sikkerhed og effekt er ikke fastlagt hos levertransplanterede patienter, og derfor frarådes brugen til denne patientgruppe. I et enkelt klinisk fase 2-studie med *de novo* levertransplanterede patienter blev der observeret et øget antal dødsfald i 2 ud af de 3 undersøgte belatacept-indeholdende regimener. Disse belatacept-behandlingsregimener var forskellige fra dem, der blev undersøgt hos nyretransplanterede patienter (se pkt. 5.1).

Samtidig anvendelse af andre immunsuppressiva

Belatacept er blevet administreret med følgende immunsuppressiva i kliniske studier: basiliximab, en MPA og kortikosteroider.

Lymfocyt-depleterende terapi og MPA: Eftersom den totale mængde immunsuppression er en risikofaktor for udvikling af maligniteter og opportunistiske infektioner, bør doser af samtidige immunsuppressiva, der overstiger det anbefalede, undgås. Lymfocyt-depleterende terapi til behandling af akut afstødning bør anvendes med forsigtighed.

Patienter med høj PRA har ofte brug for øget immunsuppression. Belatacept er ikke undersøgt hos patienter med PRA > 30 % (se pkt. 4.2).

Nedtrapning af kortikosteroider: Nedtrapning af kortikosteroid hos patienter, der får belatacept, bør foregå med forsigtighed, især hos patienter med 4-6 mismatch på humant leukocyt-antigen (HLA). Efter markedsføring er belatacept, i kombination med basiliximab-induktion, mycophenolatmofetil og nedtrapning af kortikosteroid til 5 mg/dag ved uge 6 efter transplantationen, blevet associeret med en øget hyppighed af akut afstødning, især grad III-afstødning. Disse grad III-afstødninger forekom hos patienter med 4-6 mismatch på HLA (se pkt. 4.2 og 5.1).

Hos patienter, som muligvis skifter fra belatacept til andet immunsuppressivum, bør lægen være opmærksom på belatacepts halveringstid på 9-10 dage for at undgå potentiel under- eller overimmunsuppression efter seponering af belatacept.

Allergiske reaktioner

Der er rapporteret om infusionsrelaterede reaktioner ved administration af belatacept i kliniske studier. Det er ikke nødvendigt, at patienter præmedicineres for at forhindre allergiske reaktioner (se pkt. 4.8). Der bør udvises særlig forsigtighed hos patienter med allergiske reaktioner over for belatacept eller over for et eller flere af hjælpestofferne i anamnesen. Der er rapporteret om anafylaksi i forbindelse med overvågningen efter markedsføring (se pkt. 4.8). Hvis der opstår alvorlige allergiske eller anafylaktiske reaktioner, bør behandlingen med NULOJIX straks afbrydes og adækvat behandling iværksættes.

Vaccinationer

Immunsuppressiv behandling kan påvirke effekten af vaccinen. Derfor kan vaccinationer under behandling med belatacept være mindre effektive, skønt dette ikke er blevet undersøgt i kliniske studier. Brugen af levende vacciner bør undgås (se pkt. 4.5).

Autoimmun proces

Der er teoretiske overvejelser om, at behandling med belatacept kan øge risikoen for autoimmune processer (se pkt. 4.8).

Immunogenicitet

Selvom få patienter udviklede antistoffer og der ikke var nogen umiddelbar korrelation mellem antistofudvikling og klinisk respons eller bivirkninger, er data for begrænsede til at kunne lave en definitiv vurdering (se pkt. 4.8).

Sikkerhed og effekt ved genbehandling med belatacept er ikke blevet undersøgt. Den potentielle indvirkning af allerede eksisterende antistoffer mod belatacept bør tages i betragtning ved overvejelser om genbehandling med belatacept efter længerevarende behandlingsophør, især hos patienter, som ikke har været i kontinuerlig immunsuppressiv behandling.

Natriumindhold

Dette lægemiddel indeholder 0,55 mmol eller 13 mg natrium pr. hætteglas, svarende til 0,64 % af den WHO anbefalede maksimale daglige indtagelse af 2 g natrium for en voksen. Dette bør tages i betragtning ved behandling af patienter på natriumkontrolleret diæt.

4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion

Belatacept er et fusionsprotein, der ikke forventes at blive metaboliseret via CYP-enzymen eller UDP-glukuronosyltransferaser (UGT'er). Belatacept synes ikke at have nogen relevant direkte effekt på cytokinniveauet hos levertransplanterede patienter eller hos raske forsøgspersoner. Derfor forventes belatacept ikke at påvirke CYP-enzymen via cytokinpåvirkning.

Belatacept forventes ikke at afbryde den enterohepatiske recirkulation af MPA. Ved en given dosis af MMF er MPA-eksponeringen ca. 40 % højere ved samtidig administration med belatacept end ved samtidig administration med ciclosporin.

Immunsuppressiv behandling kan påvirke effekten af vaccinen. Derfor kan vaccinationer under behandling med belatacept være mindre effektive, skønt dette ikke er blevet undersøgt i kliniske studier. Brugen af levende vacciner bør undgås (se pkt. 4.4).

4.6 Fertilitet, graviditet og amning

Kvinder i den fertile alder/kontraception til mænd og kvinder

Kvinder i den fertile alder bør anvende effektiv antikonception under behandling med belatacept og op til 8 uger efter sidste behandlingsdosis, da den potentielle risiko for den embryonale/føtale udvikling er ukendt.

Graviditet

Der foreligger ikke tilstrækkelige data for brug af belatacept hos gravide kvinder. Dyreforsøg tyder ikke på direkte eller indirekte uønsket effekt på den embryonale/føtale udvikling ved doser på op til 16 og 19 gange den humane dosis på 10 mg/kg baseret på AUC. Der er i et præ- og postnatalt udviklingsstudie med rotter observeret begrænsede forandringer i immunfunktionen ved en dosis på 19 gange den humane dosis på 10 mg/kg, baseret på AUC (se pkt. 5.3). Belatacept bør ikke anvendes til gravide kvinder, medmindre dette anses for klart nødvendigt.

Amning

Studier med rotter har vist, at belatacept udskilles i mælken. Det vides ikke om belatacept udskilles i human modermælk (se pkt. 5.3). Kvinder bør ikke amme under behandling med et belatacept-baseret behandlingsregime.

Fertilitet

Der foreligger ingen data om belatacepts effekt på human fertilitet. Hos rotter havde belatacept ingen uønsket virkning på mandlig eller kvindelig fertilitet (se pkt. 5.3).

4.7 Virkning på evnen til at føre motorkøretøj eller betjene maskiner

Belatacept påvirker i mindre grad evnen til at føre motorkøretøj eller betjene maskiner, eftersom det kan medføre træthed, utilpashed og/eller kvalme. Patienter bør informeres om, at hvis de oplever disse symptomer, skal de undgå potentielt farlige aktiviteter såsom bilkørsel og betjening af maskiner.

4.8 Bivirkninger

Resumé af sikkerhedsprofilen

Bivirkningsprofilen for immunsuppressiva er ofte vanskelig at fastlægge på grund af den underliggende sygdom og den samtidige brug af forskellige andre lægemidler.

I studier udført for at understøtte anvendelsen hos nyligt transplanterede patienter var de mest almindelige alvorlige bivirkninger ($\geq 2\%$) rapporteret for belatacept i begge doseringsregimer (mere intensiv [MI] og mindre intensiv [LI]) kumulativt op til år 3 urinvejsinfektion, CMV-infektion, pyreksi, forhøjet blodkreatinin, pyelonefritis, diarre, gastroenteritis, transplantatdysfunktion, leukopeni, pneumoni, basalioma, anæmi, dehydrering.

De mest almindeligt rapporterede bivirkninger ($\geq 20\%$) blandt patienter, der blev behandlet med begge belatacept-baserede regimer (MI og LI) op til år 3, er diarre, anæmi, urinvejsinfektion, perifere ødemer, forstoppelse, hypertension, pyreksi, kvalme, transplantatdysfunktion, hoste, opkastning, leukopeni, hypofosfatæmi og hovedpine.

Bivirkninger, der medførte afbrydelse eller seponering af belatacept hos $\geq 1\%$ af patienterne op til år 3, var nyrevenetrombose og CMV-infektion.

Tabel over bivirkninger

Tabel 2 er en liste over bivirkninger (opdelt efter systemorganklasse og hyppighed), som blev rapporteret i kliniske studier med nyligt transplanterede patienter kumulativt op til år 3 og hvor der som minimum var mistanke om kausal sammenhæng. Data er sammenlagt fra begge belatacept regimer (MI og LI).

Hyppigheden er defineret som følger: Meget almindelig ($\geq 1/10$); Almindelig ($\geq 1/100$ til $< 1/10$); Ikke almindelig ($\geq 1/1.000$ til $\square 1/100$). Inden for hver enkelt frekvensgruppe er bivirkningerne opstillet efter, hvor alvorlige de er. De alvorligste bivirkninger er anført først.

Tabel 2: Bivirkninger i kliniske studier med nyligt transplanterede patienter

Infektioner og parasitære sygdomme	
Meget almindelig	urinvejsinfektion, infektion i øvre luftveje, cytomegalovirusinfektion*, bronkitis
Almindelig	sepsis, pneumoni, influenza, gastroenteritis, herpes zoster, sinusitis, herpes simplex, oral candidiasis, pyelonephritis, onykomykose, BK-virusinfektion, luftvejsinfektion, candidiasis, rhinitis, cellulitis, sårinfektion, lokal infektion, herpesvirusinfektion, svampeinfektion, svampeinfektion på huden
Ikke almindelig	PML*, cerebral svampeinfektion, cytomegalovirus(CMV)-colitis, polyomavirus-associeret nefropati, genital herpes, stafylokokinfektion, endocarditis, tuberkulose*, bronkiektase, osteomyelitis, strongyloidiasis, blastocytinfektion, giardiasis, lymfangitis
Benigne, maligne og uspecifiserede tumorer (inkl. cyster og polypper)*	
Almindelig	spinocellulært karcinom, basaliom, hudpapillom
Ikke almindelig	EBV-associeret lymfoproliferativ sygdom**, lungecancer, rektal cancer, brystcancer, sarkoma, kaposi sarkom, prostatacancer, cervixkarcinom, laryngealcancer, lymfom, myelomatose, forbigående cellekarcinom
Blod og lymfesystem	
Meget almindelig	anæmi, leukopeni
Almindelig	trombocytopeni, neutropeni, leukocytose, polycytæmi, lymfopeni
Ikke almindelig	monocytopeni, aplastisk anæmi (pure red cell aplasi), agranulocytose, hæmolyse, hypokoagulation
Immunsystemet	
Almindelig	nedsat immunoglobulin G i blodet, nedsat immunoglobulin M i blodet
Ikke almindelig	hypogammaglobulinæmi, sæsonbestemt allergi
Det endokrine system	
Almindelig	cushingoid
Ikke almindelig	binyrebarkinsufficiens
Metabolisme og ernæring	
Meget almindelig	hypofosfatæmi, hypokaliæmi, dyslipidæmi, hyperkaliæmi, hyperglycæmi, hypocalcæmi
Almindelig	vægtstigning, diabetes mellitus, dehydrering, vægttab, acidose, væskeophobning, hypercalcæmi, hypoproteinæmi
Ikke almindelig	diabetisk ketoacidose, diabetesfod, alkalose, nedsat appetit, D-vitaminmangel
Psykiske forstyrrelser	
Meget almindelig	insomni, angst
Almindelig	depression
Ikke almindelig	unormale drømme, humørsvingninger, nedsat koncentration/hyperaktivitet, øget libido

Nervesystemet	
Meget almindelig	hovedpine
Almindelig	tremor, paræstesi, cerebrovaskulær hændelse, svimmelhed, synkope, letargi, perifer neuropati
Ikke almindelig	encefalitis, Guillain-Barrés syndrom*, hjerneødem, forhøjet intrakranielt tryk, encefalopati, krampe, hemiparese, demyelinisering, ansigtslammelse, dysgeusi, kognitive forstyrrelser, forringet hukommelse, migræne, brændende fornemmelse, diabetisk neuropati, restless legs syndrom
Øjne	
Almindelig	katarakt, okulær hyperæmi, sløret syn
Ikke almindelig	retinitis, konjunktivitis, øjeninflammation, keratitis, fotofobi, øjenlågødem
Øre og labyrint	
Almindelig	vertigo, ørepine, tinnitus
Ikke almindelig	hypoacusis
Hjerte	
Almindelig	takykardi, bradykardi, artrieflimren, hjertesvigt, angina pectoris, venstre ventrikel hypertrofi
Ikke almindelig	akut koronarsyndrom, 2. grads atrioventrikulært blok, aortaklapsygdom, supraventrikulær arytm
Vaskulære sygdomme	
Meget almindelig	hypertension, hypotension
Almindelig	shock, infarkt, hæmatom, lymfocele, angiopati, arteriel fibrose
Ikke almindelig	venetrombose, arteriel trombose, tromboflebitis, arteriestenose, claudicatio intermittens, rødmen
Luftveje, thorax og mediastinum	
Meget almindelig	dyspnø, hoste
Almindelig	pulmonalt ødem, hvæsende vejrtrækning, hypokapni, ortopnø, epistaxis, oropharyngeale smerter
Ikke almindelig	akut respiratory distress syndrome, pulmonal hypertension, pneumonitis, hæmoptyse, bronkopneumopati, smertefuld respiration, pleural effusion, søvnapnø, dysfoni, orofaryngeale blærer
Mave-tarm-kanalen	
Meget almindelig	diarre, forstoppelse, kvalme, opkastning, abdominalsmerter
Almindelig	dyspepsi, aphthøs stomatitis, abdominal hernie
Ikke almindelig	gastrointestinale lidelser, pancreatitis, tyktarmsulceration, melæna, gastroduodenalt ulcus, rektal blødning, tyndtarmsobstruktion, cheilitis, gingival hyperplasi, smerter i spytkirtler, misfarvet faeces
Lever og galdeveje	
Almindelig	cytolytisk hepatitis, unormal leverfunktionstest
Ikke almindelig	cholelithiasis, levercyste, leversteatose
Hud og subkutane væv	
Almindelig	akne, pruritus, alopeci, hudlæsion, udslæt, nattesved, hyperhidrose
Ikke almindelig	psoriasis, unormal hårvækst, onychoclasia, penilt sår, hævet ansigt, trikoreksi

Knogler, led, muskler og bindevæv	
Meget almindelig	artralgi, rygsmerter, smerte i ekstremiteterne
Almindelig	myalgi, muskelsvaghed, knoglesmerter, hævede led, sygdom i intervertebral discus, fastlåsnings af led, muskelkramper, osteoarthritis
Ikke almindelig	forstyrrelser i knoglestofskiftet, osteitis, osteolyse, synovitis
Nyrer og urinveje	
Meget almindelig	proteinuri, forhøjet blodkreatinin, dysuri, hæmaturi
Almindelig	renal tubulær nekrose, nyrevenetrombose*, nyrearteriestenose, glycosuri, hydronefrose, vesikoureteral refluks, urinkontinens, urinretention, nyktori
Ikke almindelig	arteriel nyretrombose*, nefritis, nefrosclerose, tubulær atrofi, hæmoragisk cystitis, nyrefibrose
Det reproduktive system og mammae	
Ikke almindelig	epididymitis, priapisme, cervikal dysplasi, brystknode, testikelsmerter, sår dannelse i vulva, atrofisk vulvovaginitis, infertilitet, skrotalødem
Medfødte, familiære og genetiske sygdomme	
Almindelig	hydrocele
Ikke almindelig	hypofosfatasi
Medfødte, familiære og genetiske sygdomme	
Meget almindelig	perifert ødem, pyreksi
Almindelig	brystmerter, træthed, utilpashed, nedsat heling
Ikke almindelig	infusionsrelateret reaktion*, irritabilitet, fibrose, inflammation, tilbagevendende sygdom, varmekølelse, sår
Undersøgelser	
Almindelig	forhøjet c-reaktiv protein, forhøjet parathyroidhormon i blodet
Ikke almindelig	forhøjede pancreaszymer, forhøjet troponin, elektrolytubalance, forhøjet prostatata-specifikt antigen, forhøjede urinsyreniveauer i blodet, nedsat diurese, nedsat blodsukker, nedsat antal CD4-lymfocytter
Traumer, forgiftninger og behandlingskomplikationer	
Meget almindelig	nedsat funktion af transplantat
Almindelig	kronisk allograftnefropati (CAN), ventralhernie
Ikke almindelig	transplantatsvigt, transfusionsreaktion, sårruptur, fraktur, seneruptur, behandlingsrelateret hypotension, behandlingsrelateret hypertension, post-behandlingshæmatom, smerter ved behandling, hovedpine under behandling, kontusion

* Se afsnittet "Beskrivelse af udvalgte bivirkninger".

** Omfatter alle hændelser rapporteret over gennemsnitligt 3,3 år i fase 3-studierne med nyligt transplanterede patienter og over gennemsnitligt 7 år i fase 2-studiet med nyligt transplanterede patienter.

Langtidsopfølgning af Studie 1 og Studie 2

Af de 1209 randomiserede og nyligt transplanterede patienter i de to fase 3-studier (se pkt. 5.1) fortsatte 761 patienter efter år 3 i en langtidsopfølgning i op til yderligere 4 år og fortsatte med at få studielægemidlet i henhold til deres oprindelige behandlingsanvisning. I sammenligning med resultaterne fra de første 3 år blev der ikke registreret nye bivirkninger eller en øget forekomst af bivirkninger (anført ovenfor fra den første 3-årige periode) i 4-årige åbne langtidsopfølgningsperiode.

Konverteringsstudier 1 og 2

Den overordnede sikkerhedsprofil for belatacept i de to konverteringsstudier var i overensstemmelse med den kendte sikkerhedsprofil for den eksisterende kliniske population fra studierne med nyligt transplanterede patienter vist i tabel 2 ovenfor.

Beskrivelse af udvalgte bivirkninger

Maligniteter og Post-transplantation lymfoproliferativ sygdom (PTLD)

I studierne med nyligt transplanterede patienter er hyppigheden af maligniteter ved år 1 og 3 vist i tabel 3 med undtagelse af tilfælde af PTLD, som vises ved år 1 og > 3 år (gennemsnitligt antal dage for follow-up var 1199 dage for belatacept MI, 1206 dage for belatacept LI og 1139 dage for ciclosporin). Hyppigheden af maligne neoplasmer, med undtagelse af non-melanom hudcancer, ved år 3 var ens i belatacept LI-gruppen og ciclosporin-gruppen men højere i belatacept MI-gruppen. PTLD forekom hyppigere i begge belatacept-behandlingsgrupper i forhold til ciclosporin (se pkt. 4.4). Non-melanom hudcancer forekom mindre hyppigt med belatacept LI-regimen end med ciclosporin eller belatacept MI-regimen.

Tabel 3: Forekomst af maligniteter i de enkelte behandlingsgrupper (%)

	Op til år 1			Op til år 3*,**		
	Belatacept MI N = 477	Belatacept LI N = 472	Ciclosporin N = 476	Belatacept MI N = 477	Belatacept LI N = 472	Ciclosporin N = 476
Samtlige maligne neoplasier	3,4	1,9	3,4	8,6	5,7	7,1
Non-melanom hudcancer	1,0	0,2	1,5	4,2	1,5	3,6
Maligne neoplasier undtagen non-melanom hudcancer	2,3	1,7	1,9	4,4	4,2	3,6
PTLD	0,8	0,8	0,2	1,7	1,3	0,6
Maligniteter undtagen non-melanom hudcancer og PTLD	1,5	0,8	1,7	2,7	3,2	3,4

*Gennemsnitlig follow-up med udelukkelse af PTLD, for puljede studier er 1092 dage for hver behandlingsgruppe.

**Gennemsnitlig follow-up for PTLD for puljede studier er 1199 dage for MI, 1206 dage for LI og 1139 dage for ciclosporin.

I de 3 studier med nyligt transplanterede patienter (et fase 2- og to fase 3-studier, Studie 1 og Studie 2) var den kumulative hyppighed af PTLD højere hos belatacept-behandlede patienter ved den anbefalede dosering (LI) (1,3 %; 6/472) end i ciclosporin-gruppen (0,6 %; 3/476) og den var højest i belatacept MI-gruppen (1,7 %; 8/477). Ni ud af 14 tilfælde af PTLD hos belatacept-behandlede patienter var lokaliseret i CNS; i observationsperioden var 8 af 14 tilfælde med dødelig udgang (6 af de fatale tilfælde omfattede CNS). Af de 6 tilfælde af PTLD i LI-gruppen omfattede 3 CNS og havde dødelig udgang.

EBV-seronegative patienter, der får immunsuppressiva, har en særligt øget risiko for PTLD (se pkt. 4.3 og 4.4). I kliniske studier havde belatacept-behandlede transplantatrecipienter med EBV-seronegativ status en øget risiko for PTLD sammenlignet med de transplantationspatienter, der var EBV-positive (henholdsvis 7,7 %; 7/91 versus 0,7 %; 6/810). Ved det anbefalede dosisregime for belatacept var der 404 EBV-positive recipienter, og der forekom 4 tilfælde af PTLD (1,0 %); 2 af disse opstod i CNS.

Under langtidsopfølgningen blev der rapporteret maligniteter (inklusive PTLT) hos 10,3 %, 8,4 % og 14,7 % af patienterne i hhv. belatacept MI-, belatacept LI- og ciclosporingruppen i Studie 1, og hos 19,2 %, 13,3 % og 16,1 % af patienterne i hhv. belatacept MI-, belatacept LI- og ciclosporingruppen i Studie 2. PTLT-tilfældene varierede efter serostatus. I Studie 1 blev der rapporteret et yderligere tilfælde af PTLT i ciclosporingruppen hos en patient, der var EBV-seropositiv på transplantationstidspunktet. I Studie 2 var der blandt patienter, der var EBV-seropositive på transplantationstidspunktet, et tilfælde af PTLT i hver af de tre behandlingsgrupper. Blandt de patienter i Studie 2, der var EBV-seronegative på transplantationstidspunktet (belatacept anbefales ikke til disse patienter), var der tre tilfælde af PTLT i belatacept LI-gruppen og ingen i belatacept MI- og ciclosporingrupperne.

Infektioner

I studier med nyligt transplanterede patienter er hyppigheden af infektioner i år 1 og år 3, der forekom i hver behandlingsgruppe, vist i tabel 4. Den samlede forekomst af tuberkuloseinfektioner og ikke-alvorlige herpesinfektioner var højere i belatacept-regimerne end i ciclosporin-regimen. Størstedelen af tuberkuloseinfektionerne forekom hos patienter, der boede eller tidligere havde boet i lande med en høj prævalens af tuberkulose (se pkt. 4.4). Den samlede hyppighed af polyomavirusinfektion og svampeinfektioner var numerisk lavere i belatacept LI-gruppen end i belatacept MI- og ciclosporin-gruppen.

I det kliniske program for belatacept blev 2 patienter diagnosticeret med PML. Et fatalt tilfælde af PML blev rapporteret hos en nyretransplantatrecipient, der blev behandlet med belatacept MI-regime, en IL-2-receptorantagonist, MMF og kortikosteroider i 2 år i et fase 3-forsøg. Det andet tilfælde af PML blev rapporteret i et fase 2-forsøg hos en levertransplantatrecipient, som fik 6 måneders behandling med et forhøjet belatacept MI-regime, MMF ved doser højere end det anbefalede og kortikosteroider (se pkt. 4.4).

Infektioner, der involverede CNS, var hyppigere i belatacept MI-gruppen (8 tilfælde herunder ovennævnte tilfælde af PML; 1,7 %) end i belatacept LI-gruppen (2 tilfælde; 0,4 %) og ciclosporin-gruppen (1 tilfælde; 0,2 %). Den hyppigste CNS-infektion var kryptokokmeningitis.

Tabel 4: Forekomst af infektioner per behandlingsgruppe i studier med nyligt transplanterede patienter (%)

	Op til år 1			Op til år 3*		
	Belatacept MI N = 477	Belatacept LI N = 472	Ciclosporin N = 476	Belatacept MI N = 477	Belatacept LI N = 472	Ciclosporin N = 476
Infektioner og parasitære sygdomme	70,7	71,8	73,7	79,2	82,0	80,6
Alvorlige infektioner	26,8	23,3	27,3	35,8	33,5	37,8
Virusinfektioner	26,4	25,0	27,7	38,8	39,0	36,1
CMV	11,1	11,9	13,7	13,8	13,8	14,7
Polyomavirus	4,8	2,3	4,8	6,3	3,8	5,7
Herpes	8,0	6,6	6,1	15,5	14,2	10,7
Svampeinfektioner	13,8	11,0	15,1	22,9	16,7	20,6
Tuberkulose	0,4	0,4	0,2	1,3	1,3	0,2

*Gennemsnitlig eksponering for puljede studier er 1092 dage for hver behandlingsgruppe.

Under langtidsopfølgningen i studier med nyligt transplanterede patienter forekom der alvorlige infektioner hos 30,3 % og 23,5 % af patienterne i hhv. belatacept MI- og LI-gruppen, og hos 27,2 % af patienterne i ciclosporingruppen i Studie 1, og hos 35,6 % og 38,1 % af patienterne i hhv. belatacept MI- og LI-gruppen og hos 37,9 % af patienterne i ciclosporingruppen i Studie 2. Der blev rapporteret et

tilfælde af PML (Studie 1) i ciclosporin-gruppen 82 måneder efter transplantation (mere end 56 dage efter behandlingen var blevet seponeret).

Grafttrombose

I et fase 3-studie med nyligt transplanterede recipienter, der modtog extended criteria (EDC) donornyrrer (studie 2), forekom grafttrombose hyppigere i belatacept-grupperne (henholdsvis 4,3 % og 5,1 % for MI- og LI-regimerne) i forhold til 2,2 % for ciclosporin. I et andet fase 3-studie med nyligt transplanterede recipienter, der modtog nyrrer fra levende donorer og nyrrer efter standardkriterier fra afdøde donorer (studie 1), var forekomsten af grafttrombose 2,3 % og 0,4 % for henholdsvis MI- og LI-regimener versus 1,8 % for ciclosporin-gruppen. I et fase 2-studie med nyligt transplanterede patienter var der 2 tilfælde af grafttrombose, en hver i MI og LI (hyppighed på 1,4 % for begge) versus 0 i ciclosporin-gruppen. Generelt forekom disse hændelser tidligt og størstedelen medførte transplantattab. Erfaring efter markedsføring har vist, at der er forekommet renal allotransplantat trombose hos patienter med andre prædisponerende risikofaktorer for trombose i det renale allotransplantat, når initialdosis af anti-thymocytglobulin, som immunsuppressiv induktion, blev administreret på samme tid eller næsten samme tid som den første dosis af belatacept (se pkt. 4.4).

Infusionsrelaterede reaktioner

Der er rapporteret om anafylaksi efter markedsføringen (se pkt. 4.4).

I studier med nyligt transplanterede patienter, forekom akutte infusionsrelaterede reaktioner (bivirkninger der opstod inden for 1 time efter påbegyndelse af infusionen) hos 5,5 % af patienterne i belatacept MI-gruppen og 4,4 % af patienterne i belatacept LI-gruppen op til år 3. De hyppigst rapporterede akutte infusionsrelaterede reaktioner i belatacept-regimerne tilsammen var hypotension, hypertension, rødme og hovedpine. De fleste reaktioner var ikke alvorlige, milde til moderate og opstod ikke igen. Ved sammenligning mellem belatacept- og placeboinfusioner var der ingen forskel på forekomsten (placeboinfusioner blev administreret i uge 6 og 10 i belatacept LI-regimen for at blinde MI- og LI-regimenerne).

Immunogenicitet

Antistoffer rettet mod belataceptmolekylet vurderedes hos 796 nyretransplantatrecipienter (hvoraf 551 blev behandlet i mindst 3 år) i de to fase 3-studier med nyligt transplanterede patienter. Yderligere 51 patienter blev behandlet i gennemsnitlig 7 år i forlængelsesarmen af fase 2-studiet med nyligt transplanterede patienter. Dannelse af anti-belatacept antistoffer var ikke associeret med ændret clearance af belatacept.

I alt 45 ud af 847 patienter (5,3 %) udviklede antistoffer under behandling med belatacept. I de individuelle studier var procentandelen af patienter, som havde udviklet antistoffer i fase 3-studierne, mellem 4,5 % og 5,2 % til 11,8 % i forlængelsesarmen af fase 2-studiet. Den normaliserede immunogenicitetsfrekvens for eksponeringsvarighed var imidlertid den samme (2,0-2,1 per 100 patientår) i de tre studier. Ud af 153 patienter, der blev undersøgt for antistoffer i mindst 56 dage (ca. 6 halveringstider) efter seponering af belatacept, udviklede yderligere 10 (6,5 %) antistoffer. Som regel var antistofniveauerne lave, ikke vedvarende og kunne ofte ikke detekteres ved fortsat behandling.

For at undersøge tilstedeværelsen af neutraliserende antistoffer blev prøver fra 29 patienter med bekræftet bindingsaktivitet til det modificerede cytotoksiske T-lymfocyt-associerede antigen 4 (CTLA-4)-molekyleområde undersøgt ved en in vitro test. Otte (27,6 %) patienter viste sig at have neutraliserende antistoffer. Den kliniske relevans af disse antistoffer er ikke kendt.

Autoimmunitet

I studier med nyligt transplanterede patienter, var forekomsten af autoimmune hændelser i alle kliniske hovedstudier sjælden og forekom hos henholdsvis 1,7 %, 1,7 % og 1,9 % ved år 3 for henholdsvis MI-, LI- og ciclosporin-gruppen. En patient i belatacept MI-regimen udviklede Guillain-Barrés syndrom, som medførte seponering af behandlingen og derefter forsvandt syndromet. Samlet set tyder de få rapporter fra alle studier på, at patienter ikke har en øget risiko for at udvikle autoimmune hændelser ved langvarig belatacept-eksponering.

Under langtidsopfølgningen forekom der autoimmune hændelser hos 2,6 % og 3,0 % af patienterne i hhv. belatacept MI- og LI-gruppen, og hos 3,7 % af patienterne i ciclosporingruppen i Studie 1, og hos 5,8 % og 3,5 % af patienterne i hhv. belatacept MI- og LI-gruppen, og hos 0 % af patienterne i ciclosporingruppen i Studie 2.

Indberetning af formodede bivirkninger

Når lægemidlet er godkendt, er indberetning af formodede bivirkninger vigtig. Det muliggør løbende overvågning af benefit/risk-forholdet for lægemidlet. Læger og sundhedspersonale anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger via det nationale rapporteringssystem anført i [Appendiks V](#).

4.9 Overdosering

Der er administreret enkeltdoser på op til 20 mg/kg uden synlig toksisk effekt. I tilfælde af overdosis anbefales det at overvåge patienten for eventuelle tegn og symptomer på bivirkninger samt at starte relevant symptomatisk behandling.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER

5.1 Farmakodynamiske egenskaber

Farmakoterapeutisk klassifikation: Immunsuppressiva, selektive immunsuppressiva, ATC-kode: L04AA28.

Den selektive costimulation-blokker belatacept er et opløseligt fusionsprotein bestående af et modificeret ekstracellulært domæne af humant cytotoxisk T-lymfocyt-associeret antigen 4 (CTLA-4) forbundet med en del (hinge-CH2-CH3-domæner) af Fc-domænet humant immunglobulin G1 antistof. Belatacept fremstilles ved rekombinant DNA-teknologi i ekspressionssystemet i en mammalcelle. To aminosyresubstitutioner (L104 til E; A29 til Y) er udført i den ligandbindende region af CTLA-4.

Virkningsmekanisme

Belatacept bindes til CD80 og CD86 på antigenpræsenterende celler. Som følge heraf blokkere belatacept den CD28-medierede costimulation af T-celler og hæmmer derved deres aktivitet. Aktiverede T-celler er de primære mediatorer ved immunologisk respons i den transplanterede nyre. Belatacept, som er en modificeret form af CTLA4-Ig, bindes med større aviditet til CD80 og CD86 end det oprindelige monoklone molekyle CTLA4-Ig. Denne øgede binding medfører et niveau af immunsuppression som er nødvendigt for at forebygge immunmedieret allograftafstødning og dysfunktion.

Farmakodynamisk virkning

I et klinisk studie efter initial administration af belatacept blev der på celleoverfladen af de antigenpræsenterende celler i perifert blod observeret ca. 90 % mætning af CD86-receptorerne. I den første måned efter transplantation blev en mætning af CD86 på 85 % opretholdt. Op til 3 måneder efter transplantation med det anbefalede dosisregimen opretholdtes en CD86-mætningsgrad på ca. 70 % og 65 % ved 12. måned.

Klinisk effekt og sikkerhed

Studie 1 og 2: Fase 3-studier med nyligt transplanterede patienter

Belatacepts virkning og sikkerhed som del af et immunsuppressivt regimen ved nyretransplantation er undersøgt i to randomiserede, delvist blinde, 3-årige, multicenter studier, hvor det primære endepunkt var ved år 1. Disse studier sammenlignede to dosisregimer for belatacept (MI og LI) med ciclosporin hos recipienter med donornyrer efter standardkriterier (studie 1) eller donornyrer efter extended criteria (studie 2). Alle patienter fik basiliximab, mycophenolatmofetil og kortikosteroider.

Det mere intensive (MI) regime, som omfattede højere og hyppigere doser end LI-regimet i de første 6 måneder efter transplantation, medførte 2 gange højere eksponering af belatacept end det mindre intensive (LI) regime i måned 2-7 efter transplantation. Den kliniske effekt var ens i MI og LI, mens den overordnede bivirkningsprofil var bedre for LI. Derfor er den anbefalede dosis af belatacept den som blev anvendt i LI-regimet.

Studie 1: Recipienter til nyrer fra levende donorer og til nyrer efter standardkriterier fra afdøde donorer

Donororganer efter standardkriterier blev defineret som organer fra en levende donor eller en afdød donor med forventet kold iskæmi-tid på < 24 timer, som ikke kunne defineres som extended criteria donororganer. Studie 1 ekskluderede (1) modtagere, som gennemgik deres første transplantation, og hvis eksisterende Panel Reactive Antibodies (PRA) var $\geq 50\%$, (2) modtagere, som gennemgik en retransplantation, og hvis eksisterende PRA var $\geq 30\%$, (3) modtagere, hvis tidligere grafttab skyldtes akut afstødning og i tilfælde af positiv T-celle lymfocytotoksisk crossmatch.

I dette studie deltog 666 randomiserede patienter, som gennemgik en transplantation; 219 med belatacept MI, 226 med belatacept LI og 221 med ciclosporin. Gennemsnitsalderen var 45 år; 58 % af donororganerne var fra levende patienter; 3 % var retransplanterede; 69 % af studiepopulationen var mænd; 61 % af patienterne var hvide, 8 % var sorte/afroamerikanere, 31 % blev kategoriseret som andre racer; 16 % havde PRA $\geq 10\%$, og 41 % havde 4-6 mismatch på HLA.

Kortikosteroiddosis i alle behandlingsgrupper blev nedtrappet i løbet af de første 6 måneder efter transplantationen. Den gennemsnitlige kortikosteroiddosis, der blev administreret sammen med det anbefalede belatacept-regime, var henholdsvis 20 mg, 12 mg og 10 mg til måned 1, 3 og 6.

Studie 2: Recipienter til donornyrer efter extended criteria

Extended criteria donorer blev defineret som afdøde donorer med mindst et af følgende kriterier: (1) donoralder ≥ 60 år; (2) donoralder ≥ 50 år og anden komorbiditet hos donor (≥ 2 af følgende: slagtilfælde, hypertension, serumkreatinin $> 1,5$ mg/dl); (3) donation efter hjertedød eller (4) forventet kold iskæmi-tid på ≥ 24 timer. Studie 2 ekskluderede modtagere med eksisterende PRA $\geq 30\%$, retransplanterede patienter og i tilfælde af positiv T-celle lymfocytotoksisk crossmatch.

I dette studie deltog 543 randomiserede patienter, som gennemgik en transplantation; 184 med belatacept MI, 175 med belatacept LI og 184 med ciclosporin. Gennemsnitsalderen var 58 år; 67 % af studiepopulationen var mænd; 75 % af patienterne var hvide, 13 % var sorte/afroamerikanere, 12 % blev kategoriseret som andre racer; 3 % havde PRA $\geq 10\%$, og 53 % havde 4-6 mismatch på HLA.

Kortikosteroiddosis i alle behandlingsgrupper blev nedtrappet i løbet af de første 6 måneder efter transplantationen. Den gennemsnitlige kortikosteroiddosis, der blev administreret sammen med det anbefalede belatacept-regime, var henholdsvis 21 mg, 13 mg og 10 mg til måned 1, 3 og 6.

Tabel 5 opsummerer resultaterne for belatacept LI sammenlignet med ciclosporin for de co-primære effekt endepunkter død og graftafstødning, kombineret med nedsat nyrefunktion og akut afstødning (defineret som klinisk mistænkt og biopsibekræftet akut afstødning). Patient- og graftoverlevelse var ens for belatacept og ciclosporin. Færre patienter med belatacept end med ciclosporin nåede det sammensatte endepunkt nedsat nyrefunktion og gennemsnitlig GFR var højere med belatacept end med ciclosporin.

Akut afstødning (AR) forekom hyppigere med belatacept end med ciclosporin i studie 1 og med nogenlunde samme hyppighed med belatacept som med ciclosporin i studie 2. Ca. 80 % af AR opstod ved måned 3 og var sjældne efter måned 6. Ved år 3 i studie 1 klassificeredes 11/39 belatacept og 3/21 ciclosporin akutte afstødninger som grad $\geq$ IIb ifølge Banff 97. Ved år 3 i studie 2 klassificeredes 9/33 belatacept og 5/29 ciclosporin akutte afstødninger som grad $\geq$ IIb ifølge Banff 97. Akut afstødning blev oftere behandlet med lymocyt-depleterende terapi (en risikofaktor for PTLD; se pkt. 4.4) i belatacept-gruppen end i ciclosporin-gruppen. I begge studier, hos patienter med AR ved år 2, var donor-specifikke antistoffer, som var et af diagnosekriterierne for antistof-medieret afstødning, til stede hos henholdsvis 6 % (2/32, Studie 2)-8 % (3/39, Studie 1) og 20 % (4/20,

Studie 1)-26 % (7/27, Studie 2) i belatacept- og ciclosporin-grupperne ved år 3. Ved år 3 var recidiverende AR ens for begge grupper (< 3 %) og subklinisk AR, som blev identificeret ved protokolbiopsi ved år 1, var 5 % i begge grupper. I studie 1 havde 5/39 belatacept-patienter versus 1/21 ciclosporin-patienter med AR oplevet transplantattab samt 5/39 belatacept-patienter og ingen ciclosporin-patienter med akut afstødning døde ved år 3. I studie 2 oplevede 5/33 belatacept-patienter versus 6/29 ciclosporin-patienter med AR transplantattab og 5/33 belatacept-patienter versus 5/29 ciclosporin-patienter med AR var døde ved år 3. I begge studier var gennemsnitlig GFR efter AR ens hos belatacept- og ciclosporin-behandlede patienter.

Tabel 5: Nøgle effektmål ved år 1 og 3

	Studie 1: Nyrer fra levende donorer og nyrer efter standardkriterier fra afdøde donorer		Studie 2: extended criteria donorer	
Parameter	Belatacept LI	Ciclosporin	Belatacept LI	Ciclosporin
	N = 226	N = 221	N = 175	N = 184
Patient- og transplantatoverlevelse (%)				
År 1 [95 % CI]	96,5 [94,1-98,9]	93,2 [89,9-96,5]	88,6 [83,9-93,3]	85,3 [80,2-90,4]
År 3 [95 % CI]	92,0 [88,5-95,6]	88,7 [84,5-92,9]	82,3 [76,6-87,9]	79,9 [74,1-85,7]
Død (%)				
År 1	1,8	3,2	2,9	4,3
År 3	4,4	6,8	8,6	9,2
Transplantattab (%)				
År 1	2,2	3,6	9,1	10,9
År 3	4,0	4,5	12,0	12,5
% af patienter der nåede samlet endpoint for nedsat nyrefunktion ved år 1^a	54,2	77,9	76,6	84,8
P-værdi	< 0,0001	-	< 0,07	-
AR (%)				
År 1 (%) [95 % CI]	17,3 [12,3-22,2]	7,2 [3,8-10,7]	17,7 [12,1-23,4]	14,1 [9,1-19,2]
År 3 (%) [95 % CI]	17,3 [12,3-22,2]	9,5 [5,6-13,4]	18,9 [13,1-24,7]	15,8 [10,5-21,0]
Gennemsnitlig målt GFR^b ml/min/1,73 m²				
År 1	63,4	50,4	49,6	45,2
År 2	67,9	50,5	49,7	45,0
Gennemsnitlig beregnet GFR^c ml/min/1,73 m²				
Måned 1	61,5	48,1	39,6	31,8
År 1	65,4	50,1	44,5	36,5
År 2	65,4	47,9	42,8	34,9
År 3	65,8	44,4	42,2	31,5

^a Andel af patienter med målt GFR < 60 ml/min/1,73 m² eller med fald i målt GFR ≥ 10 ml/min/1,73 m² fra måned 3 til måned 12.

^b Målt GFR blev bestemt ved iothalamat udelukkende ved år 1 og 2

^c Beregnet GFR blev beregnet ved MDRD-formlen ved måned 1, år 1, 2 og 3

Progression af kronisk nyresygdom (CKD-Chronic Kidney Disease)

I studie 1 ved år 3 var gennemsnitligt beregnet GFR 21 ml/min/1,73 m² højere med belatacept og henholdsvis 10 % og 20 % af patienterne nåede CKD-stadium 4/5 (GFR < 30 ml/min/1,73 m²) med belatacept versus ciclosporin. I studie 2 ved år 3 var gennemsnitligt beregnet GFR 11 ml/min/1,73 m² højere med belatacept og henholdsvis 27 % og 44 % af patienterne nåede CKD-stadium 4/5 (GFR < 30 ml/min/1,73 m²) med belatacept versus ciclosporin.

Kronisk allograftnefropati/Interstitiel fibrose og tubulær atrofi (IFTA)

Forekomsten af CAN/IFTA i år 1 ved studie 1 og 2 var numerisk lavere med belatacept end med ciclosporin (henholdsvis ~ 9,4 % og 5 %).

Nydebuteret diabetes mellitus og blodtryk

I en præ-defineret poolanalyse af studie 1 og 2 ved år 1 var hyppigheden for nyopstået diabetes mellitus (NODM), defineret som brug af antidiabetika i ≥ 30 dage eller ≥ 2 fastende plasmaglukose-værdier > 126 mg/dl (7,0 mmol/l) efter transplantation, 5 % med belatacept og 10 % med ciclosporin. Ved år 3 var hyppigheden for NODM 8 % med belatacept og 10 % med ciclosporin.

I studie 1 og 2 ved år 1 og 3 var belatacept associeret med 6 til 9 mmHg lavere gennemsnitlig systolisk blodtryk, ca. 2 til 4 mmHg lavere gennemsnitlig diastolisk blodtryk og lavere forbrug af anithypertensiva end ciclosporin.

Langtidsopfølgning af Studie 1 og Studie 2

I alt 321 patienter i belataceptgrupperne- (MI: 155 og LI: 166) og 136 patienter i ciclosporingruppen gennemførte 3 års behandling i Studie 1 og fortsatte i den 4-årige, åbne langtidsopfølgningsperiode (op til 7 år i alt). Flere patienter i ciclosporingruppen (32,4 %) stoppede behandlingen end i hver af de 2 belataceptgrupper (17,4 % og 18,1 % hhv. MI- og LI-gruppen) i løbet af langtidsopfølgningsperioden. I alt 217 patienter i belataceptgrupperne- (MI: 104 og LI: 113) og 87 patienter i ciclosporingruppen gennemførte 3 års behandling i Studie 2 og fortsatte i den 4-årige, åbne langtidsopfølgningsperiode (op til 7 år i alt). Flere patienter i ciclosporingruppen (34,5 %) stoppede behandlingen end i hver af de 2 belataceptgrupper (28,8 % og 25,7 % for hhv. MI- og LI-gruppen) under langtidsopfølgningen.

Sammenlignet med ciclosporin og vurderet efter estimater for hazard ratio (HR) (for død eller tab af transplantat) fra en ad hoc Cox regressionsanalyse var den samlede patient- og transplantatoverlevelse højere for belataceptbehandlede patienter i Studie 1, HR 0,588 (95 % CI: 0,356-0,972) for MI-gruppen og HR 0,585 (95 % CI: 0,356-0,961) for LI-gruppen, og var sammenlignelig for alle behandlingsgrupper i Studie 2, HR 0,932 (95 % CI: 0,635-1,367) for MI-gruppen og HR 0,944 (95 % CI: 0,644-1,383) for LI-gruppen. Den samlede andel af patienter, der døde eller mistede transplantatet, var lavere blandt belataceptbehandlede patienter (MI: 11,4 % LI: 11,9 %) i sammenligning med ciclosporinbehandlede patienter (17,6 %) i Studie 1. Den samlede andel af patienter, der døde eller mistede transplantatet, var sammenlignelig for alle behandlingsgrupper (29,3 %, 30,9 % og 28,3 % for hhv. MI, LI og ciclosporin) i Studie 2. I Studie 1 døde 7,8 %, 7,5 % og 11,3 % af patienterne i MI-, LI- og ciclosporingrupperne, og hhv. 4,6 %, 4,9 % og 7,7 % af patienterne mistede transplantatet. I Studie 2, i hhv. MI-, LI- og ciclosporingrupperne, forekom der dødsfald hos 20,1 %, 21,1 % og 15,8 % af patienterne, og der forekom tab af transplantat hos 11,4 %, 13,1 % og 15,8 % af patienterne. Den højere andel af dødsfald i LI-gruppen i Studie 2 skyldtes hovedsageligt neoplasier (MI: 3,8 %; LI: 7,1 %, ciclosporin: 2,3 %).

Den højere beregnede GFR, der blev observeret hos belataceptbehandlede patienter i forhold til ciclosporinbehandlede patienter i løbet af de første 3 år, blev opretholdt under langtidsopfølgningen. I Studie 1 var den gennemsnitlige, beregnede GFR efter 7 år 74,0, 77,9 og 50,7 ml/min/1,73 m² i hhv. belatacept MI-, belatacept LI- og ciclosporingruppen. I Studie 2 var den beregnede GFR efter 7 år hhv. 57,6, 59,1 og 44,6 ml/min/1,73 m² i de samme grupper. Tid til død, tab af transplantat eller GFR <30 ml/min/1,73 m² blev analyseret over den 7-årige periode: I Studie 1 blev der observeret en reduktion på ca. 60 % i risikoen for død, tab af transplantat eller GFR <30 ml/min/1,73 m² hos patienter i belataceptgrupperne sammenlignet med patienter i ciclosporingruppen. I Studie 2, blev der

observeret en reduktion på ca. 40 % i denne risiko blandt patienter i belataceptgrupperne sammenlignet med patienter i ciclosporingruppen.

Konvertering fra calcineurinhæmmer (CNI)-baseret regime til belatacept-baseret regime

Konverteringsstudie 1:

I alt 173 nyretransplantatrecipienter, behandlet med et CNI-baseret vedligeholdelsesregime (ciclosporin; CsA: 76 patienter eller tacrolimus; TAC: 97 patienter), som havde modtaget et renalt allotransplantat fra en levende eller afdød donor 6 til 36 måneder inden studiedeltagelse deltog i et prospektivt, randomiseret, åbent multicenterstudie. Patienter med behandling af biopsibekræftet akut afstødning (BPAR) indenfor 3 måneder før studiedeltagelse, tilbagevendende BPAR, Banff grad IIA eller højere cellulær afstødning eller antistofmedieret afstødning af det aktuelle allotransplantat; tab af tidligere allotransplantat pga. BPAR; eller et positivt T-celle lymfocytotoksisk crossmatch på tidspunktet for den aktuelle transplantation i anamnesen blev vurderet til at være i højere immunologisk risiko og blev ekskluderet fra studiet. Patienterne blev randomiseret 1:1 til enten at fortsætte deres CNI-baserede regime eller til at konvertere til et belatacept-baseret regime. Under konverteringsfasen blev en vedligeholdelsesdosis af belatacept administreret på dag 1 og hver 2. uge i de første 8 uger. (se pkt. 4.2). CNI-dosen blev gradvist nedtrappet mellem dag 1 og dag 29. På dag 1 modtog patienterne 100 % af CNI-dosis, efterfulgt af 40-60 % på dag 15, 20-30 % på dag 23 og ingen på dag 29. Efter den indledende 8 ugers konverteringsfase blev en vedligeholdelsesdosis af belatacept administreret hver 4. uge begyndende 12 uger efter første dosis (se pkt. 4.2). Studiet varede i 12 måneder med en langtidsopfølgningsperiode fra måned 12 til måned 36. Det primære (beskrivende) endepunkt var nyrefunktion (ændring i eGFR fra *baseline*) ved 12 måneder.

Ved måned 12 overlevede alle 84 patienter (100 %) i belatacept-konverteringsgruppen og 98,9 % (88/89) patienter i CNI-fortsættelsesgruppen med et fungerende transplantat. BPAR blev rapporteret hos 7,1 % (6/84) af patienterne i belatacept-konverteringsgruppen og ingen i CNI-fortsættelsesgruppen. Ud af de 81 patienter i hver gruppe, der deltog i langtidsopfølgningsperioden (ITT-LT, underpopulation), overlevede 97 % (79/81) i belatacept-konverteringsgruppen og 98,8 % (80/81) i CNI-fortsættelsesgruppen med et fungerende transplantat ved måned 36. Et tilfælde af BPAR blev rapporteret i belatacept-konverteringsgruppen og tre tilfælde af BPAR blev rapporteret i CNI-fortsættelsesgruppen under langtidsopfølgningsperioden; i ITT-LT underpopulationen op til 36 måneder, blev BPAR rapporteret hos henholdsvis 6,2 % (5/81) *versus* 3,7 % (3/81) hos patienterne i belatacept-konverteringsgruppen *versus* CNI-fortsættelsesgruppen. Ingen af BPAR tilfældene var af sværhedsgrad Banff grad III. En patient i hver gruppe med BPAR oplevede efterfølgende transplantattab. Ved måned 12 var den gennemsnitlige (SD) ændring af cGFR fra baseline +7,0 (12,0) ml/min/1,73 m² i belatacept-konverteringsgruppen (N=84) sammenlignet med +2,1 (10,3) ml/min/1,73 m² i CNI-fortsættelsesgruppen (N=89). Ved måned 36 var den gennemsnitlige ændring af cGFR fra baseline +8,2 (16,1) ml/min/1,73 m² i belatacept-konverteringsgruppen (N=72) og +1,4 (16,9) ml/min/1,73 m² i CNI-fortsættelsesgruppen (N=69).

Konverteringsstudie 2:

I alt 446 nyretransplantatrecipienter, behandlet med et CNI-baseret vedligeholdelsesregime (CsA: 48 patienter eller TAC: 398 patienter), som havde modtaget renalt allotransplantat fra en levende eller afdød donor 6 til 60 måneder inden studiedeltagelse deltog i et prospektivt, randomiseret, åbent multicenterstudie. Patienter med behandling af biopsibekræftet akut afstødning (BPAR) indenfor 3 måneder før studiedeltagelse, tilbagevendende BPAR, Banff grad IIA eller højere cellulær afstødning eller antistofmedieret afstødning af det aktuelle allotransplantat; tab af tidligere allotransplantat pga. BPAR; eller et positivt T-celle lymfocytotoksisk crossmatch på tidspunktet for den aktuelle transplantation i anamnesen blev vurderet til at være i højere immunologisk risiko og blev ekskluderet fra studiet. Patienterne blev randomiseret 1:1 til enten at fortsætte deres CNI-baserede regime eller til at konvertere til et belatacept-baseret regime. CNI-nedtrappings- og belatacept-konverteringsfasen fulgte et lignende regime som konverteringsstudie 1 (se ovenfor). Studiets varighed var 24 måneder. Det primære (beskrivende) sammensatte endepunkt var andelen af patienter, der overlevede med et fungerende transplantat ved måned 24.

Andelen af patienter, der overlevede med et fungerende transplantat var sammenlignelig i belatacept-konverteringsgruppen (98,2 %; 219/223) og CNI-fortsættelsesgruppen (97,3 %; 217/223) ved

måned 24. Fire patienter (1,8 %) i hver gruppe døde, og to (0,9 %) i CNI-fortsættelsesgruppen havde et transplantattab. Ved måned 12 blev der rapporteret BPAR hos 18/223 patienter (8,1 %) i betalaccept-konverteringsgruppen og hos 4/223 patienter (1,8 %) i CNI-fortsættelsesgruppen. Ved måned 24 var der ingen yderligere tilfælde af BPAR i betalaccept-konverteringsgruppen, men fem yderligere tilfælde blev rapporteret i CNI-fortsættelsesgruppen (total på 9/223 (4 %) ved måned 24). Størstedelen af BPAR tilfældene, der blev rapporteret i betalaccept-konverteringsgruppen, opstod under de første 6 måneder. Alle blev behandlet succesfuldt uden efterfølgende transplantattab. Den overordnede sværhedsgrad af BPAR tilfældene var højere efter betalaccept konvertering sammenlignet med dem i CNI-fortsættelsesgruppen. Analyseret ved imputation til nul for død og transplantattab, var værdierne for justeret gennemsnitlig cGFR ved måned 24 henholdsvis 55,5 og 48,5 ml/min/1,73 m² i betalaccept-konverteringsgruppen og CNI-fortsættelsesgruppen. Den tilsvarende justerede ændring fra *baseline* cGFR-værdier var henholdsvis +5,2 og -1,9 ml/min/1,73 m².

Fase 2-levertransplantationsstudie

Der er blevet udført et enkelt, randomiseret, kontrolleret fase 2-multicenterforsøg med belatacept hos *de novo* ortotopisk levertransplanterede patienter. I alt 250 personer blev randomiseret til 1 af 5 behandlingsgrupper (3 belatacept- og 2 tacrolimus-grupper). Belatacept-dosis i dette leverstudie var i alle 3 belatacept-grupper højere end belatacept-dosis i fase 2 og 3 nyretransplantationsstudierne.

Der er observeret overdødelighed og transplantattab i belatacept LI + MMF-gruppen og der er observeret overdødelighed i belatacept MI + MMF-gruppen. Der er ikke fundet noget mønster i årsagerne til dødsfaldene. Der var en øget forekomst af virus- og svampeinfektioner i belatacept-grupperne versus tacrolimus-grupperne, men den samlede forekomst af alvorlige infektioner var imidlertid ikke forskellig blandt alle behandlingsgrupper (se pkt. 4.4).

Ældre

Tohundredeogsytt (217) patienter i alderen 65 år og ældre fik belatacept under et fase 2- og to fase 3-nyrestudier.

Ældre patienter viste overensstemmelse med den samlede studiepopulation med hensyn til sikkerhed og effekt vurderet ud fra patient- og transplantatoverlevelse, nyrefunktion og akut afstødning.

Pædiatrisk population

Det Europæiske Lægemiddelagentur har udsat kravet om fremlæggelse af resultaterne af studier med belatacept hos en eller flere undergrupper af den pædiatriske population ved nyretransplantation (se pkt. 4.2 for information om pædiatrisk anvendelse).

5.2 Farmakokinetiske egenskaber

Absorption

Belatacepts farmakokinetik hos nyretransplantationspatienter og raske forsøgspersoner viste sig at være sammenlignelig. Belatacepts farmakokinetik var lineær og eksponeringen for belatacept steg proportionelt hos raske forsøgspersoner efter en enkelt intravenøs infusionsdosis på 1 til 20 mg/kg. Det geometriske gennemsnit (CV %) farmakokinetiske parametre for belatacept efter flere intravenøse infusioner med doser på 6 mg/kg til nyretransplantationspatienter simuleret fra den populationsfarmakokinetiske model var: terminal halveringstid 9,6 (27) dage, systemisk clearance 0,59 (22) ml/h/kg og fordelingsvolumen ved steady state 0,15 (21) l/kg. Ved det anbefalede dosisregime nåede serumkoncentrationer generelt steady state ved uge 8 i initialfasen efter transplantation og ved måned 6 i vedligeholdelsesfasen. Ved måned 1, 4 og 6 efter transplantation var det geometriske gennemsnit (CV %) af laveste forudsagte koncentrationer af belatacept henholdsvis 24 (31), 5,3 (50) og 3,1 (49) µg/ml.

Fordeling

Baseret på en farmakokinetisk populationsanalyse af 944 nyretransplantationspatienter op til 1 år efter transplantation var belatacepts farmakokinetik ens i de forskellige perioder efter transplantation. Den laveste koncentration af belatacept blev opretholdt i op til 5 år efter transplantation.

Populationsfarmakokinetisk analyse af nyretransplantationspatienter blev brugt til at bestemme systemisk akkumulation af belatacept efter flere infusioner på 6 eller 10 mg/kg doser hver 4. uge.

Minimal systemisk akkumulation opstod med et akkumuleringsindeks ved *steady-state* på 1,1.

Elimination

Farmakokinetiske populationsanalyser med nyretransplantationspatienter viste en tendens til højere clearance af belatacept med stigende kropsvægt. Der er ikke identificeret nogen klinisk relevant effekt af alder, køn, race, nyrefunktion (målt ud fra beregnet GFR), diabetes eller samtidig dialyse på clearance af belatacept.

Der foreligger ingen data om patienter med leverinsufficiens.

5.3 Prækliniske sikkerhedsdata

Belatacept udøver mindre aktivitet i gnavere end abatacept, som er et fusionsprotein, der adskiller sig fra belatacept ved to aminosyrer i de CD80/86-bindende domæner. På grund af abatacepts lighed med belatacept hvad angår struktur og virkningsmekanisme og dets højere aktivitet i gnavere blev abatacept anvendt som en mere aktiv homolog for belatacept i gnavere. Derfor er de prækliniske studier, der er foretaget med abatacept, blevet anvendt til at understøtte belatacepts sikkerhed ud over de studier, der er foretaget med belatacept.

En række *in vitro*-studier har ikke vist mutagenicitet eller elastogenicitet med abatacept. Der er i et carcinogenicitetsforsøg med mus set en øget incidens i forekomsten af maligne lymfomer og mammatumorer (hos hunmus). Den øgede forekomst af lymfomer og mammatumorer hos mus behandlet med abatacept kan være forbundet med nedsat kontrol af henholdsvis det murine leukæmivirus og musemammatumorvirus ved længerevarende immunmodificerende behandling. I et seks måneders og 1-årigt toksicitetsforsøg med cynomolgus-aber med henholdsvis belatacept og abatacept blev der ikke observeret signifikant toksicitet. Reversibel farmakologisk effekt omfattede minimale, forbigående fald i serum-IgG og minimalt til svær depletion i milten og/eller lymfekirtlernes germinalcenter. I ingen af studierne sås tegn på lymfomer eller præ-neoplastiske morfologiske forandringer på trods af, at der i abatacept-studiet forekom et virus, lymfocryptovirus, som er kendt for at forårsage sådanne læsioner hos immunsupprimerede aber. Den virale status blev ikke undersøgt i belatacept-studiet, men da dette virus er udbredt hos aber, forekom det sandsynligvis også hos disse aber.

Hos rotter havde belatacept ingen uønsket effekt på mandlig eller kvindelig fertilitet. Belatacept var ikke teratogen, når det blev administreret til drægtige rotter og kaniner ved doser på op til henholdsvis 200 mg/kg og 100 mg/kg dagligt, hvilket udgjorde ca. 16 og 19 gange eksponeringen for den maksimalt anbefalede humane dosis på 10 mg/kg baseret på AUC. Daglig administration af belatacept til hunrotter under drægtighed og i hele dieperioden blev associeret med infektioner hos en lille procentdel af moderdyrene ved alle doser (≥ 20 mg/kg, ≥ 3 gange den maksimalt anbefalede humane dosis baseret på AUC) og gav ingen bivirkninger hos afkommet ved doser på op til 200 mg/kg, som er 19 gange den humane dosis baseret på AUC. Belatacept har vist sig at passere placenta hos rotter og kaniner. Administration af abatacept til hunrotter hver tredje dag i drægtighedsperioden og dieperioden viste ingen bivirkninger hos afkommet ved doser på 45 mg/kg. Dette svarer til en dosis på 3 gange den humane dosis på 10 mg/kg baseret på AUC. Ved en dosis på 200 mg/kg svarende til en dosis på 11 gange den humane dosis på 10 mg/kg baseret på AUC, sås imidlertid forandringer af immunfunktionen i form af en 9 gange stigning i T-celleafhængigt antistofrespons hos hun-unger, og thyroideainflammation hos 1 hun-unge. Det vides ikke om disse fund udgør en risiko for udvikling af autoimmune sygdomme hos mennesker, der eksponeres *in utero* for abatacept eller belatacept.

Forsøg med rotter, der blev eksponeret for abatacept, har vist immunsystemabnormiteter herunder en lav forekomst af infektioner medførende død (unge rotter) såvel som inflammation i skjoldbruskkirtlen og bugspytkirtlen (både unge og voksne rotter). Forsøg med voksne mus og aber har ikke vist lignende fund. Det er sandsynligt, at den øgede følsomhed over for opportunistiske infektioner, der er observeret hos unge rotter, er associeret med eksponering for abatacept inden udvikling af hukommelsesrespons.

6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER

6.1 Hjælpemidler

Saccharose
Natriumdihydrogenphosphatmonohydrat
Natriumchlorid
Natriumhydroxid (til pH-justering)
Saltsyre (til pH-justering)

6.2 Uforligeligheder

Dette lægemiddel må ikke blandes med andre lægemidler end dem, der er anført under pkt. 6.6.

NULOJIX må ikke anvendes med silikonebehandlede sprøjter for at undgå aggregation (se pkt. 6.6).

6.3 Opbevaringstid

Uåbnede hætteglas

3 år.

Efter rekonstitution

Den rekonstituerede væske bør straks flyttes fra hætteglasset til infusionsposen eller infusionsflasken.

Efter fortynding

Der er vist kemisk og fysisk holdbarhed i 24 timer for infusionsvæsken ved opbevaring i køleskab (2 °C – 8 °C). Af mikrobiologiske årsager bør den rekonstituerede opløsning anvendes straks. Hvis den ikke anvendes straks, opbevares infusionsvæsken i et køleskab (2 °C – 8 °C) i op til 24 timer. Højst 4 ud af de 24 timer kan infusionsvæsken opbevares ved under 25 °C. Infusionsvæsken må ikke fryses.

Infusionen af NULOJIX skal være afsluttet inden for 24 timer efter rekonstituering af pulveret.

6.4 Særlige opbevaringsforhold

Opbevares i køleskab (2 °C – 8 °C).

Opbevares i den originale yderpakning for at beskytte mod lys.

Opbevaringsforhold efter rekonstitution eller fortynding af lægemidlet, se pkt. 6.3.

6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser

NULOJIX fås i et type 1 flint-hætteglas med prop (grå butylgummi) og forsegling (aluminium), der kan vippes af. Hvert hætteglas er pakket sammen med en engangssprøjte af polypropylen.

Pakningsstørrelser: 1 hætteglas og 1 sprøjte eller 2 hætteglas og 2 sprøjter.

Begge pakningsstørrelser er ikke nødvendigvis markedsført.

6.6 Regler for destruktion og anden håndtering

- Anvend aseptisk teknik under rekonstituering af hætteglassene og fortynding af opløsningen.
- Anvend den medfølgende silikonefrie engangssprøjte til at klargøre hætteglassene og tilsætte opløsningen til infusionen. Dette forhindrer aggregation (se pkt. 6.2).
- Hætteglassene må ikke omrystes. Dette forhindrer dannelsen af skum.
- Infusionsvæsken skal anvendes sammen med et sterilt, ikke-pyrogen filter med lav proteinbindingsgrad (porestørrelse 0,2-1,2 µm).

Fastsættelse af dosis og rekonstituering af hætteglas

Beregn dosis og det antal NULOJIX-hætteglas, der er behov for. Et NULOJIX-hætteglas indeholder 250 mg belatacept.

- Den totale belatacept-dosis i mg svarer til patientens vægt i kg gange med belatacept-dosis i mg/kg (6 eller 10 mg/kg, se pkt. 4.2).
- Dosisjustering af NULOJIX frarådes ved en ændring af kropsvægt på under 10 %.
- Det krævede antal hætteglas svarer til belatacept-dosis i mg divideret med 250, som rundes op til nærmeste hele antal hætteglas.
- Tilsæt 10,5 ml rekonstitutionsvæske til hvert hætteglas.
- Den nødvendige mængde rekonstitueret opløsning (ml) fås ved at dividere den totale belatacept-dosis i mg med 25.

Praktiske detaljer om rekonstituering af hætteglas

Rekonstituer hvert hætteglas aseptisk med 10,5 ml af en af følgende opløsningsmidler (steril vand til injektionsvæsker, natriumchloridinjektionsvæske 9 mg/ml (0,9 %) eller glucoseinjektionsvæske 5 %) ved hjælp af den medfølgende engangssprøjte (nødvendig for at undgå aggregation) og en 18-21 gauge nål. Sprøjten er opdelt i enheder på 0,5 ml og den beregnede dosis skal derfor afrundes til den nærmeste 0,5 ml.

Fjern forseglingen fra hætteglasset, og tør toppen af med en alkohol-serviet. Før nålen gennem midten af gummiproppen. Ret væskestrålen mod siden af hætteglasset og ikke på pulveret. Fjern sprøjten og nålen, når de 10,5 ml rekonstitutionsvæske er injiceret i hætteglasset.

For at minimere skumdannelse vendes hætteglasset med forsigtige, roterende bevægelser i mindst 30 sekunder eller indtil pulveret er fuldstændig opløst. Må ikke rystes. Selvom der stadig kan være skum tilbage på overfladen af den rekonstituerede opløsning indeholder hvert hætteglas tilstrækkelig med belatacept til at kompensere for tab under udtagning. Derfor kan der udtages 10 ml af 25 mg/kg belatacept-opløsning fra hvert hætteglas.

Efter rekonstituering skal opløsningen være klar til let opaliserende og farveløs til svagt gul. Må ikke bruges, hvis der er uigennemsigtige partikler, misfarvning eller andre fremmedlegemer til stede. Det anbefales straks at flytte indholdet af hætteglasset til infusionsposen eller infusionsflasken.

Praktiske detaljer om tilberedning af infusionsvæsken

Efter rekonstituering fortyndes produktet til 100 ml med natriumchloridinjektionsvæske 9 mg/ml (0,9 %) eller glucoseinjektionsvæske 5 %. Fra en 100 ml infusionspose eller infusionsflaske (typisk er 100 ml passende til de fleste patienter og doser, men en samlet infusionsmængde på 50 ml til 250 ml kan anvendes) udtrækkes den mængde natriumchloridinjektionsvæske 9 mg/ml (0,9 %) eller glucoseinjektionsvæske 5 %, der svarer til volumen (ml svarer til den totale dosis i mg divideret med 25) af den rekonstituerede belatacept-opløsning. Tilsæt langsomt den rekonstituerede belatacept-opløsning fra hvert hætteglas til infusionsposen eller -flasken med den samme engangssprøjte, som blev anvendt til rekonstituering af pulveret. Bland forsigtigt. Den endelige koncentration af belatacept bør være mellem 2 mg og 10 mg belatacept per ml opløsning.

Ikke anvendt indhold i hætteglasset skal bortskaffes i henhold til lokale retningslinjer.

Administration

Hvis rekonstituering og fortynding er udført under aseptiske forhold, bør infusionen af NULOJIX påbegyndes straks eller inden for 24 timer efter rekonstituering. Hvis infusionsvæsken ikke anvendes straks, kan den opbevares i køleskab (2 °C – 8 °C) i op til 24 timer. Må ikke nedfryses.

Infusionsvæsken kan opbevares i højst 4 ud af de 24 timer ved under 25 °C. Infusionen skal være afsluttet inden for 24 timer efter rekonstituering af pulveret. Inden administration skal infusionsvæsken efterses for partikelholdigt materiale og misfarvning. Hvis der observeres partikelholdigt materiale eller misfarvning, skal opløsningen smides ud. Al den fortyndede opløsning indgives over en periode på 30 minutter og skal administreres med et infusionssæt og et sterilt, ikke-pyrogent filter med lav proteinbindingsgrad (porestørrelse 0,2 - 1,2 µm). Efter administration anbefales det at skylle intravenøsslangen med infusionsvæske for at sikre at den fulde dosis administreres.

Eventuelle rester fra infusionsvæsken må ikke gemmes til senere brug.

NULOJIX må ikke indgives i samme intravenøse slange samtidig med andre lægemidler. Der er ikke udført fysiske eller biokemiske undersøgelser vedrørende eventuelle uforlideligheder, for at vurdere den samtidige administration af NULOJIX med andre lægemidler.

Bortskaffelse

Ikke anvendte lægemidler samt affald heraf skal bortskaffes i henhold til lokale retningslinjer.

7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

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

8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

EU/1/11/694/001-002

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE/FORNYELSE AF TILLADELSEN

Dato for første markedsføringstilladelse: 17. juni 2011

Dato for seneste fornyelse: 18. februar 2016

10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN

Yderligere information om dette lægemiddel er tilgængelig på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <http://www.ema.europa.eu>.

BILAG II

- A. FREMSTILLER AF DET BIOLOGISK AKTIVE STOF OG FREMSTILLER
ANSVARLIG FOR BATCHFRIGIVELSE**
- B. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER VEDRØRENDE UDLEVERING
OG ANVENDELSE**
- C. ANDRE FORHOLD OG BETINGELSER FOR
MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**
- D. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER MED HENSYN TIL SIKKER OG
EFFEKTIV ANVENDELSE AF LÆGEMIDLET**

A. FREMSTILLERE AF DET BIOLOGISK AKTIVE STOF OG FREMSTILLER ANSVARLIG FOR BATCHFRIGIVELSE

Navn og adresse på fremstillerne af det biologisk aktive stof

Lotte Biologics USA, LLC
6000 Thompson Road, East Syracuse
Ney York 13057 – U.S.A.

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

Navn og adresse på fremstilleren (fremstillerne) ansvarlig(e) for batchfrigivelse

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

B. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER VEDRØRENDE UDLEVERING OG ANVENDELSE

Lægemidlet må kun udleveres efter ordination på en recept udstedt af en begrænset lægegruppe (se bilag I: Produktresumé, pkt. 4.2).

C. ANDRE FORHOLD OG BETINGELSER FOR MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

- Periodiske, opdaterede sikkerhedsindberetninger (PSUR)

Kravene for fremsendelse af periodiske, opdaterede sikkerhedsindberetninger for dette lægemiddel fremgår af listen over EU-referencedatoer (EURD list) som fastsat i artikel 107c, stk. 7, i direktiv 2001/83/EF og alle efterfølgende opdateringer offentliggjort på den europæiske webportal for lægemidler.

D. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER MED HENSYN TIL SIKKER OG EFFEKTIV ANVENDELSE AF LÆGEMIDLET

- Risikostyringsplan (RMP)

Indehaveren af markedsføringstilladelsen skal udføre de påkrævede lægemiddelovervågningsaktiviteter og foranstaltninger, som er beskrevet i den godkendte RMP, der fremgår af modul 1.8.2 i markedsføringstilladelsen, og enhver efterfølgende godkendt opdatering af RMP.

En opdateret RMP skal fremsendes:

- på anmodning fra Det Europæiske Lægemiddelagentur
- når risikostyringssystemet ændres, særlig som følge af at der er modtaget nye oplysninger, der kan medføre en væsentlig ændring i risk/benefit-forholdet, eller som følge af at der er nået en vigtig milepæl (lægemiddelovervågning eller risikominimering).

BILAG III
ETIKETTERING OG INDLÆGSSEDDEL

A. ETIKETTERING

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE**YDERKARTON****1. LÆGEMIDLETS NAVN**

NULOJIX 250 mg pulver til koncentrat til infusionsvæske, opløsning
belatacept

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

Hvert hætteglas indeholder 250 mg belatacept.
Efter rekonstituering indeholder en ml koncentrat 25 mg belatacept.

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

Hjælpesoffer: saccharose, natriumdihydrogenphosphatmonohydrat, natriumchlorid, og til pH-justering natriumhydroxid og saltsyre. Læs indlægssedlen inden brug.

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLDSMÆNGDE (PAKNINGSSTØRRELSE)

Pulver til koncentrat til infusionsvæske, opløsning

1 hætteglas
1 sprøjte

2 hætteglas
2 sprøjter

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Til engangsbrug.
Læs indlægssedlen inden brug.
Intravenøs anvendelse.

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER

Brug kun medfølgende engangssprøjte til rekonstituering og fortynding.

VIGTIG INFORMATION

Ny vedligeholdelsesdosis, se indlægssedlen.

8. UDLØBSDATO

EXP

Se indlægssedlen for holdbarhed efter rekonstituering og fortynding.

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

Opbevares i køleskab.

Opbevares i den originale yderpakning for at beskytte mod lys.

10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF

Kasser eventuel ubrugt opløsning.

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

EU/1/11/694/001

EU/1/11/694/002

13. FREMSTILLERENS BATCHNUMMER<, DONATION OG PRODUKTKODER>

Lot

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING**15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN****16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT**

NULOJIX

17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE

Der er anført en 2D-stregkode, som indeholder en entydig identifikator.

18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR - MENNESKELIGT LÆSBARE DATA

PC:

SN:

<NN:>

**MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN INDRE EMBALLAGE
ETIKET TIL HÆTTEGLAS**

1. LÆGEMIDLETS NAVN

NULOJIX 250 mg pulver til koncentrat
belatacept

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

Hvert hætteglas indeholder 250 mg belatacept.
Efter rekonstituering indeholder en ml koncentrat 25 mg belatacept.

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

Hjælpesoffer: saccharose, natriumdihydrogenphosphatmonohydrat, natriumchlorid, og til pH-justering natriumhydroxid og saltsyre. Læs indlægssedlen inden brug.

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLDSMÆNGDE (PAKNINGSSTØRRELSE)

Pulver til koncentrat
250 mg

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Til engangsbrug.
Læs indlægssedlen inden brug.
Intravenøs anvendelse.

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER

Brug kun medfølgende engangssprøjte til rekonstituering og fortynding.

8. UDLØBSDATO

EXP
Læs indlægssedlen inden brug.

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

Opbevares i køleskab.

Opbevares i den originale yderpakning for at beskytte mod lys.

10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF

Kasser eventuel ubrugt opløsning.

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

EU/1/11/694/001

EU/1/11/694/002

13. FREMSTILLERENS BATCHNUMMER<, DONATION OG PRODUKTKODER>

Lot

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING**15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN****16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT****17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE****18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR - MENNESKELIGT LÆSBARE DATA**

B. INDLÆGSSEDDEL

Indlægsseddel: Information til brugeren

NULOJIX 250 mg pulver til koncentrat til infusionsvæske, opløsning belatacept

Læs denne indlægsseddel grundigt, inden du begynder at bruge dette lægemiddel, da den indeholder vigtige oplysninger.

- Gem indlægssedlen. Du kan få brug for at læse den igen.
- Spørg lægen eller apotekspersonalet, hvis der er mere, du vil vide.
- Kontakt lægen eller apotekspersonalet, hvis du får bivirkninger, herunder bivirkninger, som ikke er nævnt her. Se afsnit 4.

Oversigt over indlægssedlen:

1. Virkning og anvendelse
2. Det skal du vide, før du begynder at bruge NULOJIX
3. Sådan skal du bruge NULOJIX
4. Bivirkninger
5. Opbevaring
6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

1. Virkning og anvendelse

NULOJIX indeholder det aktive stof belatacept, som tilhører medicingruppen immunsuppressiva. Disse typer medicin mindsker aktiviteten af immunsystemet, som er kroppens naturlige forsvarssystem.

NULOJIX anvendes hos voksne til at forhindre, at immunsystemet angriber den transplanterede nyre og frastøder den transplanterede nyre. Det anvendes sammen med anden immunundertrykkende medicin, herunder mycophenolsyre og kortikosteroider.

2. Det skal du vide, før du begynder at bruge NULOJIX

Brug ikke NULOJIX

- **hvis du er allergisk** over for belatacept eller et af de øvrige indholdsstoffer i dette lægemiddel (angivet i afsnit 6). Der er rapporteret om allergiske reaktioner relateret til belatacept i kliniske studier.
- **hvis du ikke har haft Epstein-Barr virus (EBV)**, eller ikke er sikker på, om du har haft den, må du ikke behandles med NULOJIX. EBV er den virus, der giver mononukleose (kysse-syge). Hvis du ikke har været smittet med den virus, har du en forhøjet risiko for at få en type kræft, der hedder post-transplantation lymfoproliferativ sygdom (PTLD). Spørg lægen, hvis du ikke er sikker på, om du har haft virussen.

Advarsler og forsigtighedsregler

Lymfoproliferativ sygdom efter transplantationen

Behandling med NULOJIX øger risikoen for at få en bestemt type kræft, der hedder post-transplantation lymfoproliferativ sygdom (PTLD). Med NULOJIX-behandling opstår PTLD hyppigere i hjernen og kan være dødelig. Patienter har en højere risiko for at få PTLD i følgende tilfælde:

- hvis du ikke har været smittet med EBV inden din transplantation
- hvis du er smittet med en virus kaldet cytomegalovirus (CMV)
- hvis du har været i behandling for akut afstødning, f.eks. med antithymocytglobulin for at nedsætte mængden af T-celler. T-celler sørger for at opretholde kroppens evne til at modstå sygdomme og infektioner. De kan medføre afstødning af din transplanterede nyre.
- Spørg lægen, hvis du har spørgsmål til ovenstående punkter.

Alvorlige infektioner

I forbindelse med NULOJIX-behandling kan der opstå alvorlige infektioner, der kan være dødelige. NULOJIX svækker kroppens evne til at bekæmpe infektioner. Alvorlige infektioner kan omfatte

- Tuberkulose
- Cytomegalovirus (CMV), en virus der kan medføre alvorlige infektioner i væv og blod
- Helvedesild
- Andre herpesvirusinfektioner

En sjælden type hjerneinfektion kaldet progressiv multifokal leukoencefalopati (PML) er blevet rapporteret hos patienter, der har fået NULOJIX. PML medfører ofte svær invaliditet og død.

Fortæl din familie eller plejere om din behandling. Du får måske symptomer, som du ikke selv er klar over. Lægen vil muligvis undersøge dine symptomer for at udelukke PML, PTLT eller andre infektioner. Se listen over symptomer i afsnit 4 "Bivirkninger".

Hudkræft

Du bør begrænse din udsættelse for sollys og ultraviolet (UV) lys, så længe du er i behandling med NULOJIX. Du bør bære beskyttende beklædning og anvende solcreme med høj beskyttelsesfaktor. Patienter, der behandles med NULOJIX, har forhøjet risiko for at få visse typer kræft, især hudkræft.

Blodpropper i din transplanterede nyre

Afhængig af hvilken type nyretransplantation du har fået foretaget, kan du have en øget risiko for at få en blodprop i den transplanterede nyre.

Brug ved skift fra en anden type af immunundertrykkende vedligeholdelsesbehandling

Hvis din læge ændrer din vedligeholdelsesbehandling til et NULOJIX-baseret immunundertrykkende behandlingsprogram, vil han/hun tjekke din nyrefunktion oftere i en periode efter ændringen for at overvåge for afstødning.

Anvendelse ved levertransplantationer

Behandling med NULOJIX frarådes, hvis du har fået en levertransplantation.

Anvendelse sammen med anden immunundertrykkende medicin

NULOJIX anvendes normalt sammen med steroider. Risikoen for, at kroppen måske afstøder den transplanterede nyre, kan øges ved for hurtig nedtrapning af steroid. Tag præcis den steroiddosis, som din læge har angivet.

Børn og unge

NULOJIX er ikke undersøgt hos børn og unge under 18 år, og derfor anbefales det ikke til denne aldersgruppe.

Brug af anden medicin sammen med NULOJIX

Fortæl altid lægen eller på apotekspersonalet, hvis du bruger anden medicin, for nylig har brugt anden medicin eller planlægger at bruge anden medicin.

Spørg lægen eller på apotekspersonalet, før du tager nogen som helst anden form for medicin, mens du behandles med NULOJIX.

Brugen af levende vacciner bør undgås sammen med NULOJIX. Fortæl det til lægen, hvis du skal vaccineres. Lægen vil rådgive dig.

Graviditet og amning

Hvis du er gravid eller ammer, har mistanke om, at du er gravid, eller planlægger at blive gravid, skal du spørge din læge eller apotekspersonalet til råds, før du tager dette lægemiddel.

Hvis du bliver gravid, mens du behandles med NULOJIX, skal du informere lægen.

Du må ikke bruge NULOJIX, hvis du er gravid, medmindre lægen specifikt anbefaler det. NULOJIX's virkning hos gravide kendes ikke. Du bør ikke blive gravid, mens du får behandling med NULOJIX.

Hvis du er i den fødedygtige alder, bør du anvende sikker prævention under behandlingen med

NULOJIX og op til 8 uger efter den sidste dosis i behandlingen, da den mulige risiko for fosterets eller det ufødte barns udvikling er ukendt. Lægen vil rådgive dig om sikker prævention.

Du skal stoppe med at amme, hvis du er i behandling med NULOJIX. Det vides ikke om det aktive stof belatacept udskilles i modermælk.

Trafik- og arbejdssikkerhed

Belatacept påvirker i mindre grad evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner. Du må ikke føre motorkøretøj eller betjene maskiner, hvis du føler dig træt eller utilpas efter behandling med NULOJIX.

NULOJIX indeholder natrium

Fortæl det til lægen, hvis du følger en diæt med lavt salt (natrium) indhold, inden du behandles med NULOJIX.

Dette lægemiddel indeholder 0,55 mmol (eller 13 mg) natrium pr. hætteglas. Dette svarer til 0,64 % af den anbefalede maksimale daglige indtagelse af natrium for en voksen.

3. Sådan skal du bruge NULOJIX

Behandling med NULOJIX vil blive ordineret og overvåget af en speciallæge i nyretransplantationer. En læge eller sygeplejerske vil give dig NULOJIX.

Det gives som infusion (som drop) i en af dine vener over en periode på ca. 30 minutter.

Den anbefalede dosis afhænger af din vægt (i kg) og bliver beregnet af en læge eller sygeplejerske. Dosis og behandlingshyppighed er anført nedenfor.

Startfasen	Dosis
Transplantationsdag, før implantation (Dag 1)	
Dag 5, dag 14 og dag 28	10 mg/kg
Slutningen af uge 8 og uge 12 efter transplantation	
Vedligeholdelsesfasen	Dosis
Hver 4. uge ($\pm$ 3 dage) fra slutningen af uge 16 efter transplantation	6 mg/kg

Ved tidspunktet for din nyretransplantation kan du få NULOJIX i kombination med andre typer immunundertrykkende lægemidler for at undgå at din krop afstøder din transplanterede nyre.

Din læge kan beslutte at ændre din immunundertrykkende behandling til en behandling med NULOJIX under vedligeholdelsesfasen efter din nyretransplantation.

Information til læger og sundhedspersonale om beregning af dosis, klargøring og indgivelse af NULOJIX er anført sidst i indlægssedlen.

Hvis du har fået for meget NULOJIX

Hvis dette sker, vil lægen undersøge dig for tegn og symptomer på bivirkninger og om nødvendigt behandle dig for eventuelle symptomer.

Hvis du har glemt at bruge NULOJIX

Det er meget vigtigt, at du møder op til alle behandlinger med NULOJIX. Hvis du ikke har fået NULOJIX, som du skulle have haft, skal du spørge lægen, hvornår du næste gang skal have en dosis.

Hvis du holder op med at bruge NULOJIX

Din krop kan afstøde den transplanterede nyre, hvis du holder op med NULOJIX. Beslutningen om at holde op med NULOJIX skal tages i samråd med lægen og en anden behandling vil normalt blive påbegyndt.

Hvis du stopper din behandling med NULOJIX i længere tid og ikke anvender anden medicin, der skal forhindre afstødning og igen begynder at anvende belatacept, er det uvist, om belatacept vil have den samme effekt igen.

Spørg lægen eller apotekspersonalet, hvis der er noget, du er i tvivl om.

4. Bivirkninger

Dette lægemiddel kan som alle andre lægemidler give bivirkninger, men ikke alle får bivirkninger. NULOJIX kan imidlertid forårsage alvorlige bivirkninger, som det kan være nødvendigt at behandle. Fortæl din familie eller plejere om din behandling, da du måske får symptomer, som du ikke selv er klar over.

Kontakt straks lægen, hvis du eller din familie bemærker et af følgende:

Symptomer fra nervesystemet kan omfatte hukommelsessvigt; tale- og kommunikationsbesvær; ændret humør eller adfærd; forvirring eller manglende muskelkontrol; svaghed i den ene side af kroppen; synsforandringer eller hovedpine.

Infektionssymptomer kan omfatte feber; uforklarligt vægttab; hævede kirtler; forkølelsessymptomer som f.eks. løbende næse eller ondt i halsen; hoste med slim; blod i slimen; ørepine; røde sår eller afskrabninger; varm og sivende pus.

Symptomer fra nyrerne eller blæren kan omfatte ømhed på transplantationsstedet; vandladningsbesvær; ændringer i urinmængden; blod i urinen; smerter eller brændende fornemmelse ved vandladning.

Symptomer fra mave-tarmkanalen kan omfatte smerter ved synkning; smertefulde sår i munden; hvide pletter i munden eller halsen; maveproblemer; mavesmerter; opkastning eller diarre.

Hudforandringer kan omfatte uventede blå mærker eller blødning; brun eller sort hudlæsion med uregelmæssige kanter eller hvor den ene side af læsionen ikke ligner den anden; ændring af størrelse og farve på et modermærke eller en ny hudlæsion eller bule.

Allergiske reaktioner kan bl.a. omfatte udslæt; rødmende hud; nældefeber; kløe; hævelse af læber, tunge, ansigt, hele kroppen; brystmerter; åndenød, hvæsende vejrtrækning eller svimmelhed.

Meget almindelige bivirkninger (kan forekomme hos flere end 1 ud af 10 personer):

- Blære- eller nyrebetændelse, infektion i øvre luftveje, CMV-infektion (kan medføre alvorlige infektioner i væv og blod), feber, hoste, bronkitis
- Åndenød
- Forstoppelse, diarre, kvalme, opkastning, mavesmerter
- Højt blodtryk, lavt blodtryk
- Hovedpine, søvnbesvær, nervøsitet eller angst, hævede hænder og fødder
- Ledsmerter, rygsmerter, smerter i arme og ben
- Smerter ved vandladning, blod i urinen

Test kan vise:

- Ændret blodcelletal eller anæmi, lavt antal hvide blodlegemer
- Øget mængde kreatinin i blodet (der anvendes blodprøver for at måle nyrefunktionen), øget mængde protein i urinen
- Ændret koncentration af forskellige salte eller elektrolytter i blodet
- Øget mængde kolesterol og triglycerid (fedtstoffer i blodet)
- Højt blodsukterniveau

Almindelige bivirkninger (kan forekomme hos op til 1 ud af 10 personer):

- Kræft og godartede vækster på huden
- Alvorligt fald i blodtrykket, der, hvis det ikke behandles, kan medføre kollaps, koma og død
- Slagtilfælde
- Vævsdød pga. stoppet blodtilførsel
- Leverbetændelse (cytolytisk hepatitis)
- Nyreskader
- Væske i lungerne, hvæsende vejrtrækning, bryst smerter eller hjertekrampe, forstørret hjertemuskel (nederste del af hjertet)
- Infektion i blodet eller vævet, luftvejsinfektioner, lungebetændelse, influenza, bihulebetændelse, løbende næse, ondt i halsen, smerter i munden/omkring svælget, herpesvirusinfektioner, helvedesild og andre virusinfektioner, sår i munden, trøske, nyreinfektion, svampeinfektion på huden, svampeinfektion i neglene og andre svampeinfektioner, hudinfektion, infektion i blødt væv, infektion i sår, infektion begrænset til ét område, langsom heling, blå mærker, ophobning af lymfevæske omkring den transplanterede nyre
- Hurtig hjerterytme, langsom hjerterytme, unormal og uregelmæssigt hjerterytme, svagt hjerte
- Sukkersyge
- Væskemangel
- Inflammation i maven og tarmene, som oftest forårsaget af en virus
- Maveproblemer
- Unormal stikkende og prikkende fornemmelse, følelsesløshed eller svaghedsfølelse i arme og ben
- Udslæt, kløe
- Muskelsmerter, muskelsvaghed, knoglesmerter, hævede led, unormal brusk mellem rygradens knogler, pludselig manglende evne til at bøje led, muskelkramper, gigt
- Blokering af blodårerne i nyrene, forstørret nyre pga. blokeret urinstrøm ud fra nyrene, tilbageløb af urin fra blæren ind i nyrekanalerne, manglende evne til at holde på vandet, ufuldstændig blæreudtømmning, natlig vandladning, sukker i urinen
- Vægtstigning, vægttab
- Grå stær, øget blodophobning i øjet, sløret syn
- Rysten eller skælven, svimmelhed, besvimelse, ørepine, summen, ringen eller andre vedvarende lyde i ørerne
- Akne, hårtab, unormale ændringer på huden, øget svedproduktion, nattesved
- Svaghed/kløft i mavemusklerne og udposning af huden over det hele inde i indsnit, bugvægsbrok
- Depression, udmattelse, træthed, døsighed eller manglende energi, generel utilpashed, vejrtrækningsbesvær i liggende stilling, næseblod
- Typisk udseende som hos en person, der får store mængder steroider, såsom måneansigt, tyrenakke, fedme på overkroppen
- Unormal væskeophobning

Test kan vise:

- Lavt antal blodplader i blodet, for mange hvide blodlegemer, for mange røde blodlegemer
- Ændret koncentration af kuldioxid i blodet, væskeophobning, lav proteinkoncentration i blodet
- Unormal leverfunktionstest, øget mængde biskjoldbruskkirtelhormon i blodet
- Øget protein (c-reaktivt protein) i blodet som tegn på betændelsestilstand
- Nedsat mængde antistoffer (proteiner, der bekæmper infektion) i blodet

Ikke almindelige bivirkninger (kan forekomme hos op til 1 ud af 100 personer):

- Lungekræft, kræft i endetarmen, brystkræft, en form for kræft i knoglerne, musklene eller fedtvæv, svulst i huden og i tarmkanalen forårsaget af herpesvirus og set hos patienter med et svækket immunsystem, prostatakræft, livmoderhalskræft, kræft i halsen, kræft i lymfeknuderne, knoglemarvskræft, kræft i nyrene, nyrekanalerne eller blæren
- Svampeinfektion i hjernen, betændelsestilstand i hjernen, alvorlig hjerneinfektion kaldet PML (progressiv multifokal leukoencefalopati)
- Unormal hævelse i hjernen, øget tryk i kraniet og hjernen, krampeanfald, svækkelse som medfører lammelse i den ene side af kroppen, manglende nerveskeder, manglende muskelbevægelser i ansigtet

- Hjernesygdomme som forårsager hovedpine, feber, hallucinationer, forvirring, taleforstyrrelser og unormale kropsbevægelser
- Dårlig blodtilførsel til hjertet, blokerede hjerteslag, unormal hjerteklap ved hovedpulsåren, unormalt hurtigt hjerterytme
- Pludselige problemer med at trække vejret medførende lungeskader, øget blodtryk i lungerne, betændelsestilstand i lungerne, hoste med blod, uregelmæssigheder i lunger og de lungerør, der transporterer luft ind og ud af lungerne, væske i lungesækken, afbrudt vejtrækning i søvntilstand, unormal stemme
- Herpes på kønsdelene
- Betændelse i tyktarmen forårsaget af cytomegalovirus, betændelse i bugspytkirtlen, mavesår, sår på tyndtarmen eller tyktarmen, blokering af tyndtarmen, sort, tjæreagtig afføring, blødning fra endetarmen, unormal farve på afføringen
- Bakterielle infektioner, betændelsestilstand eller infektion i hjertets inderste lag, tuberkulose, knogleinfektion, betændelsestilstand i lymfeknuderne, kronisk udvidelse af luftvejene i lungerne med hyppige lungeinfektioner
- Infektion med rundorm, diarréinfektion med Giardia parasit
- Nysesygdom, der er forårsaget af en virus (polyomavirus-relateret nefropati), betændelsestilstand i nyrerne, ardannelse i nyrerne, skrumpling af de små kanaler i nyrerne, betændelsestilstand i blæren med blødning
- Blodprop i nyrearterie
- Guillain-Barrés syndrom (en tilstand, der medfører muskelsvaghed eller lammelse)
- EBV (Epstein-Barr-virus) lymfoproliferativ sygdom
- Blodpropper i årene, betændelse i venerne, periodiske kramper i benene
- Unormale blodårer, ardannelse i blodårerne, størkning af blodet i blodårerne, forsnævring i blodårerne, midlertidig rødmen i ansigtet/huden, hævelse i ansigtet
- Galdesten, væskefyldt lomme i leveren, fedtlever
- Hudsygdom med pletvis fortykket, rød hud, ofte med sølvagtigt skæl, unormal hårvækst, unormalt mange brækkede hår, brækkede negle, sår på penis
- Unormal mineralbalance i kroppen medførende knogleproblemer, betændelse i knoglerne, unormal svækkelse af knoglerne medførende knogleproblemer, betændelse i ledhinden, sjælden knoglesygdom
- Betændelsestilstand i testiklerne, unormalt langvarig erektion, unormale celler i livmoderhalsen, brystknode, smerter i testiklerne, sår omkring de kvindelige kønsorganer, reduceret tykkelse af skedevæg, infertilitet eller manglende evne til at blive gravid, hævet pung
- Sæsonbestemt allergi
- Dårlig appetit, mistet smagssans, nedsat hørelse
- Unormale drømme, humørsvingninger, unormal, manglende evne til at fokusere og sidde stille, forståelsesproblemer og svært ved at tænke, nedsat hukommelse, migræne, irritabilitet
- Følelsesløshed eller svaghedsfølelse pga. dårligt kontrolleret sukkersyge, ændringer i foden pga. sukkersyge, manglende evne til at holde benene i ro
- Hævelse bag ved øjet medførende synsændringer, øjenbetændelse, ubehag/øget følsomhed over for lys, hævede øjenlåg
- Sprækker i huden i mundvigen, hævede gummer, smerter i spytkirtler
- Øget sexlyst
- Brændende fornemmelse
- Reaktion over for infusionen, arvæv, betændelsestilstand, tilbagevendende sygdom, følelse af varme, sår
- Utilstrækkelig urinproduktion
- Svigt af transplanteret organ, problemer under eller efter en transfusion, sårkanter bryder op inden heling, knoglebrud, overrivning eller løsrivning af sene, lavt blodtryk under eller efter et indgreb, højt blodtryk under eller efter et indgreb, blåt mærke eller blodansamling i det blødt væv efter et indgreb, smerter i forbindelse med et indgreb, hovedpine i forbindelse med et indgreb, stødmærke i blødt væv

Test kan vise:

- Faretruende lavt antal røde blodlegemer, faretruende lavt antal hvide blodlegemer, nedbrydning af røde blodlegemer, problemer med størkning af blodet, syre i blodet pga. sukkersyge, manglende syre i blodet

- Ændret hormonproduktion i binyrerne
- Lavt D-vitaminsniveau
- Øget mængde bugspytkirtelenzymer i blodet, øget troponin-koncentration i blodet, øget prostata-specifikt antistof (PSA), forhøjet koncentration af urinsyre i blodet, nedsat antal CD-4 lymfocytter, lavt blodsukker

Indberetning af bivirkninger

Hvis du oplever bivirkninger, bør du tale med din læge eller apotekspersonalet. Dette gælder også mulige bivirkninger, som ikke er medtaget i denne indlægsseddel. Du eller dine pårørende kan også indberette bivirkninger direkte til Lægemiddelstyrelsen via [det nationale rapporteringssystem anført i Appendiks V](#). Ved at indrapportere bivirkninger kan du hjælpe med at fremskaffe mere information om sikkerheden af dette lægemiddel.

5. Opbevaring

Opbevar lægemidlet utilgængeligt for børn.

Brug ikke lægemidlet efter den udløbsdato, der står på etiketten på hætteglasset og æsken efter EXP. Udløbsdatoen er den sidste dag i den nævnte måned.

Dette lægemiddel vil blive opbevaret på det hospital, hvor det anvendes.

Opbevares i køleskab (2 °C – 8 °C).

Opbevares i den originale yderpakning for at beskytte mod lys.

Indholdet af hætteglasset bør straks flyttes til infusionsposen eller infusionsflasken efter rekonstituering.

Efter fortynding og fra et mikrobiologisk synspunkt bør lægemidlet anvendes straks. Hvis den ikke anvendes straks, opbevares infusionsvæsken i et køleskab (2 °C – 8 °C) i op til 24 timer. Infusionsvæsken kan opbevares højst 4 ud af de 24 timer ved under 25 °C. Infusionsvæsken må ikke fryses.

Infusionen af NULOJIX skal være fuldført inden for 24 timer efter rekonstituering af pulveret.

Brug ikke NULOJIX, hvis du bemærker uigennemsigtige partikler, misfarvning eller andre fremmedlegemer i infusionsvæsken.

Spørg apotekspersonalet, hvordan du skal bortskaffe medicinrester. Af hensyn til miljøet må du ikke smide medicinrester i afløbet, toilettet eller skraldespanden.

6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

NULOJIX indeholder:

- Aktivt stof: belatacept. Hvert hætteglas indeholder 250 mg belatacept. Efter rekonstituering indeholder hver ml koncentrat 25 mg belatacept.
- Øvrige indholdsstoffer: Natriumchlorid, natriumdihydrogenphosphatmonohydrat, sukrose, natriumhydroxid (til pH-justering) og saltsyre (til pH-justering) (se afsnit 2).

Udseende og pakningsstørrelser

NUJOLIX pulver til koncentrat til infusionsvæske, opløsning (pulver til koncentrat) er et hvidt til råkvidt pulver, der kan være i fast form eller i mindre stykker. Hvert hætteglas indeholder 250 mg belatacept.

Pakker med enten 1 hætteglas af glas og 1 sprøjte eller 2 hætteglas af glas og 2 sprøjter.

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

Indehaver af markedsføringstilladelsen og fremstiller

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

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

Denne indlægsseddel blev senest ændret

Du kan finde yderligere oplysninger om NULOJIX på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside: <http://www.ema.europa.eu>.

Følgende oplysninger er tiltænkt læger og sundhedspersonale:

- Anvend aseptisk teknik under forberedelse af hætteglassene og fortynding af opløsningen.
- Anvend den medfølgende silikonefrie engangssprøjte til at klargøre hætteglassene og tilsætte opløsningen til infusionen. Dette forhindrer aggregering.
- Hætteglassene må ikke omrystes. Dette forhindrer dannelsen af skum.
- Infusionsvæsken skal anvendes sammen med et sterilt, ikke-pyrogen filter med lav proteinbindingsgrad (porestørrelse 0,2-1,2 µm).

Fastsættelse af dosis og rekonstituering af hætteglas

Beregn dosis og det antal NULOJIX-hætteglas, der er behov for. Et NULOJIX-hætteglas indeholder 250 mg belatacept.

- Den totale belatacept-dosis i mg svarer til patientens vægt i kg gange belatacept-dosis i mg/kg (6 eller 10 mg/kg, se afsnit 3).
- Dosisjustering af NULOJIX frarådes ved en ændring af kropsvægt på under 10 %.
- Det krævede antal hætteglas svarer til belatacept-dosis i mg divideret med 250, som rundes op til nærmeste hele antal hætteglas.
- Tilsæt 10,5 ml rekonstitutionsvæske til hvert hætteglas.
- Den nødvendige mængde rekonstitueret opløsning (ml) fås ved at dividere den totale belatacept-dosis i mg med 25.

Praktiske detaljer om rekonstituering af hætteglas

Rekonstituer hvert hætteglas aseptisk med 10,5 ml af en af følgende opløsningsmidler (steril vand til injektionsvæsker, natriumchloridinjektionsvæske 9 mg/ml (0,9 %) eller glucoseinjektionsvæske 5 %) ved hjælp af den medfølgende engangssprøjte (nødvendig for at undgå aggregering) og en 18-21 gauge nål. Sprøjten er opdelt i enheder på 0,5 ml og den beregnede dosis skal derfor afrundes til den nærmeste 0,5 ml.

Fjern forseglingen fra hætteglasset, og tør toppen af med en alkohol-serviet. Før nålen gennem midten af gummiproppen. Ret væskestrålen mod siden af hætteglasset og ikke på pulveret. Fjern sprøjten og nålen, når de 10,5 ml rekonstitutionsvæske er injiceret i hætteglasset.

For at minimere skumdannelse vendes hætteglasset med forsigtige, roterende bevægelser i mindst 30 sekunder eller indtil pulveret er fuldstændig opløst. Må ikke rystes. Selvom der stadig kan være skum tilbage på overfladen af den rekonstituerede opløsning indeholder hvert hætteglas tilstrækkelig med belatacept til at kompensere for tab under udtagning. Derfor kan der udtages 10 ml af 25 mg/kg belatacept-opløsning fra hvert hætteglas.

Efter rekonstituering skal opløsningen være klar til let opaliserende og farveløs til svagt gul. Må ikke bruges, hvis der er uigennemsigtige partikler, misfarvning eller andre fremmedlegemer til stede. Det anbefales straks at flytte indholdet af hætteglasset til infusionsposen eller infusionsflasken.

Praktiske detaljer om tilberedning af infusionsvæsken

Efter rekonstituering fortyndes produktet til 100 ml med natriumchloridinjektionsvæske 9 mg/ml (0,9 %) eller glucoseinjektionsvæske 5 %. Fra en 100 ml infusionspose eller infusionsflaske (typisk er 100 ml passende til de fleste patienter og doser, men en samlet infusionsmængde på 50 ml til 250 ml kan anvendes) udtrækkes den mængde natriumchloridinjektionsvæske 9 mg/ml (0,9 %) eller glucoseinjektionsvæske 5 %, der svarer til volumen (ml svarende til den totale dosis i mg divideret med 25) af den rekonstituerede NULOJIX-opløsning, der er påkrævet for at give dosis og derefter kassere den. Tilsæt langsomt den rekonstituerede NULOJIX-opløsning fra hvert hætteglas til infusionsposen eller -flasken med den samme engangssprøjte, som blev anvendt til rekonstituering af pulveret. Bland forsigtigt. Den endelige koncentration af belatacept bør være mellem 2 mg og 10 mg belatacept per ml opløsning.

Ikke anvendt indhold i hætteglasset skal bortskaffes i henhold til lokale retningslinjer.

Administration

Hvis rekonstituering og fortynding er udført under aseptiske forhold, bør infusionen af NULOJIX påbegyndes straks eller inden for 24 timer efter rekonstituering. Hvis infusionsvæsken ikke anvendes straks, kan den opbevares i køleskab (2 °C – 8 °C) i op til 24 timer. Må ikke nedfryses. Infusionsvæsken kan opbevares i højst 4 ud af de 24 timer ved under 25 °C. Infusionen skal være fuldført inden for 24 timer efter rekonstituering af pulveret. Inden administration skal infusionsvæsken efterses for partikelholdigt materiale og misfarvning. Hvis der observeres partikelholdigt materiale eller misfarvning, skal opløsningen smides ud. Al den fortyndede opløsning indgives over en periode på 30 minutter og skal administreres med et infusionssæt og et sterilt, ikke-pyrogen filter med lav proteinbindingsgrad (porestørrelse 0,2 - 1,2 µm). Efter administration anbefales det at skylle intravenøsslangen med infusionsvæske for at sikre at den fulde dosis administreres.

NULOJIX må ikke indgives i samme intravenøse slange samtidig med andre lægemidler. Der er ikke udført fysiske eller biokemiske undersøgelser vedrørende eventuelle uforlideligheder, for at vurdere den samtidig administration af NULOJIX med andre lægemidler.

Eventuelle rester fra infusionsvæsken må ikke gemmes til senere brug.

Bortskaffelse

Ikke anvendte lægemidler samt affald heraf skal bortskaffes i henhold til lokale retningslinjer.