

**VIÐAUKI I**  
**SAMANTEKT Á EIGINLEIKUM LYFS**

## 1. HEITI LYFS

NULOJIX 250 mg stofn fyrir innrennslisþykkni, lausn

## 2. INNIHALDSLÝSING

Hvert hettuglas inniheldur 250 mg belatacept.  
Eftir blöndun inniheldur hver ml 25 mg belatacept.

Belatacept er samrunaprótein framleitt með DNA raðbrigða erfðatækni með frumum úr eggjastokkum kínverskra hamstra.

### Hjálparefni með þekkta verkun

Hvert hettuglas inniheldur: 0,55 mmól natríum.

Sjá lista yfir öll hjálparefni í kafla 6.1.

## 3. LYFJAFORM

Stofn fyrir innrennslisþykkni, lausn (stofn fyrir þykkni).

Innrennslisstofninn er hvítur/beinhvítur massi í heilu lagi eða í molum.

## 4. KLÍNÍSKAR UPPLÝSINGAR

### 4.1 Ábendingar

NULOJIX í samsettri meðferð með barksterum og mycofenólsýru er ætlað til þess að fyrirbyggja höfnun græðlings hjá fullorðnum nýrnaþegum (sjá kafla 5.1 fyrir upplýsingar um nýrnastarfsemi).

### 4.2 Skammtar og lyfjagjöf

Meðferðin á að vera í höndum sérfræðinga með reynslu í ónæmisbælandi meðferð og nýrnaígræðslu.

Belatacept hefur ekki verið rannsakað hjá sjúklingum með hvarfgjörn mótefni (panel reactive antibodies, (PRA)) > 30% (sem þurfa oftast aukna ónæmisbælingu). Vegna hættu á miklu heildarálagi af völdum ónæmisbælingar á eingöngu að nota belatacept hjá þessum sjúklingum þegar önnur meðferð hefur verið íhuguð (sjá kafla 4.4).

### Skammtar

#### *Meðferð hafin við ígræðslu*

Hjá nýrnaþegum sem fá NULOJIX meðferð sem hefst við ígræðslu (sjúklingar sem hafa nýlega gengist undir ígræðslu) er gjöf interleukín-2 (IL-2) viðtakahemils ráðlögð til viðbótar.

Ráðlagður skammtur fer eftir líkamsþyngd (kg) sjúklings. Skammtar og skammtatíðni er sýnt hér fyrir neðan.

**Tafla 1: Skammtur belatacepts fyrir nýrnaþega**

Upphafsfasi	Skammtur
Ígræðsludagur, fyrir ígræðslu (dagur 1)	10 mg/kg
Dagur 5, dagur 14 og dagur 28	10 mg/kg
Í lok 8. og 12. viku eftir ígræðslu	10 mg/kg
Viðhaldsfasi	Skammtur
4. hverja viku ( $\pm$ 3 dagar), byrja í lok 16. viku eftir ígræðslu	6 mg/kg

Sjá nánar um útreikninga á skömmtum í kafla 6.6.

Ekki er þörf á lyfjaforgjöf áður en belatacept er gefið.

Við ígræðslu á að gefa NULOJIX með basiliximab innleiðslu og mycofenólat mofetili og barksterum. Gæta skal varúðar þegar skammtar barkstera eru minnkaðir smám saman hjá sjúklingum sem fá belatacept, einkum hjá sjúklingum með misræmi 4 til 6 vefjaflokka (HLA mótefnavakar) (sjá kafla 4.4 og 5.1).

*Skript úr meðferð sem byggist á calcineurin hemli a.m.k. 6 mánuðum eftir ígræðslu*

Þegar skript er úr meðferð sem byggist á calcineurin hemli yfir í viðhaldsmeðferð sem byggist á NULOJIX a.m.k. 6 mánuðum eftir ígræðslu er gjöf NULOJIX 6 mg/kg á 2 vikna fresti ráðlögð fyrstu 8 vikurnar sem síðan er fylgt er eftir með sama skammti á 4 vikna fresti. Þegar meðferð með NULOJIX er hafin á að halda meðferð með calcineurin hemli áfram og minnka skammta smám saman í a.m.k. 4 vikur eftir fyrsta innrennsli með NULOJIX (sjá kafla 5.1). Tíðara eftirlit er ráðlagt vegna bráðrar höfnunar í samræmi við hefðbundna meðferð á hverjum stað í a.m.k. 6 mánuði eftir að skipt hefur verið yfir í NULOJIX (sjá kafla 4.4).

Í klínískum rannsóknum á belatacepti hefur verið greint frá innrennslistengdum aukaverkunum. Ef alvarleg ofnæmisviðbrögð eða bráðaofnæmi kemur fram skal samstundis hætta meðferð með belatacepti og hefja viðeigandi meðferð (sjá kafla 4.4).

Ekki er þörf á að mæla plasmabéttni belatacepts.

Í klínískum rannsóknum var skömmtum belatacepts ekki breytt þegar breyting á líkamspýngd var minni en 10%.

#### Sérstakir sjúklingahópar

##### *Aldraðir*

Ekki er þörf á að breyta skömmtum (sjá kafla 5.1 og 5.2).

##### *Skert nýrnastarfsemi*

Ekki er ráðlagt að breyta skömmtum hjá sjúklingum með skerta nýrnastarfsemi eða sem gangast undir skilunarmeðferð (sjá kafla 5.2).

##### *Skert lifrarstarfsemi*

Í rannsóknaráætlun fyrir nýrnaígræðslu var engin rannsókn gerð á sjúklingum með skerta lifrarstarfsemi, því er ekki hægt að ráðleggja breytingar á skömmtum belatacepts hjá sjúklingum með skerta lifrarstrfsemi.

##### *Börn*

Ekki hefur enn verið sýnt fram á öryggi og verkun belatacepts hjá börnum og unglingum á aldrinum 0 til 18 ára. Engar upplýsingar liggja fyrir.

## Lyfjagjöf

NULOJIX er eingöngu ætlað til notkunar í bláæð.

Þynntu lausnina á einungis að gefa með innrennsli í bláæð með tiltölulega jöfnum hraða á 30 mínútum. Gefa skal fyrsta skammt rétt fyrir eða meðan á aðgerð stendur, en áður en samtengingu æða við ígræðslu er lokið.

Sjá leiðbeiningar í kafla 6.6 um blöndun og þynningu lyfsins fyrir gjöf.

### **4.3 Frábendingar**

Líffæraþegar sem hafa ekki mótefni gegn Epstein-Barr veiru (EBV) eða mótefnastaða er ekki þekkt.

Ofnæmi fyrir virka efninu eða einhverju hjálparefnanna sem talin eru upp í kafla 6.1 (sjá kafla 4.4).

### **4.4 Sérstök varnaðarorð og varúðarreglur við notkun**

#### Rekjanleiki

Til þess að bæta rekjanleika líffræðilegra lyfja skal heiti og lotunúmer lyfsins sem gefið er vera skráð með skýrum hætti.

#### Eitilfrumnafjölgun eftir ígræðslu (Post-transplant lymphoproliferative disorder (PTLD))

Í II. og III. stigs rannsóknunum (3 rannsóknir) hjá sjúklingum sem hafa nýlega gengist undir ígræðslu var tíðni eitilfrumnafjölgunar eftir ígræðslu hærri hjá líffæraþegum sem fengu belatacept borið saman við þá sem fengu ciclosporin (sjá kafla 4.8). Líffæraþegar sem fengu belatacept og sem hafa ekki mótefni gegn EBV eru í aukinni hættu á eitilfrumnafjölgun eftir ígræðslu borið saman við þá sem hafa mótefni gegn EBV (sjá kafla 4.8). Kanna skal sermi m.t.t. EBV áður en meðferð með belatacepti er hafin. Ekki skal gefa líffæraþegum sem hafa ekki mótefni gegn EBV eða mótefnastaða er ekki þekkt belatacept (sjá kafla 4.3).

Auk skorts á mótefnum gegn EBV voru aðrir þekktir áhættuþættir fyrir eitilfrumnafjölgun eftir ígræðslu m.a. cytomegaloveirusýking (CMV sýking) og T-frumu eyðandi meðferð sem voru almennt notaðar til að meðhöndla bráða höfnun hjá sjúklingum sem fengu belatacept í III. stigs klínískum rannsóknum (sjá kafla 5.1).

Eitilfrumnafjölgun eftir ígræðslu hjá sjúklingum sem fengu belatacept kom oftast fram í miðtaugakerfi. Læknar eiga að hafa eitilfrumnafjölgun eftir ígræðslu í huga við mismunagreiningu hjá sjúklingum þar sem fram koma ný eða versnandi einkenni í tengslum við taugakerfi, skilvitlega starfsemi eða hegðun.

#### Sýkingar

Notkun ónæmisbælandi lyfja, þ.m.t. belatacepts, getur aukið næmi fyrir sýkingum, m.a. lífshættulegum sýkingum, tækifærissýkingum, berklum og herpes (sjá varnaðarorð um ágenga fjölhreiðra innlyksuheilabólgu (PML) hér fyrir neðan og einnig kafla 4.8).

Mælt er með fyrirbyggjandi aðgerðum gegn cytomegaloveirusýkingu í a.m.k. 3 mánuði eftir ígræðslu, sérstaklega hjá sjúklingum sem eru í hættu á að fá cytomegaloveiru sýkingu. Mælt er með fyrirbyggjandi aðgerðum gegn pneumocystis lungnabólgu í a.m.k. 6 mánuði eftir ígræðslu.

Berklar komu oftast fram hjá sjúklingum sem fengu belatacept borið saman við þá sem fengu ciclosporin í klínískum rannsóknum (sjá kafla 4.8). Meirihluti berklatilfella komu fram hjá sjúklingum sem bjuggu eða höfðu búið í löndum þar sem tíðni berkla er há. Sjúklinga á að meta m.t.t. berkla og

rannsaka hvort um dulda berkla sé að ræða áður en meðferð með belatacepti er hafin. Hefja á viðeigandi meðferð við duldu berklum áður en byrjað er að nota belatacept.

### Ágeng fjölhreiðra innlyksuheilabólga (PML)

Ágeng fjölhreiðra innlyksuheilabólga er sjaldgæf, oft mjög ágeng og banvæn, tækifærissýking í miðtaugakerfi af völdum John Cunningham (JC) veiru. Greint var frá tveimur tilfellum innlyksuheilabólgu (PML) í klínískum rannsóknum með belatacepti hjá sjúklingum sem fengu stærri skammta af belatacepti en ráðlagðir eru. Í rannsóknum á nýrnaígræðslu með belatacepti var greint frá einu tilfelli innlyksuheilabólgu (PML) hjá sjúklingi sem fékk samhliða meðferð með IL-2 viðtakablokka, mycofenólat mofetil (MMF) og barksterum. Í rannsókn á lifrariígræðslu fékk sjúklingurinn samhliða meðferð með mycofenólat mofetili og barksterum. Þar sem aukin hætta á innlyksuheilabólgu (PML) og öðrum sýkingum hefur verið tengd mikilli ónæmisbælingu á ekki að nota stærri skammta en ráðlagða af belatacepti og samhliða ónæmisbælandi lyfjum m.a. mycofenólat mofetili eða mycofenólsýru (sjá kafla 4.5).

Snemmgreining og meðferð getur dregið úr áhrifum innlyksuheilabólgu (PML). Læknar eiga að hafa innlyksuheilabólgu (PML) í huga við mismunagreiningu hjá sjúklingum þar sem fram koma ný eða versnandi einkenni frá taugakerfi, skilvitlega starfsemi eða hegðun. Innlyksuheilabólga (PML) er venjulega greind með heilamynd, m.a. segulómun eða tölvusneiðmynd og prófun fyrir JC veiru í mænuvökva með keðjuverkandi fjölliðun DNA (DNA mögnun) með PCR aðferð. Þegar sterkur grunur er um innlyksuheilabólgu (PML), en ekki er hægt að staðfesta hana í mænuvökva með PCR aðferð og heilamyndgreiningu, skal íhuga vefjasýnatöku úr heila. Mælt er með samráði við taugalækni við minnsta grun eða staðfest tilvik innlyksuheilabólgu (PML).

Þegar greining á innlyksuheilabólgu (PML) liggur fyrir er ráðlagt að draga úr eða hætta ónæmisbælingu og hafa á í huga áhættuna fyrir græðlinginn. Blóðvöskvaskilun getur hraðað brotthvarfi belatacepts.

### Illkynja sjúkdómar

Auk eitifrumnafjölgunar eftir ígræðslu eru sjúklingar sem fá ónæmisbælandi lyf, þ.m.t. belatacept, í aukinni hættu á að fá illkynja sjúkdóma, m.a. húðkrabbamein (sjá kafla 4.8). Takmarka á útsetning fyrir sólarljósi og útfjólubláu ljósi með því að klæðast hlífðarfatnaði og nota sólarvörn með háum sólfvarnarstuðli.

### Segamyndun í græðlingi

Í klínískum rannsóknum kom aukin tíðni segamyndunar í græðlingi í ljós eftir ígræðslu á líffæraþegum sem fengu græðling frá ECD gjafa (extended criteria donor). Reynsla eftir markaðssetningu hjá sjúklingum með aðra áhættuþætti fyrir segamyndun í ígrædda nýranu, er að segamyndun hefur orðið í ígrædda nýranu þegar upphafsskammtur anti-thymocytglobulins, sem innleiðing á ónæmisbælingu, var gefinn á sama tíma eða á nánast sama tíma og fyrsti skammtur belatacepts. (sjá kafla 4.8).

### Skipt úr viðhaldsmeðferð sem byggist á calcineurin hemli

Þegar skipt er úr viðhaldsmeðferð sem byggist á calcineurin hemli hjá klínískt stöðugum sjúklingum yfir í meðferð sem byggist á belatacepti getur í fyrstu verið aukin hætta á bráðri höfnun. Náíð eftirlit með tilliti til bráðrar höfnunar er ráðlagt í a.m.k. 6 mánuði eftir að skipt hefur verið yfir í belatacept í samræmi við hefðbundna meðferð á hverjum stað. Engin gögn eru til um þessi skipti hjá sjúklingum sem taldir eru vera í aukinni ónæmisfræðilegri hættu samkvæmt viðmiðum skilgreindum í rannsóknaráætluninni í tengslum við fyrri sögu um höfnun (sjá kafla 5.1) því þeir voru útilokaðir frá þessum skiptirannsóknum. Þessir sjúklingar geta í fyrstu verið í meiri hættu á bráðri höfnun eftir að skipt hefur verið yfir í belatacept en þeir sem rannsóknin náði til. Hjá þeim sem eru í mikilli ónæmisfræðilegri hættu á eingöngu að íhuga þessi skipti þegar hugsanlegur ávinningur er talinn veða þyngra en áhætta.

## Lifrarígræðsla

Öryggi og verkun belatacepts hefur ekki verið staðfest hjá sjúklingum sem hafa fengið lifrarígræðslu og því er notkun hjá þeim ekki ráðlögð. Í stakri II. stigs klínískri rannsókn hjá *de novo* sjúklingum sem höfðu fengið lifrarígræðslu varð aukning dauðsfalla hjá 2 af 3 belatacept meðferðum sem voru rannsakaðar. Skammtar belatacepts voru frábrugðnir þeim sem rannsakaðir voru hjá sjúklingum sem fengu nýrnaígræðslu (sjá kafla 5.1).

## Samhliða notkun annarra ónæmisbælandi lyfja

Í klínískum rannsóknum hefur belatacept verið gefið með eftirfarandi ónæmisbælandi lyfjum: basiliximab, mycofenólsýru og barksterum.

Eitilfrumnaeyðandi meðferðir og mycofenólsýra: Þar sem fórnarkostnaður ónæmisbælingar er illkynja sjúkdómar og tækifærissýkingar á að forðast stærri skammta af samhliða ónæmisbælandi lyfjum en ráðlagðir eru. Nota skal eitilfrumnaeyðandi meðferðir til meðhöndlunar á bráðri höfnun með varúð. Sjúklingar með háan PRA þurfa oft aukna ónæmisbælingu. Belatacept hefur ekki verið rannsakað hjá sjúklingum með PRA > 30% (sjá kafla 4.2).

Dregið úr barksteranotkun smám saman: Gæta skal varúðar þegar dregið er úr barksteranotkun hjá sjúklingum sem fá belatacept, einkum hjá sjúklingum sem eru í mikilli hættu á ónæmisviðbrögðum, t.d. þeim sem eru með misræmi 4 til 6 vefjaflokka (HLA mótefnavakar). Eftir markaðssetningu tengdist notkun belatacepts með basiliximab innleiðslu ásamt mycophenolat mofetili og barksteragjöf sem minnkaði smám saman í 5 mg/sólarhring í viku 6 eftir ígræðslu, aukinni tíðni bráðrar höfnunar, einkum III. stigs höfnunar. Þessi III. stigs höfnun kom fram hjá sjúklingum með misræmi 4 til 6 vefjaflokka (sjá kafla 4.2 og 5.1).

Þegar skipta á frá belatacepti yfir í aðra ónæmisbælandi meðferð eiga læknar að vera meðvitaðir um að helmingunartími belatacepts eru 9-10 dagar svo unnt sé að forðast of litla eða of mikla ónæmisbælingu eftir að meðferð með belatacepti hefur verið hætt.

## Ofnæmisviðbrögð

Í klínískum rannsóknum hefur verið greint frá innrennslistengdum aukaverkunum eftir gjöf belatacepts. Ekki er þörf á forlyfjameðferð til þess að hindra ofnæmisviðbrögð (sjá kafla 4.8). Gæta þarf sérstakrar varúðar hjá sjúklingum sem hafa sögu um ofnæmi fyrir belatacepti eða einhverju hjálparefnanna. Við eftirfylgni eftir markaðssetningu lyfsins hefur verið greint frá ofnæmislosti (sjá kafla 4.8). Ef alvarlegt ofnæmi eða bráðaofnæmi kemur fram skal tafarlaust hætta meðferð með NULOJIX og hefja viðeigandi meðferð.

## Bólusetningar

Ónæmisbælandi meðferð getur haft áhrif á svörun við bólusetningu. Því getur virkni bólusetningar verið minni meðan á meðferð með belatacepti stendur þótt það hafi ekki verið rannsakað í klínískum rannsóknum. Forðast á notkun lifandi bóluefna (sjá kafla 4.5).

## Sjálfnæmi

Vert er að hafa í huga að meðferð með belatacepti getur hugsanlega aukið hættu á sjálfnæmi (sjá kafla 4.8).

## Ónæmingargeta

Þrátt fyrir að nokkrir sjúklingar hafi myndað mótefni og greinileg fylgni milli mótefnamyndunar og klínískrar svörunar eða aukaverkana er ekki fyrir hendi, eru upplýsingar of takmarkaðar fyrir endanlegt mat (sjá kafla 4.8).

Öryggi og verkun endurmeðferðar með belatacepti hefur ekki verið rannsakað. Gera þarf ráð fyrir hugsanlegum áhrifum mótefna fyrir belatacepti sem fyrir eru þegar endurmeðferð með belatacepti er íhuguð eftir langt hlé, einkum hjá sjúklingum sem hafa ekki fengið samfellda ónæmisbælingu.

### Natríum innihald

Lyfið inniheldur 0,55 mmól eða 13 mg natríum í hverju hettuglasi sem jafngildir 0,64% af daglegri hámarksinntöku natríums sem er 2 g fyrir fullorðna skv. ráðleggingum Alþjóðaheilbrigðismálastofnunarinnar (WHO). Þetta þarf að hafa í huga hjá sjúklingum á natríumskertu mataræði.

### **4.5 Milliverkanir við önnur lyf og aðrar milliverkanir**

Belatacept er samrunaprótein sem ekki er gert ráð fyrir að umbroti af völdum P450 sýtókróm ensíma (CYP) og UDP-glúkúrónósýl-transferasa (UGT). Belatacept virðist ekki hafa bein áhrif sem skipta máli á magn frumuboða (cytokine), hvorki hjá lifrarþegum né heilbrigðum sjálfboðaliðum. Því er ekki gert ráð fyrir að belatacept hafi áhrif á P450 sýtókróm ensím, í gegnum áhrif á frumuboða.

Ekki er gert ráð fyrir að belatacept trufla lifrar-þarma-hringrás mycofenólsýru. Við ákveðinn skammt af mycofenolat mofetili er útsetning fyrir mycofenólsýru u.þ.b. 40% hærri þegar belatacept er gefið samhliða, samanborið við samhliða gjöf ciclosporins.

Ónæmisbælandi meðferð getur haft áhrif á svörun við bólusetningu. Því getur bólusetning haft minni áhrif meðan á meðferð með belatacepti stendur þótt það hafi ekki verið rannsakað í klínískum rannsóknum. Forðast skal notkun lifandi bóluefna (sjá kafla 4.4).

### **4.6 Frjósemi, meðganga og brjóstagjöf**

#### Konur á barneignaraldri/Getnaðarvarnir karla og kvenna

Konur á barneignaraldri verða að nota örugga getnaðarvörn meðan á meðferð með belatacepti stendur og í allt að 8 vikur eftir síðasta skammt þar sem hugsanleg hættu fyrir fósturvísi/fósturþroska er ekki þekkt.

#### Meðganga

Takmarkaðar upplýsingar liggja fyrir um notkun belatacepts á meðgöngu. Dýrarannsóknir benda hvorki til beinna né óbeinna skaðlegra áhrifa á þroska fósturvísis/fósturs við skammta sem voru allt að 16-faldir og 19-faldir 10 mg/kg meðferðarskammtar ætlaðir mönnum, á grundvelli AUC. Í rannsókn á þroska fyrir og eftir fæðingu hjá rottum komu litlar breytingar á starfsemi ónæmiskerfis fram við 19-falda 10 mg/kg meðferðarskammta ætlaða mönnum, á grundvelli AUC (sjá kafla 5.3). Ekki má nota belatacept á meðgöngu, nema brýna nauðsyn beri til.

#### Brjóstagjöf

Rannsóknir á rottum hafa sýnt að belatacept skilst út í móðurmjólk. Ekki er þekkt hvort belatacept skilst út í brjóstmjólk hjá mönnum (sjá kafla 5.3). Konur eiga ekki að hafa barn á brjósti meðan á meðferð með belatacepti stendur.

#### Frjósemi

Engar upplýsingar liggja fyrir um notkun belatacepts og áhrif á frjósemi hjá mönnum. Hjá rottum hafði belatacept hvorki áhrif á frjósemi karl- né kvendýra (sjá kafla 5.3).

## 4.7 Áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla

Belatacept hefur lítilsháttar áhrif á hæfni til aksturs eða notkunar véla þar sem það getur valdið þreytu, slappleika og/eða ógleði. Ráðleggja á sjúklingum að forðast verkefni sem geta hugsanlega verið hættuleg svo sem akstur og notkun véla ef þeir finna fyrir þessum einkennum.

## 4.8 Aukaverkanir

### Samantekt á öryggi

Erfitt getur verið að sýna fram á aukaverkanir í tengslum við ónæmisbælandi lyf vegna undirliggjandi sjúkdóms og samtímis notkunar margra lyfja.

Í rannsóknum sem gerðar voru til að styðja notkun hjá sjúklingum sem hafa nýlega gengist undir ígræðslu voru algengustu alvarlegu aukaverkanir ( $\geq 2\%$ ) belatacepts sem greint var frá í báðum meðferðunum (öflug [MI] og minna öflug [LI]) samanlagt fram að 3. ári þvagfærasýking, cytomegaloveirusýking, hiti, aukið kreatínín í blóði, nýrna- og skjóðubólga, niðurgangur, maga- og garnabólga, ófullnægjandi starfsemi græðlings, hvítfrumnafæð, lungnabólga, grunnfrumkrabbamein, blóðleysi, vessaþurrð.

Algengustu aukaverkanirnar ( $\geq 20\%$ ) hjá sjúklingum sem fengu báðar belatacept meðferðirnar (MI og LI) fram að 3. ári eru niðurgangur, blóðleysi, þvagfærasýking, bjúgur á útlimum, hægðatregða, háþrýstingur, hiti, ógleði, ófullnægjandi starfsemi græðlings, hósti, uppköst, hvítfrumnafæð, blóðfosfatskortur og höfuðverkur.

Aukaverkanir sem urðu til þess að gera þurfti hlé á meðferð eða hætta meðferð með belatacepti hjá  $\geq 1\%$  sjúklinga fram að 3. ári voru segamyndun í nýrnabláæðum og cytomegaloveirusýking.

### Tafla yfir aukaverkanir

Í töflu 2 eru aukaverkanir flokkaðar samkvæmt líffærum og tíðni, þar sem a.m.k. grunur leikur um tengsl, og greint var frá í klínískum rannsóknum hjá sjúklingum sem hafa nýlega gengist undir ígræðslu og safnað saman fram að 3. ári úr báðum meðferðarhópum belatacepts (MI og LI).

Tíðnin er skilgreind á eftirfarandi hátt: mjög algengar ( $\geq 1/10$ ), algengar ( $\geq 1/100$  til  $< 1/10$ ), sjaldgæfar ( $\geq 1/1.000$  til  $< 1/100$ ). Innan tíðniflokka eru alvarlegustu aukaverkanirnar taldar upp fyrst.



**Tafla 2: Aukaverkanir í klínískum rannsóknum hjá sjúklingum sem hafa nýlega gengist undir ígræðslu**

<b>Sýkingar af völdum sýkla og sníkjudýra</b>	
Mjög algengar	þvagfærasýking, sýking í efri öndunarvegi, cytomegaloveirusýking*, berkjubólga
Algengar	blóðsýking, lungnabólga, influensa, maga- og garnabólga, ristill, skútubólga, herpes simplex, hvítsveppasýking í munnholi, nýrna- og skjóðubólga, naglsveppur, BK veirusýking, öndunarfærasýking, hvítsveppasýking, nefrennsli, netjubólga, sýkt sár, staðbundin sýking, herpes veirusýking, sveppasýking, sveppasýking í húð
Sjaldgæfar	ágeng fjölhreiðra innlyksuheilabólga* (progressive multifocal leukoencephalopathy (PML)), sveppasýking í heila, cytomegaloveirsýking, ristilbólga, nýrnakvilli af völdum polyomaveiru, kynfæraherpes, klasakokkasýking, hjartabelsbólga, berklar*, víkkun eða þensla berkja (bronchiectasis), bein- og mergbólga, bogormasýki (strongyloidiasis), bólga í kímbloðrum, giardíusýki, vessaæðabólga
<b>Æxli, góðkynja, illkynja og ótilgreind (einnig blöðrur og separ)*</b>	
Algengar	flöguþekjukrabbamein, grunnfrumukrabbamein, trefjaþekjuæxli í húð
Sjaldgæfar	eitilfrumnafjölgunarraskanir tengdar Epstein-Barr veiru** lungnakrabbamein, krabbamein í endaparmi, brjóstakrabbamein, sarkmei, Kaposis sarkmei, blöðruhálskirtilskrabbamein, leghálskrabbamein, krabbamein í barkakýli, eitlkrabbamein, mergæxli, krabbamein í þvagblöðru (transitional cell carcinoma)
<b>Blóð og eitlar</b>	
Mjög algengar	blóðleysi, hvítfrumnafæð
Algengar	blóðflagnafæð, daufkyrningafæð, hvítfrumnafjölgun, rauðkornadreyri (polycythaemia), eitilfrumnafæð
Sjaldgæfar	Einkyrningafæð, rauðkornabrestur, kyrningahrap, blóðlýsa, segahneigð (hypercoagulation)
<b>Ónæmiskerfi</b>	
Algengar	lækkun á immunoglobulín G, lækkun á immunoglobulín M
Sjaldgæfar	gammaglobulínskortur, árstíðabundið ofnæmi
<b>Innkirtlar</b>	
Algengar	cushingoid einkenni
Sjaldgæfar	vanstarfsemi nýrnahetna
<b>Efnaskipti og næring</b>	
Mjög algengar	blóðfosfatlækkun, blóðkalíumlækkun, blóðfituröskun, blóðkalíumhækkun, blóðsykurhækkun, blóðsykurlækkun
Algengar	þyngdaraukning, sykursýki, vessaþurrð, þyngdartap, blóðsýring, vökvasöfnun, blóðkalsíumhækkun, próteinlækkun í blóði
Sjaldgæfar	ketónblóðsýring af völdum sykursýki, sykursýkisár á fæti, blóðlýting, minnkuð matarlyst, D vítamín skortur
<b>Geðræn vandamál</b>	
Mjög algengar	svefnleysi, kvíði
Algengar	þunglyndi
Sjaldgæfar	óeðlilegir draumar, skapsveiflur, athyglisbrestur/ofvirkni, aukin kynhvöt

<b>Taugakerfi</b>	
Mjög algengar	höfuðverkur
Algengar	skjálfti, náladofi, heilablöðfall, sundl, yfirlíð, svefndrungi, úttaugakvilli
Sjaldgæfar	heilabólga, Guillain-Barré heilkenni*, heilabjúgur, aukinn innankúpuþrýstingur, heilakvilli, krampar, helftarlömum, afmýling, andlitslömum, minnkað bragðskyn, vitsmunaskerðing, minniskerðing, migreni, sviðatilfinning, taugakvilli af völdum sykursýki, fótaóeirð
<b>Augu</b>	
Algengar	ský á augasteini, blóðsókn í auga, þokusýn
Sjaldgæfar	sjónubólga, tárubólga, bólga í auga, glærubólga, ljósfælni, bjúgur í augnlokum
<b>Eyru og völundarhús</b>	
Algengar	svimi, verkur í eyra, eyrnasuð
Sjaldgæfar	heyrnarskerðing
<b>Hjarta</b>	
Algengar	hraðtaktur, hægsláttur, gáttatif, hjartabilun, hjartaöng, þykkun vinstri slegils
Sjaldgæfar	bráður kransæðasjúkdómur, II. gráðu gáttasleglarof, sjúkdómur í ósæðarloku, ofansleglahraðsláttur
<b>Æðar</b>	
Mjög algengar	háþrýstingur, lágþrýstingur
Algengar	lost, hjartadrep, margúll, eitlablöðrur (lymphocele), æðakvilli, slagæðahersli
Sjaldgæfar	segamyndun í bláæðum, segamyndun í slagæðum, bláæðabólga, þrengsli í slagæðum, heltiköst af völdum blóðþurrðar (intermittent claudication), hörundsroði
<b>Öndunarfæri, brjósthol og miðmæti</b>	
Mjög algengar	andnauð, hósti
Algengar	lungnabjúgur, önghljóð, minnkað koltvíoxíð í blóði (hypocapnea), stöðumæði (orthopnoea), blóðnasir, verkur í munni og koki
Sjaldgæfar	brátt andnauðarheilkenni, lungnaháþrýstingur, lungnabólga, blóðhósti, berkjukvilli, sársauki við öndun, fleiðrusvökvi, kæfisvefn, raddtruflun, blóðrumyndun í munnkoki
<b>Meltingarfæri</b>	
Mjög algengar	niðurgangur, hægðatregða, ógleði, uppköst, kviðverkur
Algengar	meltingartruflanir, munnangur, kviðslit
Sjaldgæfar	meltingarfæratruflanir, brisbólga, stór sár í þörmum, sortusaur, maga- og skeifugarnarsár, blæðing frá endaparmi, smáþarmalokun, sár á vörum, ofvöxtur í góm, verkur í munnvatnskirtli, mislitun hægða
<b>Lifur og gall</b>	
Algengar	lifrabólga, óeðlileg lifrarpróf
Sjaldgæfar	gallsteinar, blöðrur á lifur, fitulifur
<b>Húð og undirhúð</b>	
Algengar	þrymlabólur, kláði, skalli, sár á húð, útbrot, nætursviti, ofsviti
Sjaldgæfar	sóri, óeðlilegur hárvöxtur, naglakvilli, sár á getnaðarlim, þroti í andliti, hárrót (trichorhexis)
<b>Stoðkerfi og bandvefur</b>	
Mjög algengar	liðverkir, bakverkir, verkur í útlimum
Algengar	vöðvaþrautir, vöðvamáttleysi, beinverkir, bólga í liðum, liðþófaröskun í hrygg, liðlæsing, vöðvakrampi, slitgigt
Sjaldgæfar	beinaefnaskiptakvilli, beinbólga, beineyðing, háluhimmubólga (synovitis)

<b>Nýru og þvagfæri</b>	
Mjög algengar	próteinmiga, aukið kreatínín í blóði, þvaglátatregða, blóð í þvagi
Algengar	drepp í nýrnapiplum, blóðsegi í nýrnabláæð*, þrengsli í nýrnaslagæð, sykur í þvagi, vatnsnýra (hydronephrosis), bakflæði þvags, þvagleki, þvagtrögða, næturmiga
Sjaldgæfar	blóðsegi í nýrnaslagæð*, nýrnabólga, nýrahersli, rýrnun nýrnapipla, blæðandi blöðrubólga
<b>Æxlunarfæri og brjóst</b>	
Sjaldgæfar	bólga í eistnalyppu, sístaða reðurs, frumubreytingar í leghálsi (cervical dysplasia), fyrirferð í brjósti, verkur í eistum, sáramyndun á kvensköpum, skapa- og leggangabólga vegna visnunar, ófrjósemi, bjúgur í pung
<b>Meðfætt og fjölskyldubundið/arfgengt ástand</b>	
Algengar	vökvasöfnun í slíðurhjúp eista eða kólfs (hydrocele)
Sjaldgæfar	blóðfosfataskortur
<b>Almennar aukaverkanir og aukaverkanir á íkomustað</b>	
Mjög algengar	bjúgur í útlimum, hiti
Algengar	brjóstverkur, þreyta, lasleiki, hægur bati
Sjaldgæfar	innrennslistengd viðbrögð*, erting, herslismyndun, bólga, endurkoma sjúkdóms, hitatilfinning, sár
<b>Rannsóknaniðurstöður</b>	
Algengar	aukið c-reactive prótein, aukið kalkkirtlahormón í blóði
Sjaldgæfar	aukin briskirtlaensím, aukið troponín, truflun á blóðsaltajafnvægi, aukning á sértækum blöðruhálskirtlavaka (prostate-specific antigen), aukin þvagsýra í blóði, minnkað þvagmagn, minnkaður glúkósi í blóði, fækkun CD4 eitilfrumna
<b>Áverkar, eitranir og fylgikvillar aðgerðar</b>	
Mjög algengar	ófullnægjandi starfsemi græðlings
Algengar	langvinn græðlingsbilun (chronic allograft nephropathy (CAN)), skurðarhaull (incisional hernia)
Sjaldgæfar	bilun í ígrædda líffærinu, viðbrögð við blóðgjöf, opnun sárs, beinbrot, sinarof, lágþrýstingur tengdur aðgerð, háþrýstingur tengdur aðgerð, margúll tengdur aðgerð, verkur tengdur aðgerð, höfuðverkur tengdur aðgerð, mar

\* Sjá kaflann: Lýsing á völdum aukaverkunum.

\*\* Öll tilvik á 3,3 árum (miðgildi) sem greint var frá í III. stigs rannsóknunum hjá sjúklingum sem hafa nýlega gengist undir ígræðslu og í um það bil 7 ár (miðgildi) í II. stigs rannsókninni hjá sjúklingum sem hafa nýlega gengist undir ígræðslu.

### Langtímaframhald á rannsókn 1 og rannsókn 2

Af þeim 1.209 slembuðu sjúklingum sem höfðu nýlega gengist undir ígræðslu í tveimur III. stigs rannsóknum (sjá kafla 5.1) hélt 761 sjúklingur áfram eftir 3. ár, í langtímaframhaldsrannsókn í allt að 4 ár til viðbótar og hélt áfram að fá rannsóknarlyfið í samræmi við upphaflega ákvörðun. Við samanburð á niðurstöðum frá fyrstu 3 árunum komu hvorki nýjar aukaverkanir fram né aukin tíðni aukaverkana (taldar upp hér að ofan úr fyrsta 3 ára tímabilinu) á 4 ára opinni langtímaframhaldstímabilinu.

### Skiptirannsóknir 1 og 2

Heildaröryggi belatacepts í tveimur rannsóknum þar sem skipt var um lyf var í samræmi við þekkt öryggi í rannsóknum hjá sjúklingum sem hafa nýlega gengist undir ígræðslu og sýnt er í töflu 2 hér fyrir ofan.

### Lýsing á völdum aukaverkunum

#### Illkynja sjúkdómar og eitilfrumnafjölgun eftir ígræðslu

Í rannsóknum hjá sjúklingum sem hafa nýlega gengist undir ígræðslu er tíðni illkynja sjúkdóma á 1. og 3. ári sýnd í töflu 3 nema eitilfrumnafjölgun eftir ígræðslu sem er sýnd á 1. og > 3. ári (miðgildi daga

við eftirfylgni var 1.199 dagar fyrir belatacept MI, 1.206 dagar fyrir belatacept LI og 1.139 dagar fyrir ciclosporin). Á 3. ári var tíðni illkynja æxla að frátöldu húðkrabbameini sem var ekki sortuæxli svipuð í belatacept LI og ciclosporin meðferðarhópnum en hærri í belatacept MI hópnum. Tíðni eitilfrumnafjölgunar eftir ígræðslu var hærri í báðum belatacept meðferðarhópnum borið saman við ciclosporin (sjá kafla 4.4). Húðkrabbamein sem var ekki sortuæxli kom sjaldnar fram í belatacept LI skammtaáætluninni en í ciclosporin eða belatacept MI skammtaáætluninum.

**Tafla 3: Illkynja sjúkdómar sem komu fram eftir meðferðarhópum (%)**

	Allt að 1. ári			Allt að 3. ári <sup>*,**</sup>		
	Belatacept MI N = 477	Belatacept LI N = 472	Ciclosporin N = 476	Belatacept MI N = 477	Belatacept LI N = 472	Ciclosporin N = 476
Öll illkynja æxli	3,4	1,9	3,4	8,6	5,7	7,1
Húðkrabbamein sem er ekki sortuæxli	1,0	0,2	1,5	4,2	1,5	3,6
Illkynja æxli að frátöldu húðkrabbameini sem er ekki sortuæxli	2,3	1,7	1,9	4,4	4,2	3,6
Eitilfrumnafjölgun eftir ígræðslu (PTLD)	0,8	0,8	0,2	1,7	1,3	0,6
Illkynja æxli að frátöldu húðkrabbameini sem er ekki sortuæxli og PTLD	1,5	0,8	1,7	2,7	3,2	3,4

\*Miðgildi eftirfylgni að frátöldu PTLD í sameinuðum rannsóknum er 1.092 dagar fyrir hvern meðferðarhóp.

\*\*Miðgildi eftirfylgni fyrir PTLD í sameinuðum rannsóknum er 1.199 dagar fyrir MI, 1.206 dagar fyrir LI og 1.139 dagar fyrir ciclosporin.

Í rannsóknunum þremur hjá sjúklingum sem hafa nýlega gengist undir ígræðslu (einni II. stigs og tveimur III. stigs rannsóknum, rannsókn 1 og rannsókn 2) var samanlögð tíðni eitilfrumnafjölgunar eftir ígræðslu hærri hjá sjúklingum sem fengu belatacept LI í ráðlögðum skömmtum (1,3%, 6/472) borið saman við ciclosporin hópinn (0,6%, 3/476) og var hæst hjá belatacept MI hópnum (1,7%, 8/477). Níu af 14 tilfellum eitilfrumnafjölgunar eftir ígræðslu var í miðtaugakerfi. Á úrtakstímabilinu voru 8 af 14 tilfellum lífshættuleg (6 lífshættuleg tilvik voru í tengslum við miðtaugakerfi). Af 6 tilfellum eitilfrumnafjölgunar eftir ígræðslu í LI skammtaáætluninni tengdust þrjú miðtaugakerfi og voru lífshættuleg.

Sjúklingar sem hafa ekki mótefni gegn EBV og fá ónæmisbælandi lyf eru sérstaklega í aukinni hættu á að fá eitilfrumnafjölgun eftir ígræðslu (sjá kafla 4.3 og 4.4). Í klínískum rannsóknum voru líffæraþegar sem höfðu ekki mótefni gegn EBV og fengu belatacept meðferð í aukinni hættu á eitilfrumnafjölgunar eftir ígræðslu (7,7%, 7/91) miðað við þá sem höfðu mótefni gegn EBV (0,7%, 6/810). Við ráðlagða skammta belatacepts voru 404 líffæraþegar EBV jákvæðir og 4 (1,0%) tilfelli eitilfrumnafjölgunar eftir ígræðslu komu fram, þar af 2 í miðtaugakerfi.

Á langtímaframhaldstímabilinu var greint frá illkynja sjúkdómum (þ.m.t. PTLD) hjá 10,3% sjúklinga í belatacept MI hópnum, 8,4% í belatacept LI hópnum og 14,7% í ciclosporin hópnum í rannsókn 1; og hjá 19,2% sjúklinga í belatacept MI hópnum, 13,3% í belatacept LI hópnum og 16,1% í ciclosporin hópnum í rannsókn 2. PTLD tilvik voru breytileg eftir mótefnastöðu. Í rannsókn 1 var greint frá einu viðbótartilviki PTLD í ciclosporin hópnum, hjá sjúklingi sem hafði mótefni gegn EBV þegar ígræðslan var gerð. Hjá sjúklingum sem höfðu mótefni gegn EBV þegar ígræðslan var gerð í rannsókn 2, var eitt tilvik PTLD hjá hverjum meðferðarhópnum þriggja. Hjá sjúklingum í rannsókn 2

sem höfðu ekki mótefni gegn EBV þegar ígræðslan var gerð (notkun belatacept er ekki ráðlögð hjá þessum sjúklingum) voru þrjú tilvik PTLD í belatacept LI hópnum og ekkert í belatacept MI og ciclosporin hópnum.

#### Sýkingar

Í rannsóknum hjá sjúklingum sem hafa nýlega gengist undir ígræðslu er tíðni sýkinga eftir meðferðarhópum sem komu fram á 1. og 3. ári sýnd í töflu 4. Heildartíðni berkla sýkinga og herpes sýkinga sem voru ekki alvarlegar var hærri hjá þeim sem fengu belatacept en hjá þeim sem fengu ciclosporin. Flest tilvik berkla komu fram hjá sjúklingum sem búa eða hafa búið í löndum þar sem tíðni berkla er há (sjá kafla 4.4). Heildartíðni polyoma veirusýkinga og sveppasýkinga var tölulega lægri hjá belatacept LI hópnum borið saman við belatacept MI og ciclosporin hópana.

Í klínískum rannsóknum voru 2 sjúklingar greindir með innlyksuheilabólgu (PML). Í III stigs rannsókn var greint frá einu lífshættulegu tilfelli innlyksuheilabólgu (PML) hjá nýrnaþega eftir belatacept MI skammtaáætlun, IL-2 viðtakablokka, mycofenólat mofetil og barkstera í 2 ár. Í II. stigs rannsókn var greint frá hinu innlyksuheilabólgu (PML) tilfallinu hjá lifrarþega eftir aukna belatacept MI skammtaáætlun, stærri skammta af mycofenólat mofetili en ráðlagðir eru og barkstera í 6 mánuði (sjá kafla 4.4).

Sýkingar sem tengdust miðtaugakerfi voru algengar í belatacept MI hópnum (8 tilfelli, m.a. innlyksuheilabólgu (PML) tilfallið sem greint er frá hér að ofan, 1,7%) borið saman við belatacept LI (2 tilfelli, 0,4%) og ciclosporin (eitt tilfelli, 0,2%) hópana. Algengasta sýkingin í miðtaugakerfi var mengisbólga af völdum cryptococca.

**Tafla 4: Sýkingar sem komu fram eftir meðferðarhópum í rannsóknum hjá sjúklingum sem hafa nýlega gengist undir ígræðslu (%)**

	Allt að 1. ári			Allt að 3. ári*		
	Belatacept MI N = 477	Belatacept LI N = 472	Ciclosporin N = 476	Belatacept MI N = 477	Belatacept LI N = 472	Ciclosporin N = 476
Sýkingar af völdum sýkla og sníkjudýra	70,7	71,8	73,7	79,2	82,0	80,6
Alvarlegar sýkingar	26,8	23,3	27,3	35,8	33,5	37,8
Veirusýkingar	26,4	25,0	27,7	38,8	39,0	36,1
Cytomegaloveira (CMV)	11,1	11,9	13,7	13,8	13,8	14,7
Polyomaveira	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
Sveppasýkingar	13,8	11,0	15,1	22,9	16,7	20,6
Berklar	0,4	0,4	0,2	1,3	1,3	0,2

\*Miðgildi útsetningar í sameinuðum rannsóknum er 1.092 dagar fyrir hvern meðferðarhóp.

Á langtímaframhaldstímabilinu í rannsóknum hjá sjúklingum sem hafa nýlega gengist undir ígræðslu komu alvarlegar sýkingar fram hjá 30,3% sjúklinga í belatacept MI hópnum og hjá 23,5% í LI hópnum og hjá 27,2% í ciclosporin hópnum í rannsókn 1; og hjá 35,6% sjúklinga í belatacept MI hópnum og 38,1% í LI hópnum og hjá 37,9% í ciclosporin hópnum í rannsókn 2. Greint var frá einu tilviki PML (rannsókn 1) í ciclosporin hópnum 82 mánuðum eftir ígræðslu (meira en 56 dögum eftir að meðferð var hætt).

#### Segamyndun í græðlingi

Í III. stigs rannsókn á líffæraþegum sem hafa nýlega gengist undir ígræðslu, sem fengu nýra frá ECD gjafa (extended criteria donor) (rannsókn 2), var segamyndun í græðlingi algengari hjá belatacept hópnum (4,3% hjá MI hópnum og 5,1% hjá LI hópnum) miðað við 2,2% hjá ciclosporin hópnum. Í annarri III. stigs rannsókn á nýrnaþegum sem hafa nýlega gengist undir ígræðslu og fengu nýra frá SCD gjafa (standard criteria donor) (rannsókn 1) var tíðni segamyndunar í græðlingi 2,3% hjá MI

hópnum og 0,4% hjá LI hópnum miðað við 1,8% hjá ciclosporin hópnum. Í II. stigs rannsókn hjá sjúklingum sem hafa nýlega gengist undir ígræðslu voru 2 tilfelli segamyndunar í græðlingi, eitt hjá hvorum hóp, MI og LI (tíðnin var 1,4% hjá báðum hópnum) borið saman við 0 í ciclosporin hópnum. Yfirleitt kom þetta fram snemma og leiddi oftast til taps græðlings. Reynsla eftir markaðssetningu hjá sjúklingum með aðra áhættuþætti fyrir segamyndun í ígrædda nýranu, er að segamyndun hefur orðið í ígrædda nýranu þegar upphafsskammtur anti-thymocytglobulins, sem innleiðing á ónæmisbælingu, var gefinn á sama tíma eða á nánast sama tíma og fyrsti skammtur belatacepts. (sjá kafla 4.4).

#### *Innrennslistengdar aukaverkanir*

Eftir markaðssetningu lyfsins hefur verið greint frá ofnæmislosti (sjá kafla 4.4).

Í rannsóknum hjá sjúklingum sem hafa nýlega gengist undir ígræðslu komu bráðar innrennslistengdar aukaverkanir (aukaverkanir sem koma fram innan klukkutíma frá innrennsli) fram hjá 5,5% sjúklinga í belatacept MI hópnum og 4,4% sjúklinga í belatacept LI hópnum í allt að 3 ár. Algengustu bráðu aukaverkanirnar sem greint var frá í samsettum belatacept meðferðum voru lágþrýstingur, háþrýstingur, andlitsroði og höfuðverkur. Yfirleitt var ekki um alvarleg tilvik að ræða heldur væg eða í meðallagi alvarleg og komu ekki fram aftur. Þegar belatacept var borið saman við lyfleysu innrennsli var ekki munur á tíðni (lyfleysu innrennsli var gefið í viku 6 og 10 í belatacept LI skammtaáætluninni til að blinda MI og LI skammtaáætlanirnar).

#### *Ónæmingargeta*

Mótefni gegn allri belatacept sameindinni var metið hjá 796 nýrnaþegum (af þeim fékk 551 meðferð í a.m.k. 3 ár) í III. stigs rannsóknunum tveimur hjá sjúklingum sem hafa nýlega gengist undir ígræðslu. Að auki fékk 51 sjúklingur meðferð í að meðaltali 7 ár í langtíma II. stigs framhaldsrannsókn hjá sjúklingum sem hafa nýlega gengist undir ígræðslu. Myndun and-belatacept mótefna tengdist ekki breyttri úthreinsun belatacepts.

Alls mynduðu 45 af 847 sjúklingum (5,3%) mótefni meðan á meðferð með belatacepti stóð. Í einstökum rannsóknum var hlutfall sjúklinga með mótefni á bilinu 4,5% og 5,2% í III. stigs rannsóknum til 11,8% í langtíma II. stigs framhaldsrannsókninni. Hinsvegar var tíðni ónæmingargetu sem var samræmd fyrir lengd útsetningar, svipuð í þessum þremur rannsóknum eða 2,0 til 2,1 á hver 100 sjúklingaár. Að auki mynduðu 10 sjúklingar mótefni af þeim 153 sem metnir voru a.m.k. 56 dögum (u.þ.b. 6 helmingunartímar) eftir að meðferð með belatacepti var hætt. Yfirleitt var mótefnatítri lágur, yfirleitt ekki stöðugur og oft ógreinanlegur við áframhaldandi meðferð.

Til að meta hvort hlutleysandi mótefni væru til staðar voru sýni úr 29 sjúklingum með staðfesta bindingu við frumudrepani T eiti-frumu tengdan mótefnavaka-4 (CTLA-4) hluta mólekúlsins metin með in vitro greiningu. Átta (27,6%) sjúklingar voru með hlutleysandi mótefni. Klínískt þýðing slíkra mótefna er ekki þekkt.

#### *Sjálfsnæmi*

Í rannsóknum hjá sjúklingum sem hafa nýlega gengist undir ígræðslu kom sjálfsnæmi sjaldan fram í lykil klínísku rannsóknunum. Tíðnin var 1,7% í MI hópnum, 1,7% í LI hópnum og 1,9% í ciclosporin hópnum á 3. ári. Einn sjúklingur sem fékk belatacept samkvæmt MI skammtaáætluninni fékk Guillian-Barré heilkenni sem varð til þess að hætta þurfti meðferð og lagaðist í kjölfarið. Í heild sýna þær fáu tilkynningar í klínískum rannsóknum að langvarandi útsetning fyrir belatacepti eykur ekki líkur á sjálfsnæmi.

Á langtímaframhaldstímabilinu komu ónæmistengd tilvik fram hjá 2,6% sjúklinga í belatacept MI hópnum og 3,0% í LI hópnum og 3,7% í ciclosporin hópnum í rannsókn 1; og hjá 5,8% sjúklinga í belatacept MI hópnum og 3,5% í belatacept LI hópnum og hjá 0% sjúklinga í ciclosporin hópnum í rannsókn 2.

#### Tilkynning aukaverkana sem grunur er um að tengist lyfinu

Eftir að lyf hefur fengið markaðsleyfi er mikilvægt að tilkynna aukaverkanir sem grunur er um að tengist því. Þannig er hægt að fylgjast stöðugt með sambandinu milli ávinnings og áhættu af notkun

lyfsins. Heilbrigðisstarfsmenn eru hvattir til að tilkynna allar aukaverkanir sem grunur er um að tengist lyfinu samkvæmt fyrirkomulagi sem gildir í hverju landi fyrir sig, sjá [Appendix V](#).

## 4.9 Ofskömmun

Stakir skammtar allt að 20 mg/kg hafa verið gefnir án greinilegra eiturverkana. Við ofskömmun er ráðlagt að fylgjast með sjúklingnum með tilliti til aukaverkana og hefja viðeigandi einkenameðferð.

## 5. LYFJAFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

### 5.1 Lyfhrif

Flokkun eftir verkun: Lyf til ónæmisbælingar, sérhæfð lyf til ónæmisbælingar, ATC flokkur: L04AA28.

Belatacept sem er sérhæfður hjálparboðs blokki (costimulation blocker) er leysanlegt samrunaprótein sem samanstendur af breyttum manna utanfrumuhluta frumudrepandi T eitelfrumnatengdu mótefni-4 (CTLA-4) sem tengt er við (lið-CH2-CH3) á Fc svæði immunoglobulin G1 mótefnis úr mönnum. Belatacept er framleitt með raðbrigða DNA erfðatækni (mammalian cell expression system). Tvær amínósýrupunkturþreytingar (L104 til E. A29 til Y) urðu við bindistað CTLA-4.

#### Verkunarháttur

Belatacept binst CD80 og CD86 á frumum með mótefnavaka. Því blokkar belatacept, fyrir tilstilli CD28, hjálparboð T frumna og hindrar þannig virkjun þeirra. Mótefnasvar við ígræddu nýra verður helst fyrir tilstilli virkjaðra T frumna. Belatacept sem er breytt CTLA4-Ig, binst CD80 og CD86 með meiri sækni en móðursameindin CTLA4-Ig sem það er afleiða af. Þessi aukna sækni veitir þá ónæmisbælingu sem nauðsynleg er til að koma í veg fyrir ófullnægjandi starfsemi græðlings vegna mótefnamyndunar.

#### Lyfhrif

Í klínískri rannsókn var mettur CD86 viðtaka á yfirborði sýnifrumna (antigen-presenting cells) í útæðablóði u.þ.b. 90% eftir fyrstu gjöf belatacepts. Fyrsta mánuðinn eftir ígræðslu hélst mettur CD86 85%. Í allt að 3 mánuði eftir ígræðslu við ráðlagða skammta hélst mettur CD86 u.þ.b. 70% og eftir 12 mánuði u.þ.b. 65%.

#### Verkun og öryggi

*Rannsókn 1 og 2: III. stigs rannsóknir hjá sjúklingum sem hafa nýlega gengist undir ígræðslu*  
Í tveimur slembuðum, fjölsetra rannsóknum sem voru að hluta til blindaðar og stóðu yfir í 3 ár með aðalendapunkt á 1. ári var verkun og öryggi belatacepts metið sem hluti af ónæmisbælandi meðferð eftir nýrnaígræðslu. Í þessum rannsóknum var gerður samanburður á tveimur skammtaáætlunum með belatacepti (MI og LI) og ciclosporini hjá líffæraþegum sem fá líffæri frá SCD gjafa (standard criteria donor) (rannsókn 1) eða frá ECD gjafa (extended criteria donor) (rannsókn 2). Allir sjúklingar fengu basiliximab, mycofenólat mofetil og barkstera. Útsetning fyrir belatacepti við öflugri skammtaáætlunina (MI) sem innihélt stærri og tíðari skammta fyrstu 6 mánuðina eftir ígræðslu var 2-falt hærri en við skammtaáætlunina sem var minna öflug (LI) mánuð 2 og út 7. mánuð eftir ígræðslu. Verkun var svipuð milli MI og LI en heildaröryggi var meira hjá LI. Því vegna er ráðlagður skammtur belatacepts samkvæmt LI meðferðaráætlunin.

*Rannsókn 1: Líffæraþegar sem fá nýru frá lifandi gjöfum og SCD gjafa (standard criteria donor)*  
Líffæri frá SCD gjafa voru skilgreind sem líffæri úr lifandi gjafa eða látnum gjafa þar sem gert er ráð fyrir blóðþurrð (cold ischemia) < 24 klst. og uppfylltu ekki skilgreininguna um líffæri frá ECD gjafa (extended criteria donor). Í rannsókn 1 voru útilokaðir (1) líffæraþegar sem gengust undir sína fyrstu ígræðslu og voru með PRA ≥ 50%; (2) líffæraþegar sem voru að fara í endurtekna ígræðslu og voru

með PRA  $\geq$  30%; og (3) líffæraþegar þar sem fyrri missir græðlings var vegna bráðrar höfnunar og um var að ræða jákvætt krosspróf fyrir T-eitilfrumudrepandi áhrifum.

666 sjúklingar tóku þátt í þessari slembuðu rannsókn og fengu líffæri, 219 fengu belatacept MI, 226 fengu belatacept LI og 221 fékk ciclosporin. Miðgildi aldurs var 45 ár, 58% líffæra var frá lifandi gjöfum, 3% voru endurígrædd, 69% þátttakanda í rannsókninni voru karlar, 61% sjúklinganna voru hvítir, 8% voru svartir/afrískir amerískir, 31% voru af öðrum kynþætti, 16% voru með PRA  $\geq$  10% og 41% voru með misræmi 4 til 6 vefjaflokka.

Skammtur barkstera var minnkaður smám saman hjá öllum meðferðarhópunum fyrstu 6 mánuðina eftir ígræðslu. Miðgildi barksteraskammta sem voru gefnir með ráðlögðum belatacept skömmtum voru 20 mg að 1 mánuði, 12 mg að 3 mánuðum og 10 mg að 6 mánuðum.

*Rannsókn 2: Líffæraþegar sem fá nýru frá ECD gjafa (extended criteria donor)*

ECD gjafar voru skilgreindir sem látnir gjafar með a.m.k. eitt af eftirfarandi: (1) gjafi  $\geq$  60 ára, (2) gjafi  $\geq$  50 ára og aðrir sjúkdómar ( $\geq$  2 af eftirfarandi: heilablóðfall, háþrýstingur, kreatínín í sermi  $>$  1.5 mg/dl), (3) gjöf eftir hjartadauða (4) gert ráð fyrir blóðþurrð (cold ischemia)  $\geq$  24 klst. Í rannsókn 2 voru útilokaðir líffæraþegar með PRA  $\geq$  30%, sjúklingar sem höfðu gengist undir endurígræðslu og ef um var að ræða jákvætt krosspróf fyrir T eitilfrumudrepandi áhrifum.

543 sjúklingar tóku þátt í þessari slembuðu rannsókn og fengu líffæri, 184 fengu belatacept MI, 175 fengu belatacept LI og 184 fengu ciclosporin. Miðgildi aldurs var 58 ár, 67% þátttakanda í rannsókninni voru karlar, 75% sjúklinganna voru hvítir, 13% voru svartir/afrískir amerískir, 12% voru af öðrum kynþætti, 3% voru með PRA  $\geq$  10% og 53% voru með misræmi 4 til 6 vefjaflokka.

Skammtur barkstera var minnkaður smám saman hjá öllum meðferðarhópunum fyrstu 6 mánuðina eftir ígræðslu. Miðgildi barksteraskammta sem voru gefnir með ráðlögðum belatacept skömmtum voru 21 mg að 1 mánuði, 13 mg að 3 mánuðum og 10 mg að 6 mánuðum.

Í töflu 5 eru niðurstöður fyrir belatacept LI og ciclosporin bornar saman varðandi aðalendapunkta þ.e. dauðsföll og tap græðlings, skerta nýrnastarfsemi og bráða höfnun (skilgreint sem grunur um bráða höfnun, staðfestur með vefjasýni). Lifun sjúklings og græðlings var svipuð eftir belatacept og ciclosporin. Í belatacept hópnum voru færri sjúklingar sem náðu endapunkti blandaðrar skerðingar á nýrnastarfsemi og hraði gautklasiunar var meiri en eftir ciclosporin.

Bráð höfnun var tíðari eftir belatacept en ciclosporin í rannsókn 1 og tíðni belatacepts og ciclosporins var svipuð í rannsókn 2. Um það bil 80% tilfella bráðrar höfnunar komu fram eftir 3 mánuði og voru sjaldgæf eftir 6 mánuði. Í rannsókn 1 voru 11/39 belatacept og 3/21 ciclosporin Banff 97  $\geq$  IIb gráðu bráðar hafnanir á 3. ári. Í rannsókn 2 voru 9/33 belatacept og 5/29 ciclosporin Banff 97  $\geq$  IIb gráðu bráðar hafnanir á 3. ári. Bráðar hafnanir voru oftast meðhöndlaðar með eitilfrumnaeyðandi meðferð (áhættuþáttur fyrir eitilfrumnafjölgu eftir ígræðslu, sjá kafla 4.4) hjá belatacept hópnum en hjá ciclosporin hópnum. Í báðum rannsóknunum á sjúklingum með bráða höfnun á 2. ári voru 6% (2/32, rannsókn 2)-8% (3/39, rannsókn 1) í belatacept hópnum og 20% (4/20, rannsókn 1)-26% (7/27, rannsókn 2) af ciclosporin hópnum á 3. ári með mótetni fyrir gjafa sem er eitt af viðmiðum fyrir greiningu á mótetnabundinni höfnun. Á 3. ári var endurtekin bráð höfnun svipuð hjá hópnum ( $<$  3%) og forklínísk bráð höfnun sem greind var með vefjasýni samkvæmt 1. árs rannsóknaráætlun var 5% hjá báðum hópnum. Í rannsókn 1 á sjúklingum með bráða höfnun var tap græðlings hjá 1,5/39 sjúklingum sem fengu belatacept miðað við hjá 1/21 sjúkling sem fékk ciclosporin og 5/39 sjúklingum sem fengu belatacept og enginn sjúklingur sem fékk ciclosporin og fékk bráða höfnun lést fyrir 3. ár. Í rannsókn 2 á sjúklingum með bráða höfnun höfðu 2,5/33 sjúklingar sem fengu belatacept miðað við 6/29 sjúklinga sem féngu ciclosporin tapað græðling og 5/33 sjúklingar sem fengu belatacept og 5/29 sjúklingar sem fengu ciclosporin og fengu bráða höfnun dóu fyrir 3. ár. Í báðum rannsóknunum var meðalhraði gautklasiunar eftir bráða höfnun svipaður hjá sjúklingum sem fengu belatacept og ciclosporin.



**Tafla 5: Lykilniðurstöður verkunar á 1. og 3. ári**

Mælikvarði	Rannsókn 1: lifandi og SCD gjafar (standard criteria donors)		Rannsókn 2: ECD gjafar (extended criteria donors)	
	Belatacept LI	Ciclosporin	Belatacept LI	Ciclosporin
	N = 226	N = 221	N = 175	N = 184
<b>Lifun sjúklings og græðlings (%)</b>				
1. ár [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]
3. ár [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]
<b>Dauðsföll (%)</b>				
1. ár	1,8	3,2	2,9	4,3
3. ár	4,4	6,8	8,6	9,2
<b>Tap græðlings (%)</b>				
1. ár	2,2	3,6	9,1	10,9
3. ár	4,0	4,5	12,0	12,5
<b>% sjúklinga sem náðu samsettum endapunkti skertrar nýrnastarfsemi á 1<sup>a</sup></b>	54,2	77,9	76,6	84,8
<b>P-gildi</b>	< 0,0001	-	< 0,07	-
<b>Bráð höfnun (%)</b>				
1. ár (%) [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]
3. ár (%) [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]
<b>Mældur meðalhraði gauklasíunar<sup>b</sup> ml/mín/1,73 m<sup>2</sup></b>				
1. ár	63,4	50,4	49,6	45,2
2. ár	67,9	50,5	49,7	45,0
<b>Reiknaður meðalhraði gauklasíunar<sup>c</sup> ml/mín/1,73 m<sup>2</sup></b>				
1. mánuður	61,5	48,1	39,6	31,8
1. ár	65,4	50,1	44,5	36,5
2. ár	65,4	47,9	42,8	34,9
3. ár	65,8	44,4	42,2	31,5

<sup>a</sup> Hlutfall sjúklinga með mældan gauklasíunarhraða < 60 ml/mín/1,73 m<sup>2</sup> eða með hraða gauklasíunar minnkaðan um ≥ 10 ml/mín/1,73 m<sup>2</sup> frá 3. mánuði til 12. mánaðar.

<sup>b</sup> Mældur gauklasíunarhraði var metinn með iothalamati eingöngu 1 og 2. ár

<sup>c</sup> Reiknaður gauklasíunarhraði var metinn með MDRD formúlu, 1. mánuð, 1., 2. og 3. ár

### Stigun langvinnis nýrnasjúkdóms

Á 3. ári í rannsókn 1 var meðalhraði gauklasíunar 21 ml/mín/1,73 m<sup>2</sup> hærri eftir belatacept og 10% sjúklinga náðu 4/5 stigun langvinnis nýrnasjúkdóms (gauklasíunarhraði < 30 ml/mín/1,73 m<sup>2</sup>) með belatacepti borið saman við 20% með ciclosporini. Á 3. ári í rannsókn 2 var meðalhraði gauklasíunar reiknaður 11 ml/mín/1,73 m<sup>2</sup> hærri eftir belatacept og 27% sjúklinga náðu stigun langvinnis nýrnasjúkdóms 4/5 (gauklasíunarhraði < 30 ml/mín/1,73 m<sup>2</sup>) eftir belatacept borið saman við 44% sjúklinga eftir ciclosporin.

*Langvinn græðlingsbilun (chronic allograft nephropathy (CAN))/milllivefsnetjuhersli og rýrnun pípla ((Interstitial Fibrosis and Tubular Atrophy) (IFTA))*

Tíðni langvinnrar græðlingsbilunar/milllivefsnetjuherslis og rýrnunar pípla á 1. ári í rannsókn 1 og 2 var tölulega séð lægri eftir belatacept (~ 9,4%) en ciclosporin (5%).

*Nýtilkominn sykursýki og blóðþrýstingur*

Í fyrirfram skilgreindum sameiginlegum greiningum á rannsóknnum 1 og 2 á 1. ári var tíðni nýtilkominnar sykursýki, skilgreind sem notkun sykursýkilyfs í  $\geq 30$  daga eða  $\geq 2$  glúkósagildi hjá fastandi sjúklingum eftir ígræðslu  $> 7,0$  mmól/l, 5% eftir belatacept og 10% eftir ciclosporin. Á 3. ári var tíðni nýtilkominnar sykursýki 8% eftir belatacept og 10% eftir ciclosporin.

Í rannsóknnum 1 og 2 á 1. og 3. ári tengdist belatacept 6 til 9 mmHg lægri meðal slagbilsþrýstingi u.þ.b. 2 til 4 mmHg lægri meðal þanbilsþrýstingi og minni notkun blóðþrýstingslækkandi lyfja miðað við ciclosporin.

*Langtímaframhald á rannsókn 1 og rannsókn 2*

Alls 321 belatacept (MI: 155 and LI: 166) sjúklingur og 136 ciclosporin sjúklingar luku 3 ára meðferð í rannsókn 1 og tóku þátt í 4 ára opinni langtímaframhaldsrannsókn (allt að 7 ár alls). Fleiri sjúklingar í ciclosporin hópnum (32,4%) hættu miðað við hvorn belatacept hóp (17,4% MI og 18,1% LI) á langtímaframhaldstímabilinu. Alls 217 belatacept (MI: 104 and LI: 113) sjúklingur og 87 ciclosporin sjúklingar luku 3 ára meðferð í rannsókn 2 og tóku þátt í 4 ára opinni langtímaframhaldsrannsókn (allt að 7 ár alls). Fleiri sjúklingar í ciclosporin hópnum (34,5%) hættu miðað við hvorn belatacept hóp (28,8% MI og 25,7% LI) á langtímaframhaldstímabilinu.

Í samanburði við ciclosporin og samkvæmt mati á áhættuhlutfalli (vegna dauðsfalls eða missis græðlings) með sértækri Cox aðhvarfsgreiningu var heildarlífun sjúklings og græðlings hærrí hjá sjúklingum sem fengu belatacept í rannsókn 1, áhættuhlutfall 0,588 (95% CI: 0,356-0,972) fyrir MI hópinn og áhættuhlutfall 0,585 (95% CI: 0,356-0,961) fyrir LI hópinn og sambærilegt hjá meðferðarhópnum í rannsókn 2, áhættuhlutfall 0,932 (95% CI: 0, 635-1,367) fyrir MI hópinn og áhættuhlutfall 0,944 (95% CI: 0,644-1,383) fyrir LI hópinn. Heildarhlutfall sjúklinga sem létust eða urðu fyrir missi græðlings var lægra hjá sjúklingum sem fengu meðferð með belatacepti (MI: 11,4%, LI: 11,9%) samanborið við sjúklinga sem fengu ciclosporin (17,6%) í rannsókn 1. Heildarhlutfall sjúklinga sem létust eða urðu fyrir missi græðlings var sambærilegt hjá meðferðarhópnum (29,3%, fyrir MI 30,9% fyrir LI og 28,3% fyrir ciclosporin) í rannsókn 2. Í rannsókn 1 urðu dauðsföll hjá 7,8% í MI hópnum, 7,5% í LI hópnum og 11,3% í ciclosporin hópnum og missir græðlings varð hjá 4,6% (MI), 4,9% (LI) og 7,7% (ciclosporin) sjúklinga. Í rannsókn 2 urðu dauðsföll hjá 20,1% í MI hópnum, 21,1% í LI hópnum og 15,8% í ciclosporin hópnum og missir græðlings varð hjá 11,4% (MI), 13,1% (LI) og 15,8% (ciclosporin) sjúklinga. Hærra hlutfall dauðsfalla hjá LI hópnum í rannsókn 2 var aðallega vegna æxla (MI: 3,8%, LI: 7,1%, ciclosporin: 2,3%).

Hærra gildi reiknaðs GFR sem kom fram hjá sjúklingum sem fengu belatacept miðað við þá sem fengu ciclosporin fyrstu 3 árin var viðhaldið á langtímaframhaldstímabilinu. Í rannsókn 1 var meðalgildi reiknaðs GFR eftir 7 ár 74,0 ml/mín/1,73 m<sup>2</sup> (belatacept MI), 77,9 ml/mín/1,73 m<sup>2</sup> (belatacept LI) og 50,7 ml/mín/1,73 m<sup>2</sup> (ciclosporin). Í rannsókn 2 var meðalgildi reiknaðs GFR eftir 7 ár 57,6, 59,1 og 44,6 ml/mín/1,73 m<sup>2</sup> hjá sömu hópum. Greining var gerð á 7 ára tímabilinu á tíma fram að dauðsfalli, missi græðlings eða GFR  $< 30$  ml/mín/1,73 m<sup>2</sup>: í rannsókn 1 kom u.þ.b. 60% áhættuminnkun á dauðsfalli, missi græðlings eða GFR  $< 30$  ml/mín/1,73 m<sup>2</sup> fram hjá sjúklingum í belatacept hópnum samanborið við þá sem var úthlutað ciclosporini. Í rannsókn 2 kom u.þ.b. 40% áhættuminnkun fram hjá sjúklingum í belatacept hópnum samanborið við þá sem var úthlutað ciclosporini.

*Skript úr meðferð sem byggist á calcineurin hemli í meðferð sem byggist á belatacepti*

*Skript um lyf, rannsókn 1:*

Alls 173 nýrnaþegar á viðhaldsmeðferð sem byggist á calcineurin hemli (ciclosporin: 76 sjúklingar eða tacrolimus: 97 sjúklingar) sem höfðu fengið nýra úr lifandi eða látnum gjafa 6 til 36 mánuðum fyrir þátttöku í rannsókninni voru skráðir í fjölsetra, framskyggna, slembaða opna rannsókn. Sjúklingar með sögu um meðferð vegna bráðrar höfnunar staðfestri með vefjasýni innan þriggja mánaða fyrir þátttöku í rannsókninni, endurtekna höfnun staðfesta með vefjasýni, Banff IIA gráðu höfnun eða alvarlegri eða

mótefnamiðlaða höfnun núverandi ósamgena græðlings; missir fyrri ósamgena græðlings vegna höfnunar staðfestri með vefjasýni, eða jákvætt krosspróf fyrir T eitilfrumudrepani áhrifum við núverandi ígræðslu, voru taldir í aukinni ónæmisfræðilegri hættu og voru útilokaðir frá rannsókninni. Sjúklingum var slembiraðað 1:1 og áttu annaðhvort að halda áfram á meðferð byggðri á calcineurin hemli eða skipta yfir í meðferð sem byggist á belatacepti. Meðan á skiptitímabilinu stóð var viðhaldsskammtur af belatacept gefinn á degi 1 og á tveggja vikna fresti fyrstu 8 vikurnar (sjá kafla 4.2). Skammtur calcineurin hemils var minnkaður smám saman á milli dags 1 og dags 29: Á degi 1 fengu sjúklingar 100% af skammti calcineurin hemils og síðan 40-60% á degi 15, 20-30% á degi 23 og ekkert á degi 29. Í kjölfar fyrsta 8 vikna skiptitímabilsins var viðhaldsskammtur af belatacepti gefinn á 4 vikna fresti, byrjað 12 vikum eftir fyrsta skammtinn (sjá kafla 4.2). Rannsóknin náði yfir 12 mánuði ásamt löngu framhaldstímabili frá mánuði 12 til mánaðar 36. Aðalendapunktur (lýsandi) var nýrnastarfsemi (breyting á eGFR frá upphafsgildi) eftir 12 mánuði.

Eftir 12 mánuði voru allir 84 sjúklingarnir (100%) í hópnum sem skipti yfir í belatacept og 98,9% (88/89) sjúklinga í hópnum sem hélt áfram á calcineurin hemli á lífi með starfhæft nýra. Greint var frá höfnun staðfestri með vefjasýni hjá 7,1% (6/84) sjúklinga sem skiptu yfir í belatacept en engum sem hélt áfram á calcineurin hemli. Hjá þeim 81 sjúklingi í hvorum hóp sem hélt áfram á framhaldstímabilinu (ITT-LT undirhópur) voru 97% (79/81) þeirra sem skiptu yfir í belatacept og 98,8% (80/81) þeirra sem héldu áfram á calcineurin hemli á lífi með starfhæft nýra eftir 36 mánuði. Greint var frá einu tilviki höfnunar staðfestu með vefjasýni hjá þeim sem skiptu yfir í belatacept og þremur tilvikum höfnunar staðfestu með vefjasýni hjá þeim sem héldu áfram á calcineurin hemli á framhaldstímabilinu; hjá ITT-LT undirhópnum í allt að 36 mánuði. Greint var frá höfnun staðfestri með vefjasýni hjá 6,2% (5/81) hjá þeim sem skiptu yfir í belatacept og hjá 3,7% (3/81) þeirra sem héldu áfram á calcineurin hemli. Ekkert tilvik höfnunar staðfestri með vefjasýni af alvarleika stigi Banff III gráðu kom fram. Einn sjúklingur í hvorum hóp sem hafði orðið fyrir höfnun staðfestri með vefjasýni missti síðan græðling. Eftir mánuð 12 var meðalbreyting (SD) á cGFR fá upphafsgildi +7,0 (12,0) ml/mín./1,73 m<sup>2</sup> hjá þeim sem skiptu yfir í belatacept (N = 84) og +2,1 (10,3) ml/mín./1,73 m<sup>2</sup> hjá þeim sem héldu áfram á calcineurin hemli (N = 89). Eftir mánuð 36 var meðalbreyting cGFR frá upphafsgildi +8,2 (16,1) ml/mín./1,73 m<sup>2</sup> hjá þeim sem skiptu yfir í belatacept (N = 72) og +1,4 (16,9) ml/mín./1,73 m<sup>2</sup> hjá þeim sem héldu áfram á calcineurin hemli (N = 69).

#### Skipt um lyf, rannsókn 2:

Alls 446 nýrnabegar á viðhaldsmeðferð sem byggist á calcineurin hemli (ciclosporin: 48 eða tacrolimus: 398 sjúklingar) sem höfðu fengið nýra úr lifandi eða látnum gjafa 6 til 60 mánuðum fyrir þátttöku í rannsókninni voru skráðir í fjölsetra, framskyggna, slembaða opna rannsókn. Sjúklingar með sögu um meðferð vegna bráðrar höfnunar staðfestri með vefjasýni innan þriggja mánaða fyrir þátttöku í rannsókninni, endurtekna höfnun staðfesta með vefjasýni, Banff IIA gráðu höfnun eða alvarlegri, eða mótefnamiðlaða höfnun núverandi ósamgena græðlings; missir fyrri ósamgena græðlings vegna höfnunar staðfestri með vefjasýni, eða jákvætt krosspróf fyrir T eitilfrumudrepani áhrifum við núverandi ígræðslu voru taldir í aukinni ónæmisfræðilegri hættu og voru útilokaðir frá rannsókninni. Sjúklingum var slembiraðað 1:1 og áttu annaðhvort að halda áfram á meðferð byggðri á calcineurin hemli eða skipta yfir í meðferð sem byggist á belatacepti. Skammtaminnkun calcineurin hemils og skiptitímabil belatacepts var samsvarandi og í rannsókn 1 (sjá hér fyrir ofan). Rannsóknin stóð yfir í 24 mánuði. Samsetti aðalendapunkturinn (lýsandi) var hlutfall þátttakenda sem voru á lífi með starfhæft nýra eftir 24 mánuði.

Hlutfall sjúklinga á lífi með starfhæft nýra var svipað í hópnum sem skipti yfir í belatacept (98,2%; 219/223) og hjá sem héldu áfram á calcineurin hemli (97,3%; 217/223) eftir 24 mánuði. Fjórir sjúklingar (1,8%) í hvorum hóp höfðu látist og tveir (0,9%) sem héldu áfram á calcineurin hemli höfðu misst ígræði. Eftir 12 mánuði var greint frá bráðri höfnun staðfestri með vefjasýni hjá 18/223 sjúklingum (8,1%) í hópnum sem skipti yfir í belatacept og 4/223 sjúklingum (1,8%) sem héldu áfram á calcineurin hemli. Eftir 24 mánuði urðu engin frekari tilvik bráðrar höfnunar staðfestri með vefjasýni hjá hópnum sem skipti yfir í belatacept en greint var frá 5 tilvikum til viðbótar hjá þeim sem héldu áfram á calcineurin hemli (alls 9/223 (4%) eftir 24 mánuði). Flest tilvik bráðrar höfnunar staðfestri með vefjasýni sem greint var frá í hópnum sem skipti yfir í belatacept urðu fyrstu 6 mánuðina sem öll voru meðhöndluð með góðum árangri án missis græðlings. Á heildina litið var alvarleiki tilvika bráðrar höfnunar staðfestri með vefjasýni meiri hjá þeim sem skiptu yfir í í belatacept samanborið við

Þá sem héldu áfram á calcineurin hemli. Við greiningu með tilreikningi að núlli fyrir dauðsfall og missi ígræðis voru gildi fyrir aðlagð meðaltal cGFR eftir 24 mánuði 55,5 ml/mín./1,73 m<sup>2</sup> í hópnum sem skipti yfir í belatacept og 48,5 ml/mín./1,73 m<sup>2</sup> hjá þeim sem héldu áfram á calcineurin hemli. Samsvarandi gildi fyrir aðlagða breytingu á cGFR frá upphafsgildi voru +5,2 ml/mín./1,73 m<sup>2</sup> og 1,9 ml/mín./1,73 m<sup>2</sup>.

## *II. stigs rannsókn á lífrarígræðslu*

II. stigs stök, slembuð, fjölsetra samanburðarrannsókn með belatacepti var gerð á *de novo* lífrarþegum með ígræðslu (orthotopic liver transplant). Alls voru 250 einstaklingum raðað samkvæmt slembivali í 1 af 5 meðferðarhópum (3 belatacept hópar og 2 tacrolimus hópar). Belatacept skammtarnir í þessari lífrarrannsókn voru stærri í öllum þremur belatacept hópunum en belatacept skammtarnir voru í II. og III. stigs nýrnígræðslurannsóknunum.

Mikil aukning dauðsfalla og aukning á tapi græðlings kom í ljós hjá belatacept LI + mycofenólat mofetil hópnum og mikil aukning dauðsfalla kom fram hjá belatacept MI + mycofenólat mofetil hópnum. Ekki var hægt að greina mynstur varðandi dánarorsakir. Aukning var á veiru- og sveppasýkingum í belatacept hópnum samanborið við tacrolimus hópana, hins vegar var enginn munur á heildartíðni alvarlegra sýkinga hjá öllum meðferðarhópnum (sjá kafla 4.4).

## Aldraðir

Í einni II. stigs rannsókn og tveimur III. stigs nýrnarrannsóknunum fengu tvö hundruð og sautján (217) sjúklingar 65 ára og eldri belatacept.

Öryggi og verkun hjá öldruðum var í samræmi við aðra í rannsókninni samkvæmt mati á lifun sjúklings og græðlings, nýrnastarfsemi og bráðri höfnun.

## Börn

Lyfjastofnun Evrópu hefur frestað kröfu um að lagðar séu fram niðurstöður úr rannsóknunum á belatacept hjá einum eða fleiri undirhópum barna við nýrnaígræðslu (sjá upplýsingar í kafla 4.2 um notkun handa börnum).

## **5.2 Lyfjahvörf**

### Frásög

Lyfjahvörf belatacepts hjá nýrnaþegum og heilbrigðum einstaklingum virðast vera sambærileg. Lyfjahvörf belatacepts voru línuleg og útsetning fyrir belatacepti jókst hlutfallslega hjá heilbrigðum einstaklingum eftir staka 1 til 20 mg/kg innrenslisskammta í bláæð. Margfeldismeðaltal (CV%) mælipátta lyfjahvarfa belatacepts eftir endurtekna 6 mg/kg innrenslisskammta í bláæð hjá nýrnaþegum samkvæmt hermun með lyfjahvarfalíkani var: helmingunartími 9,6 (27) dagar, altæk úthreinsun 0,59 (22) ml/klst./kg, dreifingarrúmmál við jafnvægi 0,15 (21) l/kg. Við ráðlagða skammta náði sermispéttni yfirleitt jafnvægi í viku 8 í upphafsfasa eftir ígræðslu og í 6. mánuði í viðhaldsfasa. Eftir ígræðslu var margfeldismeðaltal (CV%) áætlaðrar lágþéttni 24 (31) míkrog/ml í 1. mánuði, 5,3 (50) míkrog/ml í 4. mánuði og 3,1 (49) míkrog/ml í 6. mánuði

### Dreifing

Byggt á greiningu á lyfjahvörfum hjá 944 nýrnaþegum í allt að 1 ár eftir ígræðslu voru lyfjahvörf belatacepts svipuð á mismunandi tímabilum eftir ígræðslu. Lágþéttni belatacepts hélst stöðugur í allt að 5 ár eftir ígræðslu. Eftir endurtekna 6 eða 10mg/kg innrenslisskammta á fjögurra vikna fresti var greining á lyfjahvörfum hjá nýrnaþegum notuð til að meta uppsöfnun á belatacepti í blóði. Lítilsháttar uppsöfnun varð, með uppsöfnunarstuðul við jafnvægi 1,1.

## Brotthvarf

Greiningar á lyfjahvörfum hjá nýrnaþegum sýndu tilhneingingu til aukinnar úthreinsunar belatacepts með aukinni líkamsþyngd. Aldur, kyn, kynþáttur, nýrnastarfsemi (reiknaður gauklasiunarhraði), sykursýki eða blóðskilun samhliða hafði ekki marktæk klínísk áhrif á úthreinsun belatacepts.

Upplýsingar um sjúklinga með skerta lifrarstarfsemi liggja ekki fyrir.

### **5.3 Forklínískar upplýsingar**

Belatacept hefur minni virkni hjá nagdýrum borið saman við abatacept, munurinn liggur í því að samrunapróteinið er frábrugðið belatacepti sem nemur tveimur amínósýrum á CD80/86. Þar sem bygging og verkunarháttur abatacepts og belatacepts eru svipuð en virkni abatacepts hjá nagdýrum er meiri, er abatacept notað sem virkari raðkvæmi (homolog) fyrir belatacept hjá nagdýrum. Því hafa forklínískar rannsóknir á abatacepti verið notaðar til stuðnings á öryggi belatacepts, auk rannsókna sem gerðar hafa verið með belatacepti.

Hvorki stökkbreytandi né litningasundrandi áhrif komu í ljós eftir abatacept í *in vitro* rannsóknum. Í rannsókn á krabbameinsvaldandi áhrifum hjá músum kom aukin tíðni illkynja eitilæxla og æxla í mjólkurkirtlum (hjá kvendýrum) fram. Þessi aukna tíðni eitilæxla hefur verið tengd minnkaðri stjórn á nagdýra hvítblæðiveiru og æxli í mjólkurkirtlum sem komu fram eftir abatacept hjá músum hefur verið tengd músamjólkurkirtla-æxlisveiru (mouse mammary tumor-virus) vegna langvarandi ónæmisstillingar. Í sex mánaða rannsókn á eituráhrifum belatacepts og eins árs rannsókn á eituráhrifum abatacepts á cynomolgus öpum komu engar marktækar eiturverkanir fram. Afturkræf lyfjafræðileg verkun var minniháttar lækkun á IgG í sermi og minniháttar til alvarleg eyðing eitilfrumna á kímfrumnasvæðum (germinal centers) í milta og/eða eitlum. Hvorug rannsóknin leiddi í ljós vísbendingar um myndun eitilæxla eða formfræðilegar forstigsbreytingar æxla. Þrátt fyrir að í abatacept rannsókninni væri veira til staðar, lymphocryptoveira sem vitað er geti valdið slíkum breytingum hjá ónæmisbældum öpum innan tímaramma þessara rannsókna. Veirustaða var ekki metin í belatacept rannsókninni en þar sem veiran er algeng í öpum er líklegt að hún hafi líka verið til staðar hjá þessum öpum.

Hjá rottum hafði belatacept engin óæskileg áhrif á frjósemi karl- og kvendýra. Belatacept hafði ekki vanskapandi áhrif þegar það var gefið ungafullum rottum í skömmtum allt að 200 mg/kg og kaninum í skömmtum allt að 100 mg/kg á sólarhring sem samsvarar u.þ.b. 16 og 19-faldri útsetningu 10 mg/kg ráðlagðum hámarksskammti hjá mönnum á grundvelli AUC. Belatacept gefið kvenkyns rottum daglega á meðgöngu og allt mjólkandirtímabilið tengdist sýkingum hjá litlum hluta kvendýra við alla skammta ( $\geq 20$  mg/kg,  $\geq 3$ -föld útsetning ráðlagðs hámarksskammts sem ætlaður er mönnum á grundvelli AUC) og olli engum aukaverkunum hjá afkvæmum við skammta allt að 200 mg/kg sem samsvarar 19-faldri útsetningu ráðlagðs hámarksskammts sem ætlaður er mönnum á grundvelli AUC. Í ljós kom að belatacept fer yfir fylgju hjá rottum og kaninum. Abatacept gefið kvenrottum þriðja hvern dag á meðgöngu og allt mjólkurmyndunartímabilið olli engum aukaverkunum hjá afkvæmum við skammta allt að 45 mg/kg sem samsvarar 3-faldri útsetningu 10 mg/kg ráðlagðs hámarksskammts sem ætlaður er mönnum á grundvelli AUC. Hinsvegar við 200 mg/kg skammt sem er 11-föld útsetning ráðlagðs hámarksskammts hjá mönnum sáust breytingar á ónæmisstarfsemi sem fólst í nífaldrí aukningu á T eitilfrumnaháðri mótefnasvörun hjá kvenkyns afkvæmum og bólga í skjaldkirtli hjá einu kvenkyns afkvæmi. Ekki er vitað hvort þessar niðurstöður benda til hættu á þróun sjálfsnæmissjúkdóma hjá mönnum eftir útsetningu fyrir abatacepti eða belatacepti *in utero*.

Rannsóknir á rottum sem útsettar voru fyrir abatacepti sýndu frávik í ónæmiskerfi, m.a. örfá tilvik banvænna sýkinga (ungar rottur) auk bólgu í skjaldkirtli og brisi (bæði hjá ungum og fullorðnum rottum). Rannsóknir á fullorðnum músum og öpum hafa ekki sýnt svipaðar niðurstöður. Líklegt er að aukið næmi fyrir tækifærissýkingum sem kom fram hjá ungum rottum tengist útsetningu fyrir abatacepti áður en ónæmiskerfið hefur þroskast til að þekkja sýkingar (memory responses).

## 6. LYFJAGERÐARFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

### 6.1 Hjálparefni

Súkrósi  
Natríumtvíhýdrogenfosfat einhýdrat  
Natríumklóríð  
Natríumhýdroxíð (til þess að stilla pH)  
Saltsýra (til þess að stilla pH)

### 6.2 Ósamrýmanleiki

Ekki má blanda þessu lyfi saman við önnur lyf en þau sem nefnd eru í kafla 6.6.

NULOJIX á ekki að nota með silikonhúðuðum sprautum til að koma í veg fyrir klumpamyndun (sjá kafla 6.6).

### 6.3 Geymsluþol

#### Óopnuð hettuglós

3 ár

#### Eftir blöndun

Blönduðu lausnina á að færa strax úr hettuglasinu yfir í innrennslispoka eða flösku.

#### Eftir þynningu

Sýnt hefur verið fram á efna og eðlisfræðilegan stöðugleika innrennslislausnarinnar í 24 klst. í kæli við (2 °C - 8 °C). Út frá örverufræðilegu sjónarmiði á að nota lausnina strax. Ef hún er ekki notuð strax má geyma innrennslislausnina í kæli (2°C - 8°C) í allt að 24 klst. Af þessum 24 klst. má að hámarki geyma innrennslislausnina í 4 klst. við lægri hita en 25 °C. Innrennslislausnin má ekki frjósa. NULOJIX innrennsli þarf að vera lokið innan 24 klst. frá blöndun duftsins.

### 6.4 Sérstakar varúðarreglur við geymslu

Geymið í kæli (2 °C - 8 °C).  
Geymið í upprunalegum umbúðum til varnar gegn ljósi.  
Geymsluskilyrði eftir blöndun eða þynningu lyfsins, sjá kafla 6.3.

### 6.5 Gerð íláts og innihald

NULOJIX fæst í hettuglasi af tegund I úr tinnugleri með tappa (grár bútýlgúmmítappi) og smelluinnsigli (ál). Einnota polypropylen sprauta fylgir hverju hettuglasi.

Pakkningastærðir: 1 hettuglas og 1 sprauta eða 2 hettuglós og 2 sprautur.

Ekki er víst að allar pakkningastærðir séu markaðssettar.

### 6.6 Sérstakar varúðarráðstafanir við förgun

- Að viðhafðri smitgát skal leysa innihald hettuglasanna upp og þynna lausnina fyrir lyfjagjöf.
- Nota skal meðfylgjandi einnota silikonfría sprautu til þess að leysa upp innihald hettuglasanna og til þess að færa lausnina í innrennslisvökvann. Það kemur í veg fyrir klumpamyndun (sjá kafla 6.2).

- Ekki má hrista hettuglösín. Það kemur í veg fyrir froðumyndun.
- Innrennslislausnina á að nota með sæfðri, sprautusíu (gatastærð 0,2 míkróm til 1,2 míkróm) án sótthitavalda (non-pyrogenic) með lágt próteinbindistig.

#### Skammtar og blöndun hettuglasanna

Reiknið út skammtinn og fjölda NULOJIX hettuglasa sem þörf er á. Í hverju NULOJIX hettuglasi eru 250 mg belatacept.

- Heildarskammtur belatacepts í mg jafngildir líkamsþyngd sjúklingsins í kg margfaldað með belatacept skammtinum í mg/kg (6 eða 10 mg/kg, sjá kafla 4.2).
- Ekki er mælt með að breyta skömmtum NULOJIX þegar breyting á líkamsþyngd er innan við 10%.
- Fjöldi hettuglasa sem þarf að nota er jafn skammti belatacepts í mg deilt með 250 hækkað upp að næsta heila fjölda hettuglasa.
- Bætið u.þ.b. 10,5 ml af þynningarlausninni í hvert hettuglas.
- Rúmmál blönduðu lausnarinnar sem þörf er á (ml) jafngildir heildarskammti belatacepts í mg deilt með 25.

#### Hagnýt atriði fyrir blöndun hettuglasanna

Að viðhafðri smitgát skal blanda hvert hettuglas með 10,5 ml af einum af eftirfarandi leysum (sæfðu vatni fyrir stungulyf, natríumklóríð 9 mg/ml (0,9%) stungulyfi, lausn eða 5% glúkósa stungulyfi, lausn), nota skal meðfylgjandi silikonfría einnota sprautu (nauðsynlegt til þess að koma í veg fyrir klumpamyndun) og nálarstærð 18-21 gauge. Sprauturnar eru kvarðaðar með 0,5 ml, því skal námunda reiknaðan skammt að næsta 0,5 ml.

Fjarlægjið innsiglið af hettuglasinu og þvoið tappann með alkóhólvætri þurrku. Stingið nálinni í gegnum miðju gúmmítappans á hettuglasinu. Beinið bununni af vökvanum að gleri hettuglassins en ekki í duftið. Fjarlægjið sprautuna og nálina eftir að 10,5 ml af leysi hefur verið dælt í hettuglasið.

Til þess að draga úr froðumyndun á að snúa hettuglasinu varlega í hringi í a.m.k. 30 sek. eða þar til duftið er alveg uppleyst. Hristið ekki. Þótt lítilsháttar froða sé á yfirborði uppleystu lausnarinnar er nægjanlegt yfirmagn belatacept í hverju hettuglasi til þess að gert sé ráð fyrir tapi þegar dregið er upp. Því er hægt að draga 10 ml af 25 mg/ml belatacept lausn úr hverju hettuglasi.

Eftir blöndun á lausnin að vera tær til örlítið ópallýsandi og litlaus/fölgul. Ekki á að nota lausnina ef í henni eru ógegnsæjar agnir eða ef hún er mislit eða ef aðrar aðskotaagnir eru til staðar. Ráðlagt er að færa uppleystu lausnina strax úr hettuglasinu yfir í innrennslispoka eða flösku.

#### Hagnýt atriði fyrir blöndun innrennslisvökvans

Eftir blöndun er lyfið þynnt í 100 ml með natríumklóríð 9 mg/ml (0,9%) stungulyfi, lausn eða 5% glúkósa stungulyfi, lausn. Dragið úr 100 ml innrennslispoka eða flösku (yfirleitt henta 100 ml til innrennslis fyrir flesta sjúklinga og skammta en hægt er að nota innrennslismagn á bilinu 50 ml til 250 ml) það rúmmál af natríumklóríð 9 mg/ml (0,9%) stungulyfi, lausn eða 5% glúkósa stungulyfi, lausn sem samsvarar rúmmáli (fjöldi ml samsvarar heildarskammti í mg deilt með 25) blönduðu belatacept lausnarinnar sem þarf fyrir skammtinn og fleygið. Bætið hægt því magni blönduðu belatacept lausnarinnar sem þörf er á úr hverju hettuglasi í innrennslispokann eða flöskuna og notið sömu einnota sprautuna sem notuð var til að blanda duftið. Blandið varlega í innrennslisílatínu. Þétni belatacepts í innrennslisvökvanum á að vera á milli 2 mg og 10 mg í ml af lausn.

Farga skal öllum leifum í hettuglösunum strax í samræmi við gildandi reglur á hverjum stað.

#### Lyfjagjöf

Að viðhafðri smitgát við blöndun og þynningu á að byrja innrennslis með NULOJIX og því á að vera lokið innan 24 klst. frá því að duftið er leyst upp. Ef innrennslislausnin er ekki notuð strax má geyma

hana í kæli (2 °C - 8 °C) í allt að 24 klst. Innrennslislausnin má ekki frjósa. Innrennslislausnina má geyma að hámarki í 4 klst af þessum 24 klst. við lægri hita en 25 °C. Innrennslislausnarinnar verður að vera lokið innan 24 klst. frá blöndun duftsins. Áður en innrennslislausnin er notuð á að skoða hana með tilliti til agna eða mislitunar. Fargið lausninni ef einhverjar agnir eða mislitun er sjáanleg. Gefa á alla fullþynntu lausnina á 30 mínútum og nota innrennslissett með sæfðri síu án sótthitavalda (non-pyrogenic) og með litla próteinbindingu (gatastærð 0,2 míkróm til 1,2 míkróm). Ráðlagt er að skola innrennslisslöngur með innrennslislausn til þess að tryggja að allur skammturinn hafi verið gefinn. Ekki á að geyma leifar af innrennslislausninni til þess að nota síðar.

NULOJIX skal ekki gefa með innrennslislausn samtímis öðrum lyfjum í sömu innrennslislausn. Engar eðlis- eða lífefnafræðilegar rannsóknir hafa verið gerðar á samrýmanleika til þess að meta samhlíða gjöf NULOJIX með öðrum lyfjum.

### Förgun

Farga skal öllum lyfjaleifum og/eða úrgangi í samræmi við gildandi reglur.

## **7. MARKAÐSLEYFISHAFI**

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

## **8. MARKAÐSLEYFISNÚMÉR**

EU/1/11/694/001-002

## **9. DAGSETNING FYRSTU ÚTGÁFU MARKAÐSLEYFIS/ENDURNÝJUNAR MARKAÐSLEYFIS**

Dagsetning fyrstu útgáfu markaðsleyfis: 17. júní 2011.  
Nýjasta dagsetning endurnýjunar markaðsleyfis: 18. febrúar 2016

## **10. DAGSETNING ENDURSKOÐUNAR TEXTANS**

Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu <http://www.ema.europa.eu>.

Upplýsingar á íslensku eru á <http://www.serlyfjaskra.is>.



## **VIÐAUKI II**

- A. FRAMLEIÐENDUR LÍFFRÆÐILEGRA VIRKRA EFNA OG FRAMLEIÐENDUR SEM ERU ÁBYRGIR FYRIR LOKASAMÞYKKT**
- B. FORSENDUR FYRIR, EÐA TAKMARKANIR Á, AFGREIÐSLU OG NOTKUN**
- C. AÐRAR FORSENDUR OG SKILYRÐI MARKAÐSLEYFIS**
- D. FORSENDUR EÐA TAKMARKANIR ER VARÐA ÖRYGGI OG VERKUN VIÐ NOTKUN LYFSINS**

**A. FRAMLEIÐENDUR LÍFFRÆÐILEGRA VIRKRA EFNA OG FRAMLEIÐENDUR SEM ERU ÁBYRGIR FYRIR LOKASAMÞYKKT**

Heiti og heimilisfang framleiðenda líffræðilegra virkra efna

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

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

Heiti og heimilisfang framleiðenda sem eru ábyrgir fyrir lokasamþykkt

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

**B. FORSENDUR FYRIR, EÐA TAKMARKANIR Á, AFGREIÐSLU OG NOTKUN**

Ávísun lyfsins er háð sérstökum takmörkunum (Sjá viðauka I: Samantekt á eiginleikum lyfs, kafla 4.2).

**C. AÐRAR FORSENDUR OG SKILYRÐI MARKAÐSLEYFIS**

- Samantektir um öryggi lyfsins

Skilyrði um hvernig leggja skal fram samantektir um öryggi lyfsins koma fram í lista yfir viðmiðunardagsetningar Evrópusambandsins (EURD lista) sem gerð er krafa um í grein 107c(7) í tilskipun 2001/83/EB og öllum síðari uppfærslum sem birtar eru í evrópsku lyfjavefgáttinni.

**D. FORSENDUR EÐA TAKMARKANIR ER VARÐA ÖRYGGI OG VERKUN VIÐ NOTKUN LYFSINS**

- Áætlun um áhættustjórnun

Markaðsleyfishafi skal sinna lyfjagátaraðgerðum sem krafist er, sem og öðrum ráðstöfunum eins og fram kemur í áætlun um áhættustjórnun í kafla 1.8.2 í markaðsleyfinu og öllum uppfærslum á áætlun um áhættustjórnun sem ákveðnar verða.

Leggja fram uppfærða áætlun um áhættustjórnun:

- Að beiðni Lyfjastofnunar Evrópu.
- Þegar áhættustjórnunarkerfinu er breytt, sérstaklega ef það gerist í kjölfar þess að nýjar upplýsingar berast sem geta leitt til mikilvægra breytinga á hlutfalli ávinnings/áhættu eða vegna þess að mikilvægur áfangi (tengdur lyfjagát eða lágmörkun áhættu) næst.

**VIÐAUKI III**  
**ÁLETRANIR OG FYLGISEDILL**

## **A. ÁLETRANIR**

## UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM

ASKJA

### 1. HEITI LYFS

NULOJIX 250 mg stofn fyrir innrennslisþykkni, lausn  
belatacept

### 2. VIRK(T) EFNI

Hvert hettuglas inniheldur 250 mg belatacept.  
Eftir blöndun inniheldur hver ml af þykkni 25 mg belatacept.

### 3. HJÁLPAFENI

Hjálparefni: súkrósi, natríumtvíhýdrogenfosfat einhýdrat, natríumklóríð og til þess að stilla pH  
natríumhýdroxíð og saltsýra. Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.

### 4. LYFJAFORM OG INNIHALD

Stofn fyrir innrennslisþykkni, lausn

1 hettuglas  
1 sprauta

2 hettuglös  
2 sprautur

### 5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Eingöngu einnota.  
Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.  
Til notkunar í bláæð.

### 6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

### 7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF

Notið aðeins meðfylgjandi sprautu við blöndun og þynningu.

**MIKILVÆGAR UPPLÝSINGAR**  
Nýr viðhaldsskammtur, sjá fylgiseðil

**8. FYRNINGARDAGSETNING**

EXP

Sjá fylgiseðil fyrir geymsluþol eftir blöndun og þynningu.

**9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI**

Geymið í kæli.

Geymið í uprunalegum umbúðum til varnar gegn ljósi.

**10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á**

Ónotaðri lausn á að fleygja.

**11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA**

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

**12. MARKAÐSLEYFISNÚMER**

EU/1/11/694/001

EU/1/11/694/002

**13. LOTUNÚMER**

Lot

**14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN****15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR****16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI**

Fallist hefur verið á rök fyrir undanþágu frá kröfu um blindraletur.

**17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI**

Á pakkningunni er tvívítt strikamerki með einkvæmu auðkenni.

**18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ**

PC:

SN:

<NN:>

**UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á INNRI UMBÚÐUM  
MIÐI Á HETTUGLASI**

**1. HEITI LYFS**

NULOJIX 250 mg stofn fyrir innrennslisþykkni, lausn  
belatacept

**2. HJÁLPAFERNI**

Hvert hettuglas inniheldur 250 mg belatacept.  
Eftir blöndun inniheldur hver ml af þykkni 25 mg belatacept.

**3. HJÁLPAFERNI**

Hjálparefni: súkrósi, natríumtvíhýdrogenfosfat einhýdrat, natríumklóríð og til þess að stilla pH,  
natríumhýdroxíð og saltsýra. Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.

**4. LYFJAFORM OG INNIHALD**

Stofn fyrir innrennslisþykkni, lausn  
250 mg

**5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)**

Eingöngu einnota.  
Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.  
Til notkunar í bláæð.

**6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN  
HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ**

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

**7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF**

Notið aðeins meðfylgjandi sprautu við blöndun og þynningu.

**8. FYRNINGARDAGSETNING**

EXP  
Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.



**9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI**

Geymið í kæli.

Geymið í upprunalegum umbúðum til varnar gegn ljósi.

**10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á**

Ónotaðri lausn á að fleygja.

**11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA**

Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG

Dublin 15, D15 T867

Írland

**12. MARKAÐSLEYFISNÚMER**

EU/1/11/694/001

EU/1/11/694/002

**13. LOTUNÚMER**

Lot

**14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN****15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR****16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI****17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI****18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ**

## **B. FYLGISEDILL**

## Fylgiseðill: Upplýsingar fyrir notanda lyfsins

### NULOJIX 250 mg stofn fyrir innrennslisþykkni, lausn belatacept

**Lesið allan fylgiseðilinn vandlega áður en byrjað er að nota lyfið. Í honum eru mikilvægar upplýsingar.**

- Geymið fylgiseðilinn. Nauðsynlegt getur verið að lesa hann síðar.
- Leitið til læknisins eða lyfjafraeðings ef þörf er á frekari upplýsingum.
- Látið lækninn eða lyfjafraeðing vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli. Sjá kafla 4.

**Í fylgiseðlinum eru eftirfarandi kaflar:**

1. Upplýsingar um NULOJIX og við hverju það er notað
2. Áður en byrjað er að nota NULOJIX
3. Hvernig nota á NULOJIX
4. Hugsanlegar aukaverkanir
5. Hvernig geyma á NULOJIX
6. Þakkingar og aðrar upplýsingar

#### 1. Upplýsingar um NULOJIX og við hverju það er notað

NULOJIX inniheldur virka efnið belatacept sem er í flokki ónæmisbælandi lyfja. Slík lyf draga úr virkni ónæmiskerfisins, eðlilegri vörn líkamans.

NULOJIX er notað hjá fullorðnum til þess að koma í veg fyrir að ónæmiskerfið ráðist á ígrædda nýrað og hafni því. Það er notað ásamt öðrum ónæmisbælandi lyfjum, m.a. mycofenólsýru og barksterum.

#### 2. Áður en byrjað er að nota NULOJIX

**Ekki má nota NULOJIX**

- **ef um er að ræða ofnæmi** fyrir belatacepti eða einhverju öðru innihaldsefni lyfsins (talin upp í kafla 6). Greint hefur verið frá ofnæmi sem tengist belatacepti í klínískum rannsóknum.
- **ef þú hefur ekki verið útsett(ur) fyrir Epstein-Barr veirunni (EBV)** eða ef þú ert ekki viss um það, má ekki meðhöndla þig með NULOJIX. EBV er veiran sem veldur einkyrningasótt. Ef þú hefur ekki verið útsett(ur) fyrir veirunni er aukin hættu á ákveðinni tegund krabbameins sem kallað er eitilfrumnafjölgun eftir ígræðslu. Ef þú ert ekki viss um hvort þú hafir fengið veirusýkinguna áður skaltu spyrja lækninn.

**Varnaðarorð og varúðarreglur**

Eitilfrumnafjölgun eftir ígræðslu

Meðferð með NULOJIX eykur hættu á tegund krabbameins sem kallað er eitilfrumnafjölgun eftir ígræðslu. Með meðferð með NULOJIX kemur þetta oftast fram í heila og getur leitt til dauða. Í eftirfarandi tilvikum eru sjúklingar í aukinni hættu á eitilfrumnafjölgun eftir ígræðslu.

- ef þú hefur ekki verið útsett(ur) fyrir Epstein-Barr veirunni fyrir ígræðslu
- ef þú ert með veirusýkingu af völdum cytomegaloveiru
- ef þú hefur fengið meðferð vegna bráðrar höfnunar, t.d. með antithymocytoglobulini til þess að draga úr fjölda T-frumna. T-frumur viðhalda hæfni líkamans til að verjast sjúkdómum og sýkingum, sem geta valdið höfnun ígrædda nýrans.
- ef þú ert ekki viss um eitthvað af þessu leitaðu þá ráða hjá læknum.

Alvarlegar sýkingar

Alvarlegar sýkingar sem geta leitt til dauða geta komið fram við meðferð með NULOJIX.

NULOJIX dregur úr hæfni líkamans að ráðast gegn sýkingum. Alvarlegar sýkingar geta m.a verið

- Berklar
- Cytomegaloveira, getur valdið alvarlegum sýkingum í líffærum og blóði
- Ristill
- Aðrar herpes veirusýkingar.

Greint hefur verið frá sjaldgæfri tegund sýkingar í heila sem kölluð er ágeng fjölhreiðra innlyksuheilabólgu (Progressive multifocal leukoencephalopathy (PML)) sem hefur komið fram eftir notkun NULOJIX. Innlyksuheilabólga leiðir oft til alvarlegrar fötlunar eða dauða.

**Segðu fjölskyldunni eða umönnunaraðila frá meðferðinni.** Þú gætir fengið einkenni sem þú tekur ekki eftir. Læknirinn gæti þurft að kanna einkennin til að útiloka innlyksuheilabólgu, eitilfrumnaafjölgun eftir ígræðslu eða aðrar sýkingar. Sjá lista yfir einkenni í kafla 4: Hugsanlegar aukaverkanir.

#### Húðkrabbamein

Takmarkaðu sólarljós og útfjólubláa geislun meðan NULOJIX er notað. Vertu í hlífðarfatnaði og notaðu sólarvörn með háum sólvörnastuðli. Þeir sem nota NULOJIX eru í aukinni hættu á að fá ákveðin önnur krabbamein, einkum húðkrabbamein.

#### Blóðtappi í ígrædda nýranu

Þú getur verið í aukinni hættu á að fá blóðtappa í ígrædda nýrað en það fer eftir nýranu sem þú fékkst.

#### Notkun þegar skipt er úr annarri ónæmisbælandi viðhaldsmeðferð

Ef læknirinn breytir viðhaldsmeðferðinni í ónæmisbælandi meðferð sem byggist á NULOJIX athugar hann hugsanlega nýrnastarfsemi oftast eftir breytinguna til þess að fylgjast með hugsanlegri höfnun.

#### Notkun við lifrarígræðslu

Notkun NULOJIX er ekki ráðlögð eftir lifrarígræðslu.

#### Notkun með öðrum ónæmisbælandi lyfjum

Nulojix er yfirleitt gefið með sterum. Of hröð minnkun sterainntöku getur aukið hættu á að líkaminn hafni ígrædda nýranu. Takið nákvæmlega þann steraskammt sem læknirinn hefur ákveðið.

#### **Börn og unglíngar**

NULOJIX hefur ekki verið rannsakað hjá börnum og unglíngum yngri en 18 ára, því er ekki mælt með notkun þess hjá þeim aldurshópi.

#### **Notkun annarra lyfja samhliða NULOJIX**

Látið lækninn eða lyfjafræðing vita um öll önnur lyf sem eru notuð, hafa nýlega verið notuð eða kynnu að verða notuð.

Meðan á notkun NULOJIX stendur skal leita ráða hjá lækninum eða lyfjafræðingi áður en önnur lyf eru notuð.

Forðast á notkun lifandi bóluefna þegar NULOJIX er notað. Segðu lækninum frá því ef þú þarft að fara í bólusetningu. Læknirinn gefur ráðleggingar.

#### **Meðganga og brjóstgjöf**

Við meðgöngu, brjóstgjöf, grun um þungun eða ef þungun er fyrirhuguð skal leita ráða hjá lækninum áður en lyfið er notað.

Ef þungun verður meðan NULOJIX er notað á að láta lækninn vita.

Ekki má nota NULOJIX á meðgöngu nema læknirinn hafi sérstaklega mælt með því. Áhrif NULOJIX á meðgöngu eru ekki þekkt. Þungun má ekki eiga sér stað meðan á notkun NULOJIX stendur. Ef þú ert á barneignaraldri áttu að nota virka getnaðarvörn meðan á meðferð með NULOJIX stendur og í allt að 8 vikur eftir seinasta skammt þar sem hugsanleg hætta varðandi þroska fósturvísis/fósturs er ekki þekkt. Læknirinn ráðleggur áreiðanlega getnaðarvörn.

Hætta verður brjóstagjöf meðan á meðferð NULOJIX stendur. Ekki er vitað hvort belatacept, virka efnið, berist í brjóstamjólki.

### **Akstur og notkun véla**

Belatacept hefur lítil áhrif á hæfni til aksturs eða stjórnunar véla. Samt sem áður skalt þú hvorki aka né stjórna vélum ef þú finnur fyrir þreytu eða vanlíðan eftir gjöf NULOJIX.

### **NULOJIX inniheldur natríum**

Segðu læknum frá því ef þú ert á natríumskertu (saltskertu) mataræði áður en meðferð með NULOJIX hefst.

Lyfið inniheldur 0,55 mmól (eða 13 mg) natríum í hverju hettuglasi. Þetta jafngildir 0,64% af daglegri hámarksinntöku natríums úr fæðu skv. ráðleggingum fyrir fullorðna.

## **3. Hvernig nota á NULOJIX**

Sérfræðingur í nýrnasjúkdómum ávísar NULOJIX og hefur eftirlit með meðferðinni. Heilbrigðisstarfsfólk gefur þér NULOJIX.

Það er gefið með innrennsli (sem dreypi) í bláæð á um það bil 30 mínútum.

Ráðlagður skammtur fer eftir líkamspýngd (í kg) og er reiknaður út af heilbrigðisstarfsfólki. Skammtar og meðferðartíðni er gefið upp hér að neðan.

Upphafsfasi	Skammtur
Ígræðsludagur, fyrir ígræðslu (dagur 1)	
Dagur 5, dagur 14 og dagur 28	10 mg/kg
Lok 8. og 12. viku eftir ígræðslu	
Viðhaldsfasi	Skammtur
Fjórðu hverja viku ( $\pm$ 3 dagar) byrjað í lok 16. viku eftir ígræðslu	6 mg/kg

Þegar nýrnaígræðslan er gerð er hugsanlegt að þú fái NULOJIX ásamt öðrum ónæmisbælandi lyfjum til þess að hjálpa til við að koma í veg fyrir að líkaminn hafni ígrædda nýranu.

Læknirinn getur ákveðið að breyta ónæmisbælandi meðferðinni í meðferð með NULOJIX meðan á viðhaldstímabilinu stendur eftir nýrnaígræðsluna.

Upplýsingar fyrir lækna og heilbrigðisstarfsfólk um skammtaútreikninga, blöndun og lyfjagjöf NULOJIX er aftast í fylgiseðlinum.

### **Ef notaður er stærri skammtur en mælt er fyrir um**

Ef slíkt kemur fyrir mun læknirinn fylgjast með sjúklingum með tilliti til einkenna um aukaverkanir og meðhöndla einkennin ef nauðsyn krefur.

### **Ef gleymist að nota NULOJIX**

Mjög mikilvægt er að fá NULOJIX skammtinn á réttum tíma. Ef þú missir af að fá NULOJIX skammt á tilætluðum tíma, skaltu spyrja lækninn hvenær þú eigir að fá tíma fyrir næsta skammt.

### **Ef hætt er að nota NULOJIX**

Ef þú hættir að nota NULOJIX getur líkaminn hafnað ígrædda nýranu. Ákvörðun um að hætta notkun NULOJIX á að ræða við lækninn og þá er yfirleitt byrjað á annarri meðferð.

Ef meðferð með NULOJIX er hætt í lengri tíma án þess að nota önnur lyf sem koma í veg fyrir höfnun er ekki vitað hvort belatacept hafi sömu áhrif þegar byrjað er að nota það á ný.

Leitið til læknisins eða lyfjafræðings ef þörf er á frekari upplýsingum um notkun lyfsins.

#### 4. Hugsanlegar aukaverkanir

Eins og við á um öll lyf getur þetta lyf valdið aukaverkunum en það gerist þó ekki hjá öllum. NULOJIX getur valdið alvarlegum aukaverkunum sem getur þurft að meðhöndla. Segðu fjölskyldunni eða umönnunaraðila frá meðferðinni. Þú gætir fengið einkenni sem þú tekur ekki eftir.

Látið lækninn tafarlaust vita ef þú eða einhver í fjölskyldunni tekur eftir einhverju af þeim einkennum sem talin er upp hér að neðan:

Einkenni frá taugakerfi geta meðal annars verið minnstruflanir, tal og tjáningarerfiðleikar, skap- og hegðunarbreytingar, ringlun eða vanhæfni til að stjórna vöðvum, máttleysi í annarri hlið líkamans, breytingar á sjón eða höfuðverkur.

Sýkingar geta m.a. einkennst af hita, óútskýrðri þyngdarminnkun, bólgnum eitlum, kvefi og nefrennsli, særindum í hálsi, hósta með uppgangi eða blóðugum uppgangi, eyrnaverk, skurðum eða rauðum rispum, heitum með seytlendi greftri.

Einkenni frá nýrum og blöðru geta meðal annars verið eymsli þeim megin sem ígrædda nýrað er, erfiðleikar við þvaglát, breytingar á þvagmagni, blóð í þvagi, verkur eða sviði við þvaglát.

Einkenni frá meltingarfærum geta meðal annars verið verkur þegar kyngt er, sársaukafull sár í munni, hvítir blettir í munni eða í koki, uppþemba, kviðverkir, uppköst eða niðurgangur.

Breytingar á húð geta meðal annars verið óvænt mar eða blæðing, brún eða svört sár með ójöfnum brúnum eða hluti sársins ólíkur öðrum hluta sársins, stærðar- eða litarbreyting á fæðingarbletti eða ný sár eða bólur.

Ofnæmi getur meðal annars verið, en þó ekki eingöngu, útbrot eða rauð húð, ofsakláði, kláði, þroti í vörum, tungu eða andliti, þroti í öllum skrokknum, brjóstverkur, mæði, mäs eða sundl.

**Mjög algengar aukaverkanir** (geta komið fyrir hjá fleiri en 1 af hverjum 10 einstaklingum):

- Sýking í blöðru eða nýra, sýking í efri öndunarvegi, cytomegaloveirusýking (getur valdið alvarlegum sýkingum í blóði og vefjum), hiti, hósti, berkjubólga
- Mæði
- Hægðatregða, niðurgangur, ógleði, uppköst, kviðverkir
- Hár blóðþrýstingur, lágur blóðþrýstingur
- Höfuðverkur, svefnerfiðleikar, taugaveiklun eða kvíði, þroti í höndum og fótum
- Liðverkir, bakverkur, verkur í útlimum
- Verkur við þvaglát, blóð í þvagi

Próf geta sýnt:

- Lág blóðgildi eða blóðleysi, fá hvít blóðkorn
- Aukið kreatínín í blóði (blóðpróf til þess að mæla nýrnastarfsemi), aukin eggjahvíta í þvagi
- Breyting á gildum ýmissa salta í blóði
- Aukið magn kólesteróls og þriglýseríða (blóðfítur)
- Hækkaðan blóðsykur

**Algengar aukaverkanir** (geta komið fyrir hjá 1 af hverjum 10 einstaklingum):

- Ill- eða góðkynja vöxtur í húð
- Hættuleg lækkun á blóðþrýstingi sem getur valdið losti, dái eða dauða ef hann er ekki meðhöndlaður
- Slag
- Vefjadauði vegna stöðvunar á blóðflæði
- Lifrabólga (frumueyðandi lifrabólga)
- Nýrnaskemmdir
- Vökvi í lungum, blísturhljóð, brjóstverkur eða hjartaöng, stækkun hjartavöðva (neðri hluti hjartans)

- Sýking í blóði eða vefjum, öndunarferasýkingar, lungnabólga, flensa, bólga í ennisholum, nefrennsli, særindi í hálsi, verkur í munni og koki, herpesveirusýking, ristill og aðrar veirusýkingar, munnsár, þruska, sýking í nýrum, sveppasýkingar í húð, sveppasýkingar í nöglum, og aðrar sveppasýkingar, sýking í húð, sýking í mjúkvæfjum, sýkt sár, staðbundnar sýkingar, hægur bati, blóðugt mar, uppsöfnun sogæðavökva umhverfis ígrædda nýrað.
- Hraður hjartsláttur, hægur hjartsláttur, óeðlilegur og óreglulegur hjartsláttur, veikt hjarta
- Sykursýki
- Vessaþurrð
- Bólga í maga og þörmum yfirleitt af völdum veiru
- Uppþemba
- Náladofi, dofi eða máttleysi í hand- og fótleggjum
- Útbrot, kláði
- Vöðvaverkur, vöðvamáttleysi, beinverkir, bólga í liðum, óeðlilegir liðþófar í hryggjarliðum, skyndileg vanhæfni í að beygja liði, sinadráttur, liðbólga
- Þrengsli í nýrnaeðum, nýrnastækkun vegna hindrunar á þvagrennsli frá nýra, bakflæði þvags úr blöðru og í nýrnaþípur, þvagleki, erfiðleikar með að tæma blöðruna, næturþvaglát, sykur í þvagi
- Aukin líkamsþyngd, minnkuð líkamsþyngd
- Ský á augasteini, aukin blóðsókni í auga, þokusýn
- Skjálfti, sundl, yfirlið eða meðvitundarleysi, eynnaverkur, suð, hringingar eða stöðugur hávaði í eyrum
- Þrymlabólur, hármisir, óeðlilegar breytingar í húð, mikil svitamyndun og nætursviti
- Máttleysi/op í kviðvöðvum, húð gúlpar út um gróinn skurð, kviðslit
- Þunglyndi, þreyta, þreytutilfinning, svefnhöfði, þróttleysi, almenn vanlíðan, öndunarerfiðleikar í liggjandi stöðu, blóðnasir
- Dæmigert útlit þeirra sem eru með há gildi stera í blóði, til dæmis útblásið tunglandlit, fitusöfnun á baki, offita á efri hluta líkamans
- Óeðlileg vökvasöfnun

Próf geta sýnt:

- Fáar blóðflögur í blóði, of mörg hvít blóðkorn, of mörg rauð blóðkorn
- Breytingu á magni koltvíoxíðs í blóði, vökvasöfnun, lítið magn próteina í blóði
- Óeðlilega lifrarstarfsemi, aukin kalkkirtlahormón í blóði
- Aukin prótein (c-reactive protein) í blóði sem bendir til sýkingar
- Minnkuð mótetni (prótein sem ráðast gegn sýkingu) í blóði

**Sjaldgæfar aukaverkanir** (geta komið fyrir hjá 1 af hverjum 100 einstaklingum):

- Lungnakrabbamein, krabbamein í endaparmi, brjóstakrabbamein, krabbamein í beinum, vöðvum eða fituvef, æxli í húð og meltingarvegi af völdum herpesveiru sem sést hjá sjúklingum með veiklað ónæmiskerfi, krabbamein í blöðruhálskirtli, leghálskrabbamein, krabbamein í hálsi, eitlakraabbamein, krabbamein í beinmerg, krabbamein í nýra, nýrnaþípum eða blöðru
- Sveppasýking í heila, bólga í heila, alvarleg sýking í heila sem kölluð er ágeng fjölhreiðra innlyksuheilabólga
- Óeðlilegur þroti í heila, aukinn þrýstingur í höfuðkúpu og í heila, flog, máttleysi sem veldur lömum í öðrum helming líkamans, vöntun slíðurs umhverfis taugar, vanhæfni vöðvahreyfinga í andliti
- Sjúkdómur í heila sem veldur höfuðverk, hita, ofsjónum, ringlun, óeðlilegu tali og hreyfingum
- Skert blóðflæði til hjarta, hjartaöng, óeðlileg ósæðarloka, óeðlilega hraður hjartsláttur
- Skyndileg vandamál við öndun sem valda lungnaskemmdum, aukinn blóðþrýstingur í lungum, lungnabólga, hósti með blóðugum uppgangi, óeðlileg lungu og lungnaþípur og loftvegir sem sjá um flutning lofts inn og út um lungu, vökví umhverfis lungu, kæfisvefn, óeðlilegur raddhljómur þegar talað er
- Kynfæraherpes
- Bólga í ristli af völdum cytomegaloveiru, brisbólga, sár í maga, smáþörmum eða þörmum, þrengsli í smáþörmum, svartar, tjöruhægðir, blæðing frá endaparmi, óeðlilegur litur hægða
- Bakteriusýkingar, bólga eða sýking í innra byrði hjartans, berklar, beinsýking, bólgur eitlar, langvinn útvíkkun loftvega sem veldur tíðum lungnasýkingum
- Sýking af völdum strongyloidorms, niðurgangur vegna sýkingar af völdum sníkjudýrsins giardía

- Nýrnasjúkdómur af völdum polyómaveiru, sýking í nýrum, örvefur í nýrum, rýrnun nýrnapipla, bólga í blöðru ásamt blæðingu
- Blóðtappi í nýrnaslagæð
- Guillian-Barré heilkenni (veldur vöðvamáttleysi eða lömun)
- Eitilfrumnafjölgun sem tengist Epstein-Barr veiru
- Blóðtappi í bláæðum, æðabólga, tímabundinn sinadráttur
- Óeðlilegar slagæðar, örmyndun í slagæðum, blóðtappi í slagæðum, þrenging í slagæðum, tímabundinn roði í andliti/húð, þroti í andliti
- Gallsteinar, vökvafylltir vasar í lifur, fitulifur
- Húðsjúkdómur með þykkum rauðum flekkjum, oft með silfurlitu hreistri, óeðlilegur hárvöxtur, miklar brotskemmdir í hári, brotnar neglur, sár á getnaðarlim
- Truflun á snefilefnajafnvægi sem veldur beinkvillum, bólgu í beinum, veiklun í beinum sem veldur beinvandamálum, bólga í ytra byrði liða, sjaldgæfur kvilli í beinum
- Bólga í eistum, óeðlilega langvarandi holdris, óeðlilegar frumur í leghálsi, fyrirferð í brjósti, verkur í eistum, sár á kynfærasvæði hjá konum, rýrnun veggja í leggöngum, ófrjósemi eða vanhæfni til að verða ófrísk, þroti í pung
- Árstíðabundið ofnæmi
- Lystarleysi, missir bragðskyns, heyrnarskerðing
- Óeðlilegir draumar, skapsveiflur, óeðlilegur skortur á einbeitingu og hæfni til þess að sitja kyrr, erfiðleikar varðandi skilning og hugsun, skert minni, migreni, þirringur
- Dofi eða máttleysi vegna lélegrar stjórnunar á sykursýki, breytingar í fótum vegna sykursýki, erfiðleikar með að halda fótum kyrrum
- Þroti bak við augun sem valda sjónbreytingum, augnsýking, óþægindi vegna ljóss/aukið ljósnæmi, bólga í augnlokum
- Sprungur í munnvikum, bólga í góm, verkur í munnvatnskirtli
- Aukin kynhvöt
- Sviðatilfinning
- Viðbrögð við innrennsli, örvefur, bólga, endurkoma sjúkdóms, hitatilfinning, sár
- Ónóg þvagframleiðsla
- Bilun ígrædda líffærisins, vandamál meðan á blóðgjöf stendur, gliðnun sárabarma áður en sár grær, beinbrot, rifnar sínar, lágur blóðþrýstingur á meðan eða eftir aðgerð, hár blóðþrýstingur á meðan eða eftir aðgerð, mar/blóð í mjúkvefjum eftir aðgerð, verkur tengdur aðgerð, höfuðverkur tengdur aðgerð, mar í mjúkvefjum

Próf geta sýnt:

- Hættulega fá rauð blóðkorn, hættulega fá hvít blóðkorn, eyðileggingu rauðra blóðkorna, blóðstorkuvandamál, blóðsýringu vegna sykursýki, breytingar á fótum vegna sykursýki, blóðlýtingu
- Ófullnægjandi framleiðsla nýrnahettuhormóna
- Lág gildi D vítamíns
- Aukið bris Kirktilsensím í blóði, aukin troponíngildi í blóði, óeðlileg þvagpróf, próf sem sýna fram á cytomegaloveiru, aukning á sértækum vaka fyrir blöðruhálskirtil, aukin þvagsýra í blóði, fækkun CD4 eitilfrumna, blóðsykursfall.

### Tilkynning aukaverkana

Látið lækinn eða lyfjafræðing vita ef aukaverkanir verða alvarlegar. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli. Einnig er hægt að tilkynna aukaverkanir beint samkvæmt fyrirkomulagi sem gildir í hverju landi fyrir sig, sjá [Appendix V](#). Með því að tilkynna aukaverkanir er hægt að hjálpa til við að auka upplýsingar um öryggi lyfsins.

## 5. Hvernig geyma á NULOJIX

Geymið lyfið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

Ekki skal nota lyfið eftir fyrningardagsetningu sem tilgreind er á umbúðunum á eftir EXP. Fyrningardagsetning er síðasti dagur mánaðarins sem þar kemur fram.



Lyfið er geymt á sjúkrahúsi eða á læknastofu þar sem það er gefið.

Geymið í kæli (2°C - 8°C).

Geymið í upprunalegum umbúðum til varnar gegn ljósi.

Eftir blöndun á að færa uppleystu lausnina strax úr hettuglasinu yfir í innrennslispoka eða flösku.

Eftir þynningu og frá örverufræðilegu sjónarmiði á að nota lausnina strax. Ef hún er ekki notuð strax má geyma innrennslislausnina í kæli (2°C - 8°C) í allt að 24 klst. Innrennslislausnina má geyma að hámarki 4 klst. af heildartímanum 24 klst. við lægri hita en 25 °C. Má ekki frjósa.

The NULOJIX infusion must be completed within 24 hours of reconstitution of the powder.

Ekki skal nota NULOJIX ef vart verður við agnir eða mislitun í blönduðu eða þynntu lausninni.

Ekki má skola lyfjum niður í frárennslislagnir eða fleygja þeim með heimilissorpi. Leitið ráða í apóteki um hvernig heppilegast er að farga lyfjum sem hætt er að nota. Markmiðið er að vernda umhverfið.

## 6. Pakkningar og aðrar upplýsingar

### NULOJIX inniheldur

- Virka innihaldsefnið er belatacept. Hvert hettuglas inniheldur 250 mg af belatacepti. Eftir blöndun inniheldur hver ml af þykkni 25 mg belatacept.
- Önnur innihaldsefni eru natríumklóríð, natríumtvíhýdrógenfosfat einhýdrat, súkrósi, natríumhýdroxíð (til þess að stilla pH), og saltsýra (til þess að stilla pH). (Sjá kafla 2).

### Lýsing á útliti NULOJIX og pakkningastærðir

NULOJIX stofn fyrir innrennslisþykkni (þykknisstofn) er hvítt/beinhvítt duft sem getur virst ein heild eða í molum.

Hvert hettuglas inniheldur 250 mg belatacept.

Pakkningar með einu hettuglasi úr gleri og einni sprautu eða með tveimur hettuglösum úr gleri og tveimur sprautum eru fánlegar.

Ekki er víst að allar pakkningastærðir séu markaðssettar.

### Markaðsleyfishafi og framleiðandi

Markaðsleyfishafi:

Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG

Plaza 254

Blanchardstown Corporate Park 2

Dublin 15, D15 T867

Írland

Framleiðandi:

Swords Laboratories Unlimited Company T/A Bristol-Myers Squibb Cruiserath Biologics

Cruiserath Road, Mulhuddart

Dublin 15, D15 H6EF

Írland

### Þessi fylgiseðill var síðast uppfærður

Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu <http://www.ema.europa.eu>.

---

### Eftirfarandi upplýsingar eru einungis ætlaðar heilbrigðisstarfsfólki:

- Að viðhafðri smitgát skal leysa innihald hettuglasanna upp og þynna lausnina fyrir lyfjagjöf.
- Nota skal meðfylgjandi einnota silikonfría sprautu til þess að leysa upp innihald hettuglasanna og til þess að færa lausnina í innrennslisvökvann. Það kemur í veg fyrir klumpmyndun.
- Ekki má hrista hettuglösina. Það kemur í veg fyrir froðumyndun.
- Innrennslislausnina á að nota með sæfðri, sprautusíu (gatastærð 0,2 míkróm til 1,2 míkróm) án sóthitavalda (non-pyrogenic) með lágt próteinbindistig

### Skammtar og blöndun hettuglasanna

Reiknið út skammtinn og fjölda NULOJIX hettuglasa sem þörf er á. Í hverju NULOJIX hettuglasi er 250 mg belatacept.

- Heildarskammtur belatacepts í mg jafngildir líkamsþyngd sjúklingsins í kg margfaldað með belatacept skammtinum í mg/kg (6 eða 10 mg/kg, sjá kafla 3).
- Ekki er mælt með að breyta skömmtum NULOJIX þegar breyting á líkamsþyngd er innan við 10%.
- Fjöldi hettuglasa sem þarf er jafn skammti belatacepts í mg deilt með 250 hækkað upp að næsta heila fjölda hettuglasa.
- Bætið u.þ.b. 10,5 ml af þynningarlausninni.
- Rúmmál blönduðu lausnarinnar sem þörf er á (ml) jafngildir heildarskammti belatacepts í mg deilt með 25.

### Hagnýt atriði um blöndun hettuglasanna

Að viðhafðri smitgát skal blanda hvert hettuglas með 10,5 ml af einum af eftirfarandi leysum (sæfðu vatni fyrir stungulyf, natríum klóríð 9 mg/ml (0,9%) stungulyfi, lausn eða 5% glúkósa stungulyfi, lausn), nota skal meðfylgjandi einnota sprautu (naudsynlegt til þess að koma í veg fyrir klumpmyndun) og nálarstærð 18-21 gauge. Sprauturnar eru kvarðaðar með 0,5 ml, því skal námunda reiknaðan skammt að næsta 0,5 ml.

Fjarlægjið innsiglið af hettuglasinu og þvoið tappann með alkóhólvættri þurrku. Stingið nálinni í gegnum miðju gúmmitappans á hettuglasinu. Beinið bununni af vökvannum að gleri hettuglassins en ekki í duftið. Fjarlægjið sprautuna og nálina eftir að 10,5 ml af leysi hefur verið dælt í hettuglasið.

Til þess að draga úr froðumyndun á að snúa hettuglasinu varlega í hringi í a.m.k. 30 sek. eða þar til duftið er alveg uppleyst. Hristið ekki. Þótt lítilsháttar froða sé á yfirborði uppleystu lausnarinnar er nægjanlegt yfirmagn belatacepts í hverju hettuglasi til þess að gert sé ráð fyrir tapi þegar dregið er upp. Því er hægt að draga 10 ml af 25 mg/ml belatacept lausn úr hverju hettuglasi.

Eftir blöndun á lausnin að vera tær til örlítið ópallýsandi og litlaus/fölgul. Ekki á að nota lausnina ef í henni eru ógegnsæjar agnir eða ef hún er mislit eða ef aðrar aðskotaagnir eru til staðar. Ráðlagt er að færa uppleystu lausnina strax úr hettuglasinu yfir í innrennslispoka eða flösku.

### Hagnýt atriði fyrir blöndun innrennslisvökvans

Eftir blöndun er lyfið þynnt í 100 ml með natríumklóríð 9 mg/ml (0,9%), stungulyfi, lausn eða 5% glúkósa, stungulyfi, lausn. Dragið úr 100 ml innrennslispoka eða flösku (yfirleitt henta 100 ml til innrennslis fyrir flesta sjúklinga og skammta en hægt er að nota innrennslismagn á bilinu 50 ml til 250 ml) það rúmmál af natríumklóríð 9 mg/ml (0,9%) stungulyfi, lausn eða 5% glúkósa stungulyfi, lausn sem samsvarar rúmmáli (fjöldi ml samsvarar heildarskammti í mg deilt með 25) blönduðu belatacept lausnarinnar sem þarf fyrir skammtinn og fleygið. Bætið hægt því magni blönduðu belatacept lausnarinnar sem þörf er á úr hverju hettuglasi í innrennslispokann eða flöskuna og notið sömu einnota sprautuna sem notuð var til þess að blanda duftið. Blandið varlega í innrennslislátinu. Þéttni belatacepts í innrennslisvökvannum á að vera á milli 2 mg og 10 mg í ml af lausn.

Farga skal öllum leifum í hettuglösunum strax í samræmi við gildandi reglur á hverjum stað.

### **Lyfjagjöf**

Að viðhafðri smitgát við blöndun og þynningu á að byrja innrennsli með NULOJIX þegar í stað og því þarf að vera lokið innan 24 klst. frá því að duftið er leyst upp. Ef innrennslilausnin er ekki notuð strax má geyma hana í kæli (2 °C - 8 °C) í allt að 24 klst. Innrennslilausnin má ekki frjósa.

Innrennslilausnina má geyma í mest 4 klst. af þessum 24 klst. við lægri hita en 25 °C. Áður en innrennslilausnin er notuð á að skoða hana með tilliti til agna eða mislitunar. Fargið lausninni ef einhverjar agnir eða mislitun er sjáanleg. Gefa á alla fullþynntu lausnina á 30 mínútum og nota innrennslisett með sæfðri síu án sótthitavalda (non-pyrogenic) og með litla próteinbindingu (gatastærð 0,2 míkróm til 1,2 míkróm). Ráðlagt er að skola innrennsliöngur með innrennslilausn til þess að tryggja að allur skammturinn hafi verið gefinn.

NULOJIX skal ekki gefa með innrennsli samtímis öðrum lyfjum í sömu innrennsli línu. Engar eðlis- eða lífefnafræðilegar rannsóknir hafa verið gerðar á samrýmanleika til þess að meta samhliða gjöf NULOJIX með öðrum lyfjum.

Ekki á að geyma leifar af innrennslilausninni til þess að nota síðar.

### **Förgun**

Farga skal öllum lyfjaleifum og/eða úrgangi í samræmi við gildandi reglur.