

BIJLAGE I
SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

NULOJIX 250 mg poeder voor concentraat voor oplossing voor infusie

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke injectieflacon bevat 250 mg belatacept.

Na reconstitutie bevat elke ml concentraat 25 mg belatacept.

Belatacept is een fusie-eiwit geproduceerd in ovariumcellen van Chinese hamsters door recombinante DNA-technologie.

Hulpstof met bekend effect

Elke injectieflacon bevat 0,55 mmol natrium.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Poeder voor concentraat voor oplossing voor infusie (poeder voor concentraat).

Het poeder is een witte tot gebroken witte, hele of gefragmenteerde koek.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

NULOJIX, in combinatie met corticosteroïden en een mycofenolzuur (MPA), is geïndiceerd voor de profylaxe van transplantaat-afstoting bij volwassenen die een niertransplantatie hebben ondergaan (zie rubriek 5.1 voor gegevens over nierfunctie).

4.2 Dosering en wijze van toediening

Behandeling moet worden voorgeschreven door en onder toezicht staan van medisch specialisten met ervaring op het gebied van immunosuppressieve therapie en de behandeling van patiënten die een niertransplantatie hebben ondergaan.

Belatacept is niet onderzocht bij patiënten met een Panel Reactive Antibody (PRA) > 30% (die vaak verhoogde immunosuppressie nodig hebben). Vanwege het risico op een hoge totale belasting van immunosuppressie dient belatacept bij deze patiënten uitsluitend gebruikt te worden na het overwegen van alternatieve therapie (zie rubriek 4.4).

Dosering

Initiatie op het moment van transplantatie

Voor transplantaatontvangers die behandeld worden met NULOJIX vanaf het moment van transplantatie ("nieuw-getransplanteerde patiënten") wordt de toevoeging van een interleukine-2 (IL-2)-receptorantagonist aanbevolen.

De aanbevolen dosis is gebaseerd op het lichaamsgewicht van de patiënt (kg). De dosis en behandelingsfrequentie worden hieronder aangegeven.

Tabel 1: Dosis belatacept voor niertransplantaatontvangers

Eerste fase	Dosis
Dag van transplantatie, voorafgaand aan implantatie (Dag 1)	10 mg/kg
Dag 5, Dag 14 en Dag 28	10 mg/kg
Einde van Week 8 en Week 12 na transplantatie	10 mg/kg
Onderhoudsfase	Dosis
Om de 4 weken (\pm 3 dagen), vanaf het eind van week 16 na transplantatie	6 mg/kg

Voor meer gegevens over de berekening van de dosis, zie rubriek 6.6.

Patiënten hoeven geen premedicatie te gebruiken voorafgaand aan toediening van belatacept.

Ten tijde van de transplantatie moet NULOJIX worden toegediend in combinatie met basiliximab-inductie, mycofenolaatmofetil en corticosteroiden. Het geleidelijk afbouwen van corticosteroiden bij patiënten die belatacept gebruiken dient met voorzichtigheid te worden doorgevoerd, met name bij patiënten met 4 tot 6 humane leukocytantigeen (HLA)-mismatches (zie rubrieken 4.4 en 5.1).

Omzetting van een calcineurineremmer (CNI)-gebaseerd regime ten minste 6 maanden na transplantatie.

Voor de omzetting van een op een CNI -gebaseerd naar een op NULOJIX gebaseerd onderhoudsregime bij patiënten ten minste 6 maanden na transplantatie, wordt toediening van een dosis van 6 mg/kg NULOJIX elke 2 weken aanbevolen voor de eerste 8 weken, gevolgd door dezelfde dosis elke 4 weken daarna. Na aanvang van de behandeling met NULOJIX moet de calcineurineremmer worden voorgezet, in afbouwende doses, voor ten minste 4 weken na de infusie van de initiële dosis NULOJIX (zie rubriek 5.1). Frequentere controle op acute afstoting wordt aanbevolen, volgens de lokale zorgstandaard, voor ten minste 6 maanden na omzetting op NULOJIX (zie rubriek 4.4).

Infusiegerelateerde reacties zijn gemeld met toediening van belatacept in klinische studies. Indien ernstige allergische of anafylactische reacties optreden, moet de behandeling met belatacept onmiddellijk worden gestaakt en een adequate behandeling worden ingesteld (zie rubriek 4.4).

Therapeutische monitoring van belatacept is niet vereist.

Tijdens klinische studies was er geen dosisverandering van belatacept voor een verandering in lichaamsgewicht van minder dan 10%.

Speciale populaties

Oudere patiënten

Er is geen dosisaanpassing vereist (zie rubrieken 5.1 en 5.2).

Nierfunctiestoornissen

Er wordt geen dosisaanpassing aanbevolen bij patiënten met een nierfunctiestoornis of patiënten die gedialyseerd worden (zie rubriek 5.2).

Leverfunctiestoornissen

Er werden geen patiënten met een leverfunctiestoornis bestudeerd in niertransplantatieprotocollen, daarom kan wijziging van de dosis van belatacept bij leverfunctiestoornissen niet worden aanbevolen.

Pediatrische patiënten

De veiligheid en werkzaamheid van belatacept bij kinderen en adolescenten in de leeftijd van 0 tot 18 jaar zijn nog niet vastgesteld. Er zijn geen gegevens beschikbaar.

Wijze van toediening

NULOJIX is uitsluitend bestemd voor intraveneus gebruik.

De verdunde oplossing moet worden toegediend als intraveneuze infusie met een relatief constante snelheid gedurende 30 minuten. Infusie van de eerste dosis moet worden gegeven in de periode onmiddellijk voorafgaand aan de operatie of tijdens de operatie, maar vóór het voltooiën van de vasculaire anastomosen van het transplantaat.

Voor instructies over reconstitutie en verdunning van het geneesmiddel voorafgaand aan toediening, zie rubriek 6.6.

4.3 Contra-indicaties

Transplantaatontvangers die Epstein-Barr-virus (EBV)-seronegatief zijn of van wie de serostatus onbekend is.

Overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen (zie rubriek 4.4).

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Terugvinden herkomst

Om het terugvinden van de herkomst van biologicals te verbeteren moeten de naam en het batchnummer van het toegediende product goed geregistreerd worden.

Posttransplantatie lymfoproliferatieve ziekte (PTLD)

In de fase 2- en 3-studies (3 studies) bij nieuw-getransplanteerde patiënten was de incidentie van PTLD hoger bij de met belatacept behandelde patiënten dan bij de met ciclosporine behandelde patiënten (zie rubriek 4.8). Met belatacept behandelde transplantatontvangers die EBV-seronegatief zijn, hebben een verhoogd risico op PTLD vergeleken met degenen die EBV-positief zijn (zie rubriek 4.8). De EBV-serostatus moet worden vastgesteld voorafgaand aan de start van de toediening van belatacept. Transplantaatontvangers die EBV-seronegatief zijn of van wie de serostatus onbekend is, mogen belatacept niet toegediend krijgen (zie rubriek 4.3).

Naast een EBV-seronegatieve status zijn ook andere risicofactoren bekend voor PTLD, waaronder infectie met cytomegalovirus (CMV) en T-celdepletietherapie, die vaker werd gebruikt voor de behandeling van acute afstoting bij met belatacept behandelde patiënten in klinische fase 3-studies (zie rubriek 5.1).

PTLD bij met belatacept behandelde patiënten werd het vaakst vastgesteld in het centrale zenuwstelsel (CZS). Artsen moeten PTLD overwegen in de differentiaaldiagnose bij patiënten met nieuwe of verslechterende neurologische en cognitieve klachten of verschijnselen of bij wie gedragsveranderingen optreden.

Infecties

Gebruik van immunosuppressiva, waaronder belatacept, kan de gevoeligheid voor infectie verhogen, waaronder fatale infecties, opportunistische infecties, tuberculose en herpes (zie de waarschuwing voor progressieve multifocale leuko-encefalopathie (PML) hieronder en ook rubriek 4.8).

CMV-profylaxe wordt aanbevolen voor ten minste 3 maanden na transplantatie, met name voor patiënten met een verhoogd risico op CMV-infectie. Profylaxe tegen pneumocystose wordt aanbevolen voor ten minste 6 maanden na transplantatie.

Tuberculose werd in klinische studies vaker waargenomen bij patiënten die belatacept kregen dan bij patiënten die cyclosporine kregen (zie rubriek 4.8). De meeste gevallen van tuberculose traden op bij patiënten die wonen of gewoond hebben in landen met een hoge prevalentie van tuberculose. Patiënten moeten worden beoordeeld op tuberculose en worden getest op latente infectie voorafgaand aan het starten van behandeling met belatacept. Adequate behandeling van een latente tuberculose-infectie moet worden ingesteld voorafgaand aan belatacept-gebruik.

Progressieve multifocale leuko-encefalopathie

PML is een zeldzame, vaak snel progressieve en fatale opportunistische infectie van het CZS die wordt veroorzaakt door het John Cunningham (JC)-virus. In klinische studies met belatacept werden 2 gevallen van PML gemeld bij patiënten die belatacept kregen in hogere doses dan het aanbevolen regime. In de niertransplantatiestudies naar belatacept, werd één geval van PML gemeld bij een patiënt die een IL-2-receptorantagonist, mycofenolaatmofetil (MMF), kreeg en corticosteroiden als gelijktijdige behandeling. In de levertransplantatiestudie kreeg de patiënt MMF en corticosteroiden als gelijktijdige behandeling. Omdat een verhoogd risico op PML en op andere infecties is geassocieerd met hoge mate van algehele immunosuppressie, moeten de aanbevolen doses belatacept en gelijktijdige immunosuppressiva, waaronder MMF of MPA, niet worden overschreden (zie rubriek 4.5).

Vroege diagnose en behandeling kan de impact van PML verminderen. Artsen moeten PML overwegen in de differentiaaldiagnose bij patiënten met nieuwe of verslechterende neurologische en cognitieve klachten of verschijnselen of bij wie gedragsveranderingen optreden. PML wordt meestal gediagnosticeerd via beeldvorming van de hersenen, waaronder MRI-scans (magnetic resonance imaging) of CT-scans (computertomografie), en onderzoek van cerebrospinaal vocht (CSF) op JC-virus-DNA door polymeraseketenreactie (PCR). Als de klinische verdenking op PML hoog is, moet een hersenbiopsie worden overwogen bij proefpersonen als de diagnose PML niet kan worden gesteld via PCR op CSF en neurologische beeldvorming. Overleg met een neuroloog wordt aanbevolen voor vermoede of bevestigde gevallen van PML.

Als PML wordt gediagnosticeerd, wordt vermindering of staking van immunosuppressie aanbevolen, rekening houdend met het risico voor het transplantaat. Plasmaferese kan de verwijdering van belatacept versnellen.

Maligniteiten

Naast PML hebben patiënten die immunosuppressiveregimes krijgen, waaronder belatacept, een verhoogd risico op maligniteiten, waaronder huidkanker (zie rubriek 4.8). Blootstelling aan zonlicht en ultraviolet (UV)-licht moet worden beperkt door het dragen van beschermende kleding en het gebruik van een zonnebrandproduct met een hoge beschermingsfactor.

Transplantaattrombose

Bij klinische onderzoeken is in de posttransplantatieperiode een toegenomen incidentie van transplantaattrombose waargenomen bij ontvangers van transplantaten van extended-criteria-donoren (ECD). Bij postmarketingervaring is niertransplantaattrombose voorgekomen bij patiënten met andere predisponerende risicofactoren voor trombose van het niertransplantaat wanneer de initiële dosis antithymocytoglobuline, als immunosuppressieve inductie, gelijktijdig of rond dezelfde tijd was toegediend met de eerste dosis belatacept (zie rubriek 4.8).

Omzetting van een CNI-gebaseerd onderhoudsregime

Omzetting van klinisch stabiele patiënten die een CNI-gebaseerd onderhoudsregime krijgen naar een op belatacept gebaseerd regime kan aanvankelijk het risico op acute afstoting vergroten. Nauwere controle op acute afstoting wordt aanbevolen voor ten minste 6 maanden na de omzetting op belatacept, volgens de lokale zorgstandaard. Er zijn geen gegevens over omzetting bij patiënten van wie wordt aangenomen dat ze een hoger immunologisch risico lopen, aangezien deze werden uitgesloten van de conversiestudies op basis van de in het protocol gedefinieerde criteria met betrekking op hun eerdere geschiedenis met afstoting (zie rubriek 5.1). Dergelijke patiënten hebben mogelijk aanvankelijk een hoger risico op acute afstoting na omzetting op belatacept dan degenen die daadwerkelijk werden onderzocht. Bij personen met een hoog immunologisch risico mag omzetting alleen worden overwogen wanneer verwacht wordt dat de mogelijke voordelen opwegen tegen de risico's.

Levertransplantatie

De veiligheid en werkzaamheid van belatacept zijn niet vastgesteld bij levertransplantatiepatiënten, waardoor dergelijk gebruik niet wordt aanbevolen. In 1 klinisch fase 2-onderzoek bij patiënten *met een eerste levertransplantatie*, is een toename van het aantal sterfgevallen waargenomen bij 2 van de 3 onderzochte belataceptbevattende behandelregimes. Deze belataceptdoseringsregimes verschilden van die zoals onderzocht bij niertransplantaatontvangers (zie rubriek 5.1).

Gelijktijdig gebruik met andere immunosuppressiva

Belatacept is in klinische onderzoeken toegediend samen met de volgende immunosuppressieve middelen: basiliximab, een MPA (mycofenolzuur) en corticosteroiden.

Lymfocytdepletiebehandelingen en MPA: Omdat de totale belasting van immunosuppressie een risicofactor is voor maligniteiten en opportunistische infecties, moeten doses hoger dan de aanbevolen doses van gelijktijdig toegediende immunosuppressiva worden vermeden.

Lymfocytdepletiebehandelingen voor de behandeling van acute afstoting moeten met voorzichtigheid worden gebruikt.

Patiënten met hoge PRA hebben vaak hogere immunosuppressie nodig. Belatacept is niet onderzocht bij patiënten met PRA > 30% (zie rubriek 4.2).

Geleidelijk afbouwen van corticosteroiden: Het geleidelijk afbouwen van corticosteroiden bij patiënten die belatacept gebruiken dient met voorzichtigheid te worden doorgevoerd, met name bij patiënten met hoog immunologisch risico, zoals patiënten met 4 tot 6 humane leukocytantigeen (HLA)-mismatches (zie rubrieken 4.4 en 5.1). Uit postmarketingervaring is gebleken dat het gelijktijdig gebruik van belatacept met basiliximab-inductie, mycofenolaatmofetil en het geleidelijk afbouwen van corticosteroiden naar 5 mg/dag in week 6 na de transplantatie geassocieerd werd met een toename van het aantal acute afstotingen, met name Graad III afstoting. Deze graad III afstotingen traden met name op bij patiënten met 4 tot 6 HLA mismatches (zie rubrieken 4.2 en 5.1).

Artsen moeten zich bewust zijn van de halfwaardetijd van 9-10 dagen van belatacept bij patiënten die van belatacept worden overgeschakeld op een ander immunosuppressivum om mogelijke te hoge of te lage immunosuppressie na het staken van belatacept te vermijden.

Allergische reacties

In de klinische studies zijn infusiegerelateerde reacties gemeld bij toediening van belatacept. Patiënten hoeven niet te worden voorbehandeld om allergische reacties te voorkomen (zie rubriek 4.8).

Voorzichtigheid moet worden betracht bij patiënten met een voorgeschiedenis van allergische reacties op belatacept of een van de hulpstoffen. Tijdens de postmarketingbewaking is anafylaxie gemeld (zie rubriek 4.8). Als een ernstige allergische of anafylactische reactie optreedt, moet de behandeling met NULOJIX onmiddellijk worden gestaakt en een adequate behandeling worden ingesteld.

Vaccinaties

Immunosuppressieve behandeling kan van invloed zijn op de reactie op vaccinatie. Daarom kunnen vaccinaties tijdens behandeling met belatacept minder effectief zijn, hoewel dit niet is bestudeerd in klinisch onderzoek. Het gebruik van levende vaccins moet worden vermeden (zie rubriek 4.5).

Auto-immuunproces

Er is een theoretische bezorgdheid dat behandeling met belatacept het risico op auto-immuunprocessen kan verhogen (zie rubriek 4.8).

Immunogeniciteit

Hoewel er een paar patiënten waren die antilichamen ontwikkelden en er geen schijnbare correlatie was van antilichaamontwikkeling met klinische respons of bijwerkingen, zijn de gegevens te beperkt om een definitieve beoordeling te kunnen geven (zie rubriek 4.8).

De veiligheid en werkzaamheid van herbehandeling met belatacept is niet onderzocht. Bij het overwegen van herbehandeling met belatacept na langdurige stopzetting van de behandeling dient het mogelijke effect van reeds bestaande antistoffen tegen belatacept in overweging genomen te worden, in het bijzonder bij patiënten die geen continue immunosuppressie hebben gekregen.

Natrium inhoud

Dit geneesmiddel bevat 0,55 mmol of 13 mg natrium per injectieflacon, equivalent aan 0,64% van de door de WHO aanbevolen maximale dagelijkse inname van 2 g natrium voor volwassenen. Dit dient in overweging te worden genomen bij de behandeling van patiënten op een natriumarm dieet.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Belatacept is een fusie-eiwit waarvan niet wordt verwacht dat het wordt gemetaboliseerd door de cytochroom P450-enzymen (CYP) en UDP-glucuronosyltransferasen (UGT). Belatacept lijkt geen relevant direct effect te hebben op cytokinespiegels bij patiënten die een levertransplantatie hebben ondergaan of bij gezonde vrijwilligers. Van belatacept wordt daarom niet verwacht dat het de cytochroom P450-enzymen beïnvloed via effecten op cytokines.

Van belatacept wordt niet verwacht dat het de enterohepatische recirculatie van MPA onderbreekt. Bij een gegeven dosis MMF is de MPA-blootstelling circa 40% hoger met gelijktijdige toediening van belatacept dan met gelijktijdige toediening van ciclosporine.

Immunosuppressieve behandeling kan de reactie op vaccinatie beïnvloeden. Daarom kunnen vaccinaties minder werkzaam zijn gedurende de behandeling met belatacept, hoewel dit niet is onderzocht in klinisch onderzoek. Het gebruik van levende vaccins dient vermeden te worden (zie rubriek 4.4).

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Vrouwen die zwanger kunnen worden/Anticonceptie voor mannen en vrouwen

Vrouwen die zwanger kunnen worden, moeten effectieve anticonceptie gebruiken tijdens behandeling met belatacept en tot 8 weken na de laatste behandelingsdosis, omdat het mogelijke risico op de ontwikkeling van foetus/embryo onbekend is.

Zwangerschap

Er zijn geen adequate gegevens bekend over gebruik van belatacept bij zwangere vrouwen. De resultaten van dieronderzoek duiden niet op directe of indirecte schadelijke effecten wat betreft de embryonale/foetale ontwikkeling bij doses tot 16 maal en 19 maal hoger dan de dosis van 10 mg/kg bij

de mens gebaseerd op AUC. In een pre- en postnatale ontwikkelingsstudie bij ratten werden beperkte veranderingen in de immuunfunctie waargenomen bij 19 maal de dosis van 10 mg/kg bij de mens, gebaseerd op AUC (zie rubriek 5.3). Belatacept mag niet worden gebruikt bij zwangere vrouwen, tenzij dat duidelijk noodzakelijk is.

Borstvoeding

Studies bij ratten hebben excretie van belatacept in de moedermelk laten zien. Het is niet bekend of belatacept in de moedermelk wordt uitgescheiden (zie rubriek 5.3). Vrouwen mogen geen borstvoeding geven gedurende de periode waarin zij worden behandeld met een op belatacept gebaseerd regime.

Vruchtbaarheid

Er zijn geen gegevens bekend over het gebruik van belatacept en het effect op de vruchtbaarheid bij de mens. Bij ratten had belatacept geen ongewenste effecten op de mannelijke of de vrouwelijke vruchtbaarheid (zie rubriek 5.3).

4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen

Belatacept heeft geringe invloed op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen, aangezien dit middel vermoeidheid, malaise en/of misselijkheid kan veroorzaken. Patiënten moeten worden geïnstrueerd dat als zij deze symptomen ervaren, zij mogelijk gevaarlijke taken, zoals voertuigen besturen of machines bedienen, moeten vermijden.

4.8 Bijwerkingen

Samenvatting van het veiligheidsprofiel

Het bijwerkingenprofiel dat is geassocieerd met immunosuppressiva is vaak moeilijk te bepalen, als gevolg van de onderliggende ziekte en het gelijktijdig gebruik van meerdere geneesmiddelen.

In de studies ter ondersteuning van het gebruik bij nieuw-getransplanteerde patiënten waren de meest voorkomende ernstige bijwerkingen ($\geq 2\%$) die werden gemeld met belatacept in beide regimes (meer intensief [MI] en minder intensief [LI]) cumulatief tot aan Jaar 3 urineweginfectie, CMV-infectie, pyrexie, verhoogd creatininegehalte in het bloed, pyelonefritis, diarree, gastro-enteritis, dysfunctie van transplantaat, leukopenie, pneumonie, basaalcelcarcinoom, anemie, dehydratie.

De meest gemelde bijwerkingen ($\geq 20\%$) onder patiënten behandeld met beide op belatacept gebaseerde regimes (MI en LI) tot aan Jaar 3 zijn diarree, anemie, urineweginfectie, perifeer oedeem, obstipatie, hypertensie, pyrexie, misselijkheid, dysfunctie van transplantaat, hoesten, braken, leukopenie, hypofosfatemie en hoofdpijn.

Bijwerkingen die leidden tot onderbreken of staken van belatacept bij $\geq 1\%$ van de patiënten tot aan Jaar 3 waren niervenentrombose en CMV-infectie.

Tabel met de lijst van bijwerkingen

Weergegeven in Tabel 2, naar systeem/orgaanklassen en frequentie, is de lijst van bijwerkingen met ten minste een vermoeden van oorzakelijk verband, die gerapporteerd zijn bij nieuw-getransplanteerde patiënten in klinische onderzoeken cumulatief tot aan Jaar 3 en samengevoegd voor beide belataceptregimes (MI en LI).

De frequentie categorieën worden als volgt gedefinieerd: zeer vaak ($\geq 1/10$); vaak ($\geq 1/100$, $< 1/10$); soms ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$). Binnen elke frequentie categorie worden de bijwerkingen gerangschikt naar afnemende ernst.

Tabel 2: Bijwerkingen bij nieuw-getransplanteerde patiënten in klinische onderzoeken

Infecties en parasitaire aandoeningen	
Zeer vaak	urine­weginfectie, bovenste luchtweginfectie, cytomegalovirusinfectie*, bronchitis
Vaak	sepsis, pneumonie, griep, gastro-enteritis, herpes zoster, sinusitis, herpes simplex, orale candidiasis, pyelonefritis, onychomycose, BK-virusinfectie, ademhalingsweginfectie, candidiasis, rhinitis, cellulitis, wondinfectie, gelokaliseerde infectie, herpesvirusinfectie, schimmelinfectie, huidinfectie door schimmels
Soms	progressieve multifocale leuko-encefalopathie*, herseninfectie door schimmels, cytomegalovirus (CMV)-colitis, met polyomavirus geassocieerde nefropathie, herpes genitalis, stafylokokkeninfectie, endocarditis, tuberculose*, bronchiëctasie, osteomyelitis, strongyloidiasis, blastocystis-infectie, giardiasis, lymfangitis
Neoplasmata, benigne, maligne en niet-gespecificeerd (inclusief cysten en poliepen)*	
Vaak	squmeuscelcarcinoom van de huid, basaalcercarcinoom, huidpapilloom
Soms	EBV-geassocieerde lymfoproliferatieve stoornis**, longkanker, rectaalkanker, borstkanker, sarcoom, kaposi-sarcoom, prostaatkanker, carcinoom cervix, laryngeale kanker, lymfoom, multipel myeloom, overgangscercarcinoom
Bloed- en lymfestelselaandoeningen	
Zeer vaak	anemie, leukopenie
Vaak	trombocytopenie, neutropenie, leukocytose, polycytemie, lymfopenie
Soms	monocytopenie, zuivere erythrocytaire aplasie, agranulocytose, hemolyse, hypercoagulatie
Immuunsysteemaandoeningen	
Vaak	bloed immunoglobuline G verlaagd, bloed immunoglobuline M verlaagd
Soms	hypogammaglobulinemie, seizoensgebonden allergie
Endocriene aandoeningen	
Vaak	cushingoïd
Soms	bijnierschorsinsufficiëntie
Voedings- en stofwisselingsstoornissen	
Zeer vaak	hypofosfatemie, hypokaliëmie, dyslipidemie, hyperkaliëmie, hyperglykemie, hypocalciëmie
Vaak	gewichts­stijging, diabetes mellitus, dehydratie, gewicht verlaagd, acidose, vochtretentie, hypercalciëmie, hypoproteïnemie
Soms	diabetische ketoacidose, diabetische voet, alkalose, verminderde eetlust, vitamine-D-deficiëntie
Psychische stoornissen	
Zeer vaak	insomnia, angst
Vaak	depressie
Soms	abnormale dromen, stemmingswisselingen, aandachtstekortstoornis met hyperactiviteit, verhoogd libido
Zenuwstelselaandoeningen	
Zeer vaak	hoofdpijn
Vaak	tremor, paresthesie, accident cerebrovasculair, duizeligheid, syncope, lethargie, perifere neuropathie
Soms	encefalitis, Guillain-Barré-syndroom*, hersenoedeem, intracraniale druk verhoogd, encefalopathie, convulsies, hemiparese, demyelinisatie, facialis verlamming, dysgeusie, cognitieve aandoening, geheugenvermindering, migraine, branderig gevoel, diabetische neuropathie, restless legs syndroom

Oogaandoeningen	
Vaak	cataract, oculaire hyperemie, gezichtsvermogen wazig
Soms	retinitis, conjunctivitis, oogontsteking, keratitis, fotofobie, ooglidooedeem
Evenwichtsorgaan- en ooraandoeningen	
Vaak	vertigo, oorpijn, tinnitus
Soms	hypoacusis
Hartaandoeningen	
Vaak	tachycardie, bradycardie, atriale fibrillatie, hartfalen, angina pectoris, linkerventrikelhypertrofie
Soms	acuut coronair syndroom, atrioventriculair blok tweedegraads, aortaklepaandoening, supraventriculaire aritmie
Bloedvataandoeningen	
Zeer vaak	hypertensie, hypotensie
Vaak	shock, infarcering, hematoom, lymfokèle, angiopathie, arteriële fibrose
Soms	veneuze trombose, arteriële trombose, tromboflebitis, arteriële stenose, intermitterende claudicatio, overmatig blozen
Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen	
Zeer vaak	dyspneu, hoesten
Vaak	pulmonaal oedeem, piepen, hypocapnie, orthopneu, epistaxis, orofaryngeale pijn
Soms	acuut ademhalingsnoodsyndroom (ARDS), pulmonaire hypertensie, pneumonitis, haemoptysis, bronchopneumopathie, pijnlijke ademhaling, pleurale effusie, slaapapneusyndroom, dysfonie, orofaryngeale blaarvorming
Maagdarmstelselaandoeningen	
Zeer vaak	diarree, constipatie, nausea, braken, abdominale pijn
Vaak	dyspepsie, aftoïde stomatitis, abdominale hernia
Soms	maagdarmstelselaandoening, pancreatitis, dikke darmulcus, melaena, gastroduodenale ulcus, rectale hemorrhagie, dunne darmobstructie, cheilitis, gingiva-hyperplasie, speekselklierpijn, verkleurde feces
Lever- en galaandoeningen	
Vaak	cytolytische galblaas, leverfunctietest abnormaal
Soms	cholelithiase, levercyste, hepatische steatose
Huid- en onderhuidaandoeningen	
Vaak	acne, pruritis, alopecia, huidexfoliatie, rash, nachtzweet, hyperhidrose
Soms	psoriasis, haargroei abnormaal. onychoclasia, peniele ulceratie, zwelling aangezicht, trichorrhesis
Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen	
Zeer vaak	artralgie, rugpijn, pijn in de extremiteit
Vaak	myalgie, spierzwakte, botpijn, gewrichtszwelling, tussenwervelschijfaandoening, gewrichtsblokkering, spierspasmen, osteoarthritis
Soms	botmetabolestoornis, osteïtis, osteolysis, synovitis
Nier- en urinewegaandoeningen	
Zeer vaak	proteïnurie, bloed creatinine verhoogd, dysurie, hematurie
Vaak	tubulaire niernecrose, niervene trombose*, nierarterie stenose, glycosurie, hydronefrose, vesico-ureter reflux, urine-incontinentie, urineretentie, nachtelijke mictie
Soms	nierarterie trombose*, nefritis, nefrosclerose, niertubulus atrofie, bloederige cystitis, nierfibrose

Voortplantingsstelsel- en borstaandoeningen	
Soms	epididymitis, priapisme, cervicale dysplasie, borstgezwel, testiculaire pijn, vulvale ulceratie, atrofische vulvovaginitis, infertiliteit, scrotaaloedeem
Congenitale, familiale en genetische aandoeningen	
Vaak	hydrokèle
Soms	hypofosfasemie
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen	
Zeer vaak	oedeem perifeer, pyrexie
Vaak	borstkaspijn, vermoeidheid, malaise, afgenomen genezing
Soms	infusiegerelateerde reactie*, prikkelbaarheid, fibrose, ontsteking, ziekte terugkering, het heet hebben, ulcus
Onderzoeken	
Vaak	c-reactief proteïne verhoogd, bloed parathyroïdhormoon verhoogd
Soms	pancreatische enzymen verhoogd, troponine verhoogd, elektrolytevenwichtstoornis, prostaatspecifiek antigeen verhoogd, bloed urinezuur verhoogd, urine output verlaagd, bloed glucose verlaagd, CD4-lymfocyten verlaagd
Letsels, intoxicaties en verrichtingscomplicaties	
Zeer vaak	disfunctie van transplantaat
Vaak	chronische allograft nefropathie (CAN), incisie hernia
Soms	falen van transplantaat, transfusiëreactie, wonddehiscentie, breuk, peesbreuk, hypotensie t.g.v. een verrichting, hypertensie t.g.v. een verrichting, hematoom na verrichting, procedurepijn, hoofdpijn ten gevolge van verrichting, kneuzing

*Zie rubriek "Beschrijving van geselecteerde bijwerkingen".

** Omvat alle voorvallen gemeld over een mediaan van 3,3 jaar in de bij nieuw-getransplanteerde patiënten fase 3-studies, en een mediaan van circa 7 jaar in de bij nieuw-getransplanteerde patiënten fase 2-studie.

Langetermijn extensie in Studie 1 en Studie 2

Van de 1209 patiënten die waren gerandomiseerd en nieuw-getransplanteerd in de twee fase 3-studies (zie rubriek 5.1) werden 761 patiënten na jaar 3 verder behandeld in een langetermijn extensieperiode tot een additionele periode van 4 jaar. Zij werden verder behandeld met de onderzoeksmedicatie volgens hun originele behandelplan. In vergelijking met de resultaten van de initiële 3 jaar, werden er geen nieuwe bijwerkingen of toename in incidentie van bijwerkingen (zoals hierboven weergegeven van de initiële 3-jaars periode) gevonden tijdens de 4-jaars langetermijn open label extensieperiode.

Conversiestudies 1 en 2

Het algehele veiligheidsprofiel van belatacept in de twee conversiestudies was consistent met het bekende veiligheidsprofiel in de bestaande klinische populatie uit de studies bij nieuw-getransplanteerde patiënten, gepresenteerd in tabel 2 hierboven.

Beschrijving van geselecteerde bijwerkingen

Maligniteiten en posttransplantatie lymfoproliferatieve ziekte

De frequenties van maligniteiten voor Jaar 1 en 3 in de studies met nieuw-getransplanteerde patiënten worden weergegeven in Tabel 3, behalve voor gevallen van PTLD die zich voordoen na 1 jaar en > 3 jaar (mediane dagen follow-up: 1199 dagen voor belatacept MI, 1206 dagen voor belatacept LI en 1139 dagen voor ciclosporine). De frequentie van maligne neoplasmata in Jaar 3, exclusief niet-melanoom huidcarcinomen, was vergelijkbaar in de belatacept LI- en de ciclosporinegroep en hoger in de belatacept MI-groep. PTLD trad vaker op in beide belatacept behandelingsgroepen versus ciclosporine (zie rubriek 4.4). Niet-melanoom huidcarcinomen traden minder frequent op met het belatacept LI-regime dan met het ciclosporine of het belatacept MI-regime.

Tabel 3: Maligniteiten optredend per behandelingsgroep (%)

	Tot Jaar 1			Tot Jaar 3 ^{*,**}		
	Belatacept MI N = 477	Belatacept LI N = 472	Ciclosporine N = 476	Belatacept MI N = 477	Belatacept LI N = 472	Ciclosporine N = 476
Elk maligne neoplasma	3,4	1,9	3,4	8,6	5,7	7,1
Niet-melanoom huidkanker	1,0	0,2	1,5	4,2	1,5	3,6
Maligne neoplasmata exclusief niet-melanoom huidcarcinomen	2,3	1,7	1,9	4,4	4,2	3,6
PTLD	0,8	0,8	0,2	1,7	1,3	0,6
Maligniteiten exclusief niet-melanoom huidcarcinomen en PTLD	1,5	0,8	1,7	2,7	3,2	3,4

*Mediane follow-up exclusief PTLD voor gepoolde studies is 1092 dagen voor elke behandelingsgroep.

**Mediane follow-up voor PTLD voor gepoolde studies is 1199 dagen voor MI, 1206 dagen voor LI en 1139 dagen voor ciclosporine.

In de 3 studies met nieuw-getransplanteerde patiënten (één fase 2- en twee fase 3-studies, Studie 1 en Studie 2) was de cumulatieve frequentie van PTLD hoger bij met belatacept behandelde patiënten bij het aanbevolen doseringsregime (LI) (1,3%; 6/472) dan bij de ciclosporinegroep (0,6%; 3/476), en was het hoogst in de belatacept MI-groep (1,7%; 8/477). Negen van de 14 gevallen van PTLD bij met belatacept behandelde patiënten betroffen het CZS; binnen de observatieperiode waren 8 van de 14 gevallen fataal (6 van de fatale gevallen betroffen het CZS). Van de 6 PTLD-gevallen in het LI-regime betroffen er 3 het CZS en waren fataal.

Met name EBV-seronegatieve patiënten die immunosuppressiva krijgen, hebben een verhoogd risico op PTLD (zie rubrieken 4.3 en 4.4). In klinische studies hadden met belatacept behandelde transplantaatontvangers met EBV-seronegatieve status een verhoogd risico op PTLD vergeleken met degenen die EBV-positief waren (respectievelijk 7,7%; 7/91 versus 0,7%; 6/810). Bij het aanbevolen doseringsregime van belatacept waren er 404 EBV-positieve ontvangers en traden 4 gevallen van PTLD op (1,0%); twee daarvan betroffen het CZS.

Tijdens de langetermijn extensieperiode werden maligniteiten (incl. PTLD) gemeld bij 10,3%, 8,4% en 14,7% van de patiënten in respectievelijk de belatacept MI-, belatacept LI- en ciclosporine-groepen in Studie 1; en in 19,2%, 13,3% en 16,1% van de patiënten in respectievelijk de belatacept MI-, belatacept LI- en ciclosporine-groepen in Studie 2. Gevallen van PTLD varieerden per serostatus. In Studie 1 werd er één melding van PTLD meer in de ciclosporine-groep, dit was bij een patiënt die EBV seropositief was op het moment van de transplantatie. In Studie 2, bij patiënten die EBV seropositief waren op het moment van transplantatie, was er één geval van PTLD in ieder van de drie behandelgroepen. Onder de patiënten in Studie 2 die EBV seronegatief waren op het moment van transplantatie (en waarvoor het gebruik van belatacept wordt afgeraden), waren er drie meldingen van PTLD in de belatacept LI-groep en géén in de belatacept MI- en ciclosporine-groepen.

Infecties

De frequenties van infecties voor Jaar 1 en Jaar 3 die optraden per behandelingsgroep in de studies met nieuw-getransplanteerde patiënten zijn weergegeven in Tabel 4. Het totale optreden van tuberculose-infecties en niet-ernstige herpesinfecties was hoger voor belataceptregimes dan voor het ciclosporineregime. De meeste gevallen van tuberculose traden op bij patiënten die op dat moment of eerder in landen woonden met een hoge prevalentie van tuberculose (zie rubriek 4.4). Het totale aantal

polyomavirusinfecties en schimmelinfecties was numeriek lager in de belatacept LI-groep vergeleken met de belatacept MI- en de ciclosporinegroep.

Binnen het belatacept klinische programma werden 2 patiënten gediagnosticeerd met PML. Eén fataal geval van PML werd gemeld bij een niertransplantaatontvanger die gedurende 2 jaar in een fase 3-onderzoek behandeld werd met belatacept MI-regime, een IL-2-receptorantagonist, MMF en corticosteroiden. Het andere geval van PML werd gemeld bij een levertransplantaatontvanger in een fase 2-onderzoek, die 6 maanden behandeling kreeg met een geaugmenteerd belatacept MI-regime, MMF in doses hoger dan de aanbevolen dosis en corticosteroiden (zie rubriek 4.4).

Infecties waarbij het CZS betrokken was, kwamen vaker voor in de belatacept MI-groep (8 gevallen, waaronder het hierboven besproken geval van PML; 1,7%) dan in de belatacept LI- (2 gevallen, 0,4%) en in de ciclosporinegroep (één geval; 0,2%). De vaakst optredende CZS-infectie was cryptokokkenmeningitis.

Tabel 4: Infecties die optraden per behandelingsgroep in de studies met nieuw-getransplanteerde patiënten (%)

	Tot Jaar 1			Tot Jaar3*		
	Belatacept MI N = 477	Belatacept LI N = 472	Ciclosporine N = 476	Belatacept MI N = 477	Belatacept LI N = 472	Ciclosporine N = 476
Infecties en parasitaire aandoeningen	70,7	71,8	73,7	79,2	82,0	80,6
Ernstige infecties	26,8	23,3	27,3	35,8	33,5	37,8
Virale infecties	26,4	25,0	27,7	38,8	39,0	36,1
CMV	11,1	11,9	13,7	13,8	13,8	14,7
Polyomavirus	4,8	2,3	4,8	6,3	3,8	5,7
Herpes	8,0	6,6	6,1	15,5	14,2	10,7
Schimmelinfecties	13,8	11,0	15,1	22,9	16,7	20,6
Tuberculose	0,4	0,4	0,2	1,3	1,3	0,2

*De mediane blootstelling voor gepoolde studies is 1092 dagen voor elke behandelingsgroep.

Tijdens de langetermijn extensieperiode in de studies met nieuw-getransplanteerde patiënten kwamen ernstige infecties voor bij respectievelijk 30,3% en 23,5% van de patiënten in de belatacept MI- en LI-groepen en bij 27,2% van de patiënten in de ciclosporine-groep in Studie 1; in respectievelijk 35,6% en 38,1% van de patiënten in de belatacept MI- en LI-groepen en bij 37,9% van de patiënten in de ciclosporine-groep in Studie 2. Er was één melding van PML (Studie 1) in de ciclosporine-groep, dit was 82 maanden na transplantatie (meer dan 56 dagen na staken van de behandeling).

Transplantaattrombose

In een fase 3-studie bij nieuw-getransplanteerde ontvangers van nieren van extended-criteria-donoren (ECD) (Studie 2) trad transplantaattrombose vaker op in de belataceptgroepen (4,3% en 5,1% voor respectievelijk het MI- en het LI-regime), versus 2,2% voor ciclosporine. In een andere fase 3-studie bij nieuw-getransplanteerde ontvangers van een nier van een levende donor of van een overleden donor volgens de standaardcriteria (Studie 1), was de incidentie van transplantaattrombose 2,3% en 0,4% voor respectievelijk het MI- en het LI-regime, versus 1,8% voor ciclosporine. In een fase 2-studie bij nieuw-getransplanteerde patiënten waren er 2 gevallen van transplantaattrombose, 1 elk in de MI- en de LI-groep (incidentie van 1,4% voor beide) versus 0 in de ciclosporinegroep. In het algemeen traden deze voorvallen vroeg op en de meeste leidden tot verlies van het transplantaat. Bij postmarketingervaring is niertransplantaattrombose gemeld bij patiënten met andere predisponerende risicofactoren voor trombose van het niertransplantaat wanneer de initiële dosis antithymocytoglobuline gelijktijdig of rond dezelfde tijd was toegediend met de eerste dosis belatacept (zie rubriek 4.4).

Infusiegerelateerde reacties

Tijdens de postmarketingbewaking is anafylaxie gemeld (zie rubriek 4.4).

Bij nieuw-getransplanteerde patiënten traden acute infusiegerelateerde reacties (reacties optredend binnen één uur na infusie) op bij 5,5% van de patiënten in de belatacept MI-groep en 4,4% van de patiënten in de belatacept LI-groep tot Jaar 3. De vaakst gemelde acute infusiegerelateerde reacties in gecombineerde belataceptregimes waren hypotensie, hypertensie, overmatig blozen en hoofdpijn. De meeste voorvallen waren niet ernstig, waren licht tot matig van aard en traden niet opnieuw op. Bij vergelijking van belatacept met placebo-infusies waren er geen verschillen in het percentage voorvallen (placebo-infusies werden toegediend in de Weken 6 en 10 van het belatacept LI-regime om het MI- en LI-regime te blinderen).

Immunogeniciteit

Antilichamen gericht tegen het belataceptmolecuul werden bepaald bij 796 niertransplantaatontvangers (551 van hen werden ten minste 3 jaar behandeld) in de twee fase 3-studies bij nieuw-getransplanteerde patiënten. Nog eens 51 patiënten werden behandeld gedurende gemiddeld 7 jaar in de langetermijnextensie van een fase 2-studie bij nieuw-getransplanteerde patiënten. Aanmaak van antilichamen gericht tegen belatacept werd niet in verband gebracht met een veranderde klaring van belatacept.

Een totaal van 45 van de 847 patiënten (5,3%) maakte antilichamen aan tijdens behandeling met belatacept. In de afzonderlijke studies varieerde het percentage patiënten met antilichamen van 4,5% en 5,2% in de fase 3-studies tot 11,8% in de langetermijnextensie van de fase 2-studie. Het immunogeniciteitspercentage genormaliseerd voor de duur van de blootstelling was echter consistent op 2,0 tot 2,1 per 100 patiëntjaren in de drie studies. Bij 153 patiënten beoordeeld op antilichamen ten minste 56 dagen (circa 6 halfwaardetijden) na staken van belatacept, maakten nog eens 10 patiënten (6,5%) antilichamen aan. In het algemeen waren de antilichaamtiters laag, meestal niet persisterend en werden zij vaak ondetecteerbaar bij voortgezette behandeling.

Om de aanwezigheid van neutraliserende antilichamen vast te stellen werden monsters van 29 patiënten met bevestigde bindingsactiviteit aan het gemodificeerde cytotoxische T-lymfocytgeassocieerde antigeen 4 (CTLA-4) gebied van de molecule beoordeeld door een invitroassay; 8 (27,6%) patiënten bleken neutraliserende antilichamen te bezitten. De klinische relevantie van dergelijke antilichamen is onduidelijk.

Auto-immuniteit

Het optreden van auto-immunitaire voorvallen in de klinische kernstudies bij nieuw-getransplanteerde patiënten was infrequent, met de percentages 1,7%, 1,7%, en 1,9% in Jaar 3 voor respectievelijk de MI-, de LI-, en de ciclosporinegroep. Eén patiënt op een belatacept MI-regime ontwikkelde Guillain-Barré-syndroom, wat leidde tot het staken van de behandeling, waarna het syndroom verdween. Over het geheel genomen suggereert het geringe aantal meldingen in klinische studies dat langdurige blootstelling aan belatacept patiënten niet predisponeert voor een verhoogd risico op de ontwikkeling van auto-immunitaire voorvallen.

Tijdens de langetermijn extensieperiode kwamen ernstige infecties voor bij respectievelijk 2,6% en 3,0% van de patiënten in de belatacept MI- en LI-groepen en bij 3,7% van de patiënten in de ciclosporine-groep in Studie 1; in respectievelijk 5,8% en 3,5% van de patiënten in de belatacept MI- en LI-groepen en bij 0% van de patiënten in de ciclosporine-groep in Studie 2.

Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via het nationale meldsysteem zoals vermeld in [aanhangsel V](#).

4.9 Overdosering

Enkelvoudige doses tot 20 mg/kg zijn toegediend zonder klaarblijkelijk toxisch effect. In het geval van een overdosering wordt aanbevolen de patiënt te monitoren op klachten en verschijnselen van bijwerkingen en moet, als dat het geval is, een passende symptomatische behandeling worden ingesteld.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: immunosuppressiva, selectieve immunosuppressiva, ATC-code: L04AA28.

Belatacept, een selectieve costimulatieblokker, is een oplosbaar fusie-eiwit bestaande uit een gemodificeerd extracellulair domein van humaan cytotoxisch T-lymfocyt-geassocieerd antigeen 4 (CTLA-4) gefuseerd aan een deel (hinge-CH2-CH3 domeinen) van het Fc domein van een humaan immunoglobuline G1-antilichaam. Belatacept wordt geproduceerd door recombinant-DNA-technologie in een zoogdiercelexpressiesysteem. Twee aminozuursubstituties (L104 aan E; A29 aan Y) werden gemaakt in het ligandbindend gebied van CTLA-4.

Werkingsmechanisme

Belatacept bindt aan CD80 en CD86 op antigeenpresenterende cellen. Daardoor blokkeert belatacept door CD28 gemedieerde co-stimulatie van T-cellen en remt daardoor hun activatie.

Geactiveerde T-cellen zijn de voornaamste mediators van een immunologische respons op de getransplanteerde nier. Belatacept, een gemodificeerde vorm van CTLA4-Ig, bindt CD80 en CD86 sterker dan de moedermolecule CTLA4-Ig waarvan het is afgeleid. Deze verhoogde aviditeit biedt een niveau van immunosuppressie dat noodzakelijk is voor de preventie van immuungemedieerd allotransplantaatfalen en -dysfunctie.

Farmacodynamische effecten

In een klinische studie werd een saturatie van ongeveer 90% van de CD86-receptoren op het oppervlak van antigeenpresenterende cellen in het perifere bloed gevonden, na de eerste toediening van belatacept. Tijdens de eerste maand posttransplantatie bleef een saturatie van CD86 van 85% gehandhaafd. Tot maand 3 posttransplantatie met het aanbevolen doseringsregime bleef het niveau van CD86-saturatie gehandhaafd op circa 70% en op maand 12 op circa 65%.

Klinische werkzaamheid en veiligheid

Studie 1 en 2: Fase 3-studies bij nieuw-getransplanteerde patiënten

De veiligheid en werkzaamheid van belatacept als onderdeel van een immunosuppressief regime na niertransplantatie werden beoordeeld in twee gerandomiseerde, gedeeltelijk geblindeerde, multicenter, 3 jaar durende studies waarbij het primaire eindpunt was gespecificeerd na jaar 1. Deze studies vergeleken twee dosisregimes van belatacept (MI en LI) met cyclosporine bij ontvangers van organen van standaardcriteria-donoren (studie 1) of extended-criteria-donoren (studie 2). Alle patiënten kregen basiliximab, MMF en corticosteroiden. Het intensievere (MI)-regime, wat hogere en frequentere dosering omvatte tijdens de eerste 6 maanden na de transplantatie, resulteerde in een tweemaal hogere blootstelling aan belatacept dan het minder intensieve (LI)-regime tijdens maanden 2 tot en met 7 na de transplantatie. De werkzaamheid was gelijk tussen MI en LI terwijl het totale veiligheidsprofiel beter was voor het LI-regime. Daarom is de aanbevolen dosis belatacept het LI-doseringsregime.

Studie 1: Ontvangers van een nier van een levende donor of van een overleden donor volgens de standaardcriteria

Standaardcriteria-donororganen werden gedefinieerd als organen van een levende donor of van een overleden donor met een verwachte koude ischemietijd van < 24 uur en die niet voldoet aan de definitie van extended-criteria-donororganen. Studie 1 excludeerde (1) ontvangers die een eerste transplantatie ondergingen en van wie de huidige PRA \geq 50% waren; (2) ontvangers die een hertransplantatie ondergingen en van wie de huidige PRA \geq 30% waren; (3) ontvangers bij wie een eerdere transplantatie was mislukt als gevolg van acute afstoting en in geval van een positieve T-cel-lymfocytotoxische crossmatch.

In deze studie werden 666 patiënten geïncludeerd, gerandomiseerd en ondergingen een transplantatie; 219 werden gerandomiseerd naar belatacept MI, 226 naar belatacept LI en 221 naar ciclosporine. De mediane leeftijd was 45 jaar; 58% van de donororganen kwam van levende patiënten; 3% werd opnieuw getransplanteerd; 69% van de studiepoulatie was man; 61% van de patiënten was blank, 8% was zwart/Afro-Amerikaans, 31% werd gecategoriseerd als een ander ras; 16% had PRA \geq 10%; en 41% had 4 tot 6 HLA-mismatches.

De dosis corticosteroiden die in alle behandelarmen werd gebruikt, werd afgebouwd gedurende de eerste 6 maanden na transplantatie. De mediane doses corticosteroiden die toegediend werden bij het aanbevolen belataceptregime tot maand 1, 3 en 6 waren respectievelijk 20 mg, 12 mg en 10 mg.

Studie 2: Ontvangers van een extended-criteria-donornier

Extended-criteria-donoren werden gedefinieerd als overleden donoren met ten minste één van de volgende kenmerken: (1) leeftijd donor \geq 60 jaar; (2) leeftijd donor \geq 50 jaar en andere comorbiditeiten bij de donor (\geq 2 van de volgende: beroerte, hypertensie, serumcreatinine > 1,5 mg/dl); (3) donatie na cardiaal overlijden of (4) verwachte koude ischemietijd van \geq 24 uur. Studie 2 excludeerde ontvangers met een huidige PRA \geq 30%, opnieuw getransplanteerde patiënten en gevallen van positieve T-cel-lymfocytotoxische crossmatch.

In deze studie werden 543 patiënten geïncludeerd, gerandomiseerd en ondergingen een transplantatie. 184 werden gerandomiseerd naar belatacept MI, 175 naar belatacept LI en 184 naar ciclosporine. De mediane leeftijd was 58 jaar; 67% van de studiepoulatie was man; 75% van de patiënten was blank, 13% was zwart/Afro-Amerikaans, 12% werd gecategoriseerd als een ander ras; 3% had PRA \geq 10%; en 41% had 4 tot 6 HLA mismatches.

De dosis corticosteroiden die in alle behandelarmen werd gebruikt, werd afgebouwd gedurende de eerste 6 maanden na transplantatie. De mediane doses corticosteroiden die toegediend werden bij het aanbevolen belataceptregime tot maand 1, 3 en 6 waren respectievelijk 21 mg, 13 mg en 10 mg.

Tabel 5 geeft een samenvatting van de resultaten voor belatacept LI vergeleken met ciclosporine voor de co-primaire werkzaamheidseindpunten van overlijden en transplantaatverlies, in combinatie met een nierfunctiestoornis en acute afstoting (gedefinieerd als klinisch vermoede, door biopsie aangetoonde acute afstoting). Patiënt- en transplantaatoverleving waren vergelijkbaar tussen belatacept en ciclosporine. Minder patiënten voldeden aan het samengestelde nierfunctiestoornis-eindpunt en de gemiddelde GFR was hoger met belatacept vergeleken met ciclosporine.

Acute afstoting (AR) trad vaker op met belatacept dan met ciclosporine in studie 1 en met een vergelijkbare frequentie met belatacept versus ciclosporine in studie 2. Circa 80% van de acute afstotingsepisoden trad op in Maand 3 en was infrequent na Maand 6. In studie 1 waren in Jaar 3 11/39 acute afstotingen op belatacept en 3/21 acute afstotingen op ciclosporine \geq graad IIb volgens de Banff 97-score. In studie 2 waren in Jaar 3 9/33 acute afstotingen op belatacept en 5/29 acute afstotingen op ciclosporine \geq graad IIb volgens de Banff 97-score. AR werd vaker behandeld met lymfocytendepletie (een risicofactor voor PTLD; zie rubriek 4.4) in de belataceptgroep dan in de ciclosporinegroep. In beide studies waren bij patiënten met AR in Jaar 2 donorspecifieke antilichamen, één van de criteria voor diagnose van antilichaamgedieerde afstoting, aanwezig in respectievelijk 6% (2/32, Studie 2)-8% (3/39, Studie 1) en 20% (4/20, Studie 1)-26% (7/27, Studie 2) van de belatacept- en de ciclosporinegroep in Jaar 3. In Jaar 3 was recidiverende AR vergelijkbaar tussen de

groepen (< 3%) en de subklinische AR bepaald bij de protocolbiopsie na 1 jaar was 5% in beide groepen. In studie 1 was bij 5/39 belataceptpatiënten versus 1/21 ciclosporinepatiënten met AR transplantaatverlies opgetreden en waren 5/39 belataceptpatiënten en geen ciclosporinepatiënten met AR in Jaar 3 overleden. In studie 2 was bij 5/33 belataceptpatiënten versus 6/29 ciclosporinepatiënten met AR transplantaatverlies opgetreden en waren 5/33 belataceptpatiënten versus 5/29 ciclosporinepatiënten met AR in Jaar 3 overleden. In beide studies was de gemiddelde GFR na AR vergelijkbaar bij de met belatacept en de met ciclosporine-behandelde patiënten.

Tabel 5: Belangrijkste werkzaamheidsuitkomsten na Jaren 1 en 3

Parameter	Studie 1: levende en postmortale standaardcriteria-donoren		Studie 2: extended-criteria-donoren	
	Belatacept LI	Ciclosporine	Belatacept LI	Ciclosporine
	N = 226	N = 221	N = 175	N = 184
Patiënt- en transplantaatoverleving (%)				
Jaar 1 [95%-CI]	96,5 [94,1-98,9]	93,2 [89,9-96,5]	88,6 [83,9-93,3]	85,3 [80,2-90,4]
Jaar 3 [95%-CI]	92,0 [88,5-95,6]	88,7 [84,5-92,9]	82,3 [76,6-87,9]	79,9 [74,1-85,7]
Overlijden (%)				
Jaar 1	1,8	3,2	2,9	4,3
Jaar 3	4,4	6,8	8,6	9,2
Transplantaatverlies (%)				
Jaar 1	2,2	3,6	9,1	10,9
Jaar 3	4,0	4,5	12,0	12,5
% patiënten dat voldeed aan het samengestelde nierfunctiestoornis-eindpunt in Jaar 1^a	54,2	77,9	76,6	84,8
P-waarde	< 0,0001	-	< 0,07	-
AR (%)				
Jaar 1 (%) [95% CI]	17,3 [12,3-22,2]	7,2 [3,8-10,7]	17,7 [12,1-23,4]	14,1 [9,1-19,2]
Jaar 3 (%) [95%-CI]	17,3 [12,3-22,2]	9,5 [5,6-13,4]	18,9 [13,1-24,7]	15,8 [10,5-21,0]
Gemiddelde gemeten GFR^b <i>ml/min/1,73 m²</i>				
Jaar 1	63,4	50,4	49,6	45,2
Jaar 2	67,9	50,5	49,7	45,0
Gemiddelde berekende GFR^c <i>ml/min/1,73 m²</i>				
Maand 1	61,5	48,1	39,6	31,8
Jaar 1	65,4	50,1	44,5	36,5
Jaar 2	65,4	47,9	42,8	34,9
Jaar 3	65,8	44,4	42,2	31,5

^aProportie patiënten met gemeten GFR < 60 ml/min/1,73 m² of met een afname van gemeten GFR ≥ 10 ml/min/1,73 m² van Maand 3 tot Maand 12.

^bDe gemeten GFR werd bepaald door middel van iothalamaat, alleen in Jaar 1 en 2

^cDe berekende GFR werd bepaald door middel van de MDRD formule in Maand 1, Jaar 1, 2 en 3

Progressie van stadiëring van chronische nierziekte (CKD)

In studie 1 was in Jaar 3 de gemiddelde berekende GFR 21 ml/min/1,73 m² hoger met belatacept en bereikte respectievelijk 10% en 20% van de patiënten CKD-stadium 4/5 (GFR < 30 ml/min/1,73 m²) met belatacept versus ciclosporine. In studie 2 was in Jaar 3 de gemiddelde berekende GFR 11 ml/min/1,73 m² hoger met belatacept en bereikte respectievelijk 27% en 44% van de patiënten CKD-stadium 4/5 (GFR < 30 ml/min/1,73 m²) met belatacept versus ciclosporine.

Chronische allograftnephropathie/Interstitiële fibrose en tubulaire atrofie (IFTA)

De prevalentie van CAN/IFTA na Jaar 1 in studies 1 en 2 was in aantal lager met belatacept dan met ciclosporine (respectievelijk ~ 9,4% en 5%).

Voor het eerst optredende diabetes mellitus en bloeddruk

In een voorgespecificeerde, gepoolde analyse van studies 1 en 2 na Jaar 1 was de incidentie van zogenoemde new-onset diabetes mellitus (NODM), gedefinieerd als gebruik van een antidiabeticum gedurende ≥ 30 dagen of ≥ 2 nuchtere plasmaglucozewaarden > 126 mg/dl (7,0 mmol/l) na transplantatie, 5% met belatacept en 10% met ciclosporine. In Jaar 3 was de incidentie van NODM 8% met belatacept en 10% met ciclosporine.

Voor studies 1 en 2 in Jaar 1 en 3 werd belatacept geassocieerd met een 6 tot 9 mmHg lagere gemiddelde systolische bloeddruk, een ongeveer 2 tot 4 mmHg lagere gemiddelde diastolische bloeddruk en minder gebruik van antihypertensiva dan bij ciclosporine.

Langetermijn extensie in Studie 1 en Studie 2

In totaal voltooiden 321 belatacept- (MI: 155 en LI: 166) en 136 ciclosporine-patiënten de 3 jaar van behandeling in Studie 1 en zij startten in de 4-jaars langetermijn extensieperiode (tot 7 jaar in totaal). Er waren meer patiënten in de ciclosporine-groep (32,4%) die de de behandeling moesten staken versus iedere belatacept-groep (17,4% en 18,1% in respectievelijk de MI- en LI-groepen) tijdens de langetermijn extensieperiode. In totaal voltooiden 217 belatacept- (MI: 104 en LI: 113) en 87 ciclosporine-patiënten de 3 jaar van behandeling in Studie 2 en zij startten in de 4-jaars langetermijn extensieperiode (tot 7 jaar in totaal). Er waren meer patiënten in de ciclosporine-groep (34,5%) die de de behandeling moesten staken versus iedere belatacept-groep (28,8% en 25,7% in respectievelijk de MI- en LI-groepen) tijdens de langetermijn extensieperiode.

In vergelijking met ciclosporine en beoordeeld volgens hazard ratio (HR) schattingen (voor overlijden of verlies van transplantaat) van een ad hoc Cox regressie-analyse, was de totale patiënt- en transplantaat-overleving hoger voor de met belatacept behandelde patiënten in Studie 1, HR 0,588 (95%-CI: 0,356-0,972) voor de MI-groep en HR 0,585 (95%-CI: 0,356-0,961) voor de LI-groep en vergelijkbaar tussen de behandelgroepen in Studie 2, HR 0,932 (95%-CI: 0,635-1,367) voor de MI-groep en HR 0,944 (95%-CI: 0,644-1,383) voor de LI-groep. Het totale deel van patiënten dat was overleden of transplantaat had verloren was lager in de met belatacept behandelde patiënten (MI: 11,4%, LI: 11,9%) in vergelijking met de met ciclosporine-behandelde patiënten (17,6%) in Studie 1. Het totale deel van de patiënten dat was overleden of transplantaat had verloren was vergelijkbaar tussen de behandelgroepen (29,3%, 30,9%, en 28,3% voor respectievelijk MI, LI en ciclosporine) in Studie 2. In Studie 1, in de MI-, LI- en ciclosporine-groepen, werd overlijden gemeld bij respectievelijk 7,8%, 7,5% en 11,3% van de patiënten en verlies van transplantaat kwam voor bij 4,6%, 4,9% en 7,7% van de patiënten. In Studie 2, in de MI-, LI- en ciclosporine-groepen, werd overlijden gemeld bij respectievelijk 20,1%, 21,1% en 15,8% van de patiënten en verlies van transplantaat kwam voor bij 11,4%, 13,1% en 15,8% van de patiënten. Het hogere aantal melding van overlijden in de LI-groep in Studie 2 was met name te wijden aan neoplasmen (MI: 3,8%, LI: 7,1%, ciclosporine: 2,3%).

Het hogere aantal meldingen van GFR dat werd gezien in de met belatacept behandelde patiënten in vergelijking met de met ciclosporine behandelde patiënten gedurende de eerste 3 jaar werd ook gezien in de langetermijn extensieperiode. In Studie 1 was de gemiddelde berekende GFR na 7 jaar 74,0, 77,9 en 50,7 ml/min/1,73 m² in respectievelijk de belatacept MI-, belatacept LI- en ciclosporine- groepen. In Studie 2 was de gemiddelde berekende GFR na 7 jaar 57,6, 59,1 en 44,6 ml/min/1,73 m², in respectievelijk de zelfde groepen. De tijd tot overlijden, verlies van transplantaat of GFR <30

ml/min/1,73 m² werd geanalyseerd gedurende de periode van 7 jaar: in Studie 1 was er ongeveer 60% vermindering in het risico op overlijden, verlies van transplantaat of GFR <30 ml/min/1,73 m² in de belatacept-groep in vergelijking met de ciclosporine-groep. In Studie 2 was er ongeveer 40% vermindering in dit risico bij de patiënten in de belatacept-groep in vergelijking met de ciclosporine-groep.

Omzetting van een calcineurineremmer (CNI)-gebaseerd naar een belataceptgebaseerd regime Conversiestudie 1:

In totaal 173 ontvangers van een niertransplantaat met een op CNI-gebaseerd onderhoudsregime (ciclosporine; CsA: 76 patiënten of tacrolimus; TAC: 97 patiënten), die 6 tot 36 maanden voorafgaand aan studiedeelname een niertransplantaat hadden ontvangen van een levende of overleden donor, werden ingeschreven in een multicenter, prospectieve, gerandomiseerde, open-label studie. Patiënten met een voorgeschiedenis van behandeling voor door biopsie bewezen acute afstoting (BPAR) binnen 3 maanden voorafgaand aan deelname aan het onderzoek, recidief van BPAR, Banff graad IIA of hogere cellulaire afstoting, of antilichaamgedieerde afstoting met het huidige transplantaat; verlies van een eerder transplantaat als gevolg van BPAR; of een positieve T-cel-lymfocytotoxische crossmatch op het moment van de huidige transplantatie werden geacht een hoger immunologisch risico te hebben en werden uitgesloten van de studie. Patiënten werden 1:1 gerandomiseerd om ofwel door te gaan met hun CNI-gebaseerde regime of over te schakelen naar een op belatacept gebaseerd regime. Tijdens de omzettingfase werd een onderhoudsdosis van belatacept toegediend op Dag 1 en iedere twee weken gedurende de eerste 8 weken (zie rubriek 4.2). De CNI-dosis werd geleidelijk afgebouwd tussen Dag 1 en Dag 29: op Dag 1 kregen de patiënten 100% van de CNI-dosis, gevolgd door 40-60% op Dag 15, 20-30% op Dag 23, en geen op Dag 29. Na de initiële, 8 weken durende omzettingfase werd elke 4 weken daarna een onderhoudsdosis van belatacept toegediend, beginnend 12 weken na de eerste dosis (zie rubriek 4.2). De studieduur was 12 maanden, met een langetermijn extensieperiode (LTE) van Maand 12 tot Maand 36. Het primaire (beschrijvende) eindpunt was de nierfunctie (verandering in eGFR vanaf baseline) na 12 maanden.

In Maand 12 hadden alle 84 patiënten (100%) in de belatacept-omzettinggroep en 98,9% (88/89) van de patiënten in de CNI-vervolggroep overleefd met een functionerend transplantaat. BPAR werd gemeld bij 7,1% (6/84) van de patiënten in de belatacept-omzettinggroep en geen in de CNI-vervolggroep. Van de 81 patiënten in elke groep die in de LTE-periode kwamen (ITT-LT-subpopulatie), had 97% (79/81) in de belatacept-omzettinggroep en 98,8% in de CNI-vervolggroep overleefd met een functionerend transplantaat in Maand 36. Eén geval van BPAR was gemeld in de belatacept-omzettinggroep en drie gevallen van BPAR werden gemeld in de CNI-vervolggroep tijdens de LTE-periode; in de ITT-LT-subpopulatie tot 36 maanden werd BPAR gemeld in respectievelijk 6,2% (5/81) versus 3,7% (3/81) van de patiënten in de belatacept-omzettinggroep versus de CNI-vervolggroep. Geen van de BPAR-voorvallen was van Banff graad III-ernst. Eén patiënt uit elke groep met BPAR ondervond daaropvolgend transplantaatverlies. Op maand 12 was de gemiddelde (SD) verandering in berekende GFR ten opzichte van de baseline +7,0 (12,0) ml/min/1,73 m² in de belatacept-omzettinggroep (N=84) in vergelijking met +2,1 (10,3) ml/min/1,73 m² in de CNI-vervolggroep (N=89). In Maand 36 was de gemiddelde verandering in berekende GFR ten opzichte van baseline +8,2 (16,1) ml/min/1,73 m² in de belatacept-omzettinggroep (N=72) en +1,4 (16,9) ml/min/1,73 m² in de CNI-vervolggroep (N=69).

Conversiestudie 2:

In totaal 446 niertransplantatiepatiënten met een CNI-gebaseerd onderhoudsregime (CsA: 48 patiënten of TAC: 398 patiënten), die 6 tot 60 maanden voorafgaand aan studiedeelname een niertransplantaat hadden ontvangen van een levende of overleden donor, werden ingeschreven in een multicenter, prospectieve, gerandomiseerde, open-label studie. Patiënten met een voorgeschiedenis van behandeling voor door biopsie bewezen acute afstoting (BPAR) binnen 3 maanden voorafgaand aan deelname aan het onderzoek, Banff graad IIA of hogere cellulaire afstoting, of antilichaamgedieerde afstoting met het huidige transplantaat; verlies van een eerder transplantaat als gevolg van BPAR; of een positieve T-cel-lymfocytotoxische crossmatch op het moment van de huidige transplantatie werden geacht een hoger immunologisch risico te hebben en werden uitgesloten van de studie. Patiënten werden 1:1 gerandomiseerd om ofwel door te gaan met hun CNI-gebaseerde regime of over te schakelen naar een op belatacept gebaseerd regime. De CNI-afbouw en belatacept-

overzettingfase volgden een vergelijkbaar regime als Conversiestudie 1 (zie hierboven). De studieduur was 24 maanden. Het primaire (beschrijvende) samengestelde eindpunt was het deel van de proefpersonen dat overleefden met een functionerend transplantaat in Maand 24.

Het deel van de patiënten dat overleefde met een functionerend transplantaat was vergelijkbaar in de belatacept-omzettingsgroep (98,2%; 219/223) en de CNI-vervolggroep (97,3%; 217/223) in Maand 24. Vier patiënten (1,8%) uit elke groep waren overleden en twee (0,9%) in de CNI-vervolggroep hadden een transplantaat verloren. In Maand 12 werd BRAR gemeld voor 18/223 patiënten (8,1%) in de belatacept-omzettingsgroep en 4/223 patiënten (1,8%) in de CNI-vervolggroep. In Maand 24 waren er geen verdere gevallen van BPAR in de belatacept-omzettingsgroep, maar werden 5 bijkomende gevallen gemeld in de CNI-vervolggroep (totaal 9/223 (4%) in Maand 24). De meerderheid van de BPAR-gevallen gemeld in de belatacept-omzettingsgroep deden zich voor tijdens de eerste 6 maanden; alle werden met succes behandeld zonder verlies van het transplantaat als gevolg. De algehele ernst van BPAR-voorvallen was groter na de belataceptomzetting in vergelijking met die in de CNI-vervolggroep. Bij analyse met imputatie van nul voor overlijden en transplantaatverlies, waren de waarden voor de gecorrigeerde gemiddelde berekende GFR in Maand 24 respectievelijk 55,5 en 48,5 ml/min/1,73 m² in de belatacept-omzettinggroep en de CNI-vervolggroep. De overeenkomstige aangepaste verandering ten opzichte van baseline berekende GFR-baseline waarden waren respectievelijk +5,2 en - 1,9 ml/min/1,73 m².

Fase 2-levertransplantatieonderzoek

Er is 1 gerandomiseerd, multicenter, gecontroleerd fase 2-onderzoek met belatacept uitgevoerd bij *nieuwe* orthotopie levertransplantaatontvangers. In totaal 250 proefpersonen werden gerandomiseerd naar 1 van 5 behandelgroepen (3 belatacept- en 2 tacrolimusgroepen). De belataceptdosering die werd gebruikt in deze leverstudie was hoger in alle 3 de belatacept-armen dan de belataceptdosering gebruikt in de fase 2- en 3- niertransplantatiestudies.

In de belatacept LI + MMF-groep werd een duidelijke toename in mortaliteit en transplantaatverlies waargenomen en in de belatacept MI + MMF-groep een duidelijke toename in mortaliteit. Er is geen patroon in de oorzaken van het overlijden geïdentificeerd. Er was een toename in virus- en schimmelinfecties in de belataceptgroepen versus de tacrolimusgroepen. De totale frequentie van ernstige infecties verschilde echter niet tussen alle behandelgroepen (zie rubriek 4.4).

Ouderen

Tweehonderdzeventien (217) patiënten van 65 jaar en ouder kregen belatacept gedurende één fase 2- en twee fase 3-nierstudies.

Oudere patiënten vertoonden consistentie met de totale studiepopulatie wat betreft veiligheid en werkzaamheid zoals beoordeeld door middel van patiënt- en transplantaatoverleving, nierfunctie en acute afstoting.

Pediatrie patiënten

Het Europees Geneesmiddelenbureau heeft besloten tot uitstel van de verplichting voor de fabrikant om de resultaten in te dienen van onderzoek met belatacept in een of meerdere subgroepen van pediatrie patiënten bij niertransplantatie (zie rubriek 4.2 voor informatie over pediatrie gebruik).

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Absorptie

De farmacokinetische eigenschappen van belatacept bij niertransplantatiepatiënten en gezonde proefpersonen lijken vergelijkbaar te zijn. De farmacokinetische eigenschappen van belatacept waren lineair en de blootstelling aan belatacept steeg evenredig bij gezonde proefpersonen na een enkele intraveneuze infusiedosis van 1 tot 20 mg/kg. De geometrisch gemiddelde (CV%) farmacokinetische parameters van belatacept na meerdere intraveneuze infusies bij doses van 6 mg/kg bij niertransplantaatproefpersonen gesimuleerd op basis van het farmacokinetische populatiemodel waren:

terminale halfwaardetijd 9,6 (27) dagen; systemische klaring 0,59 (22) ml/h/kg; en distributievolume bij steady state, 0,15 (21) l/kg. Bij het aanbevolen doseringsregime bereikte de serumconcentratie in het algemeen de steady-state na week 8 in de eerste fase na transplantatie en in Maand 6 tijdens de onderhoudsfase. In Maand 1, 4, en 6 na transplantatie waren de geometrisch gemiddelde (CV%) van de voorspelde dalconcentraties van belatacept respectievelijk 24 (31), 5,3 (50) en 3,1 (49) µg/ml.

Distributie

Gebaseerd op een farmacokinetische populatieanalyse van 944 niertransplantatiepatiënten tot 1 jaar na transplantatie waren de farmacokinetische eigenschappen van belatacept vergelijkbaar op verschillende tijdstippen na transplantatie. De dalconcentratie van belatacept werd consistent gehandhaafd tot 5 jaar na transplantatie. Farmacokinetische populatieanalyse van niertransplantatiepatiënten werd gebruikt om systemische accumulatie van belatacept te bepalen bij meerdere infusies bij een dosis van 6 of 10 mg/kg om de 4 weken. Er trad een minimale systemische accumulatie op, met een accumulatie-index bij steady state is 1,1.

Eliminatie

Uit farmacokinetische populatieanalyses bij niertransplantatiepatiënten bleek dat er een trend was in de richting van een hogere klaring van belatacept met toename van het lichaamsgewicht. Er zijn geen klinisch relevante effecten van leeftijd, geslacht, ras, nierfunctie (berekende GFR), diabetes of gelijktijdige dialyse op de klaring van belatacept geïdentificeerd.

Er zijn geen gegevens beschikbaar van patiënten met leverfunctiestoornissen.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Belatacept heeft minder activiteit bij knaagdieren dan abatacept, een fusie-eiwit dat verschilt van belatacept op twee aminozuren in de CD80/86-bindende domeinen. Vanwege de overeenkomst van abatacept en belatacept in structuur en werkingsmechanisme en de hogere activiteit ervan bij knaagdieren, werd abatacept gebruikt als een actievere homoloog voor belatacept bij knaagdieren. Daarom zijn preklinische studies uitgevoerd met abatacept gebruikt ter ondersteuning van de veiligheid van belatacept naast de studies uitgevoerd met belatacept.

Er werd geen mutageniciteit of clastogeniciteit waargenomen met abatacept in een groot aantal *in-vitro* studies. In een carcinogeniciteitsstudie bij de muis traden stijgingen op in de incidentie van maligne lymfomen en mammatumoren (bij vrouwtjes). De verhoogde incidentie van lymfomen en mammatumoren waargenomen bij muizen behandeld met abatacept kan geassocieerd zijn geweest met een afnemende beheersing van respectievelijk murien leukemievirus en mammatumovirus bij de muis, in aanwezigheid van langdurige immunomodulatie. In een zes maanden en één jaar durende toxiciteitsstudie bij cynomolgus-apen met respectievelijk belatacept en abatacept werd geen significante toxiciteit waargenomen. Reversibele farmacologische effecten bestonden uit minimale dalingen in serum-IgG en minimale tot ernstige lymfoïde depletie van kiemcentra in de milt en/of lymfeklieren. In geen van beide studies werd bewijs waargenomen voor lymfomen of preneoplastische morfologische veranderingen. Dit ondanks de aanwezigheid in de abataceptstudie van een virus, lymfocryptovirus, waarvan bekend is dat het deze laesies veroorzaakt bij immunosuppressieve apen binnen het tijdvak van deze studies. De virale status werd niet bepaald in de belataceptstudie, maar, omdat dit virus prevalent is bij apen, was het waarschijnlijk dat het ook aanwezig was bij deze apen. Bij ratten had belatacept geen negatieve invloed op de vruchtbaarheid van zowel mannetjes als vrouwtjes. Belatacept was niet teratogeen indien toegediend aan drachtige ratten en konijnen in doseringen respectievelijk tot 200 mg/kg en 100 mg/kg per dag, wat circa 16 en 19 maal de blootstelling vertegenwoordigt die is geassocieerd met de maximale aanbevolen dosis bij de mens (MRHD) van 10 mg/kg gebaseerd op de AUC. Belatacept dagelijks toegediend aan vrouwtjesratten tijdens de dracht en gedurende de gehele lactatieperiode werd geassocieerd met infecties bij een gering percentage moederdieren bij alle doses (≥ 20 mg/kg, ≥ 3 maal de MRHD-blootstelling gebaseerd op de AUC) en veroorzaakte geen bijwerkingen bij de nakomelingen bij doses tot 200 mg/kg, wat 19 maal de MRHD-blootstelling gebaseerd op de AUC vertegenwoordigt. Aangetoond werd dat belatacept bij

ratten en konijnen de placenta passeert. Abatacept om de drie dagen toegediend aan vrouwtjesratten tijdens de dracht en gedurende de gehele lactatieperiode veroorzaakte geen bijwerkingen bij de nakomelingen bij doses tot 45 mg/kg, wat 3 maal de blootstelling vertegenwoordigt die is geassocieerd met de MRHD van 10 mg/kg gebaseerd op de AUC. Bij 200 mg/kg, 11 maal de MRHD-blootstelling, werden veranderingen in immuunfunctie waargenomen, bestaande uit een 9-voudige stijging in T-cel-afhankelijke antilichaamrespons bij vrouwtjespups en schildklierontsteking bij één vrouwtjespup. Het is niet bekend of deze bevindingen een risico aangeven voor de ontwikkeling van auto-immuunziekten bij mensen die *in utero* aan abatacept of belatacept zijn blootgesteld.

Uit studies bij ratten blootgesteld aan abatacept zijn immuunsysteemafwijkingen gebleken, waaronder een lage incidentie van infecties met de dood tot gevolg (jonge ratten) evenals ontsteking van schildklier en pancreas (bij zowel jonge als volwassen ratten). Studies bij volwassen muizen en apen hebben geen vergelijkbare bevindingen opgeleverd. Het is waarschijnlijk dat de verhoogde gevoeligheid voor opportunistische infecties waargenomen bij jonge ratten is geassocieerd met de blootstelling aan abatacept voor de ontwikkeling van geheugenresponsen.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Sucrose
Natriumdiwaterstoffosfaatmonohydraat
Natriumchloride
Natriumhydroxide (voor pH-aanpassing)
Zoutzuur (voor pH-aanpassing)

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Dit geneesmiddel mag niet gemengd worden met andere geneesmiddelen dan die welke vermeld zijn in rubriek 6.6.

NULOJIX mag niet worden gebruikt met gesiliconiseerde spuiten, om aggregaatforming te voorkomen (zie rubriek 6.6).

6.3 Houdbaarheid

Ongeopende injectieflacons

3 jaar

Na reconstitutie

De gereconstitueerde oplossing dient onmiddellijk overgebracht te worden van de injectieflacon naar de infuuszak of -fles.

Na verdunning

Chemische en fysische 'in-use'-stabiliteit van de oplossing voor infusie is aangetoond gedurende 24 uur, mits in de koelkast bewaard (2 °C–8 °C). Vanuit microbiologisch oogpunt dient het product onmiddellijk gebruikt te worden. Als het niet onmiddellijk wordt gebruikt, kan de oplossing voor infusie in de koelkast worden bewaard (2 °C–8 °C) gedurende maximaal 24 uur. Binnen deze 24 uur mag de oplossing voor infusie maximaal 4 uur onder de 25 °C worden bewaard. Niet in de vriezer bewaren.

De NULOJIX-infusie moet worden voltooid binnen 24 uur na reconstitutie van het poeder.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren in de koelkast (2 °C–8 °C).

Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen licht.

Voor de bewaarcondities van het geneesmiddel na reconstitutie of verdunning, zie rubriek 6.3.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

NULOJIX wordt geleverd in een type I flintglas injectieflacon met een stopper (grijs butylrubber) en een flip-off sluiting (aluminium). Bij elke injectieflacon is een polypropyleen wegwerpspuit bijgesloten.

Verpakkingsgrootten: 1 injectieflacon en 1 spuit of 2 injectieflacons en 2 spuiten.

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

- Werk aseptisch bij het reconstitueren van de injectieflacons en verdun de oplossing voorafgaand aan toediening.
- Gebruik de siliconenvrije wegwerpspuit die wordt meegeleverd om de oplossing gereed te maken en aan de infusie toe te voegen. Dat voorkomt aggregaatvorming (zie rubriek 6.2).
- De injectieflacons niet schudden. Dat voorkomt schuimvorming.
- De oplossing voor infusie moet worden gebruikt in combinatie met een steriel, niet-pyrogeen, laag-eiwitbindend filter (poriegrootte van 0,2 µm tot 1,2 µm).

Dosisselectie en reconstitutie van de injectieflacons

Bereken de dosis en het aantal benodigde NULOJIX-injectieflacons. Elke NULOJIX-injectieflacon levert 250 mg belatacept.

- De totale dosis belatacept in mg is gelijk aan het gewicht van de patiënt in kg vermenigvuldigd met de dosis belatacept in mg/kg (6 of 10 mg/kg, zie rubriek 4.2).
- Dosisverandering van NULOJIX wordt niet aanbevolen voor een verandering in lichaamsgewicht van minder dan 10%.
- Het aantal injectieflacons dat nodig is, is gelijk aan de belataceptdosis in mg gedeeld door 250, en afgerond naar het eerste hele aantal injectieflacons.
- Maak elke injectieflacon aan met 10,5 ml oplossing voor reconstitutie.
- Het volume van de benodigde gereconstitueerde oplossing (ml) is gelijk aan de totale dosis belatacept in mg gedeeld door 25.

Praktische details voor de reconstitutie van de injectieflacons

Maak aseptisch elke injectieflacon gereed met 10,5 ml van één van de volgende oplosmiddelen (steriel water voor injecties, natriumchloride 9 mg/ml (0,9%) oplossing voor injectie of 5% glucoseoplossing voorinjectie), met gebruikmaking van de meeverpakte wegwerpspuit (nodig om aggregaatvorming te voorkomen) en een naald van 18-21 gauge. De spuiten zijn van een maatstreepje voorzien in eenheden van 0,5 ml; daarom moet de berekende dosis worden afgerond op de dichtstbijzijnde 0,5 ml.

Verwijder de flip-off dop van de injectieflacon en veeg de bovenkant af met een alcoholdoekje. Steek de naald in de injectieflacon via het midden van de rubberen stopper. Richt de stroming van de vloeistof naar de glazen wand van de injectieflacon en niet in de richting van het poeder. Verwijder de spuit en naald nadat 10,5 ml reconstitutievloeistof aan de injectieflacon is toegevoegd.

Om de vorming van schuim zoveel mogelijk te beperken, moet u de injectieflacon voorzichtig heen en weer bewegen en omkeren gedurende ten minste 30 seconden of tot het poeder geheel is opgelost. Niet schudden. Hoewel er wat schuim kan achterblijven op het oppervlak van de gereconstitueerde oplossing, bevat elke injectieflacon voldoende extra belatacept om verlies bij het optrekken te

compenseren. Zo kan 10 ml van een 25 mg/ml belataceptoplossing uit elke injectieflacon worden opgetrokken.

De gereconstitueerde oplossing moet helder tot enigszins opalescent en kleurloos tot lichtgeel worden. Niet gebruiken bij aanwezigheid van ondoorzichtige deeltjes, verkleuring of andere vreemde deeltjes. Het wordt aanbevolen om de gereconstitueerde oplossing onmiddellijk uit de injectieflacon naar de infuuszak of -fles over te brengen.

Praktische details voor de bereiding van de oplossing voor infusie

Verdun na reconstitutie het product tot 100 ml met natriumchloride 9 mg/ml (0,9%) oplossing voor injectie of 5% glucoseoplossing voor injectie. Trek vanuit een 100 ml infuuszak of -fles (normaal is een infusievolume van 100 ml voldoende voor de meeste patiënten en doses, maar een infusievolume variërend van 50 ml tot 250 ml kan worden gebruikt) een volume van natriumchloride 9 mg/ml (0,9%) oplossing voor injectie of 5% glucoseoplossing voor injectie op gelijk aan het volume (ml gelijk aan totale dosis in mg gedeeld door 25) van de gereconstitueerde belataceptoplossing vereist voor het leveren van de dosis en gooi deze weg. Voeg langzaam de vereiste hoeveelheid gereconstitueerde belataceptoplossing uit elke injectieflacon toe aan de infuuszak of -fles met gebruikmaking van dezelfde wegwerpspuit die is gebruikt voor de reconstitutie van het poeder. Meng voorzichtig de infusiecontainer. De concentratie belatacept in de infusie moet tussen 2 mg en 10 mg belatacept per ml oplossing zijn.

Alle ongebruikte inhoud van de injectieflacons moet worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.

Toediening

Wanneer reconstitutie en verdunning zijn uitgevoerd onder aseptische condities, moet de NULOJIX-infusie onmiddellijk gestart worden of voltooid zijn binnen 24 uur na reconstitutie van het poeder. Als de oplossing voor infusie niet onmiddellijk wordt gebruikt, kan deze worden bewaard in de koelkast (2 °C–8 °C) gedurende maximaal 24 uur. Niet in de vriezer bewaren. De oplossing voor infusie mag maximaal 4 van de in totaal 24 uur onder de 25 °C bewaard worden. De infusie moet worden voltooid binnen 24 uur na reconstitutie van het poeder. Voorafgaand aan toediening moet de oplossing voor infusie visueel worden gecontroleerd op deeltjes of verkleuring. Gooi de oplossing weg als deeltjes of verkleuring worden waargenomen. De gehele, volledig verdunde infusie moet worden toegediend over een periode van 30 minuten en moet worden toegediend met een infusieset en een steriel, niet-pyrogeen, laag-eiwitbindend filter (poriegrootte van 0,2 µm tot 1,2 µm). Na toediening wordt aanbevolen om de intraveneuze lijn door te spoelen met infusievloeistof om ervoor te zorgen dat de gehele dosis wordt toegediend.

Niets van de oplossing voor infusie bewaren voor hergebruik.

NULOJIX moet niet gelijktijdig worden toegediend in dezelfde intraveneuze lijn met andere middelen. Er zijn geen fysische of biochemische verenigbaarheidsstudies uitgevoerd om de co-administratie van NULOJIX met andere middelen te evalueren.

Verwijdering

Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.

7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

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

8. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EU/1/11/694/001-002

9. DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING/VERLENGING VAN DE VERGUNNING

Datum van eerste verlening van de vergunning: 17 juni 2011
Datum van laatste verlenging: 18 februari 2016

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Gedetailleerde informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau <http://www.ema.europa.eu>.

BIJLAGE II

- A. FABRIKANT VAN DE BIOLOGISCH WERKZAME STOF EN FABRIKANT VERANTWOORDELIJK VOOR VRIJGIFTE**
- B. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN TEN AANZIEN VAN LEVERING EN GEBRUIK**
- C. ANDERE VOORWAARDEN EN EISEN DIE DOOR DE HOUDER VAN DE HANDELSVERGUNNING MOETEN WORDEN NAGEKOMEN**
- D. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN MET BETREKKING TOT EEN VEILIG EN DOELTREFFEND GEBRUIK VAN HET GENEESMIDDEL**

A. FABRIKANTEN VAN DE BIOLOGISCH WERKZAME STOF EN FABRIKANT VERANTWOORDELIJK VOOR VRIJGIFTE

Naam en adres van de fabrikanten van de biologisch werkzame stof

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

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

Naam en adres van de fabrikant verantwoordelijk voor vrijgifte

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

B. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN TEN AANZIEN VAN LEVERING EN GEBRUIK

Aan beperkt medisch voorschrift onderworpen geneesmiddel (zie bijlage I: Samenvatting van de productkenmerken, rubriek 4.2).

C. ANDERE VOORWAARDEN EN EISEN DIE DOOR DE HOUDER VAN DE HANDELSVERGUNNING MOETEN WORDEN NAGEKOMEN

- Periodieke veiligheidsverslagen

De vereisten voor de indiening van periodieke veiligheidsverslagen worden vermeld in de lijst met Europese referentiedata (EURD-lijst), waarin voorzien wordt in artikel 107c, onder punt 7 van Richtlijn 2001/83/EG en eventuele hieropvolgende aanpassingen gepubliceerd op het Europese webportaal voor geneesmiddelen.

D. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN MET BETREKKING TOT EEN VEILIG EN DOELTREFFEND GEBRUIK VAN HET GENEESMIDDEL

- Risk Management Plan (RMP)

De vergunninghouder voert de verplichte onderzoeken en maatregelen uit ten behoeve van de geneesmiddelenbewaking, zoals uitgewerkt in het overeengekomen RMP en weergegeven in module 1.8.2 van de handelsvergunning, en in eventuele daaropvolgende overeengekomen RMP-aanpassingen.

Een aanpassing van het RMP wordt ingediend:

- op verzoek van het Europees Geneesmiddelenbureau;
- steeds wanneer het risicomanagementsysteem gewijzigd wordt, met name als gevolg van het beschikbaar komen van nieuwe informatie die kan leiden tot een belangrijke wijziging van de bestaande verhouding tussen de voordelen en risico's of nadat een belangrijke mijlpaal (voor geneesmiddelenbewaking of voor beperking van de risico's tot een minimum) is bereikt.

BIJLAGE III
ETIKETTERING EN BIJSLUITER

A. ETIKETERING

GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD

OMDOOS

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

NULOJIX 250 mg poeder voor concentraat voor oplossing voor infusie
belatacept

2. GEHALTE AAN Werkzame STOF(Fen)

Elke injectieflacon bevat 250 mg belatacept.
Na oplossen bevat elke ml concentraat 25 mg belatacept.

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

Hulpstoffen: sucrose, natriumdiwaterstoffosfaatmonohydraat, natriumchloride, en natriumhydroxide en zoutzuur voor pH-aanpassing. Voor gebruik de bijsluiter lezen.

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

Poeder voor concentraat voor oplossing voor infusie

1 injectieflacon
1 spuit

2 injectieflacons
2 spuiten

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Voor eenmalig gebruik.
Lees voor het gebruik de bijsluiter.
Intraveneus gebruik.

6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIEN'T TE WORDEN GEHOUDEN

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG

Gebruik alleen de ingesloten spuit voor oplossen en verdunnen.

BELANGRIJKE INFORMATIE

Nieuwe onderhoudsdosis, zie de bijsluiter

8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

Lees de bijsluiter voor de houdbaarheid na reconstitutie en verdunning.

9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING

Bewaren in de koelkast.

Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen licht.

10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)

Niet gebruikte oplossing weggooien.

11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

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

12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EU/1/11/694/001

EU/1/11/694/002

13. PARTIJNUMMER

Lot

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING**15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK****16. INFORMATIE IN BRAILLE**

Rechtvaardiging voor uitzondering van braille is aanvaardbaar.

17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK – 2D MATRIXCODE

2D matrixcode met het unieke identificatiekenmerk.

18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS

PC:
SN:
<NN:>

**GEGEVENS DIE IN IEDER GEVAL OP PRIMAIRE KLEINVERPAKKINGEN MOETEN WORDEN VERMELD
ETIKET OP DE INJECTIEFLACON**

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

NULOJIX 250 mg poeder voor concentraat
belatacept

2. GEHALTE AAN Werkzame STOF(Fen)

Elke injectieflacon bevat 250 mg belatacept.
Na oplossen bevat elke ml concentraat 25 mg belatacept.

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

Hulpstoffen: sucrose, natriumdiwaterstoffosfaatmonohydraat, natriumchloride, en natriumhydroxide en zoutzuur voor pH-aanpassing. Voor gebruik de bijsluiter lezen.

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

Poeder voor concentraat
250 mg

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Voor eenmalig gebruik.
Voor gebruik de bijsluiter lezen.
Intraveneus gebruik.

6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIENT TE WORDEN GEHOUDEN

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG

Gebruik alleen de ingesloten spuit voor oplossen en verdunnen.

8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP
Voor gebruik de bijsluiter lezen.

9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING

Bewaren in de koelkast.

Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen licht.

10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)

Niet gebruikte oplossing weggoaien.

11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

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

12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

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

13. PARTIJNUMMER

Lot

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

16. INFORMATIE IN BRAILLE

17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK – 2D MATRIXCODE

18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS

B. BIJSLUITER

Bijsluiter: Informatie voor de gebruiker

NULOJIX 250 mg poeder voor concentraat voor oplossing voor infusie belatacept

Lees goed de hele bijsluiter voordat u dit geneesmiddel gaat gebruiken want er staat belangrijke informatie in voor u.

- Bewaar deze bijsluiter. Misschien heeft u hem later weer nodig.
- Heeft u nog vragen? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.
- Krijgt u last van een van de bijwerkingen die in rubriek 4 staan? Of krijgt u een bijwerking die niet in deze bijsluiter staat? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.

Inhoud van deze bijsluiter

1. Wat is NULOJIX en waarvoor wordt dit middel gebruikt?
2. Wanneer mag u dit middel niet gebruiken of moet u er extra voorzichtig mee zijn?
3. Hoe gebruikt u dit middel?
4. Mogelijke bijwerkingen
5. Hoe bewaart u dit middel?
6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

1. Wat is NULOJIX en waarvoor wordt dit middel gebruikt?

NULOJIX bevat de werkzame stof belatacept die behoort tot de groep geneesmiddelen die immunosuppressiva worden genoemd. Dit zijn geneesmiddelen die de werking van uw immuunsysteem, de natuurlijk verdediging van het lichaam, verminderen.

NULOJIX wordt gebruikt bij volwassenen om te voorkomen dat het immuunsysteem de getransplanteerde nier aanvalt en afstoot. Het wordt gelijktijdig gebruikt met andere immunosuppressieve geneesmiddelen, waaronder mycofenolzuur en corticosteroiden.

2. Wanneer mag u dit middel niet gebruiken of moet u er extra voorzichtig mee zijn?

Wanneer mag u dit middel niet gebruiken?

- **U bent allergisch** een van de stoffen in dit geneesmiddel. Deze stoffen kunt u vinden in rubriek 6. In klinische onderzoeken zijn allergische reacties gemeld die te maken hebben met het gebruik van belatacept.
- **Als u nooit bent blootgesteld aan het Epstein-Barr-virus (EBV)** of niet zeker weet of u ooit bent blootgesteld, mag u niet behandeld worden met NULOJIX. EBV is het virus dat klierkoorts veroorzaakt. Als u er niet aan blootgesteld bent, heeft u een hoger risico om een vorm van kanker te krijgen, genaamd post-transplantatie lymfoproliferatieve ziekte (PTLD). Als u niet zeker weet of u al eerder geïnfecteerd bent geweest met het virus, vraag het dan aan uw arts.

Wanneer moet u extra voorzichtig zijn met dit middel?

Post-transplantatie lymfoproliferatieve ziekte

De behandeling met NULOJIX verhoogt de kans op het krijgen van een vorm van kanker, genaamd post-transplantatie lymfoproliferatieve ziekte (PTLD). Bij behandeling met NULOJIX ontstaat deze vaker in de hersenen en dit kan leiden tot de dood. In de volgende gevallen kan men een hoger risico hebben op het ontwikkelen van PTLD:

- Als u nog nooit bent blootgesteld aan EBV voorafgaand aan uw transplantatie
- Als u bent geïnfecteerd bent met een virus genaamd cytomegalovirus (CMV)

- Als u een therapie heeft ondergaan voor de behandeling van acute afstoting, zoals antithymocytenglobulines om T-cellen te verminderen. T-cellen zijn cellen die verantwoordelijk zijn voor het vermogen van uw lichaam om ziekte en infecties te weerstaan. Ze kunnen afstoting van uw getransplanteerde nier veroorzaken.
- Als u niet zeker bent van een van deze voorwaarden, vraag het dan aan uw arts.

Ernstige infecties

Ernstige infecties kunnen voorkomen tijdens de behandeling met NULOJIX en kunnen leiden tot de dood.

NULOJIX verzwakt het vermogen van uw lichaam om infecties te bestrijden. Ernstige infecties kunnen onder andere zijn

- Tuberculose
- Cytomegalie, veroorzaakt door het cytomegalovirus (CMV), een virus dat ernstige weefsel- en bloedinfecties kan veroorzaken
- Gordelroos
- Andere herpesvirusinfecties

Er zijn gevallen gemeld van een zeldzame vorm van herseninfectie, genaamd progressieve multifocale leuko-encefalopathie (PML), die zich heeft voorgedaan bij patiënten die NULOJIX toegediend kregen. PML leidt vaak tot ernstige invaliditeit of overlijden.

Vertel uw familie of verzorgers over uw behandeling. U zou verschijnselen kunnen krijgen waarvan u zich zelf niet bewust bent. Uw arts kan het nodig vinden om uw verschijnselen te onderzoeken om PML, PTLD of andere infecties uit te sluiten. Voor een lijst van verschijnselen, zie rubriek 4, "Mogelijke bijwerkingen".

Huidkanker

Beperk uw blootstelling aan zonlicht en ultraviolet (uv)-licht zolang u NULOJIX gebruikt. Draag beschermende kleding en gebruik een zonnebrandproduct met een hoge beschermingsfactor. Mensen die NULOJIX gebruiken hebben een grotere kans om bepaalde andere vormen van kanker te krijgen, in het bijzonder huidkanker.

Bloedstolling in uw getransplanteerde nier

Afhankelijk van het type niertransplantatie dat u heeft gehad kunt u een hoger risico op bloedstolling hebben in uw getransplanteerde nier.

Gebruik bij overstap van een ander type onderhoudsbehandeling met een afweeronderdrukkend middel

Als uw zorgverlener uw onderhoudsbehandeling verandert naar een op NULOJIX gebaseerde behandeling om te zorgen dat de afweer van uw lichaam minder hard werkt, kan hij/zij uw nierfunctie gedurende een bepaalde periode na de verandering vaker controleren, om te controleren op afstoting.

Gebruik bij levertransplantaties

Het gebruik van NULOJIX wordt niet aanbevolen als u een levertransplantatie heeft gehad.

Gebruik met andere immunosuppressieve geneesmiddelen

Nulojix wordt gewoonlijk samen met steroïden gegeven. Als de hoeveelheid steroïden te snel wordt verlaagd, kan het risico toenemen dat uw lichaam de getransplanteerde nier afstoot. Neem de exacte dosis steroïden zoals door uw arts is voorgeschreven.

Gebruik bij kinderen en jongeren tot 18 jaar

NULOJIX is niet onderzocht bij kinderen en jongeren tot 18 jaar. Daarom wordt het niet aanbevolen in deze leeftijdscategorie.

Gebruikt u nog andere geneesmiddelen?

Gebruikt u naast NULOJIX nog andere geneesmiddelen, heeft u dat kort geleden gedaan of bestaat de mogelijkheid dat u in de nabije toekomst andere geneesmiddelen gaat gebruiken? Vertel dat dan uw arts of apotheker.

Vraag uw arts of apotheker om advies voordat u andere geneesmiddelen gaat gebruiken terwijl u NULOJIX gebruikt.

Het gebruik van levende vaccins moet worden vermeden bij het gebruik van NULOJIX. Vertel het uw arts als u gevaccineerd moet worden. Uw arts kan u daarover het beste verder adviseren.

Zwangerschap en borstvoeding

Bent u zwanger, denkt u zwanger te zijn, wilt u zwanger worden of geeft u borstvoeding? Neem dan contact op met uw arts voordat u dit geneesmiddel gebruikt.

Als u zwanger wordt tijdens de behandeling met NULOJIX, vertel het aan uw arts.

Gebruik NULOJIX niet wanneer u zwanger bent, tenzij uw arts dit specifiek adviseert. De effecten van NULOJIX bij zwangere vrouwen zijn onbekend. U mag niet zwanger worden tijdens de behandeling met NULOJIX. Als u vruchtbaar bent dient u effectieve voorbehoedsmiddelen te gebruiken tijdens de behandeling met NULOJIX en tot 8 weken na de laatste behandelingsdosis, omdat niet bekend is wat het mogelijke risico is voor de ontwikkeling van het embryo/de foetus. Uw arts zal u adviseren over het gebruik van een betrouwbaar voorbehoedsmiddel.

U dient met borstvoeding te stoppen als u behandeld wordt met NULOJIX. Het is onbekend of belatacept, de werkzame stof, overgaat in de moedermelk.

Rijvaardigheid en het gebruik van machines

Belatacept heeft kleine invloed op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen.

Bestuur echter geen auto of ander voertuig en gebruik geen machines als u zich moe of onwel voelt na toediening van NULOJIX.

NULOJIX bevat natrium

Vertel het uw arts als u een natriumarm (zoutarm) dieet volgt, voordat u wordt behandeld met NULOJIX.

Dit geneesmiddel bevat 0,55 mmol (of 13 mg) natrium per injectieflacon. Dit komt overeen met 0,64% van de aanbevolen maximale dagelijkse hoeveelheid natrium via de voeding voor een volwassene.

3. Hoe gebruikt u dit middel?

De behandeling met NULOJIX zal worden voorgeschreven en onder toezicht staan van een specialist in niertransplantaties.

NULOJIX zal u worden toegediend door een zorgverlener.

Dit zal door middel van een infuus (in de vorm van een druppelinfuus) worden toegediend in een van uw aderen gedurende een periode van ongeveer 30 minuten.

De gebruikelijke dosering is gebaseerd op uw lichaamsgewicht (in kg) en zal worden uitgerekend door een zorgverlener. De dosis en behandelingsfrequentie worden hieronder aangegeven.

Initiële fase	Dosering
Dag van transplantatie voorafgaand aan implantatie (Dag 1)	
Dag 5, Dag 14 en Dag 28	10 mg/kg
Eind van Week 8 en Week 12 na transplantatie	
Onderhoudsfase	Dosis
Elke 4 weken (\pm 3 dagen) beginnend aan het eind van Week 16 na transplantatie	6 mg/kg

Op het moment van uw niertransplantatie kunt u NULOJIX krijgen in combinatie met andere soorten afweeronderdrukkende middelen om te helpen voorkomen dat uw lichaam de getransplanteerde nier afstoot.

Uw arts kan besluiten om uw afweeronderdrukkende behandeling om te zetten in een behandeling met NULOJIX tijdens de onderhoudsfase na uw niertransplantatie.

Informatie voor artsen of andere beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg over dosisberekening, bereiding en toediening van NULOJIX staan aan het einde van de bijsluiter.

Heeft u te veel van dit middel toegediend gekregen?

Als dit gebeurt zal uw arts u nauwlettend in de gaten houden voor klachten of verschijnselen van bijwerkingen en zal deze zo nodig behandelen.

Bent u vergeten dit middel te gebruiken?

Het is erg belangrijk dat u alle afspraken nakomt voor het ontvangen van NULOJIX. Indien u een geplande NULOJIX-toediening mist, vraag dan uw arts wanneer de volgende dosering kan worden toegediend.

Als u stopt met het gebruik van dit middel

Uw lichaam kan de getransplanteerde nier afstoten als u stopt met het gebruik van NULOJIX. Het besluit om het gebruik van NULOJIX te stoppen dient te worden besproken met uw arts. Over het algemeen zal een andere behandeling worden gestart.

Als u stopt met de behandeling met NULOJIX voor een langere periode zonder het gebruik van andere geneesmiddelen om afstoting te voorkomen, en daarna opnieuw start, is het niet bekend of belatacept hetzelfde effect heeft als daarvoor.

Heeft u nog andere vragen over het gebruik van dit geneesmiddel? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.

4. Mogelijke bijwerkingen

Zoals elk geneesmiddel kan ook dit geneesmiddel bijwerkingen hebben, al krijgt niet iedereen daarmee te maken.

Vertel uw familie of verzorgers over uw behandeling omdat u verschijnselen zou kunnen krijgen waarvan u zich zelf niet van bewust bent.

Vertel uw arts onmiddellijk als u of uw familie een van de volgende verschijnselen opmerkt:

Symptomen van het zenuwstelsel kunnen bestaan uit vergeetachtigheid; spraak- en communicatieproblemen; een verandering in uw stemming of gedrag; verwardheid of onvermogen om uw spieren te beheersen; zwakte aan een kant van het lichaam; veranderingen in uw gezichtsvermogen; of hoofdpijn.

Symptomen van infecties kunnen bestaan uit koorts; onverklaarbaar gewichtsverlies; opgezwollen klieren; verkoudheidsverschijnselen zoals een loopneus of keelpijn; hoesten met slijm; bloed in uw slijm; oorpijn; snij- of schaafwonden die rood zijn; warm en sijpelend pus.

Symptomen van nier- of blaasaandoeningen kunnen bestaan uit gevoeligheid op de plaats van uw getransplanteerde nier; plasproblemen; veranderingen in de hoeveelheid urine; bloed in de urine; pijn of een branderig gevoel tijdens het plassen.

Symptomen van het maagdarmkanaal kunnen bestaan uit pijn tijdens het slikken; pijnlijke aften in de mond; witte vlekken in de mond of keel; maagklachten; maagpijn; braken; of diarree.

Huidveranderingen kunnen bestaan uit onverwachte bloeditstortingen of bloedingen; bruine of zwarte huidbeschadigingen met onregelmatige randen, of waarbij de ene kant van de beschadiging niet lijkt op de andere kant; verandering in de grootte en kleur van een moedervlek; of een nieuwe huidbeschadiging of knobbel.

Allergische reacties kunnen bestaan uit, maar zijn niet beperkt tot, huiduitslag; roodheid van de huid; netelroos; jeuk; gezwollen lippen; gezwollen tong; gezwollen gezicht; zwellingen over het hele lichaam; borstkaspijn; kortademigheid; piepen; of duizeligheid.

Zeer vaak voorkomende bijwerkingen (kan bij meer dan 1 op de 10 mensen voorkomen) **zijn:**

- Blaas- of nierinfectie, bovensteluchtweginfectie, CMV-infectie (kan ernstige bloed- en weefselinfectie veroorzaken), koorts, hoesten en ontsteking van de luchtwegen gekenmerkt door hoesten en het opgeven van slijm (bronchitis).
- Kortademigheid
- Verstopping (obstipatie), diarree, misselijkheid, braken, buikpijn
- Verhoogde bloeddruk of verlaagde bloeddruk
- Hoofdpijn, slaapproblemen, zich nerveus of angstig voelen, zwelling van handen en voeten
- Gewrichtspijn, rugpijn, pijn in de ledematen
- Pijn tijdens het plassen, bloed in de urine

Uit testen kan het volgende naar voren komen:

- Laag aantal rode bloedcellen in het bloed of bloedarmoede, en laag aantal witte bloedcellen in het bloed
- Verhoogde hoeveelheden creatinine in uw bloed (bloedonderzoek dat de nierfunctie meet), verhoogde hoeveelheden eiwit in uw urine
- Veranderingen in bloedspiegels van verschillende zouten of elektrolyten
- Verhoogde hoeveelheden cholesterol en triglyceriden (vetten in het bloed)
- Verhoogd suikergehalte in het bloed

Vaak voorkomende bijwerkingen (kan bij minder dan 1 top de 10 mensen voorkomen) **zijn:**

- Kanker en goedaardige huidgezwellen
- Gevaarlijke verlaging van bloeddruk die, als deze niet wordt behandeld, kan leiden tot bewustzijnsverlies, coma en dood
- Beroerte
- Weefseldood door blokkering van de bloedtoevoer
- Ontsteking van de lever (cytolytische hepatitis)
- Schade aan de nier
- Vocht in de longen, piepen, pijn op de borst of angina pectoris, vergrote hartspier (onderzijde van het hart)
- Infectie van het bloed of weefsels, luchtweginfecties, longontsteking, griep, sinusontsteking, loopneus, keelpijn, pijn in mond- en keelgebied, herpesvirusinfecties, gordelroos en andere virale infecties, pijnlijke zweertjes (afters) in de mond, spruw, nierinfectie, schimmelinfectie van de huid, schimmelinfectie van de nagels en andere schimmelinfecties, huidinfectie, wekedeleninfectie, wondinfectie, infectie beperkt tot één gebied, trage wondgenezing, bloedige kneuzing, opeenhoping van lymfevloeistof rond de getransplanteerde nier
- Snelle hartslag, trage hartslag, abnormale en onregelmatige hartslag, zwak hart
- Diabetes
- Uitdroging
- Ontsteking van de maag en darmen, meestal veroorzaakt door een virus
- Maag van streek
- Ongebruikelijk spelden- en naaldenprikgevoel, verdoofd gevoel of zwakheid van de armen en benen
- Uitslag, jeuk
- Spierpijn, spierzwakte, botpijn, gewrichtszwelling, abnormaal kraakbeen tussen ruggenwervels, plotseling onvermogen om gewricht te buigen, spierkrampen, artritis
- Verstopping van nierbloedvaten, vergrote nier veroorzaakt door blokkering van urinestroom uit de nier, terugvloeien van urine vanuit de blaas naar de urineleiders, onvermogen om urine op te houden, onvolledige blaaslediging, nachtelijk plassen, suiker in de urine

- Toename in lichaamsgewicht, afname in lichaamsgewicht
- Cataract (grauwe staar), verhoogde bloedophoping in het oog, wazig zien
- Rillen of trillen, duizeligheid, flauwvallen, oorpijn, zoemend, suizend of ander blijvend geluid in de oren
- (Jeugd)puistjes (acne), haarverlies, abnormale veranderingen aan de huid, overmatig zweten, nachtzweten
- Zwakte/gat in buikspieren, en uitstulping van de huid boven het (incisie)litteken, buikwandbreuk
- Depressie, moeheid, gevoel van vermoeidheid, slaperigheid of gebrek aan energie, algeheel gevoel van onbehagen, moeite met ademen in liggende positie, bloedneus
- Typisch uiterlijk van een persoon met hoge steroidspiegels, zoals vollemaansgezicht, bochel, vetzucht van het bovenlichaam
- Abnormale vochtophoping

Uit testen kan het volgende naar voren komen:

- Laag aantal bloedplaatjes in uw bloed, te veel witte bloedcellen, te veel rode bloedcellen
- Veranderingen in bloedwaarden van koolstofdioxide, vocht vasthouden, lage concentratie eiwitten in het bloed
- Afwijkende leverfunctiewaarden, parathormoon in het bloed verhoogd
- Verhoogde concentratie eiwitten (c-reactief proteïne) in bloed die duidt op ontsteking
- Een afname van antilichamen (eiwitten die infectie bestrijden) in uw bloed

Soms voorkomende bijwerkingen (kan bij minder dan 1 op de 100 mensen voorkomen) **zijn:**

- Longkanker, rectumkanker, borstkanker, een vorm van kanker van de botten, spieren of het vetweefsel, tumor van de huid en darmkanaal veroorzaakt door een herpesvirus en gezien bij patiënten met een verzwakt immuunsysteem, prostaatkanker, baarmoederhalskanker, keelkanker, kanker van de lymfeklieren, kanker van het beenmerg, kanker van de nier, urineleiders of blaas
- Schimmelinfectie van de hersenen, ontsteking van de hersenen, ernstige herseninfectie genaamd PML (progressieve multifocale leuko-encefalopathie)
- Abnormale zwelling van de hersenen, toegenomen druk in de schedel en hersenen, toeval/stuip (convulsie), zwakte die bewegingsarmoede aan één kant van het lichaam veroorzaakt, verlies van de omhulling van de zenuwen, onvermogen de spieren in het gezicht te bewegen.
- Elke hersenaandoening die hoofdpijn, koorts, waarnemingen van dingen die er niet zijn (hallucinaties), verwardheid, abnormale spraak en beweging van het lichaam veroorzaakt
- Slechte bloedtoevoer naar het hart, hartblokkade, abnormale aortaklep, abnormaal snelle hartslag
- Plotselinge problemen met ademhaling met longschade als gevolg, toegenomen bloeddruk in de longen, longontsteking, bloed ophoesten, afwijking van longen en de luchtwegen die lucht van en naar de longen brengen, vocht in de zak om de longen, ademhaling die tijdelijk stopt tijdens de slaap, abnormaal spreekgeluid
- Genitale herpes
- Infecties van de dikke darm (colon) veroorzaakt door het cytomegalovirus, ontsteking van de alvleesklier (pancreas), zweer in de maag, dunne darm of dikke darm, verstopping van de dunne darm, zwarte, teerachtige ontlasting, rectale bloeding, abnormale kleur van de ontlasting
- Bacteriële infecties, ontsteking of infectie van de binnenste laag van het hart, tuberculose, botinfectie, ontsteking van de lymfeklieren, chronische verwijding van de luchtwegen in de longen met frequente longinfecties
- Infectie met de Strongyloides-worm, diarree door infectie met de Giardia-parasiet
- Nierziekte die wordt veroorzaakt door een virus (polyomavirus geassocieerde nefropathie), ontsteking van de nieren, verlittekening van de nieren, krimpen van de kleine buizen in de nier, ontsteking van de blaas met bloedingen
- Bloedstolling in nierslagader
- Guillain-Barré-syndroom (een aandoening dat die spierzwakte of verlamming veroorzaakt)
- Door EBV (Epstein-Barr-virus) veroorzaakte lymfoproliferatieve ziekte
- Bloedstolling in de aderen, ontstoken aderen, periodieke beenkrampen
- Abnormale slagaderen, verlittekening van slagaderen, stolling in de slagaderen, vernauwing van de slagaderen, tijdelijke roodheid van het gezicht/huid, zwelling van het gezicht

- Galstenen, met vocht gevulde holte in de lever, vette lever
- Huidziekte met verdikte plekken rode huid, vaak met zilverachtige huilschilfers, abnormale haargroei, overmatige haarbreuk, breekbare nagels, zweer op de penis
- Abnormale balans van mineralen in het lichaam met botproblemen als gevolg, botontsteking, abnormale verzwakking van het bot met botproblemen als gevolg, ontsteking van de bekleding van de gewrichten, zeldzame botaandoening
- Ontsteking van de zaadballen, een abnormaal langere erectie van de penis, abnormale baarmoederhalscellen, borstgezwel, pijn in de zaadballen, zweer in het vrouwelijke genitale gebied, verdunde vaginawand, onvruchtbaarheid of onvermogen om zwanger te worden, zwelling van het scrotum
- Seizoensallergie
- Verminderde eetlust, verlies van smaakvermogen, verminderd gehoor
- Abnormale dromen, stemmingswisselingen, abnormaal onvermogen om zich te concentreren en stil te zitten, moeite met begrijpen of denken, slecht geheugen, migraine, prikkelbaarheid
- Gevoelloosheid of zwakte door slecht gereguleerde suikerziekte (diabetes), veranderingen in de voet door suikerziekte (diabetes), onvermogen om benen stil te houden
- Zwelling van de achterkant van het oog met veranderingen in het gezichtsvermogen als gevolg, ontstoken oog, vervelend gevoel/toegenomen gevoeligheid voor licht, zwelling van het ooglid
- Kapotte mondhoeken, gezwollen tandvlees, pijn in de speekselklieren
- Toegenomen zin in seks
- Brandend gevoel
- Reactie op een infusie, littekenweefsel, ontsteking, terugkerende ziekte, verhit gevoel, zweer
- Onvoldoende urine aanmaken
- Falen van het getransplanteerde orgaan, problemen tijdens of na een transfusie, wiken van de wondranden voordat de wond geneest, botbreuk, totale uitrekking of afscheuring van pees, lage bloeddruk tijdens of na een ingreep, hoge bloeddruk tijdens of na een ingreep, bloeduitstorting/ophoping van bloed in de weke delen na een ingreep, pijn gerelateerd aan een ingreep, hoofdpijn gerelateerd aan een ingreep, kneuzing in de weke delen

Uit testen kan het volgende naar voren komen:

- Gevaarlijk laag aantal rode bloedcellen, gevaarlijk verlaagd aantal witte bloedcellen, afbraak van rode bloedcellen, bloedstollingsproblemen, zuur in het bloed door suikerziekte (diabetes), gebrek aan zuur in het bloed
- Onjuiste productie van hormonen door de bijniere
- Lage vitamine-D-spiegels
- Verhoogde concentratie alveesklierenzymen in het bloed, verhoogde troponinespiegels in het bloed, prostaatspecifiek antigeen (PSA) verhoogd, hoge urinezuurspiegels in het bloed, verlaagd aantal CD4-lymfocyten, lage bloedsuikerspiegel

Het melden van bijwerkingen

Krijgt u last van bijwerkingen, neem dan contact op met uw arts of apotheker. Dit geldt ook voor mogelijke bijwerkingen die niet in deze bijsluiting staan. U kunt bijwerkingen ook rechtstreeks melden via [het nationale meldsysteem zoals vermeld in aanhangsel V](#). Door bijwerkingen te melden, kunt u ons helpen meer informatie te verkrijgen over de veiligheid van dit geneesmiddel.

5. Hoe bewaart u dit middel?

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

Gebruik dit geneesmiddel niet meer na de uiterste houdbaarheidsdatum. Die is te vinden op het injectieflaconetiket en de doos na EXP. Daar staat een maand en een jaar. De laatste dag van die maand is de uiterste houdbaarheidsdatum.

Dit geneesmiddel zal worden bewaard in de gezondheidszorginstelling waar het wordt toegediend.

Bewaren in de koelkast (2 °C–8 °C).

Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen licht.

De gereconstitueerde oplossing dient na reconstitutie onmiddellijk overgebracht te worden van de injectieflacon naar de infusiezak of -fles.

Na verdunning, en vanuit microbiologisch oogpunt, dient het product onmiddellijk gebruikt te worden. Als het niet onmiddellijk wordt gebruikt, kan de oplossing voor infusie in de koelkast worden bewaard (2 °C–8 °C) gedurende maximaal 24 uur. De oplossing voor infusie mag maximaal 4 van de in totaal 24 uur onder de 25 °C bewaard worden. Niet in de vriezer bewaren.

De NULOJIX-infusie moet worden voltooid binnen 24 uur na reconstitutie van het poeder.

Gebruik NULOJIX niet als u deeltjes of verkleuring opmerkt in de gereconstitueerde of verdunde oplossing.

Spoel geneesmiddelen niet door de gootsteen of de WC en gooi ze niet in de vuilnisbak. Vraag uw apotheker wat u met geneesmiddelen moet doen die u niet meer gebruikt. Ze worden dan op een verantwoorde manier vernietigd en komen niet in het milieu terecht.

6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

Welke stoffen zitten er in dit middel?

- De werkzame stof in dit middel is belatacept. Elke injectieflacon bevat 250 mg belatacept. Na reconstitutie bevat elke ml concentraat 25 mg belatacept.
- De andere stoffen in dit middel zijn natriumchloride, natriumdiwaterstoffosfaatmonohydraat, sucrose, natriumhydroxide (voor pH-aanpassing) en zoutzuur (voor pH-aanpassing). (Zie rubriek 2)

Hoe ziet NULOJIX eruit en hoeveel zit er in een verpakking?

NULOJIX poeder voor concentraat voor oplossing voor infusie (poeder voor concentraat) is een wit tot gebroken wit poeder dat stevig kan zijn of gebroken in stukjes.

Elke injectieflacon bevat 250 mg belatacept.

Verpakkingen van ofwel 1 glazen injectieflacon met 1 spuit of 2 glazen injectieflacons en 2 spuiten.

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

Houder van de vergunning voor het in de handel brengen en fabrikant

Houder van de vergunning voor het in de handel brengen:

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

Fabrikant:

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

Deze bijsluiter is voor het laatst goedgekeurd in.

Meer informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau: <http://www.ema.europa.eu>.

De volgende informatie is alleen bestemd voor beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg:

- Werk aseptisch bij het gereedmaken van de injectieflacons en verdun de oplossing voorafgaand aan toediening.
- Gebruik de siliconenvrije wegwerpspuit die wordt meegeleverd om de oplossing gereed te maken en aan de infusie toe te voegen. Dat voorkomt aggregaatforming.
- De injectieflacons niet schudden. Dat voorkomt schuimvorming.
- De oplossing voor infusie moet worden gebruikt in combinatie met een steriel, niet-pyrogeen, laag-eiwitbindend filter (poriegrootte van 0,2 µm tot 1,2 µm).

Dosisselectie en reconstitutie van de injectieflacons

Bereken de dosis en het aantal benodigde NULOJIX-injectieflacons. Elke NULOJIX injectieflacon levert 250 mg belatacept.

- De totale dosis belatacept in mg is gelijk aan het gewicht van de patiënt in kg vermenigvuldigd met de dosis belatacept in mg/kg (6 of 10 mg/kg, zie rubriek 3).
- Dosisverandering van NULOJIX wordt niet aanbevolen voor een verandering in lichaamsgewicht van minder dan 10%.
- Het aantal injectieflacons dat nodig is, is gelijk aan de belataceptdosis in mg gedeeld door 250, en afgerond naar het eerste hele aantal injectieflacons.
- Maak elke injectieflacon aan met 10,5 ml oplossing voor reconstitutie.
- Het volume van de benodigde gereconstitueerde oplossing (ml) is gelijk aan de totale dosis belatacept in mg gedeeld door 25.

Praktische details voor de reconstitutie van de injectieflacons

Maak aseptisch elke injectieflacon gereed met 10,5 ml van één van de volgende oplosmiddelen (steriel water voor injecties, natriumchloride 9 mg/ml (0,9%) oplossing voor injectie of 5% glucoseoplossing voor injectie), met gebruikmaking van de meeverpakte wegwerpspuit (nodig om aggregaatforming te voorkomen) en een naald van 18-21 gauge. De spuit is voorzien van een maatstreepje voor een volume van 0,5 ml; daarom moet de berekende dosis worden afgerond op de dichtstbijzijnde 0,5 ml.

Verwijder de flip-off dop van de injectieflacon en veeg de bovenkant af met een alcoholdoekje. Steek de naald in de injectieflacon via het midden van de rubberen stopper. Richt de stroming van de vloeistof naar de glazen wand van de injectieflacon en niet in de richting van het poeder. Verwijder de spuit en naald nadat 10,5 ml reconstitutie vloeistof aan de injectieflacon is toegevoegd.

Om de vorming van schuim zoveel mogelijk te beperken, moet u de injectieflacon voorzichtig heen en weer bewegen en omkeren gedurende ten minste 30 seconden of tot het poeder geheel is opgelost. Niet schudden. Hoewel er wat schuim kan achterblijven op het oppervlak van de gereconstitueerde oplossing, bevat elke injectieflacon voldoende extra belatacept om verlies bij het optrekken te compenseren. Zo kan 10 ml van een 25 mg/ml belataceptoplossing uit elke injectieflacon worden opgetrokken.

De gereconstitueerde oplossing moet helder tot enigszins opalescent en kleurloos tot lichtgeel worden. Niet gebruiken bij aanwezigheid van ondoorzichtige deeltjes, verkleuring of andere vreemde deeltjes. Het wordt aanbevolen om de gereconstitueerde oplossing onmiddellijk uit de injectieflacon naar de infuuszak of -fles over te brengen.

Praktische details voor het bereiden van de oplossing voor infusie

Verdun na reconstitutie het product tot 100 ml met natriumchloride 9 mg/ml (0,9%) oplossing voor infusie of 5% glucoseoplossing voor injectie. Trek vanuit een 100 ml infuuszak of -fles (normaal is een infusievolume van 100 ml voldoende voor de meeste patiënten en doses, maar een infusievolume variërend van 50 ml tot 250 ml kan worden gebruikt) een volume van natriumchloride 9 mg/ml (0,9%) oplossing voor infusie of 5% glucoseoplossing voor injectie op gelijk aan het volume (ml gelijk aan totale dosis in mg gedeeld door 25) van de gereconstitueerde NULOJIX-oplossing vereist voor het leveren van de dosis en gooi dit weg. Voeg langzaam de vereiste hoeveelheid gereconstitueerde

NULOJIX-oplossing uit elke injectieflacon toe aan de infuuszak of -fles met gebruikmaking van dezelfde wegwerpspuit die is gebruikt voor de reconstitutie van het poeder. Meng voorzichtig de infusiecontainer. De concentratie belatacept in de infusie moet tussen 2 mg en 10 mg belatacept per ml oplossing zijn.

Alle ongebruikte inhoud van de injectieflacons moet worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.

Toediening

Wanneer reconstitutie en verdunning zijn uitgevoerd onder aseptische condities, moet de NULOJIX-infusie onmiddellijk gestart worden of voltooid zijn binnen 24 uur na reconstitutie van het poeder. Als de oplossing voor infusie niet onmiddellijk wordt gebruikt, kan deze worden bewaard in de koelkast (2 °C–8 °C) gedurende maximaal 24 uur. Niet in de vriezer bewaren. De oplossing voor infusie mag maximaal 4 van de in totaal 24 uur onder de 25 °C bewaard worden. De infusie moet worden voltooid binnen 24 uur na reconstitutie van het poeder. Voorafgaand aan toediening moet de oplossing voor infusie visueel worden gecontroleerd op deeltjes of verkleuring. Gooi de oplossing weg als deeltjes of verkleuring worden waargenomen. De gehele, volledig verdunde infusie moet worden toegediend over een periode van 30 minuten en moet worden toegediend met een infusieset en een steriel, niet-pyrogeen, laag-eiwitbindend filter (poriegrootte van 0,2 µm tot 1,2 µm). Na toediening wordt aanbevolen om de intraveneuze lijn door te spoelen met infusievloeistof om ervoor te zorgen dat de gehele dosis wordt toegediend.

NULOJIX moet niet gelijktijdig worden toegediend in dezelfde intraveneuze lijn met andere middelen. Er zijn geen fysische of biochemische verenigbaarheidsstudies uitgevoerd om de co-administratie van NULOJIX met andere middelen te evalueren.

Niets van de oplossing voor infusie bewaren voor hergebruik.

Verwijdering

Alle ongebruikte producten of afvalmaterialen dienen te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.