

**BILAGA I**  
**PRODUKTRESUMÉ**

## 1. LÄKEMEDLETS NAMN

NULOJIX 250 mg pulver till koncentrat till infusionsvätska, lösning

## 2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Varje injektionsflaska innehåller 250 mg belatacept.

Efter beredning innehåller varje ml koncentrat 25 mg belatacept.

Belatacept är ett fusionsprotein producerat i ovarialceller från kinesisk hamster genom rekombinant DNA-teknik.

### Hjälpämne med känd effekt

Varje injektionsflaska innehåller 0,55 mmol natrium.

För fullständig förteckning över hjälpämnena, se avsnitt 6.1.

## 3. LÄKEMEDELFORM

Pulver till koncentrat till infusionsvätska, lösning (pulver till koncentrat).

Pulvret är en vit till benvit kaka, hel eller sönderdelad.

## 4. KLINISKA UPPGIFTER

### 4.1 Terapeutiska indikationer

NULOJIX, ska användas i kombination med kortikosteroider och en mykofenolsyra (MPA), och är indicerat som profylax mot transplantatavstötning hos vuxna njurtransplantationspatienter (se avsnitt 5.1 för resultat från kliniska studier).

### 4.2 Dosering och administreringsätt

Behandling ska förskrivas och övervakas av specialistläkare med erfarenhet av immunsuppressiv behandling och vård av njurtransplanterade patienter.

Belatacept har inte studerats hos patienter med panelreaktiva antikroppar (PRA) > 30 % (vilka ofta kräver en ökad immunsuppression). På grund av risken för överimmunsuppression, ska belatacept endast användas hos dessa patienter efter att ha övervägt alternativa behandlingar (se avsnitt 4.4).

### Dosering

#### *Initiering i samband med transplantation*

För transplantationspatienter som får NULOJIX-behandling i samband med transplantation ("nytransplanterade patienter") rekommenderas tillägg av en interleukin 2 (IL 2) -receptorantagonist.

Den rekommenderade dosen baseras på patientens kroppsvikt (kg). Dos och behandlingsfrekvens listas nedan.

**Tabell 1: Dosering av belatacept för njurtransplanterade patienter**

<b>Initial fas</b>	<b>Dos</b>
Transplantationsdag, före implantation (dag 1)	10 mg/kg
Dag 5, dag 14 och dag 28	10 mg/kg
Slutet av vecka 8 och vecka 12 efter transplantation	10 mg/kg
<b>Underhållsfas</b>	<b>Dos</b>
Var 4:e vecka ( $\pm$ 3 dagar) med start i slutet av vecka 16 efter transplantation	6 mg/kg

För mer detaljerad information om dosberäkning, se avsnitt 6.6.

Patienter behöver ingen premedicinering innan administrering av belatacept.

I samband med transplantation, ska NULOJIX administreras i kombination med basiliximabinduktion, mykofenolatmofetil och kortikosteroider. Nedtrappning av kortikosteroider hos patienter som tar belatacept ska göras med försiktighet, speciellt hos patienter med 4 till 6 felmatchningar avseende humant leukocytantigen (HLA) (se avsnitt 4.4 och 5.1).

*Konvertering från en behandlingsregim med kalcineurinhämmare (CNI) minst 6 månader efter transplantation*

Vid konvertering från en CNI-baserad till en NULOJIX-baserad underhållsregim hos patienter minst 6 månader efter transplantation, rekommenderas en dos på 6 mg/kg NULOJIX administrerat varannan vecka under de första åtta veckorna, följt av samma dos var fjärde vecka därefter. Efter insättning av NULOJIX bör behandlingen med kalcineurinhämmaren fortgå, med gradvis minskade doser, under minst 4 veckor efter infusion av den initiala dosen av NULOJIX (se avsnitt 5.1). En mer frekvent övervakning för akut avstötning rekommenderas, enligt lokal vårdrutin, i minst 6 månader efter konvertering till NULOJIX (se avsnitt 4.4).

Infusionsrelaterade reaktioner har rapporterats vid administrering av belatacept i kliniska studier. Om en allvarlig allergisk eller anafylaktisk reaktion uppstår, bör behandlingen med belatacept omedelbart avbrytas och adekvat behandling sättas in (se avsnitt 4.4).

Ingen terapeutisk monitorering (koncentrationsbestämning) krävs av belatacept.

Under kliniska studier gjordes ingen dosändring av belatacept vid en kroppsviktsförändring på mindre än 10 %.

#### Särskilda populationer

##### *Äldre*

Ingen dosjustering behövs (se avsnitt 5.1 och 5.2).

##### *Nedsatt njurfunktion*

Ingen dosjustering rekommenderas till patienter med nedsatt njurfunktion eller pågående dialys (se avsnitt 5.2)

##### *Nedsatt leverfunktion*

Inga patienter med nedsatt leverfunktion har ingått i studierna med belatacept, och därför kan ingen dosjustering av belatacept vid nedsatt leverfunktion rekommenderas.

##### *Pediatrik population*

Säkerhet och effekt för belatacept hos barn och ungdomar i åldrarna 0 till 18 år har ännu inte fastställts. Inga data finns tillgängliga.

## Administreringsätt

NULOJIX är endast avsedd för intravenös användning.

Den utspädda lösningen ska administreras som en intravenös infusion med en relativt konstant hastighet under 30 minuter. Infusion av den första dosen ska ges i den omedelbara preoperativa perioden eller under kirurgi, men innan slutförandet av transplantatets vaskulära anastomos.

Anvisningar om beredning och spädning av läkemedlet före administrering finns i avsnitt 6.6.

### **4.3 Kontraindikationer**

Patienter som är mottagare av njurtransplantat och som är Epstein-Barrvirus(EBV)-seronegativa eller där serostatus inte är känd.

Överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1 (se avsnitt 4.4)

### **4.4 Varningar och försiktighet**

#### Spårbarhet

För att underlätta spårbarhet av biologiska läkemedel ska läkemedlets namn och tillverkningsnummer dokumenteras.

#### Lymfoproliferativ sjukdom efter transplantation (PTLD)

I fas II och fas III studier (tre studier) hos nytransplanterade patienter var förekomsten av PTLD högre hos patienter behandlade med belatacept än hos patienter behandlade med ciklosporin (se avsnitt 4.8). EBV-seronegativa transplanterade patienter behandlade med belatacept har en ökad risk för PTLD jämfört med EBV-positiva transplanterade patienter (se avsnitt 4.8). EBV-serologi ska säkerställas innan behandling med belatacept påbörjas. Transplanterade patienter som är EBV-seronegativa eller där serostatus inte är känd ska inte behandlas med belatacept (se avsnitt 4.3).

Andra kända riskfaktorer för PTLD, i tillägg till EBV-seronegativ status, är cytomegalovirus(CMV)-infektion och T-cells eliminerande behandling. Vid akut avstötning var T-cells eliminerande behandling mer vanligt förekommande som behandling hos belataceptbehandlade patienter i kliniska fas III studier (se avsnitt 5.1).

Hos patienter behandlade med belatacept var PTLD vanligast förekommande i det centrala nervsystemet (CNS). Läkare bör överväga PTLD som differentialdiagnos hos patienter med nya eller försämrade neurologiska, kognitiva eller beteendemässiga tecken eller symtom.

#### Infektioner

Användning av immunsuppressiva medel, inklusive belatacept, kan öka mottagligheten för infektioner inklusive livshotande infektioner, opportunistiska infektioner, tuberkulos och herpes (se varning nedan för progressiv multifokal leukoencefalopati (PML) samt avsnitt 4.8).

Profylax mot CMV rekommenderas under minst 3 månader efter transplantation, särskilt till patienter med ökad risk för CMV-infektion. Profylax mot pneumocystis pneumoni rekommenderas under minst 6 månader efter transplantation.

I kliniska studier observerades tuberkulos mer frekvent hos patienter behandlade med belatacept än med ciklosporin (se avsnitt 4.8). Majoriteten av tuberkulosfallen inträffade hos patienter som bodde eller tidigare hade bott i länder med en hög prevalens av tuberkulos. Patienter bör undersökas för

tuberkulos och testas för latent infektion innan behandling med belatacept påbörjas. Adekvat behandling av latent tuberkulosinfektion ska påbörjas innan behandling med belatacept.

### Progressiv multifokal leukoencefalopati

PML är en sällsynt, ofta snabbt framåtskridande och livshotande, opportunistisk CNS-infektion som orsakas av John Cunningham-virus (JC). I kliniska studier med belatacept rapporterades två fall av PML hos patienter behandlade med belatacept i högre doser än rekommenderat. I njurtransplantationsstudierna med belatacept rapporterades ett fall av PML hos en patient som samtidigt fick en IL-2-receptorantagonist, mykofenolatmofetil (MMF) och kortikosteroider. I levertransplantationsstudien fick patienten samtidigt MMF och kortikosteroider. Eftersom en ökad risk för PML och andra infektioner har förknippats med höga nivåer av total immunsuppression, ska den rekommenderade dosen av belatacept och samtidigt administrerade immunsuppressiva medel, inklusive MMF och MPA, inte överskridas (se avsnitt 4.5).

Tidig diagnos och behandling kan lindra följderna av PML. Läkare bör överväga PML i differentialdiagnosen hos patienter med nya eller försämrade neurologiska, kognitiva eller beteendemässiga tecken eller symtom. PML diagnostiseras vanligen med hjärnskintigrafi, inklusive magnetisk resonanstomografi (MRT) och datortomografi (DT), och prov från cerebrospinalvätskan (CSF) genom polymeraskedjereaktion (PCR). Hos patienter där PML-diagnosen inte kan fastställas genom CSF-PCR och hjärnskintigrafi ska hjärnbiopsi övervägas vid stor klinisk misstanke om PML. Konsultation med en neurolog rekommenderas vid alla misstänkta eller bekräftade fall av PML.

Om PML diagnostiseras rekommenderas att immunsuppressiv behandling reduceras eller avbryts med hänsyn taget till risken för transplantatet. Plasmaferes kan påskynda att behandlingen med belatacept avbryts.

### Maligniteter

Patienter behandlade med immunsuppressiv regim, inkluderande belatacept, har i tillägg till PTLD en ökad risk för maligniteter, inklusive hudcancer (se avsnitt 4.8). Exponering för solljus och ultraviolett (UV) ljus bör begränsas genom användning av täckande kläder och solskyddsmedel med hög skyddsfaktor.

### Transplantattrombos

I kliniska studier, observerades en ökad frekvens av transplantattrombos under perioden efter transplantationen hos mottagare med utökade riskkriterier. Efter introduktionen på marknaden har trombos i njurtransplantatet uppstått hos patienter med andra predisponerande riskfaktorer för renal allograft-trombos när initialdosen anti-tymocytglobulin, som immunsuppressiv induktion, administrerades samtidigt eller nästan samtidigt med den första dosen av belatacept (se avsnitt 4.8).

### Konvertering från en CNI-baserad underhållsregim

Konvertering av kliniskt stabila patienter, från en CNI baserad underhållsregim till en belataceptbaserad regim, kan initialt öka risken för akut avstötning. Noggrannare övervakning för akut avstötning rekommenderas under minst 6 månader efter konvertering till belatacept, enligt lokal vårdrutin. Det finns inga data om konvertering hos patienter som ansågs ha högre immunologisk risk, eftersom dessa uteslöts från konverteringsstudierna baserat på protokolldefinierade kriterier relaterade till deras tidigare avstötningshistorik (se avsnitt 5.1). Sådana patienter kan initialt ha ytterligare risk för akut avstötning efter konvertering till belatacept än de som faktiskt studerades. Hos personer med hög immunologisk risk bör konvertering endast övervägas när de potentiella fördelarna förväntas uppväga riskerna.

## Levertransplantation

Säkerheten och effekten hos belatacept har inte fastställts hos levertransplanterade patienter och kan därför inte rekommenderas vid levertransplantation. I en fas II studie hos *de novo* levertransplanterade patienter, observerades en ökning av antalet dödsfall i 2 av 3 belataceptinnehållande behandlingsregimerna som studerades. Dessa belataceptinnehållande behandlingsregimer skiljer sig från dem som studerades hos njurtransplanterade patienter (se avsnitt 5.1)

## Kombinationsbehandling med andra immunsuppressiva medel

Belatacept har administrerats med följande immunsuppressiva medel i kliniska studier: basiliximab, en MPA och kortikosteroider.

Lymfocytreducerande behandlingar och MPA: Eftersom den totala mängden immunsuppression är en riskfaktor för maligniteter och opportunistiska infektioner bör högre doser än de rekommenderade för samtidigt administrerade immunsuppressiva medel undvikas. Lymfocytreducerande medicinering för att behandla akut avstötning bör användas med försiktighet.

Patienter med höga PRA kräver ofta ökad immunsuppression. Belatacept har inte studerats hos patienter med PRA > 30 % (se avsnitt 4.2).

Nedtrappning av kortikosteroider: Nedtrappning av kortikosteroider hos patienter som tar belatacept ska göras med försiktighet, speciellt hos patienter med hög immunologisk riskprofil, som de med 4-6 felmatchningar avseende humant leukocytantigen (HLA). Efter marknadsintroduktionen har användningen av belatacept med basiliximabinduktion, mykofenolatmofetil och nedtrappning av kortikosteroider till 5 mg/dag vid vecka 6 efter transplantation, associerats med en ökad frekvens av akut avstötning, speciellt avstötning av grad III. Dessa avstötningar av grad III, inträffade hos patienter med 4 till 6 felmatchningar avseende HLA (se avsnitt 4.2 och 5.1).

Patienter som byter från belatacept till ett annat immunsuppressivt medel bör läkare vara uppmärksamma på den 9–10 dagar långa halveringstiden för belatacept för att undvika potentiell under- eller överimmunsuppression när belataceptbehandlingen avslutas.

## Allergiska reaktioner

Infusionsrelaterade reaktioner har rapporterats vid administrering av belatacept i de kliniska studierna. Patienter behöver inte premedicineras för att förhindra allergiska reaktioner (se avsnitt 4.8). Särskild försiktighet bör iaktas hos patienter som tidigare uppvisat allergiska reaktioner mot belatacept eller mot något av hjälpämnen. Anafylaktisk reaktion har rapporterats efter godkännandet (se avsnitt 4.8). Om en allvarlig allergisk eller anafylaktisk reaktion uppstår bör behandlingen med NULOJIX omedelbart avbrytas och adekvat behandling sättas in.

## Vaccinationer

Immunosuppressiv behandling kan påverka effekten av vaccin. Under behandling med belatacept kan därmed vaccinationer vara mindre effektiva även om detta inte har studerats i kliniska studier. Användning av levande vaccin bör undvikas (se avsnitt 4.5).

## Autoimmuna processer

Teoretiskt skulle behandling med belatacept kunna öka risken för autoimmuna processer (se avsnitt 4.8).

## Immunogenitet

Även om ett fåtal patienter utvecklade antikroppar och trots att det inte var något tydligt samband mellan utvecklandet av antikroppar och klinisk effekt eller biverkningar, saknas tillräckligt med data för att göra en definitiv bedömning (se avsnitt 4.8).

Säkerheten och effekten vid återinsättande av belatacept har inte studerats. Den möjliga effekten av tidigare utvecklade antikroppar mot belatacept ska tas med i beräkning om återinsättande av belataceptbehandling övervägs efter en lång utsättningsperiod, särskilt hos patienter som inte fått kontinuerlig immunsuppression.

#### Natriuminnehåll

Detta läkemedel innehåller 0,55 mmol eller 13 mg natrium per injektionsflaska motsvarande 0,64 % av WHO:s högsta rekommenderat dagligt intag (2 g natrium för vuxna). Detta bör beaktas vid behandling av patienter som har kontrollerat saltdiet.

#### **4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner**

Belatacept är ett fusionsprotein som inte förväntas metaboliseras via cytokrom P450-enzym (CYP) och UDP-glukuronosyltransferaser (UGT), och det förväntas inte ha någon effekt på CYP eller UGT vad gäller hämning eller induktion. Belatacept verkar inte ha några relevanta direkta effekter på cytokinnivåer hos levertransplanterade patienter eller hos friska frivilliga. Belatacept förväntas därför inte påverka cytokrom P-450-enzym via effekter på cytokiner.

Belatacept förväntas inte avbryta den enterohepatiska recirkulationen av MPA. Vid en given dos MMF är MPA-exponering ungefär 40 % högre vid samtidig administrering av belatacept än vid samtidig administrering av ciklosporin.

Immunsuppressiv behandling kan påverka hur patienter svarar på vaccinationer. Vid behandling med belatacept kan därför vaccinationer vara mindre effektiva, även om detta ej har studerats i kliniska studier. Användning av levande vacciner ska undvikas (se avsnitt 4.4).

#### **4.6 Fertilitet, graviditet och amning**

##### Fertila kvinnor/födelsekontroll hos män och kvinnor

Kvinnor i fertil ålder ska använda effektiv preventivmetod under behandling och upp till 8 veckor efter avslutad behandling med belatacept eftersom den potentiella risken på embryonal/fetal utveckling är okänd.

##### Graviditet

Adekvata data från behandling av gravida kvinnor med belatacept saknas. Inga direkta eller indirekta oönskade effekter påvisades på embryonal/fetal utveckling i djurstudier med doser upp till 16 och 19 gånger den humana dosen på 10 mg/kg baserat på AUC. I en pre- och postnatal studie observerades begränsade förändringar i immunfunktion hos råttor vid en 19-faldig human dos på 10 mg/kg baserat på AUC (se avsnitt 5.3). Belatacept ska användas under graviditet endast då det är absolut nödvändigt.

##### Amning

I studier på råttor har belatacept påvisats i mjölk. Det är inte känt om belatacept utsöndras i human modersmjölk (se avsnitt 5.3). Kvinnor ska inte amma under en belataceptbaserad behandlingsregim.

##### Fertilitet

Det finns inga tillgängliga data på effekten av belatacept på fertilitet hos människa. Hos råttor hade belatacept inga oönskade effekter på manlig eller kvinnlig fertilitet (se avsnitt 5.3).

## 4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Belatacept har en mindre effekt på förmågan att framföra fordon och använda maskiner då det kan orsaka trötthet, sjukdomskänsla och/eller illamående. Patienter bör informeras att om dessa symtom uppstår ska de undvika potentiellt farliga uppgifter som att köra bil eller använda maskiner.

## 4.8 Biverkningar

### Sammanfattning av säkerhetsprofilen

Biverkningsprofilen som förknippas immunosuppressiva medel är ofta svår att fastställa på grund av den bakomliggande sjukdomen och samtidigt bruk av andra läkemedel.

I studier som genomförts för att stödja användning hos nytransplanterade patienter, var de mest frekventa allvarliga biverkningarna ( $\geq 2\%$ ) med belatacept, i båda regimerna (den mer dosintensiva [MI] och den mindre dosintensiva [LI]) kumulativt upp till år 3, urinvägsinfektion, CMV-infektion, feber, förhöjt blodkreatinin, pyelonefrit, diarré, gastroenterit, transplantatdysfunktion, leukopeni, pneumoni, basaliom, anemi och dehydrering.

De mest frekventa biverkningarna ( $\geq 20\%$ ) bland patienter behandlade med båda belatacept-baserade regimerna (MI och LI) upp till år 3 var diarré, anemi, urinvägsinfektion, perifert ödem, förstoppning, hypertension, feber, illamående, transplantatdysfunktion, hosta, kräkningar, leukopeni, hypofosfatemi och huvudvärk.

Biverkningar som resulterade i avbrytande eller utsättande av belataceptbehandlingen hos  $\geq 1\%$  av patienterna upp till år 3 var renal ventrombos och CMV-infektion.

### Tabell över biverkningar

I tabell 2 redovisas de biverkningar (uppdelat per system/organklass och frekvens) som rapporterades hos nytransplanterade patienter i kliniska studier kumulativt upp till år 3 och där orsakssambandet åtminstone är misstänkt relaterat. Data är sammanslagna från båda belataceptregimerna (MI och LI).

Frekvens definieras enligt följande kategorier: mycket vanliga ( $\geq 1/10$ ); vanliga ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ); mindre vanliga ( $\geq 1/1\ 000$ ,  $< 1/100$ ). Biverkningarna presenteras inom varje frekvensområde efter fallande allvarlighetsgrad.



**Tabell 2: Biverkningar hos nytransplanterade patienter i kliniska studier**

<b>Infektioner och infestationer</b>	
Mycket vanliga	urinvägsinfektion, övre luftvägsinfektion, cytomegalovirusinfektion*, bronkit
Vanliga	sepsis, pneumoni, influensa, gastroenterit, herpes zoster, sinusit, herpes simplex, oral candidiasis, pyelonefrit, onykomykos, BK-virusinfektion, infektion i andningsvägarna, candidiasis, rinit, cellulit, sårinfektion, lokal infektion, herpesvirusinfektion, svampinfektion, svampinfektion i huden
Mindre vanliga	progressive multifocal leukoencefalopati*, cerebral svampinfektion, cytomegalovirus(CMV)-kolit, polyomavirus-associerad nefropati, genital herpes, stafylokockinfektion, endokardit, tuberkulos*, bronkiektasi, osteomyelit, strongyloidiasis, blastocytinfektion, giardiasis, lymfkärilsinflammation
<b>Neoplasier; benigna, maligna och ospecificerade (samt cystor och polyper)*</b>	
Vanliga	skivepitelcancer i huden, basaliom, hudpapillom
Mindre vanliga	EBV-associerad lymfoproliferativ rubbning**, lungcancer, rektalcancer, bröstcancer, sarkom, Kaposi sarkom, prostatacancer, cervixkarcinom, laryngealcancer, lymfom, multipelt myelom, övergående cellkarcinom
<b>Blodet och lymfsystemet</b>	
Mycket vanliga	anemi, leukopeni
Vanliga	trombocytopeni, neutropeni, leukocytos, polycytemi, lymfopeni
Mindre vanliga	monocytopeni, erytroblastopeni (pure red cell aplasia), agranulocytos, hemolys, hyperkoagulation
<b>Immunsystemet</b>	
Vanliga	minskat immunglobulin G i blod, minskat immunglobulin M i blod
Mindre vanliga	hypogammaglobulinemi, säsongastma
<b>Endokrina systemet</b>	
Vanliga	Cushings syndrom
Mindre vanliga	binjureinsufficiens
<b>Metabolism och nutrition</b>	
Mycket vanliga	hypofosfatemi, hypokalemi, dyslipidemi, hyperkalemi, hyperglykemi, hypokalcemi
Vanliga	viktuppgång, diabetes mellitus, dehydrering, vikt nedgång, acidosis, vätskeretention, hypercalcemi, hyperproteinemi
Mindre vanliga	diabetesketoacidosis, diabetesfot, alkalos, minskad aptit, vitamin-D-brist
<b>Psykiska störningar</b>	
Mycket vanliga	sömlöshet, ångest
Vanliga	depression
Mindre vanliga	onormala drömmar, humörsvängningar, nedsatt koncentrationsförmåga/hyperaktivitet, ökad libido
<b>Centrala och perifera nervsystemet</b>	
Mycket vanliga	huvudvärk
Vanliga	tremor, parestesi, kardiovaskulär händelse, yrsel, synkope, letargi, perifer neuropati
Mindre vanliga	encefalit, Guillain-Barrés syndrom, hjärnödem, ökat intrakraniellt tryck, encefalopati, krampanfall, hemipares, demyelinisering, ansiktsförlamning, dysgeusi, kognitiv störning, försämrat minne, migrän, brännande känsla, diabetesnefropati, rastlösa ben syndrom
<b>Ögon</b>	
Vanliga	katarakt, okulär hyperemi, dimsyn
Mindre vanliga	retinit, konjunktivit, ögoninflammation, keratit, ljuskygghet, ögonlocksödem

<b>Öron och balansorgan</b>	
Vanliga	vertigo, öronsmärta, tinnitus
Mindre vanliga	nedsatt hörsel
<b>Hjärtat</b>	
Vanliga	takykardi, bradykardi, förmaksflimmer, hjärtsvikt, kärkramp, vänsterkammarrhypertrofi
Mindre vanliga	akut koronarkärlssjukdom, atrioventrikulärblock (andra graden), sjukdom i aortaklaffen, supraventrikulär arrytmi
<b>Blodkärl</b>	
Mycket vanliga	hypertension, hypotension
Vanliga	chock, infarkt, hematom, lymfocele, angiopati, arteriell fibros
Mindre vanliga	venös trombos, arteriell trombos, tromboflebit, arteriell stenosis, fönstertittarsjuka, blodvallning
<b>Andningsvägar, bröstorgän och mediastinum</b>	
Mycket vanliga	dyspné, hosta
Vanliga	lungödem, väsande andning, hypokapni, ortopné, näsblod, orofaryngeal smärta
Mindre vanliga	akut andnödssyndrom, pulmonell hypertoni, pneumonit, hemoptys, bronkopneumopati, smärtsam andning, pleurautgjutning, sömnapné, dysfoni, orofaryngeala blåsor
<b>Magtarmkanalen</b>	
Mycket vanliga	diarré, förstoppning, illamående, kräkningar, buksmärta
Vanliga	dyspepsi, aftös stomatit, bukbräck
Mindre vanliga	gastrointestinal rubbning, pankreatit, stort tarmsår, melena, gastroduodenalt sår, rektal blödning, liten tarmobstruktion, läppinflammation, gingivahyperplasi, smärta i spottkörtlarna, missfärgad avföring
<b>Lever och gallvägar</b>	
Vanliga	cytolytisk hepatit, onormala leverfunktionstester
Mindre vanliga	gallstenslidande, levercysta, leversteatos
<b>Hud och subkutan vävnad</b>	
Vanliga	acne, klåda, alopeci, hudlesion, utslag, nattliga svettningar, hyperhidros
Mindre vanliga	psoriasis, onormal hårväxt, onychoclasia, penilt sår, svullet ansikte, trikorrexi
<b>Muskuloskeletala systemet och bindväv</b>	
Mycket vanliga	artralgi, ryggsmärta, smärta i extremiteter
Vanliga	myalgi, muskelsvaghet, smärta i benvävnad, svullna leder, mellankotsförskjutning, låsning av leden, muskelspasm, osteoartrit
Mindre vanliga	förändringar i benmetabolismen, beninflammation, osteolys, synovit
<b>Njurar och urinvägar</b>	
Mycket vanliga	proteinuri, förhöjt blodkreatinin, dysuri, hematuri
Vanliga	tubulär nekros, venös njurtrombos*, arteriell njurstenosis, glukosuri, vattennjure, vesikouterisk reflux, urininkontinens, urinretention, nokturi
Mindre vanliga	arteriell njurtrombos*, nefrit, nefroskleros, tubulär atrofi, blödande cystit, njurfibros
<b>Reproduktionsorgan och bröstkörtel</b>	
Mindre vanliga	epididymit, priapism, cervixdysplasi, bröstmassa, testikelsmärta, vulvasår, atrofisk vulvovaginit, infertilitet, skrotalödem

<b>Medfödda och/eller genetiska störningar</b>	
Vanliga	vattenbråck
Mindre vanliga	hypofosfatasi
<b>Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället</b>	
Mycket vanliga	perifert ödem, feber
Vanliga	bröstsmärta, trötthet, sjukdomskänsla, försämrad läkning
Mindre vanliga	infusionsrelaterade reaktioner*, irriabilitet, fibros, inflammation, återfall i sjukdom, värmekänsla, sår
<b>Undersökningar</b>	
Vanliga	förhöjt c-reaktivt protein, förhöjt paratyroideahormon i blod
Mindre vanliga	förhöjda pankreasenzym, förhöjt troponin, obalans i elektrolyter, förhöjt prostataspecifikt antigen, förhöjd urinsyra i blod, minskad mängd urin, minskad blodglukos, minskat antal CD4-lymfocyter
<b>Skador och förgiftningar och behandlingskomplikationer</b>	
Mycket vanliga	nedsatt funktion hos transplantat
Vanliga	kronisk allograft nefropati (CAN), ärrbråck
Mindre vanliga	förlust av transplantatfunktion, transfusionsreaktion, sårruptur, fraktur, senruptur, hypotoni vid procedur, hypertoni vid procedur, hematoma efter procedur, smärta vid procedur, huvudvärk vid procedur, förvirring

\*Se avsnitt "Beskrivning av utvalda biverkningar"

\*\* Inkluderar alla rapporterade händelser över en median på 3,3 år hos nytransplanterade patienter i fas III-studierna och en median på ungefär 7 år hos nytransplanterade patienter i fas II studierna.

#### *Långtidsuppföljning av studie 1 och studie 2*

Efter tre år gick 761 patienter, av de 1209 randomiserade och nytransplanterade patienter i de två fas III-studierna (se avsnitt 5.1), in i en långtidsuppföljning på ytterligare fyra år. De fortsatte därmed sin behandling med studieläkemedel enligt tidigare behandlingsregim. Jämfört med resultaten från de första tre åren sågs inga nya biverkningar eller någon ökad frekvens av biverkningar (listas ovan för de första tre åren) under den fyra år långa öppna uppföljningsperioden.

#### *Konverteringsstudie 1 och 2*

Den övergripande säkerhetsprofilen för belatacept i de två konverteringsstudierna överensstämde med den kända säkerhetsprofilen i den befintliga kliniska populationen från studier hos nytransplanterade patienter som presenteras i tabell 2 ovan.

#### Beskrivning av utvalda biverkningar

##### *Maligniteter och lymfoproliferativ sjukdom efter transplantation (PTLD)*

Frekvensen av malignitet hos nytransplanterade patienter vid år 1 och år 3, med undantag av fall av PTLD som visas vid år 1 och > 3 år, visas i tabell 3 (medianen för antalet uppföljningsdagar var 1199 dagar för belatacept MI, 1206 dagar för belatacept LI och 1139 dagar för ciklosporin).

Frekvensen av maligna neoplasier, exklusive icke-melanoma hudcancerformer, vid år 3 var likvärdig i belatacept LI-gruppen och ciklosporin-gruppen men högre i belatacept MI-gruppen. PTLD förekommer mer frekvent i de båda belataceptbehandlade grupperna i jämförelse med ciklosporin (se avsnitt 4.4). Icke-melanoma hudcancerformer förekommer mindre frekvent med belatacept LI-regimen än med ciklosporin eller belatacept MI-regimen.

**Tabell 3: Förekomst av maligniteter per behandlingsgrupp (%)**

	Upp till år 1			Upp till år 3 <sup>*,**</sup>		
	Belatacept MI N = 477	Belatacept LI N = 472	Ciklosporin N = 476	Belatacept MI N = 477	Belatacept LI N = 472	Ciklosporin N = 476
Samtliga maligna neoplasier	3,4	1,9	3,4	8,6	5,7	7,1
Icke-melanom hudcancer	1,0	0,2	1,5	4,2	1,5	3,6
Maligna neoplasier exklusive icke-melanom hudcancer	2,3	1,7	1,9	4,4	4,2	3,6
PTLD	0,8	0,8	0,2	1,7	1,3	0,6
Maligniteter exklusive icke-melanom hudcancer och PTLD	1,5	0,8	1,7	2,7	3,2	3,4

\*Medianuppföljningstid, exklusive PTLD, för sammanslagna studier är 1092 dagar för varje behandlingsgrupp.

\*\*Medianuppföljningstid för PTLD för sammanslagna studier är 1199 dagar för MI, 1206 dagar för LI och 1139 dagar för ciklosporin.

I de tre studierna med nytransplanterade patienter (en fas II och två fas III studier, studie 1 och 2) var den kumulativa frekvensen av PTLD högre i den belataceptbehandlade patientgruppen som fick den rekommenderade doseringsregimen (LI) (1,3 %; 6/472) än hos ciklosporingruppen (0,6 %; 3/476) och högst i belatacept MI-gruppen (1,7 %; 8/477). Nio av 14 fall av PTLD hos belataceptbehandlade patienter var lokaliserade i CNS och inom observationsperioden hade 8 av 14 fall dödlig utgång (6 av fallen med dödlig utgång involverade CNS). Av de 6 PTLD-fallen som förekom i LI-gruppen, involverade 3 fall CNS och hade dödlig utgång.

EBV-seronegativa patienter som får immunsuppressiva medel har en särskilt hög risk att drabbas av PTLD (se avsnitt 4.3 och 4.4). I de kliniska studierna hade de belataceptbehandlade mottagarna med EBV-seronegativ status en förhöjd risk att drabbas av PTLD jämfört med de EBV-positiva mottagarna (7,7 %; 7/91 respektive 0,7 %; 6/810). I den rekommenderade doseringsregimen av belatacept fanns 404 EBV-positiva mottagare och 4 fall av PTLD inträffade (1,0 %). Två av dessa PTLD-fall uppstod i CNS.

I studie 1 rapporterades under långtidsuppföljningen maligniteter (inklusive PTLD) hos 10,3 %, 8,4 % respektive 14,7 % av patienterna i behandlingsgrupperna belatacept MI, belatacept LI respektive ciklosporin, och i studie 2 hos 19,2 %, 13,3 % respektive 16,1 % av patienterna i samma grupper. Antal fall av PTLD varierade beroende på serostatus. I studie 1 rapporterades ett ytterligare fall av PTLD i ciklosporingruppen, för en patient som var EBV-seropositiv vid tiden för transplantation. I studie 2 var det ett fall av PTLD i varje behandlingsgrupp bland de patienter som var EBV-seropositiva vid tiden för transplantation. I studie 2, hos patienterna som var EBV-seronegativa vid tiden för transplantation (till vilka behandling med belatacept inte rekommenderas), var det tre fall av PTLD i belatacept LI-gruppen men inga fall i belatacept MI-gruppen och ciklosporingruppen.

### Infektioner

Infektionsfrekvenser i studierna med nytransplanterade patienter vid år 1 och år 3, med förekomst per behandlingsgrupp, visas i tabell 4. Den sammanslagna förekomsten av tuberkulosinfektioner och icke-allvarliga herpesinfektioner var högre i belataceptregimerna än i ciklosporinregimen. Majoriteten av tuberkulosfallen förekom hos patienter som bodde eller tidigare hade bott i länder med en hög prevalens av tuberkulos (se avsnitt 4.4). Sammanslagen frekvens av polyomavirusinfektioner och svampinfektioner var lägre i belatacept LI-gruppen än i belatacept MI- och ciklosporingruppen.

I det kliniska belataceptprogrammet diagnostiserades två patienter med PML. Ett fall av PML med dödlig utgång rapporterades hos en njurtransplantatsmottagare behandlad med belatacept MI-regimen, en IL-2-receptorantagonist, MMF och kortikosteroider under två år i en fas III-studie. Det andra fallet av PML rapporterades i en fas II studie hos en levertransplantatsmottagare som fick sex månaders behandling med en utökad belatacept MI-regim, MMF i högre doser än rekommenderat och kortikosteroider (se avsnitt 4.4).

Infektioner som innefattade CNS förekom mer frekvent i belatacept MI-gruppen (8 fall inklusive PML-fallet ovan; 1,7 %) än i belatacept LI-gruppen (2 fall; 0,4 %) och ciklosporingruppen (1 fall; 0,2 %). Den vanligaste CNS-infektionen var kryptokockmeningit.

**Tabell 4: Förekomst av infektioner per behandlingsgrupp i studier med nytransplanterade patienter (%)**

	Upp till år 1			Upp till år 3*		
	Belatacept MI N = 477	Belatacept LI N = 472	Ciklosporin N = 476	Belatacept MI N = 477	Belatacept LI N = 472	Ciklosporin N = 476
Infektioner och infestationer	70,7	71,8	73,7	79,2	82,0	80,6
Allvarliga infektioner	26,8	23,3	27,3	35,8	33,5	37,8
Virala infektioner	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
Svampinfektioner	13,8	11,0	15,1	22,9	16,7	20,6
Tuberkulos	0,4	0,4	0,2	1,3	1,3	0,2

\*Medianförekomst för poolade studier är 1092 dagar för varje behandlingsgrupp.

Under långtidsuppföljningen av studie 1 med nytransplanterade patienter uppstod allvarliga infektioner hos 30,3 % respektive 23,5 % av patienterna i behandlingsgrupperna belatacept MI och belatacept LI, och hos 27,2 % av patienterna i ciklosporingruppen. I studie 2 med nytransplanterade patienter uppstod allvarliga infektioner hos 35,6 % respektive 38,1 % av patienterna i behandlingsgrupperna belatacept MI och belatacept LI, och hos 37,9 % av patienterna i ciklosporingruppen. Ett fall av PML rapporterades (studie 1) i ciklosporingruppen 82 månader efter transplantationen (mer än 56 dagar efter att behandlingen avslutats).

#### *Transplantattrombos*

I en fas III studie med nytransplanterade mottagare av njurar från avlidna donatorer med utökade riskkriterier (expanded criteria donor, ECD) (studie 2), förekom transplantattrombos mer frekvent i belataceptgrupperna (4,3 % för LI-regimen respektive 5,1 % för MI-regimen) än i ciklosporingruppen (2,2 %). I en annan fas III studie med nytransplanterade mottagare av njurar från levande donator och från avliden donator med standard riskkriterier (studie 1) var incidensen av transplantattrombos 2,3 % för MI-regimen respektive 0,4 % för LI-regimen, jämfört med 1,8 % i ciklosporingruppen. I en fas II studie med nytransplanterade patienter förekom 2 fall av transplantattrombos, 1 fall i vardera MI- och LI-gruppen (incidens 1,4 % i båda grupperna) mot 0 fall i ciklosporingruppen. Generellt sett uppkom dessa händelser i början av behandlingen och majoriteten av fallen resulterade i förlust av transplantatet. Efter introduktionen på marknaden har trombos i njurtransplantatet rapporterats hos patienter med andra predisponerande riskfaktorer för renal allograft-trombos när initialdosen anti-tymocytglobulin administrerades samtidigt eller nästan samtidigt med den första dosen av belatacept. (se avsnitt 4.4).

#### *Infusionsrelaterade reaktioner*

Anafylaktisk reaktion har rapporterats efter godkännandet (se avsnitt 4.4).

I studierna med nytransplanterade patienter förekom akuta infusionsrelaterade händelser (oönskade reaktioner som uppträder inom en timme efter påbörjad infusion) hos 5,5 % av patienterna i belatacept MI-gruppen och 4,4 % av patienterna i LI-gruppen upp till år 3. De vanligaste rapporterade akuta infusionsrelaterade reaktionerna med bägge belataceptregimer var hypotension, hypertension, vallningar och huvudvärk. De flesta av dessa reaktioner var av mild till måttlig grad, inte allvarliga och återkom inte. Det var ingen skillnad i händelsefrekvens när belatacept jämfördes med placeboinfusioner (placeboinfusioner administrerades i vecka 6 och vecka 10 av belatacept LI-regimen för att blinda MI- och LI-regimerna).

#### *Immunogenicitet*

Antikroppar riktade mot belataceptmolekylen utvärderades i 796 njurtransplantatsmottagare (551 av dessa hade behandlats under minst 3 år) i de två fas III studierna med nytransplanterade patienter. Ytterligare 51 patienter behandlades i genomsnitt under 7 år i förlängningsarmen av fas II studien med nytransplanterade patienter. Anti-belatacept antikroppsutveckling förknippades inte med förändrat clearance för belatacept.

Totalt 45 av 847 patienter (5,3 %) utvecklade antikroppar under behandling med belatacept. I de individuella studierna var andelen patienter som hade utvecklat antikroppar i fas III studien mellan 4,5 % och 5,2 %, medan andelen var 11,8 % i förlängningsarmen av fas II studien. Den normaliserade immunogenicitetsfrekvensen för exponeringsduration var däremot densamma (2,0 till 2,1 av 100 patientår) i de tre studierna. Bland 153 patienter utvärderade för antikroppar minst 56 dagar (cirka 6 halveringstider) efter avbrytandet av belataceptbehandlingen, utvecklade ytterligare 10 patienter (6,5 %) antikroppar. Generellt sett var antikroppstitrar låga, sällan ihållande, och blev ofta odetekterbara vid fortsatt behandling.

För att utvärdera förekomsten av neutraliserande antikroppar utvärderades in vitro-prover från 29 patienter med bekräftad bindningsaktivitet till det modifierade cytotoxiskt T-lymfocytassocierat Antigen-4 (CTLA-4)-området på molekylen. Åtta patienter (27,6 %) visade sig ha neutraliserande antikroppar. Den kliniska betydelsen av dessa antikroppar är inte känd.

#### *Autoimmuna processer*

Autoimmuna händelser var sällsynta under de kliniska studierna med nytransplanterade patienter, med en förekomst på 1,7 %, 1,7 % och 1,9 % vid år 3 för MI-, LI- respektive ciklosporinggruppen. En patient som stod på belatacept i MI-regimen utvecklade Guillian-Barrés syndrom vilket ledde till att behandlingen avbröts och symtomen därefter försvann. Det fåtal rapporterade fall från kliniska studier tyder på att patienter inte har en ökad risk att utveckla autoimmuna händelser vid långvarig belataceptexponering.

Under långtidsuppföljningen av studie 1 uppstod autoimmuna händelser hos 2,6 % respektive 3,0 % av patienterna i behandlingsgrupperna belatacept MI och belatacept LI, och hos 3,7 % av patienterna i ciklosporinggruppen. I studie 2 uppstod autoimmuna händelser hos 5,8 % respektive 3,5 % av patienterna i behandlingsgrupperna belatacept MI och belatacept LI, och hos 0 % av patienterna i ciklosporinggruppen.

#### Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning via [det nationella rapporteringssystemet listat i bilaga V](#).

## **4.9 Överdoser**

Singeldoser på upp till 20 mg/kg har administrerats utan synbara toxiska effekter. Vid fall av överdosering rekommenderas att patienten övervakas för tecken på oönskade reaktioner samt att lämplig symtomatisk behandling sätts in.

## 5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

### 5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Immunsuppressiva medel, selektiva immunsuppressiva medel, ATC-kod: L04AA28.

Belatacept, en selektiv blockerare av co-stimulation, är ett lösligt fusionsprotein som består av en modifierad extracellulär domän av humant cytotoxiskt T-lymfocytassocierat antigen 4 (CTLA-4) kopplat till en del (hinge-CH2-CH3 domäner) av Fc-domänen av humant immunglobulin G1. Belatacept produceras genom rekombinant DNA-teknik i expressionsystemet i en mammaliecell. Två aminosyrasubstitutioner (L104 till E; A29 till Y) gjordes i ligandbindningsregionen av CTLA-4.

#### Verkningsmekanism

Belatacept binder till CD80 och CD86 på antigenpresenterande celler. Belatacept blockerar på så vis CD28-medierad co-stimulering av T-celler vilket i sin tur hämmar deras aktivering. Aktiverade T-celler är de främsta mediatorerna av immunologiskt svar till den transplanterade njuren. Belatacept, en modifierad form av CTLA4-Ig, binder till CD80 och CD86 med mer aviditet än den ursprungliga CTLA4-ig-molekylen. Denna ökade aviditet ger en immunsuppressionsnivå som är nödvändig för att förhindra immunmedierad allograftdysfunktion.

#### Farmakodynamisk effekt

I en klinisk studie observerades, efter initial administrering av belatacept, omkring 90 % mättnad av de CD86-receptorer som finns på ytan av antigenpresenterande celler i perifert blod. Under den första månaden efter transplantation kvarstod 85 % mättnad av CD86. Upp till 3 månader efter transplantation med den rekommenderade doseringsregimen kvarstod omkring 70 % mättnad av CD86 och vid månad 12 kvarstod cirka 65 % mättnad.

#### Klinisk effekt och säkerhet

##### *Studie 1 och studie 2: fas III studier med nytransplanterade patienter*

Säkerhet och effekt hos belatacept, som en del av en immunsuppressiv regim vid njurtransplantation, utvärderades i randomiserade, partiellt blindade, 3-åriga, multicenterstudier med den primära effektvariabeln utvärderad vid år 1. Dessa studier jämförde två doseringsregimer av belatacept (MI och LI) med ciklosporin hos mottagare med organ från donator med standardriskkriterier (studie 1) eller utökade riskkriterier (studie 2). Alla patienter fick basiliximab, MMF och kortikosteroider. Den mer intensiva (MI) regimen, vilken innefattade högre och mer frekvent dosering än LI-regimen under de första sex månaderna efter transplantation, resulterade i en två gånger högre exponering av belatacept än LI-regimen under månad 2 till månad 7 efter transplantation. Klinisk effekt var jämförbar mellan MI och LI medan den sammanslagna säkerhetsprofilen var bättre för LI. Därmed är den rekommenderade dosen av belatacept densamma som LI-doseringsregimen.

##### *Studie 1: Mottagare av njurar från levande donator och avliden donator med standardriskkriterier*

Organ från donator med standardriskkriterier definierades som organ från en levande donator eller en avliden donator med förutsedd kall ischemitid på < 24 timmar och som inte kunde definieras som organ från donator med utökade riskkriterier. Studie 1 uteslöt: (1) organmottagare som genomgick sin första transplantation och vars PRA var  $\geq 50\%$ ; (2) organmottagare som genomgick en omtransplantation och vars PRA var  $\geq 30\%$ ; (3) mottagare vars tidigare transplantatförlust orsakades av akut avstötning, samt vid positiv lymfocytotoxisk korstest mot T-celler.

Till denna studie rekryterades 666 patienter vilka randomiserades och genomgick transplantation; 219 inkluderades till belatacept MI, 226 till belatacept LI och 221 till ciklosporin. Medianåldern var 45 år; 58 % av organdonationerna kom från levande patienter; 3 % var omtransplanterade; 69 % var män; 61 % av patienterna var vita; 8 % var svarta/afroamerikaner, 31 % klassades som andra raser; 16 % hade PRA  $\geq 10\%$ ; och 41 % hade 4 till 6 felmatchade HLA.

Dosen kortikosteroider som användes i alla behandlingsgrupper trappades ner under de första 6 månaderna efter transplantation. Mediandosen kortikosteroider som administrerades med den rekommenderade belatacept-regimen var 20 mg, 12 mg och 10 mg upp till respektive månad 1, 3 och 6.

*Studie 2: Mottagare av njurar från donator med utökad kriterier.*

Donatorer med utökade riskkriterier definierades som avlidna donatorer med minst en av följande kriterier: (1) donatorsålder  $\geq 60$  år; (2) donatorsålder  $\geq 50$  år och andra samtidiga riskfaktorer ( $\geq 2$  av följande: stroke, hypertension, serumkreatinin  $> 1,5$  mg/dl); (3) donation efter hjärtdöd eller (4) förutsedd kall ischemitid på  $\geq 24$  timmar. Studie 2 uteslöt mottagare med PRA  $\geq 30$  %, omtransplanterade patienter samt vid positiv lymfocytotoxisk korstest mot T-celler.

Till denna studie rekryterades 543 patienter vilka randomiserades och genomgick transplantation; 184 inkluderades till belatacept MI, 175 till belatacept LI och 184 till ciklosporin. Medianåldern var 58 år; 67 % var män; 75 % av patienterna var vita, 13 % var svarta/afroamerikaner, 12 % klassades som andra raser; 3 % hade PRA  $\geq 10$  %; och 53 % hade 4 till 6 felmatchade HLA.

Dosen kortikosteroider som användes i alla behandlingsgrupper trappades ner under de första 6 månaderna efter transplantationen. Mediandosen kortikosteroider som administrerades med den rekommenderade belatacept-regimen var 21 mg, 13 mg och 10 mg upp till respektive månad 1, 3 och 6.

Tabell 5 sammanställer resultat för belatacept LI jämfört med ciklosporin avseende de co-primära effektvariablerna död och förlust av transplantatet, samlad njurfunktionsnedsättning och akut avstötning (definierad som kliniskt misstänkt biopsibekräftad akut avstötning). Patient- och transplantatöverlevnad var liknande för belatacept och ciklosporin. Färre patienter med belatacept jämfört med ciklosporin uppnådde variabeln av sammansatt njurfunktionsnedsättning och medelvärdet av GFR var också högre hos patienter med belatacept jämfört med ciklosporin.

Akut avstötning (AR) inträffade mer frekvent med belatacept än med ciklosporin i studie 1 och med samma frekvens med belatacept som ciklosporin i studie 2. Ungefär 80 % av AR-episoderna inträffade vid månad 3 och inträffade sporadiskt efter månad 6. Vid år 3 i studie 1 klassificerades 11/39 akuta avstötningar med belatacept och 3/21 akuta avstötningar med ciklosporin som grad  $\geq$  IIb enligt Banff 97. Vid år 3 i studie 2 klassificerades 9/33 akuta avstötningar med belatacept och 5/29 akuta avstötningar med ciklosporin som grad  $\geq$  IIb enligt Banff 97. AR behandlades oftare med lymfocytreducerande medicinering (en riskfaktor för PTLD, se avsnitt 4.4) i belataceptgruppen än i ciklosporingruppen. I båda studierna, hos patienter med AR vid år 2, var donatorspecifika antikroppar, en av kriterierna för diagnos av antikropsmedierad avstötning, närvarande i 6 % (2/32, studie 2) till 8 % (3/39, studie 1) och 20 % (4/20, studie 1) till 26 % (7/27, studie 2) i belataceptgruppen respektive ciklosporingruppen vid år 3. Vid år 3 var återkomsten av AR lika för samtliga grupper ( $< 3$  %) och subkliniska AR identifierade vid biopsin i samband med 1-årskontrollen var 5 % i båda grupperna. I studie 1 hade 5/39 belataceptpatienter mot 1/21 ciklosporinpatienter med AR förlorat sitt graft samt 5/39 belataceptpatienter och inga ciklosporinpatienter med AR hade dött vid år 3. I studie 2 hade 5/33 belataceptpatienter mot 6/29 ciklosporinpatienter med AR förlorat sitt transplantat samt 5/33 belataceptpatienter mot 5/29 ciklosporinpatienter hade dött vid år 3. I båda studierna var medelvärdet på GFR efter AR snarlika för belatacept- och ciklosporinbehandlade patienter.



**Tabell 5: Nyckeleffektmått vid år 1 och 3**

Parameter	Studie 1: levande donatorer och avlidna donatorer med standardkriterier		Studie 2: donatorer med utökad kriterier	
	Belatacept LI	Ciklosporin	Belatacept LI	Ciklosporin
	N = 226	N = 221	N = 175	N = 184
<b>Patient- och transplantatöverlevnad (%)</b> År 1 [95 % konfidensintervall]	96,5 [94,1-98,9]	93,2 [89,9-96,5]	88,6 [83,9-93,3]	85,3 [80,2-90,4]
År 3 [95 % konfidensintervall]	92,0 [88,5-95,6]	88,7 [84,5-92,9]	82,3 [76,6-87,9]	79,9 [74,1-85,7]
<b>Död (%)</b> År 1	1,8	3,2	2,9	4,3
År 3	4,4	6,8	8,6	9,2
<b>Förlust av transplantat (%)</b> År 1	2,2	3,6	9,1	10,9
År 3	4,0	4,5	12,0	12,5
<b>% av patienter som mötte endpoint samlad njurfunktionsnedsättning vid år 1<sup>a</sup></b>	54,2	77,9	76,6	84,8
<b>P-värde</b>	< 0,0001	-	< 0,07	-
<b>AR (%)</b> År 1 (%) [95 % konfidensintervall]	17,3 [12,3-22,2]	7,2 [3,8-10,7]	17,7 [12,1-23,4]	14,1 [9,1-19,2]
År 3 (%) [95 % konfidensintervall]	17,3 [12,3-22,2]	9,5 [5,6-13,4]	18,9 [13,1-24,7]	15,8 [10,5-21,0]
<b>Medeluppmätt GFR<sup>b</sup> ml/min/1,73 m<sup>2</sup></b> År 1	63,4	50,4	49,6	45,2
År 2	67,9	50,5	49,7	45,0
<b>Medelberäknat GFR<sup>c</sup> ml/min/1,73 m<sup>2</sup></b> Månad 1	61,5	48,1	39,6	31,8
År 1	65,4	50,1	44,5	36,5
År 2	65,4	47,9	42,8	34,9
År 3	65,8	44,4	42,2	31,5

<sup>a</sup>Andel patienter med uppmätt GFR < 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> eller med en minskning av uppmätt GFR ≥ 10 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> från månad 3 till månad 12.

<sup>b</sup> Uppmätt GFR uppskattades genom iotalamat enbart vid år 1 och år 2

<sup>c</sup> Beräknat GFR uppskattades genom MDRD formula vid månad 1, år 1, år 2 och år 3

#### *Progression av kronisk njursjukdom (CKD) enligt K/DOQI riktlinjer*

I studie 1 vid år 3, var medelberäknat GFR 21 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> högre med belatacept och 10 % och 20 % av patienterna nådde CKD-stadium 4/5 (GFR < 30 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) med belatacept respektive ciklosporin. I studie 2 vid år 3, var medelberäknat GFR 11 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> högre med belatacept och 27 % och 44 % av patienterna nådde CKD-stadium 4/5 (GFR < 30 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) med belatacept respektive ciklosporin.

#### *Kronisk allograft nefropati/Interstitiell fibros och tubulär atrofi (IFTA)*

Prevalensen av CAN/IFTA vid år 1 i studie 1 och 2, var numeriskt lägre med belatacept än med ciklosporin (~ 9,4 % respektive 5 %).

### *Nydebuterad diabetes mellitus och blodtryck*

I en prespecificerad, sammanslagen analys av studierna 1 och 2 vid år 1, var incidensen av nydebuterad diabetes mellitus, definierad som användandet av ett antidiabetikum i  $\geq 30$  dagar eller  $\geq 2$  faste-plasmaglukosvärden  $> 126$  mg/dl (7,0 mmol/l) efter transplantation, 5 % med belatacept och 10 % med ciklosporin. Vid år 3 var incidensen av nydebuterad diabetes mellitus 8 % med belatacept och 10 % med ciklosporin.

För studie 1 och 2 vid år 1 och 3 var belatacept associerad med 6 till 9 mmHg lägre medelsystemiskt blodtryck, ungefär 2 till 4 mmHg lägre medeldiastoliskt blodtryck och lägre användande av antihypertensiva läkemedel än ciklosporin.

### *Långtidsuppföljning av studie 1 och studie 2*

Antal patienter som fullföljde 3 års behandling i studie 1 och som sen gick in i den fyraåriga öppna uppföljningsperioden (totalt upp till 7 år) var 321 för belatacept (MI: 155 och LI: 166) respektive 136 för ciklosporin. Under uppföljningsperioden var det fler patienter i ciklosporingruppen (32,4 %) som avslutade behandlingen jämfört med antal patienter i respektive belataceptgrupp (MI: 17,4 % respektive LI: 8,1 %). Antal patienter som fullföljde 3 års behandling i studie 2 och som sen gick in i den fyraåriga öppna uppföljningsperioden (totalt upp till 7 år) var 217 för belatacept (MI: 104 och LI: 113) respektive 87 för ciklosporin. Under uppföljningsperioden var det fler patienter i ciklosporingruppen (34,5 %) som avslutade behandlingen jämfört med antal patienter i respektive belataceptgrupp (MI: 28,8 % respektive LI: 25,7 %).

Jämfört med ciklosporin och bedömd utifrån uppskattningar av hazard ratio (HR) (för dödsfall eller transplantatförlust) från en ad hoc Cox regressionsanalys, var den övergripande patient- och transplantatöverlevnaden högre för belataceptbehandlade patienter i studie 1, HR 0,588 (95 % KI: 0,356 0,972) för MI gruppen respektive HR 0,585 (95 % KI: 0,356 0,961) för LI gruppen, och jämförbar mellan grupperna i studie 2, HR 0,932 (95 % KI: 0,635 1,367) för MI gruppen respektive HR 0,944 (95 % KI: 0,644 1,383) för LI gruppen. I studie 1 var den totala andelen patienter som dog eller förlorade transplantatet lägre hos belataceptbehandlade patienter (MI: 11,4 %, LI: 11,9 %) jämfört med ciklosporinbehandlade patienter (17,6 %). I studie 2 var den totala andelen patienter som dog eller förlorade transplantatet jämförbar mellan behandlingsgrupperna (MI: 29,3 %, LI: 30,9 %, ciklosporin: 28,3 %). I studie 1 dog 7,8 %, 7,5 % respektive 11,3 % av patienterna i grupperna MI, LI och ciklosporin, och transplantatförlust inträffade hos 4,6 %, 4,9 % respektive 7,7 % av patienterna. I studie 2 dog 20,1 %, 21,1 % respektive 15,8 % av patienterna i grupperna MI, LI och ciklosporin, och transplantatförlust inträffade hos 11,4 %, 13,1 % respektive 15,8 % av patienterna. Den högre andelen dödsfall i LI-gruppen i studie 2 berodde främst på tumörer (MI: 3,8 %, LI: 11,9 %) LI: 7,1 %, ciklosporin: 2,3 %).

Det högre, beräknade GFR, som observerades hos belataceptbehandlade patienter jämfört med ciklosporinbehandlade patienter under de första 3 åren, bibehölls under långtidsuppföljningen. I studie 1 var medelberäknat GFR efter 7 år 74,0, 77,9 respektive 50,7 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> i grupperna belatacept MI, belatacept LI respektive ciklosporin. I studie 2 var medelberäknat GFR efter 7 år 57,6, 59,1 respektive 44,6 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> i samma grupper. Tiden till dödsfall, transplantatförlust eller GRF  $< 30$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup> analyserades under sjuårsperioden. I studie 1 observerades ungefär 60% minskning av risken för dödsfall, transplantatförlust eller GRF  $< 30$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup> hos patienter i belataceptgrupperna jämfört med dem som fått ciklosporin. I studie 2 observerades ungefär 40 % minskning av samma risker hos patienter i belataceptgrupperna jämfört med dem som fått ciklosporin.

### *Konvertering från kalcineurinhämmare (CNI) baserad till belataceptbaserad regim*

#### *Konverteringsstudie 1:*

Totalt 173 njurtransplanterade patienter behandlade med en CNI-baserad underhållsregim (ciklosporin; CsA: 76 patienter eller takrolimus; TAC: 97 patienter), som hade fått njurallograft från en levande eller avliden givare 6 till 36 månader före deltagande i studien, registrerades i en multicenter, prospektiv, randomiserad, öppen studie. Patienter med en anamnes av behandling för biopsibekräftad akut avstötning (BPAR) inom 3 månader före studiedeltagande, återkommande BPAR, Banff grad IIA eller högre cellulär avstötning eller antikroppsmedierad avstötning med nuvarande allograft; förlust av ett

tidigare allograft på grund av BPAR; eller positivt lymfocytotoxiskt korstest mot T-celler vid tidpunkten för den aktuella transplantationen ansågs ha högre immunologisk risk och uteslöts från studien. Patienterna randomiserades 1:1 för att antingen fortsätta på sin CNI-baserade behandlingsregim eller konvertera till en belataceptbaserad behandlingsregim. Under konverteringsfasen gavs en underhållsdos belatacept dag 1 och varannan vecka under de första åtta veckorna (se avsnitt 4.2). CNI-dosen minskades gradvis mellan dag 1 och dag 29: Dag 1 fick patienter 100 % av CNI-dosen, följt av 40-60 % dag 15, 20-30 % dag 23 och ingen dag 29. Efter den inledande 8-veckors konverteringsfasen gavs en underhållsdos belatacept var fjärde vecka med start 12 veckor efter den första dosen (se avsnitt 4.2). Studien pågick i 12 månader, med en långtidsuppföljning (LTE) från månad 12 till månad 36. Primärt (beskrivande) effektmått var njurfunktion (förändring i eGFR från utgångsvärdet) vid 12 månader.

Vid månad 12 hade alla 84 patienter (100 %) i belataceptkonverteringsgruppen och 98,9 % (88/89) patienter i CNI-fortsättningsgruppen överlevt med ett fungerande transplantat. BPAR rapporterades hos 7,1 % (6/84) patienter i belataceptkonverteringsgruppen och ingen i CNI-fortsättningsgruppen. Av de 81 patienterna i varje grupp som fortsatte in i LTE-perioden (ITT-LT subpopulation) hade 97 % (79/81) i belataceptkonverteringsgruppen och 98,8 % (80/81) i CNI-fortsättningsgruppen överlevt med ett fungerande transplantat månad 36. Ett fall av BPAR rapporterades i belataceptkonverteringsgruppen och tre fall av BPAR rapporterades i CNI-fortsättningsgruppen under LTE-perioden; i ITT-LT-subpopulationen upp till 36 månader rapporterades BPAR hos 6,2 % (5/81) av patienterna i belataceptkonverteringsgruppen jämfört med 3,7 % (3/81) av patienterna i CNI-fortsättningsgruppen. Ingen av BPAR-händelserna var av Banff grad III. En patient i varje grupp med BPAR upplevde efterföljande transplantatförlust. Vid månad 12 var den genomsnittliga (SD) förändringen i cGFR från utgångsvärdet +7,0 (12,0) ml/min/1,73 m<sup>2</sup> i belataceptkonverteringsgruppen (N = 84) jämfört med +2,1 (10,3) ml/min/1,73 m<sup>2</sup> i CNI-fortsättningsgruppen (N = 89). Efter månad 36 var den genomsnittliga förändringen från utgångsvärdet cGFR +8,2 (16,1) ml/min/1,73 m<sup>2</sup> i belataceptkonverteringsgruppen (N = 72) och +1,4 (16,9) ml/min/1,73 m<sup>2</sup> i CNI-fortsättningsgruppen (N = 69).

#### Konverteringsstudie 2:

Totalt 446 njurtransplanterade patienter behandlade med en CNI-baserad underhållsregim (CsA: 48 patienter eller TAC: 398 patienter), som hade fått ett njurtransplantat från en levande eller avliden givare 6 till 60 månader före studiedeltagande, rekryterades till en multicenter, prospektiv, randomiserad, öppen studie. Patienter med en anamnes av behandling för biopsibekräftad akut avstötning (BPAR) inom 3 månader före studiedeltagande, återkommande BPAR, Banff grad IIA eller högre cellulär avstötning eller antikroppsmedierad avstötning med nuvarande allograft; förlust av ett tidigare allograft på grund av BPAR; eller positivt lymfocytotoxiskt korstest mot T-celler vid tidpunkten för den aktuella transplantationen ansågs ha högre immunologisk risk och uteslöts från studien. Patienterna randomiserades 1:1 för att antingen fortsätta med sin CNI-baserade behandlingsregim eller konvertera till en belataceptbaserad behandlingsregim. Minskningen av CNI och belataceptkonverteringsfasen följde en liknande regim som konverteringsstudie 1 (se ovan). Studien pågick i 24 månader. Det primära (beskrivande) sammansatta effektmåttet var andelen försökspersoner som överlevde med ett fungerande transplantat vid månad 24.

Andelen patienter som överlevde med ett fungerande transplantat var lika i belataceptkonverteringsgruppen (98,2 %; 219/223) och CNI-fortsättningsgruppen (97,3 %; 217/223) vid månad 24. Fyra patienter (1,8 %) i varje grupp hade avlidit och två (0,9 %) i CNI-fortsättningsgruppen hade förlorat ett transplantat. Månad 12 rapporterades BPAR för 18/223 patienter (8,1 %) i belataceptkonverteringsgruppen och 4/223 patienter (1,8 %) i CNI-fortsättningsgruppen. Månad 24 fanns inga ytterligare fall av BPAR i belataceptkonverteringsgruppen, men ytterligare 5 fall rapporterades i CNI-fortsättningsgruppen (totalt 9/223 (4 %) vid månad 24). Majoriteten av BPAR-fallen rapporterades i belataceptkonverteringsgruppen inträffade under de första sex månaderna; alla behandlades framgångsrikt utan efterföljande transplantatförlust. Den övergripande svårighetsgraden av BPAR-händelser var större efter konvertering av belatacept jämfört med dem i CNI-fortsättningsgruppen. Vid imputationsanalys med noll för dödsfall och transplantatförlust var värdena för justerat genomsnittligt cGFR vid månad 24 55,5 respektive 48,5 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> i grupperna för

belataceptkonvertering respektive CNI-fortsättning. Motsvarande justerad förändring från cGFR-utgångsvärdet var +5,2 respektive -1,9 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>.

### *Levertransplantationsstudie fas II*

En randomiserad, kontrollerad multi-center studie, fas II, med belatacept gjordes hos *de novo* mottagare av levertransplantat. Totalt 250 patienter randomiserades till 1 av 5 behandlingsgrupper (3 belatacept- och 2 tacrolimusgrupper). Belataceptdoseringen som användes i denna leverstudie var högre i alla belataceptgrupperna jämfört med den belataceptdoseringen som användes i njurtransplantationsstudierna i både fas II och III.

Ett överskott i dödlighet och transplantatförlust observerades i belatacept LI+MMF-gruppen och ett överskott i dödlighet observerades i belatacept MI+MMF-gruppen. Inget orsakssamband kunde identifieras bland dödsfallen. Det fanns en ökning av virus- och svampinfektioner i belataceptgrupperna jämfört med tacrolimusgrupperna. Dock var inte den övergripande frekvensen annorlunda bland alla behandlingsgrupper (se avsnitt 4.4)

### Äldre

Tvåhundra sjutton (217) patienter över 65 år fick belatacept under en fas II studie och två fas III njurstudier.

Äldre patienter överensstämde med den övriga studiepopulationen vad gäller effekt och säkerhet utvärderad utifrån patient och transplantatöverlevnad, njurfunktion och akut avstötning.

### Pediatrik population

Europeiska läkemedelsmyndigheten har senarelagt kravet att skicka in studieresultat för belatacept för en eller flera grupper av den pediatrika populationen för njurtransplantation (se avsnitt 4.2 för information om pediatrik användning).

## **5.2 Farmakokinetiska egenskaper**

### Absorption

Farmakokinetiken för belatacept hos njurtransplantationspatienter och friska frivilliga visade sig vara jämförbar. Farmakokinetiken för belatacept var linjär och exponeringen av belatacept ökade proportionellt hos friska frivilliga efter en singel intravenös infusionsdos på 1 till 20 mg/kg. Det geometriska medelvärdet (CV%) för farmakokinetiska parametrar av belatacept efter multipla intravenösa infusioner vid doser på 6 mg/kg hos njurtransplantationspatienter som simulerade från den populationsfarmakokinetiska modellen var: terminal halveringstid 9,6 (27) dagar; systemisk clearance 0,59 (22) ml/h/kg och distributionsvolym vid steady state 0,15 (21) l/kg. I den rekommenderade doseringsregimen nådde serumkoncentrationen vanligtvis steady state efter 8 veckor i den initiala fasen efter transplantation och efter 6 månader under underhållsfasen. Vid månad 1, 4 och 6 efter transplantation var det geometriska medelvärdet (CV%) för förutspådda dalkoncentrationerna av belatacept 24 (31), 5,3 (50) respektive 3,1 (49) µm/ml.

### Distribution

Baserat på populationsfarmakokinetiska analyser av 944 njurtransplantationspatienter upp till 1 år efter transplantation, var farmakokinetiken för belatacept likvärdig vid olika tidsperioder efter transplantation. Dalkoncentrationen av belatacept upprätthölls konsekvent upp till 5 år efter transplantation. Populationsfarmakokinetisk analys av njurtransplanterade patienter användes för att fastställa systemisk ackumulering, efter multipla infusioner av doser på 6 och 10 mg/kg av belatacept var 4:e vecka. Den systemiska ackumuleringen var minimal, med ett ackumulationsindex vid steady state på 1,1.

## Eliminering

Populationsfarmakokinetiska analyser hos njurtransplantationspatienter påvisade en trend mot högre clearance av belatacept med ökande kroppsvikt. Inga kliniskt relevanta effekter med avseende på ålder, kön, ras, njurfunktion (beräknat GFR), diabetes eller samtidig dialys på clearance av belatacept identifierades.

Det finns inga data tillgängliga för patienter med nedsatt leverfunktion.

### **5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter**

Belatacept har lägre aktivitet hos gnagare än abatacept, ett fusionsprotein som skiljer sig från belatacept genom två aminosyror i de CD80/CD86-bindande domänerna. På grund av abatacepts likhet med belatacept vad gäller struktur och verkningsmekanism och dess högre aktivitet hos gnagare, användes abatacept som en mer aktiv homolog för belatacept hos gnagare. Prekliniska studier genomförda med abatacept har därför, i tillägg till studierna genomförda med belatacept, använts för att stödja säkerheten av belatacept.

En rad *in vitro*-studier har inte kunnat påvisa några mutagena eller klastogena effekter hos abatacept. I en carcinogenicitetsstudie på möss sågs en ökad incidens av maligna lymfom och brösttumörer (hos honmöss). Den ökade incidensen av lymfom och brösttumörer som har iakttagits hos abataceptbehandlade möss kan ha varit relaterad till minskad kontroll av murin leukemivirus respektive murin mammatumörvirus i närvaro av immunmodifierande behandling under lång tid. I en sexmånaders och en ettårig toxicitetsstudie på cynomolgusapor behandlade med belatacept och abatacept kunde ingen signifikant toxicitet påvisas. Reversibla farmakologiska effekter innefattade minimala övergående minskningar i serum-IgG och minimal till svår depletion i mjälten och/eller lymfkörtlarnas germinalcenter. Det sågs inga lymfom eller preneoplastiska morfologiska förändringar under någon av studierna. Detta trots att det i abataceptstudien förekom ett virus, lymfokryptovirus, som är känt att orsaka sådana lesioner hos immunsupprimerade cynomolgusapor. Den virala statusen fastställdes inte i belataceptstudien men då detta virus är allmänt förekommande hos apor, är det troligt att det även förekom hos dessa apor.

Hos råttor hade belatacept inga oönskade effekter på manlig eller kvinnlig fertilitet. Belatacept var inte teratogen när det administrerades till dräktiga råttor och kaniner i doser på upp till 200 mg/kg respektive 100 mg/kg dagligen, vilket motsvarar ungefär 16 och 19 gånger exponeringen av den maximalt rekommenderade humana dosen (MRHD) på 10 mg/kg enligt AUC. Belatacept administrerat dagligen till honråttor under dräktighets- och laktationsperioden associerades med infektioner vid samtliga doser ( $\geq 20$  mg/kg,  $\geq 3$  gånger MRHD-exponeringen enligt AUC) och visade inga oönskade effekter hos avkomman vid doser på upp till 200 mg/kg vilket motsvarar 19 gånger MRHD-exponeringen enligt AUC. Belatacept har påvisats passera placentan hos råttor och kaniner. Abatacept administrerat var tredje dag till honråttor under dräktighets- och laktationsperioden visade inga oönskade effekter hos avkomman vid doser upp till 45 mg/kg vilket motsvarar 3 gånger MRHD-exponeringen på 10 mg/kg enligt AUC. Vid en dos på 200 mg/kg, vilket motsvarar 11 gånger MRHD-exponeringen, observerades förändringar i immunfunktion bestående av en 9-faldig ökning i det T-cellsberoende antikroppssvaret hos honungarna och tyreoidit inflammation hos en honunge. Det är inte känt om dessa fynd visar på en risk för utvecklandet av autoimmuna sjukdomar hos människa som exponerats *in utero* för abatacept eller belatacept.

Studier på råttor som exponerats för abatacept har visat avvikelser i immunsystemet inklusive en låg incidens av infektioner som ledde till döden (juvenila råttor) liksom inflammation av sköldkörteln och pankreas (både juvenila och vuxna råttor). Studier på vuxna möss och apor har inte visat liknande fynd. Det är troligt att den ökade känsligheten för opportunistiska infektioner som observerades hos juvenila råttor, kan förknippas med exponering för abatacept innan minnessvaren utvecklats.

## 6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

### 6.1 Förteckning över hjälpämnen

Sackaros  
Natriumdivätefosfatmonohydrat  
Natriumklorid  
Natriumhydroxid (för pH-justering)  
Saltsyra (för pH-justering)

### 6.2 Inkompatibiliteter

Detta läkemedel får inte blandas med andra läkemedel förutom de som nämns i avsnitt 6.6.

För att undvika aggregatbildning ska NULOJIX inte användas med sprutor som består av silikon (se avsnitt 6.6)

### 6.3 Hållbarhet

#### Oöppnade injektionsflaskor

3 år

#### Efter beredning

Den beredda lösningen överförs direkt från injektionsflaskan till infusionspåsen eller flaskan.

#### Efter spädning

Kemisk och fysikalisk stabilitet för infusionslösningen har visats för 24 timmar vid förvaring i kylskåp (2 °C–8 °C). Från en mikrobiologisk synvinkel ska läkemedlet användas omedelbart. Om den inte används omedelbart, kan infusionslösningen förvaras i kylskåp (2 °C–8 °C) upp till 24 timmar. Infusionslösningen kan förvaras under 25 °C i maximalt 4 av de totalt 24 timmarna. Får ej frysas. Infusionen med NULOJIX måste avslutas inom 24 timmar efter att pulvret har beretts.

### 6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras i kylskåp (2 °C–8 °C)  
Förvaras i originalförpackningen. Ljuskänsligt.  
Förvaringsanvisningar för läkemedlet efter beredning eller spädning finns i avsnitt 6.3.

### 6.5 Förpackningstyp och innehåll

NULOJIX är förpackad i en typ I flintglasflaska med gummipropp (av grått butylgummi) tillsluten med förseglingslock (av aluminium). Varje injektionsflaska är förpackad tillsammans med en engångsspruta av polypropylen.

Förpackningsstorlekar: 1 injektionsflaska med 1 spruta och 2 injektionsflaskor med 2 sprutor.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

### 6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering

- Bered injektionsflaskorna och späd lösningen före administrering under aseptiska förhållanden.
- För att undvika aggregatbildning, använd den medföljande silikonfria engångssprutan vid beredning av injektionsflaskan och för att överföra lösningen till infusionsflaskan eller infusionspåsen (se avsnitt 6.2).

- Skaka inte injektionsflaskorna. Detta för att undvika skumbildning.
- Infusionslösningen ska administreras med hjälp av ett sterilt, icke-pyrogen filter med låg proteinbindningsgrad (porstorlek 0,2 µm till 1,2 µm).

#### Beräkning av dos och beredning av injektionsflaskorna

Beräkna dosen och det antal injektionsflaskor med NULOJIX som behövs. Varje injektionsflaska med NULOJIX ger 250 mg belatacept.

- Total dos av belatacept i mg beräknas genom patientens vikt i kg multiplicerat med belataceptdosen i mg/kg (6 eller 10 mg/kg, se avsnitt 4.2)
- Dosändring av NULOJIX rekommenderas inte vid en viktändring på mindre än 10 %.
- Antal injektionsflaskor som behövs är lika med belatacept dosen i mg dividerat med 250 avrundat upp till nästa antal injektionsflaskor.
- Bered varje injektionsflaska med 10,5 ml lösningsmedel.
- Volymen av den färdigberedda lösningen (ml) fås genom att dividera den totala belataceptdosen i mg med 25.

#### Praktiska detaljer för beredning av injektionsflaskorna

Bered varje injektionsflaska med 10,5 ml av ett av följande lösningsmedel (sterilt vatten för injektion, 9 mg/ml (0,9 %) natriumklorid injektionsvätska eller 5 % glukos injektionsvätska), under aseptiska förhållanden med hjälp av den medföljande engångssprutan (nödvändigt för att undvika aggregatbildning) och en 18-21 gauge nål. Sprutorna är markerade med enheter på 0,5 ml, därför ska den beräknade dosen avrundas till närmsta 0,5 ml.

Avlägsna locket från flaskan och torka av öppningen med en alkoholservett. För in injektionsnålen i flaskan genom gummiproppens mitt. Rikta vätskestrålen mot flaskans glasvägg och inte in i pulvret. Avlägsna sprutan och nålen när 10,5 ml beredningsvätska har tillsatts flaskan.

För att minimera skumbildning, snurra och vänd försiktigt injektionsflaskan under minst 30 sekunder eller tills dess innehållet är fullständigt upplöst. Skaka inte. Även om en liten mängd skum kvarstår på ytan av den beredda lösningen, har en tillräcklig överskottsmängd av belatacept tillsatts varje flaska för att kompensera för beredningsförluster. Därmed kan 10 ml av en 25 mg/ml belataceptlösning avlägsnas från varje injektionsflaska.

Den beredda lösningen ska vara klar till svagt opalescent och färglös till svagt guldfärgad. Använd inte lösningen om ogenomskinliga partiklar, missfärgning eller andra främmande partiklar påträffas. Det rekommenderas att den beredda lösningen omedelbart flyttas över från injektionsflaskan till infusionspåsen eller flaskan.

#### Praktiska detaljer för färdigställandet av infusionslösningen

Efter beredning, späd produkten till 100 ml med 9 mg/ml (0,9 %) natriumklorid injektionsvätska eller 5 % glukos injektionsvätska. Från en 100 ml infusionspåse/infusionsflaska (vanligtvis är en infusionsvolym på 100 ml lämplig för de flesta patienter och doser, men en total infusionsvolym på 50 till 250 ml kan användas) avlägsna och kassera 9 mg/ml (0,9 %) natriumklorid injektionsvätska eller 5 % glukos injektionsvätska motsvarande den volym (ml) är detsamma som total dos i mg dividerat med 25) av den beredda NULOJIX-lösningen som behövs för att få rätt dos. Tillför långsamt den mängd som behövs av den beredda NULOJIX-lösningen från varje injektionsflaska till infusionspåsen/infusionsflaskan med hjälp av samma spruta för engångsbruk som användes vid beredningen av pulvret. Blanda försiktigt infusionsbehållaren. Koncentrationen av belatacept i infusionen ska vara mellan 2 mg och 10 mg belatacept per ml lösning.

Ej använt läkemedel i injektionsflaskorna ska kasseras enligt gällande anvisningar.

## Administrering

När beredning och spädning sker under aseptiska förhållanden ska NULOJIX-infusionen starta omedelbart eller måste slutföras inom 24 timmar efter beredning av pulvret. Om infusionslösningen inte används omedelbart kan den förvaras i kylskåp (2 °C°-8 °C) i upp till 24 timmar. Får ej frysas. Infusionslösningen kan förvaras under 25 °C i maximalt 4 av de totalt 24 timmarna. Infusionen med NULOJIX måste avslutas inom 24 timmar efter att pulvret har beretts. Innan den administreras ska lösningen för infusion inspekteras visuellt med avseende på partiklar och missfärgning. Kassera lösningen om partiklar eller missfärgning upptäcks. All, fullständigt upplöst, lösning för infusion ska administreras under en 30-minutersperiod och den måste administreras med hjälp av ett infusionsset och ett sterilt, icke-pyrogen filter med låg proteinbindningsgrad (porstorlek 0,2 µm till 1,2 µm). För att säkerställa att den totala dosen har administrerats, rekommenderas det att den intravenösa infusionsslangen sköljs med infusionsvätska efter administrering. Spara inte någon del av oanvänd infusionslösning för återanvändning.

NULOJIX ska inte infunderas samtidigt i samma intravenösa infart som andra medel. Inga fysikaliska eller biokemiska kompatibilitetsstudier har utförts för att utvärdera samtidig administrering av NULOJIX och andra medel.

## Destruktion

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

## **7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

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

## **8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

EU/1/11/694/001-002

## **9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE**

Datum för det första godkännandet: 17 juni 2011  
Datum för den senaste förnyelsen: 18 februari 2016

## **10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN**

Ytterligare information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats <http://www.ema.europa.eu/>



## **BILAGA II**

- A. TILLVERKARE AV DEN AKTIVA SUBSTANSEN AV BIOLOGISKT  
URSPRUNG OCH TILLVERKARE SOM ANSVARAR FÖR FRISLÄPPANDE  
AV TILLVERKNINGSSATS**
- B. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR FÖR TILLHANDAHÅLLANDE OCH  
ANVÄNDNING**
- C. ÖVRIGA VILLKOR OCH KRAV FÖR GODKÄNNANDET FÖR FÖRSÄLJNING**
- D. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR AVSEENDE EN SÄKER OCH  
EFFEKTIV ANVÄNDNING AV LÄKEMEDLET**

**A. TILLVERKARE AV DEN AKTIVA SUBSTANSEN AV BIOLOGISKT URSPRUNG OCH TILLVERKARE SOM ANSVARAR FÖR FRISLÄPPANDE AV TILLVERKNINGSSATS**

Namn och adress till tillverkare av aktiv substans av biologiskt ursprung

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

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

Namn och adress till tillverkare som ansvarar för frisläppande av tillverkningsatts

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

**B. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR FÖR TILLHANDAHÅLLANDE OCH ANVÄNDNING**

Läkemedel som med begränsningar lämnas ut mot recept (se bilaga I: Produktresumén avsnitt 4.2).

**C. ÖVRIGA VILLKOR OCH KRAV FÖR GODKÄNNANDET FÖR FÖRSÄLJNING**

- Periodiska säkerhetsrapporter

Kraven för att lämna in periodiska säkerhetsrapporter för detta läkemedel anges i den förteckning över referensdatum för unionen (EURD-listan) som föreskrivs i artikel 107c.7 i direktiv 2001/83/EG och eventuella uppdateringar som finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats.

**D. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR AVSEENDE EN SÄKER OCH EFFEKTIV ANVÄNDNING AV LÄKEMEDLET**

- Riskhanteringsplan

Innehavaren av godkännandet för försäljning ska genomföra de erforderliga farmakovigilansaktiviteter och -åtgärder som finns beskrivna i den överenskomna riskhanteringsplanen (Risk Management Plan, RMP) som finns i modul 1.8.2. i godkännandet för försäljning samt eventuella efterföljande överenskomna uppdateringar av riskhanteringsplanen.

En uppdaterad riskhanteringsplan ska lämnas in:

- på begäran av Europeiska läkemedelsmyndigheten,
- när riskhanteringssystemet ändras, särskilt efter att ny information framkommit som kan leda till betydande ändringar i läkemedlets nytta-riskprofil eller efter att en viktig milstolpe (för farmakovigilans eller riskminimering) har nåtts.

**BILAGA III**  
**MÄRKNING OCH BIPACKSEDEL**

## **A. MÄRKNING**

## UPPGIFTER SOM SKALL FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN

### YTTERKARTONG

#### 1. LÄKEMEDELTS NAMN

NULOJIX 250 mg pulver till koncentrat till infusionsvätska, lösning  
belatacept

#### 2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)

Varje injektionsflaska innehåller 250 mg belatacept.  
Efter beredning innehåller varje ml koncentrat 25 mg belatacept.

#### 3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

Hjälpämnen: sackaros, natriumdivätefosfatmonohydrat, natriumklorid och för pH-justering  
natriumhydroxid och saltsyra. Läs bipacksedeln före användning.

#### 4. LÄKEMEDELFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK

Pulver till koncentrat till infusionsvätska, lösning

1 injektionsflaska  
1 spruta

2 injektionsflaskor  
2 sprutor

#### 5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Endast för engångsbruk.  
Läs bipacksedeln före användning.  
Intravenös användning.

#### 6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDELLET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN- OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

#### 7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT

Använd endast den bifogade sprutan vid beredning och spädning.

#### VIKTIG INFORMATION

Ny underhållsdos, se bipacksedeln

**8. UTGÅNGSDATUM**

Utg.dat

Se bipacksedeln för information om hållbarhet efter beredning och spädning.

**9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR**

Förvaras i kylskåp.

Förvaras i originalförpackningen. Ljuskänsligt.

**10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL**

Kassera överbliven lösning.

**11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG

Plaza 254

Blanchardstown Corporate Park 2

Dublin 15, D15 T867

Irland

**12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

EU/1/11/694/001

EU/1/11/694/002

**13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER**

Lot

**14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING****15. BRUKSANVISNING****16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT**

NULOJIX

**17. UNIK IDENTITETSBECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD**

TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD SOM INNEHÅLLER DEN UNIKA IDENTITETSBECKNINGEN.

**18. UNIK IDENTITETSBECKNING – I ETT FORMAT LÄSBART FÖR MÄNSKLIGT ÖGA**

PC:  
SN:  
<NN:>

**UPPGIFTER SOM SKALL FINNAS PÅ INNERFÖRPACKNINGEN  
ETIKETT TILL INJEKTIONSFLASKA**

**1. LÄKEMEDELTS NAMN**

NULOJIX 250 mg pulver till koncentrat  
belatacept

**2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)**

Varje injektionsflaska innehåller 250 mg belatacept.  
Efter beredning innehåller varje ml koncentrat 25 mg belatacept.

**3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN**

Hjälpämnen: sackaros, natriumdivätefosfatmonohydrat, natriumklorid och för pH-justering natriumhydroxid och saltsyra. Läs bipacksedeln före användning.

**4. LÄKEMEDELFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK**

Pulver till koncentrat  
250 mg

**5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG**

Endast för engångsbruk.  
Läs bipacksedeln före användning.  
Intravenös användning.

**6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDELLET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN-  
OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN**

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

**7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT**

Använd endast bifogad spruta vid beredning och spädning.

**8. UTGÅNGSDATUM**

EXP  
Läs bipacksedeln före användning.



**9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR**

Förvaras i kylskåp.  
Förvaras i originalförpackningen. Ljuskänsligt.

**10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL**

Kassera överbliven lösning.

**11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

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

**12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

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

**13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER**

Lot

**14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING****15. BRUKSANVISNING****16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT****17. UNIK IDENTITETSBETECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD****18. UNIK IDENTITETSBETECKNING – I ETT FORMAT LÄSBART FÖR MÄNSKLIGT ÖGA**

## **B. BIPACKSEDEL**

## Bipacksedel: Information till användaren

### NULOJIX 250 mg pulver till koncentrat till infusionsvätska, lösning belatacept

**Läs noga igenom denna bipacksedel innan du börjar använda detta läkemedel. Den innehåller information som är viktig för dig.**

- Spara denna information, du kan behöva läsa den igen.
- Om du har ytterligare frågor vänd dig till läkare eller apotekspersonal.
- Om du får biverkningar, tala med läkare eller apotekspersonal. Detta gäller även eventuella biverkningar som inte nämns i denna information. Se avsnitt 4.

#### **I denna bipacksedel finns information om följande:**

1. Vad NULOJIX är och vad det används för
2. Vad du behöver veta innan du använder NULOJIX
3. Hur du använder NULOJIX
4. Eventuella biverkningar
5. Hur NULOJIX ska förvaras
6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar

#### **1. Vad NULOJIX är och vad det används för**

NULOJIX innehåller den aktiva substansen belatacept, vilken tillhör en grupp läkemedel som kallas immunhämmande medel. Det är läkemedel som minskar aktiviteten hos immunsystemet, kroppens naturliga försvar.

NULOJIX används hos vuxna för att förhindra att immunsystemet angriper den transplanterade njuren och orsakar en avstöttningsreaktion. Det används tillsammans med andra immunhämmande läkemedel, inklusive mykofenolsyra och kortikosteroider.

#### **2. Vad du behöver veta innan du använder NULOJIX**

##### **Använd inte NULOJIX**

- **om du är allergisk** mot belatacept eller något annat innehållsämne i detta läkemedel (anges i avsnitt 6). Allergiska reaktioner relaterade till behandling med belatacept har rapporterats i kliniska studier.
- **om du inte har exponerats för Epstein-Barrvirus (EBV)** eller är osäker om du har exponerats, ska du inte behandlas med NULOJIX. EBV orsakar körtelfeber. Om du inte har exponerats för det, löper du högre risk för att få en typ av cancer som kallas lymfoproliferativ sjukdom efter transplantation (PTLD). Fråga din läkare om du är osäker på om du har blivit infekterad med viruset tidigare.

##### **Varningar och försiktighet**

###### Lymfoproliferativ sjukdom efter transplantation:

Behandling med NULOJIX ökar risken för att få en typ av cancer som kallas lymfoproliferativ sjukdom efter transplantation (PTLD). Med NULOJIX-behandling uppstår detta oftare i hjärnan och kan leda till döden. Personer löper högre risk att utveckla PTLD i följande fall:

- Om du inte har exponerats för EBV före transplantationen
- Om du är infekterad med ett virus som kallas cytomegalovirus (CMV)
- Om du har fått behandling för akut avstötning, såsom antitymocyoglobulin för att minska antalet T-celler. T-celler är celler som ansvarar för din kropps förmåga att stå emot sjukdomar och infektioner. De kan orsaka avstötning av din transplanterade njure.
- Fråga din läkare om du är osäker på något av dessa tillstånd.

### Allvarliga infektioner

Allvarliga infektioner kan uppstå med NULOJIX-behandling och kan leda till döden.

NULOJIX försvagar kroppens förmåga att stå emot infektioner. Allvarliga infektioner kan innefatta:

- Tuberkulos
- Cytomegalovirus (CMV), ett virus som kan orsaka allvarliga vävnads- och blodinfektioner
- Bältros
- Andra herpesvirusinfektioner.

Det har förekommit rapporter om en sällsynt typ av hjärninfection som kallas progressiv multifokal leukoencefalopati (PML), hos patienter som har fått NULOJIX. PML leder ofta till allvarlig funktionsnedsättning eller död.

**Meddela din familj eller vårdare om din behandling.** Du kan få symtom som du kanske inte själv är medveten om. Din läkare kan behöva undersöka dina symtom för att utesluta PML, PTLD eller andra infektioner. Se avsnitt 4, Eventuella biverkningar, för en lista över symtom.

### Hudcancer

Begränsa din exponering för solljus och ultraviolettera (UV) strålar när du använder NULOJIX. Bär skyddande kläder och använd solskyddsmedel med en hög solskyddsfaktor. Personer som använder NULOJIX löper högre risk att få vissa typer av cancer, speciellt hudcancer.

### Blodproppar i din transplanterade njure

Beroende på vilken typ av njurtransplantat du har fått, kan du ha en högre risk att få blodproppar i din transplanterade njure.

### Användning vid byte från en annan typ av immunsuppressiv underhållsbehandling

Om sjukvårdspersonal ändrar din underhållsbehandling till en NULOJIX-baserad immunsuppressiv behandling, kan din njurfunktion kontrolleras oftare under en tid efter bytet. Detta görs för att övervaka tecken på avstötning.

### Användning vid levertransplantationer

Användning av NULOJIX rekommenderas inte om du har genomgått en levertransplantation.

### Användning med andra immunhämmande läkemedel

I normala fall ges Nulojix tillsammans med steroider. Alltför snabb nedtrappning av dosen av steroider kan öka risken att din kropp stöter bort din transplanterade njure. Ta exakt den dos av steroider som din läkare har bestämt.

### **Barn och ungdomar**

NULOJIX har inte studerats hos barn och ungdomar under 18 års ålder, och rekommenderas därför inte till denna åldersgrupp.

### **Andra läkemedel och NULOJIX**

Tala om för läkare eller apotekspersonal om du tar eller nyligen har tagit andra läkemedel.

Rådfråga läkare eller apotekspersonal innan du börjar ta några andra läkemedel medan du använder NULOJIX.

Användning av levande vacciner ska undvikas vid behandling med NULOJIX. Tala om för din läkare om du behöver vaccinationer. Din läkare kommer att ge dig råd vad du ska göra.

### **Graviditet och amning**

Om du är gravid eller ammar, tror att du kan vara gravid eller planerar att skaffa barn, rådfråga läkare innan du använder detta läkemedel.

Tala om för din läkare om du blir gravid under NULOJIX-behandlingen.

Använd inte NULOJIX om du är gravid om inte din läkare särskilt rekommenderar det. Effekten av NULOJIX hos gravida kvinnor är inte känd. Du får inte bli gravid under behandling med NULOJIX.

Om du är i fertil ålder, ska du använda effektivt preventivmedel under behandling med NULOJIX och

även upp till 8 veckor efter den sista behandlingsdosen, eftersom den potentiella risken för påverkan på utveckling av embryo/foster inte är känd. Din läkare kommer att ge dig råd om tillförlitliga preventivmedel.

Du måste avbryta amningen om du behandlas med NULOJIX. Det är inte känt om den aktiva substansen belatacept utsöndras i modersmjölk.

### **Körförmåga och användning av maskiner**

Belatacept har en liten inverkan på förmågan att köra bil eller använda verktyg och maskiner. Om du blir trött eller känner dig dålig efter att ha fått NULOJIX ska du emellertid inte köra bil eller använda verktyg och maskiner.

### **NULOJIX innehåller natrium**

Tala om för din läkare om du ordinerats saltfattig kost (låg natriumhalt) innan du behandlas med NULOJIX.

Detta läkemedel innehåller 0,55 mmol (eller 13 mg) natrium per injektionsflaska. Detta motsvarar 0,64 % av högsta rekommenderat dagligt intag av natrium för vuxna.

## **3. Hur du använder NULOJIX**

Behandling med NULOJIX ordinerar och övervakas av en specialist inom njurtransplantation. NULOJIX kommer att ges till dig av sjukvårdspersonal.

Det kommer att ges till dig genom infusion (som ett dropp) in i en av dina vener under en 30-minutersperiod.

Den rekommenderade dosen baseras på din kroppsvikt (i kg) och beräknas av sjukvårdspersonal. Doseringen och behandlingsfrekvensen syns nedan.

Inledande behandling	Dos
Transplantationsdag, före implantation (dag 1)	
Dag 5, dag 14 och dag 28	10 mg/kg
Slutet av vecka 8 och vecka 12 efter transplantation	
Underhållsbehandling	Dos
Var 4:e vecka ( $\pm$ 3 dagar) med start i slutet av vecka 16 efter transplantation	6 mg/kg

I samband med din njurtransplantation kan du få NULOJIX i kombination med andra typer av immunsuppressiva läkemedel, för att förhindra att ditt immunsystem angriper din transplanterade njure.

Din läkare kan besluta att ändra din immunsuppressiva behandling till en behandling med NULOJIX under underhållsfasen efter din njurtransplantation.

Information för hälso- och sjukvårdspersonal om dosberäkning, beredning och administrering av NULOJIX anges i slutet av bipacksedeln.

### **Om du använt för stor mängd av NULOJIX**

Skulle detta inträffa kommer du att övervakas av läkare för eventuella tecken eller symtom på biverkningar och om nödvändigt kommer dessa symtom att behandlas.

### **Om du har glömt att använda NULOJIX**

Det är väldigt viktigt att du finner dig vid alla tillfällen som bokats för administrering av NULOJIX. Om du missar ett tillfälle, fråga din läkare när du ska få nästa dos.

## Om du slutar att använda NULOJIX

Din kropp kan stöta bort den transplanterade njuren om du slutar att använda NULOJIX. Beslutet att sluta använda NULOJIX ska diskuteras med din läkare och vanligtvis kommer annan behandling att påbörjas.

Om du slutar använda NULOJIX under en längre period, och inte tar några andra läkemedel för att förhindra att kroppen stöter bort din transplanterade njure, och sen påbörjar behandling med NULOJIX igen är det okänt om belatacept har samma effekt som tidigare.

Om du har ytterligare frågor om detta läkemedel kontakta läkare eller apotekspersonal.

## 4. Eventuella biverkningar

Liksom alla läkemedel kan detta läkemedel orsaka biverkningar men alla användare behöver inte få dem. NULOJIX kan dock ge allvarliga biverkningar som kan kräva behandling. Meddela din familj eller vårdare om din behandling, då du kan få symtom som du kanske inte själv är medveten om.

Tala genast om för din läkare om du eller din familj märker några symtom som finns listade nedan:

Symtom från centrala och perifera nervsystemet kan inkludera minnesproblem; språk och kommunikationssvårigheter; förändring i ditt humör eller beteende; förvirring eller oförmåga att kontrollera dina muskler; svaghet i ena sidan av kroppen; synförändringar; huvudvärk.

Infektionssymtom kan inkludera feber; oförklarlig viktnedgång; svullna körtlar; förkylningssymtom såsom rinnsnuva eller halsont; hosta med slem eller blodblandat slem; öronvärk; skärsår eller skrubbsår som är röda, varma samt med varbildning.

Symtom från njurar och urinvägar kan inkludera ömhet vid transplantationsstället; svårighet att urinera; förändringar i mängden urin du producerar (urinproduktion); blod i urinen; smärta eller svada vid vattenkastning (urinerings).

Symtom från magtarmkanalen kan inkludera smärta vid sväljning; smärtsamma munsår; vita fläckar i munnen eller halsen; magbesvär; buksmärta; kräkningar; diarré.

Hudförändringar kan inkludera ökad benägenhet för blåmärken eller blödningar; bruna eller svarta hudförändringar med ojämna kanter eller att en del av förändringen inte ser ut som den andra; en förändring i storlek och färg för ett födelsemärke; en ny hudförändring eller knöl.

Allergiska reaktioner kan inkludera men är inte begränsat till; utslag; hudrodnad; nässelutslag; klåda; svullnad av läppar, tunga eller ansikte; svullnad över hela kroppen; bröstsmärta; andfåddhet; rosslande/pipande andning eller yrsel.

### Mycket vanliga biverkningar (kan påverka fler än 1 av 10 användare) är:

- Urinblåse- eller njurinfektion, övre luftvägsinfektion, CMV-infektion (kan orsaka allvarliga blod- och vävnadsinfektioner), feber, hosta, bronkit
- Andfåddhet
- Förstoppning, diarré, illamående, kräkningar, buksmärter
- Högt eller lågt blodtryck
- Huvudvärk, sömnsvårigheter, nervositet eller oro, svullnad i händer och fötter
- Ledvärk, ryggvärk, värk i extremiteterna
- Smärta vid vattenkastning (urinerings), blod i urinen

Prover kan visa:

- Minskat antal blodkroppar eller blodbrist, minskat antal vita blodkroppar
- Ökad mängd kreatinin i ditt blod (ett blodtest som används för att mäta njurfunktionen), ökad mängd protein i urin
- Förändringar av salt- och elektrolytnivåer i blodet

- Ökad mängd kolesterol och triglycerider (blodfetter)
- Högt blodsocker

**Vanliga biverkningar** (kan påverka upp till 1 av 10 användare) är:

- Cancer eller icke cancerrelaterad tillväxt av huden
- Farlig minskning av blodtrycket som kan leda till kollaps, koma och död om det inte behandlas
- Slaganfall
- Vävnadsdöd på grund av stoppat blodflöde
- Leverinflammation (cytolytisk hepatit)
- Njurskada
- Vätska i lungorna och väsande, pipande ljud vid andning, bröstsmärta eller kärlkramp, förstörd hjärtmuskel (nedre delen på hjärtat)
- Infektion i blod eller vävnad, infektioner i andningsvägarna, lunginflammation, influensa, bihåleinflammation, rinnande näsa, halsont, smärta i mun- och halsregionen, herpesvirusinfektion, bältros och andra virusinfektioner, munsår, muntorsk, njurinfektion, svampinfektion i huden, nagelsvampinfektion och andra svampinfektioner, hudinfektion, infektion av mjukdelar, sårinfektion, infektion begränsad till ett visst område, långsam läkning, blodiga blåmärken, ansamling av lymfvätska runt den transplanterade njuren
- Hög och låg hjärtfrekvens, onormala och oregelbundna hjärtslag, svagt hjärta
- Diabetes
- Uttorkning
- Inflammation i mage och tarmar, ofta orsakat av virus
- Magbesvär
- Ovanlig känsla av stickningar, domnings- eller svaghetskänsla i armar och ben
- Utslag, klåda
- Muskelvärk, muskelsvaghet, smärta i benvävnad, svullna leder, onormalt brosk mellan kotorna i ryggraden, plötslig oförmåga att böja leder, muskelspasmer, ledinflammation
- Stopp i blodkärlen i njuren, förstörd njure på grund av stopp i urinflödet från njuren, backflöde av urin från blåsan till uretären, oförmåga att hålla urin, ofullständig tömning av urinblåsan, nattlig urinering, socker i urinen
- Viktökning, viktminskning
- Grå starr, blodstockning i ögat, dimsyn
- Skakningar eller darrningar, yrsel, svimma eller tappa medvetandet, öronsmärta, sus, ringande eller annat ihållande ljud i öronen
- Acne, håravfall, onormala hudförändringar, kraftig svettning, nattsvettningar
- Svaghet eller glapp i bukmuskulaturen och utbuktning i huden vid det läkta ärrer, bräck på magsäcksväggen
- Depression, utmattning, trötthetskänsla, dåsighet, brist på energi, allmän sjukdomskänsla, svårigheter att andas i liggande ställning, näsblod
- Typiskt utseende för en person som har höga kortisonnivåer som månansikte, puckelrygg, fetma på överkroppen
- Onormal vätskeansamling

Prover kan visa:

- Lågt antal blodplättar, för många vita blodkroppar, för många röda blodkroppar
- Förändringar i koldioxidnivån i blodet, kvarhållande vätska, låg proteinmängd i blod
- Onormala leverfunktionstester, förhöjt paratyroideahormon i blod
- Ökat protein (C-reaktivt protein) i blodet vilket indikerar inflammation
- Minskat antal antikroppar (proteiner som bekämpar infektioner) i blodet

**Mindre vanliga biverkningar** (kan påverka upp till 1 av 100 användare) är:

- Lungcancer, ändtarmscancer, bröstcancer, cancer i benvävnad, muskler eller fettvävnad, tumör i huden eller tarmarna som orsakas av ett herpesvirus och som ses hos patienter med ett nedsatt immunförsvar, prostatacancer, livmoderhalscancer, strupcancer, cancer i lymfnoderna, benmärgscancer, cancer i njuren, uretär eller urinblåsan.
- Svampinfektion i hjärnan, hjärninflammation, allvarlig hjärninfektion kallad PML (progressiv multifokal leukoencefalopati)

- Onormal svullnad i hjärnan, ökat tryck i skallen och hjärnan, kramp, svaghet som orsakar rörelseförlust på ena kroppshalvan, förlust av vävnad som omger nerver, oförmåga att röra ansiktsmusklerna
- Hjärnsjukdom som orsakar huvudvärk, feber, hallucinationer, förvirring, onormalt tal eller onormala kroppsrörelser,
- Svagt blodflöde till hjärtat, blockerade hjärtslag, förändringar på aortaklaffen, onormalt hög hjärtfrekvens
- Plötsliga problem med andning som orsakar skador på lungorna, ökat blodtryck i lungorna, lunginflammation, hostar blod, förändringar i förmågan att transportera luft i lungor och luftvägar, vätska runt lungsäcken, andningsuppehåll under sömn, förändringar i rösten
- Genitalherpes
- Inflammation i tjocktarmen orsakad av cytomegalovirus, bukspottkörtelinflammation, magsår, sår i tunn- eller tjocktarmen, stopp i tunntarmen, svart tjärliknande avföring, blödning i ändtarmen, onormal färg på avföringen
- Bakteriella infektioner, inflammation eller infektion av den inre delen av hjärtat, tuberkulos, infektion i benvävnad, inflammation i lymfnoderna, kronisk utvidgning av luftvägarna i lungorna med frekventa lunginfektioner
- Infektioner med strongyloidasismask, diarréinfektion med giardiaparasiten
- Njursjukdom som orsakas av virus (polyomavirus-associerad nefropati), njurinflammation, ärrvävnad i njuren, krympning av de små njurrören, inflammation i urinblåsan med blödningar
- Blodproppar i njurartär
- Guillain-Barrés syndrom (ett tillstånd som orsakar muskelsvaghet eller förlamning)
- EBV (Epstein-Barr virus) lymfoproliferativ sjukdom
- Blodpropp i vener, inflammerade vener, regelbunden kramp i benen
- Förändrade artärer, ärrbildning i artärer, blodproppar i artärer, förträngning av artärer, temporär ansiktsrodnad/svullet ansikte
- Gallsten, vätskefyllda fickor i levern, fettlever
- Hudsjukdom med röda fläckar av förtjockad hud, ofta fjällande, onormal hårväxt, skört hår, sköra naglar, sår på penis
- Onormal balans av mineraler i kroppen vilket leder till benproblem, beninflammation, onormal försvagning av ben vilket leder till benproblem, inflammation av leder, ovanliga sjukdomar i benvävnad
- Testikelinflammation, onormalt förlängd peniserektion, onormala livmoderhalsceller, förändringar i bröstet, testikelsmärta, sår i kvinnliga könsdelar, försvagad vaginalvägg, infertilitet eller oförmåga att bli gravid, svullnad av skrotum
- Säsongsastma
- Dålig aptit, tappat smaksinne, försämrad hörsel
- Onormala drömmar, humörsvängningar, onormal brist på förmåga att fokusera och att sitta still, svårigheter att förstå eller tänka, dåligt minne, migrän, irritabilitet
- Domningar eller svaghet på grund av dåligt kontrollerad diabetes, förändringar i foten på grund av diabetes, svårt att hålla benen stilla
- Svullnad av bakre delen av ögat vilket leder till synförändringar, ögoninflammation, besvärande/ökad känslighet för ljus, svullna ögonlock
- Spruckna mungipor, svullet tandkött, smärta i spottkörtlar
- Ökad sexlust
- Brinnande känsla
- Infusionsreaktion, ärrvävnad, inflammation, återfall i sjukdom, värmekänsla, sår
- Nedsatt urinproduktion
- Otillräcklig funktion av den transplanterade njuren, problem under eller efter en transfusion, separation av sårkanter, brutna ben, total ruptur eller separation av senor, lågt och/eller högt blodtryck under eller efter en procedur, blåmärke/ansamling av blod i mjukdelar efter en procedur, smärta och/eller huvudvärk relaterad till en procedur, blåmärke i mjukdelar

Prover kan visa:

- Farligt lågt antal röda blodkroppar, farligt lågt antal vita blodkroppar, nedbrytning av röda blodkroppar, blodkoagulationsproblem, syra i blodet på grund av diabetes, brist på syra i blodet
- Förändrad tillverkning av hormoner i binjuren



- Låga vitamin-D-nivåer
- Ökad mängd bukspottkörtelenzymer i blodet, ökade troponinnivåer i blodet, ökad mängd prostataspecifikt antigen (PSA), höga nivåer av urinsyra i blodet, minskat antal CD4-lymfocyter, lågt blodsocker

### Rapportering av biverkningar

Om några biverkningar blir värre, kontakta läkare eller apotekspersonal. Detta gäller även biverkningar som inte nämns i denna information. Du kan också rapportera biverkningar direkt via [det nationella rapporteringssystemet listat i bilaga V](#). Genom att rapportera biverkningar kan du bidra till att öka informationen om läkemedels säkerhet.

## 5. Hur NULOJIX ska förvaras

Förvara detta läkemedel utom syn- och räckhåll för barn.

Används före utgångsdatum som anges på etiketten på injektionsflaskan och kartongen efter Utg.dat. Utgångsdatumet är den sista dagen i angiven månad.

Detta läkemedel förvaras i sjukvårdens lokaler där det administreras.

Förvaras i kylskåp (2 °C-°8 °C)

Förvaras i originalförpackningen. Ljuskänsligt.

Efter beredningen ska lösningen omedelbart överföras från injektionsflaskan till infusionspåsen eller flaskan.

Efter spädning och ur en mikrobiologisk synvinkel, ska läkemedlet användas omedelbart. Om den inte används omedelbart, kan infusionslösningen förvaras i kylskåp (2 °C-°8 °C) upp till 24 timmar. Infusionslösningen kan förvaras under 25 °C i maximalt 4 timmar av de totalt 24 timmarna. Får ej frysas.

Infusionen av NULOJIX måste avslutas inom 24 timmar efter beredning av pulvret.

Använd inte NULOJIX om du upptäcker några partiklar eller missfärgningar i den beredda eller den spädda lösningen.

Läkemedel ska inte kastas i avloppet eller bland hushållsavfall. Fråga apotekspersonalen hur man kastar läkemedel som inte längre används. Dessa åtgärder är till för att skydda miljön.

## 6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar

### Vad NULOJIX innehåller

- Den aktiva substansen är belatacept. Varje injektionsflaska innehåller 250 mg belatacept. Efter beredning innehåller varje ml av koncentratet 25 mg belatacept.
- Övriga innehållsämnen är natriumklorid, natriumdivätefosfatmonohydrat, sackaros, natriumhydroxid (för pH-reglering) och saltsyra (för pH-reglering). (Se avsnitt 2.)

### Läkemedlets utseende och förpackningsstorlekar

NULOJIX pulver till koncentrat till infusionsvätska, lösning (pulver till koncentrat) är ett vitt till benvitt pulver som uppträder i form av en kaka eller sönderdelat i bitar.

Varje injektionsflaska innehåller 250 mg belatacept.

Förpackningar om antingen 1 injektionsflaska och 1 spruta eller 2 injektionsflaskor och 2 sprutor.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

### **Innehavare av godkännande för försäljning och tillverkare**

Innehavare av godkännande för försäljning:

Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG

Plaza 254

Blanchardstown Corporate Park 2

Dublin 15, D15 T867

Irland

Tillverkare:

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

Cruiserath Road, Mulhuddart

Dublin 15, D15 H6EF

Irland

### **Denna bipacksedel ändrades senast**

Ytterligare information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats:

<http://www.ema.europa.eu>.

---

### **Följande uppgifter är endast avsedda för hälso- och sjukvårdspersonal:**

- Bered injektionsflaskorna och späd lösningen före administrering under aseptiska förhållanden.
- För att undvika aggregatbildning (klumpar), använd den medföljande silikonfria engångssprutan vid beredning av injektionsflaskan och för att överföra lösningen till infusionsflaskan eller infusionspåsen.
- Skaka inte injektionsflaskorna. Detta för att undvika skumbildning.
- Infusionslösningen ska administreras med hjälp av ett sterilt, icke-pyrogent filter med låg proteinbindningsgrad (porstorlek 0,2 µm till 1,2 µm).

### **Beräkning av dos och beredning av injektionsflaskorna**

Beräkna dosen och det antal injektionsflaskor med NULOJIX som behövs. Varje injektionsflaska med NULOJIX ger 250 mg belatacept.

- Total dos av belatacept i mg beräknas genom patientens vikt i kg multiplicerat med belataceptdosen i mg/kg (6 eller 10 mg/kg, se avsnitt 3).
- Dosändring av NULOJIX rekommenderas inte vid en viktändring på mindre än 10 %.
- Antal injektionsflaskor som behövs är lika med belatacept dosen i mg dividerat med 250 avrundat upp till nästa antal injektionsflaskor.
- Bered varje injektionsflaska med 10,5 ml lösningsmedel.
- Volymen av den färdigberedda lösningen (ml) fås genom att dividera den totala belataceptdosen i mg med 25.

### **Praktiska detaljer för beredning av injektionsflaskorna**

Bered varje injektionsflaska med 10,5 ml av ett av följande lösningsmedel (sterilt vatten för injektion, 9 mg/ml (0,9 %) natriumklorid injektionsvätska eller 5 % glukos injektionsvätska), under aseptiska förhållanden med hjälp av den medföljande engångssprutan (nödvändigt för att undvika aggregatbildning) och en 18-21 gauge nål. Sprutorna är markerade med enheter på 0,5 ml, därför ska den beräknade dosen avrundas till närmsta 0,5 ml.

Avlägsna locket från flaskan och torka av öppningen med en alkoholservett. För in injektionsnålen i flaskan genom gummiproppens mitt. Rikta vätskestrålen mot flaskans glasvägg och inte in i pulvret. Avlägsna sprutan och nålen när 10,5 ml beredningsvätska har tillsatts flaskan.

För att minimera skumbildning, snurra och vänd försiktigt injektionsflaskan under minst 30 sekunder eller tills dess innehållet är fullständigt upplöst. Skaka inte. Även om en liten mängd skum kvarstår på ytan av den beredda lösningen, har en tillräcklig överskottsmängd av belatacept tillsatts varje flaska för att kompensera för beredningsförluster. Därmed kan 10 ml av en 25 mg/ml belataceptlösning avlägsnas från varje injektionsflaska.

Den beredda lösningen ska vara klar till svagt opalescent och färglös till svagt guldfärgad. Använd inte lösningen om ogenomskinliga partiklar, missfärgning eller andra främmande partiklar påträffas. Det rekommenderas att den beredda lösningen omedelbart flyttas över från injektionsflaskan till infusionspåsen eller flaskan.

### **Praktiska detaljer för färdigställande av infusionslösningen**

Efter beredning, späd produkten till 100 ml med 9 mg/ml (0,9 %) natriumklorid injektionsvätska eller 5 % glukos injektionsvätska. Från en 100 ml infusionspåse/infusionsflaska (vanligtvis är en infusionsvolym på 100 ml lämplig för de flesta patienter och doser, men en total infusionsvolym på 50 till 250 ml kan användas) avlägsna och kassera 9 mg/ml (0,9 %) natriumklorid injektionsvätska eller 5 % glukos injektionsvätska motsvarande den volym (ml är detsamma som total dos i mg dividerat med 25) av den beredda NULOJIX-lösningen som behövs för att få rätt dos. Tillför långsamt den mängd som behövs av den beredda NULOJIX-lösningen från varje injektionsflaska till infusionspåsen/infusionsflaskan med hjälp av samma spruta för engångsbruk som användes vid beredningen av pulvret. Blanda försiktigt infusionsbehållaren. Koncentrationen av belatacept i infusionen ska vara mellan 2 mg och 10 mg belatacept per ml lösning.

Ej använt läkemedel i injektionsflaskorna ska kasseras enligt gällande anvisningar.

### **Administrering**

När beredning och spädning sker under aseptiska förhållanden ska NULOJIX-infusionen starta omedelbart eller måste slutföras inom 24 timmar efter beredning av pulvret. Om infusionslösningen inte används omedelbart kan den förvaras i kylskåp (2 °C-8 °C) i upp till 24 timmar. Får ej frysas. Infusionslösningen kan förvaras under 25 °C i maximalt 4 av de totalt 24 timmarna. Infusionen med NULOJIX måste avslutas inom 24 timmar efter att pulvret har beretts. Innan den administreras ska lösningen för infusion inspekteras visuellt med avseende på partiklar och missfärgning. Kassera lösningen om partiklar eller missfärgning upptäcks. All, fullständigt upplöst, lösning för infusion ska administreras under en 30-minutersperiod och den måste administreras med hjälp av ett infusionsset och ett sterilt, icke-pyrogen filter med låg proteinbindningsgrad (porstorlek 0,2 µm till 1,2 µm). För att försäkra att den totala dosen har administrerats, rekommenderas det att den intravenösa infusionsslangen sköljs med infusionsvätska efter administrering.

NULOJIX ska inte infunderas samtidigt i samma intravenösa infart som andra medel. Inga fysikaliska eller biokemiska kompatibilitetsstudier har utförts för att utvärdera samtidig administrering av NULOJIX och andra medel.

Spara inte någon del av oanvänd infusionslösning för återanvändning.

### **Destruktion**

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.