NULOJIX

Bristol-Myers Squibb

Pulver till koncentrat till infusionsvätska, lösning 250 mg
(Pulvret är en vit till benvit kaka, hel eller sönderdelad.)

Immunsuppressiva medel, selektiva immunsuppressiva medel

Aktiv substans:
Belatacept

ATC-kod:
L04AA28

Läkemedel från Bristol-Myers Squibb omfattas av Läkemedelsförsäkringen.

FASS-text: *Denna text är avsedd för vårdpersonal.*

Texten är baserad på produktresumé: 12/2023.

Indikationer

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

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 Innehåll (se avsnitt Varningar och försiktighet)

Dosering

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 Varningar och försiktighet).

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

Initial fas	**Dos**
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
Underhållsfas	**Dos**
Var 4:e vecka (± 3 dagar) med start i slutet av vecka 16 efter transplantation	6 mg/kg

För mer detaljerad information om dosberäkning, se avsnitt Hållbarhet, förvaring och hantering.

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 Varningar och försiktighet och Farmakodynamik).

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 Farmakodynamik). En mer frekvent övervakning för akut avstötning rekommenderas, enligt lokal vårdrutin, i minst 6 månader efter konvertering till NULOJIX (se avsnitt Varningar och försiktighet).

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 Varningar och försiktighet).

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 Farmakodynamik och Farmakokinetik).

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

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

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

Administreringssätt

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 Hållbarhet, förvaring och hantering.

Varningar och försiktighet

Spårbarhet

För att underlätta spårbarhet av biologiska läkemedel ska läkemedlets namn och tillverkningssatsnummer 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 Biverkning ar). EBV-seronegativa transplanterade patienter behandlade med belatacept har en ökad risk för PTLD jämfört med EBV-positiva transplanterade patienter (se avsnitt Biverkningar). 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 Kontraindikationer).

Andra kända riskfaktorer för PTLD, i tillägg till EBV-seronegativt 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 Farmakodynamik).

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 Biverkningar).

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 Biverkningar). 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 Interaktioner).

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 Biverkningar). 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 immunosuppressiv induktion, administrerades samtidigt eller nästan samtidigt med den första dosen av belatacept (se avsnitt Biverkningar).

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 Farmakodynamik). 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 Farmakodynamik)

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 Dosering).

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 Dosering och Farmakodynamik).

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 Biverkningar). Särskild försiktighet bör iakttas hos patienter som tidigare uppvisat allergiska reaktioner mot belatacept eller mot något av hjälpämnena. Anafylaktisk reaktion har rapporterats efter godkännandet (se avsnitt Biverkningar). Om en allvarlig allergisk eller anafylaktisk reaktion uppstår bör behandlingen med NULOJIX omedelbart avbrytas och adekvat behandling sättas in.

Vaccinationer

Immunssuppressiv 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 Interaktioner).

Autoimmuna processer

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

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 Biverkningar).
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 WHOs högsta rekommenderat dagligt intag (2 g natrium för vuxna). Detta bör beaktas vid behandling av patienter som har kontrollerad saltdiet.

Interaktioner

Belatacept är ett fusionsprotein som inte förväntas metaboliseras via cytokrom P450-enzymer (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-enzymer 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 Varningar och försiktighet).

Graviditet

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 Prekliniska uppgifter). 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 Prekliniska uppgifter). 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 avsnittPrekliniska uppgifter).

Trafik

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.

Biverkningar

Sammanfattning av säkerhetsprofilen

Biverkningsprofilen som förknippas immunsuppressiva 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 (≥ 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 (≥ 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 ≥ 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 enlig följande kategorier: mycket vanliga (≥ 1/10); vanliga (≥ 1/100, < 1/10); mindre vanliga (≥ 1/1 000, < 1/100). Biverkningarna presenteras inom varje frekvensområde efter fallande allvarlighetsgrad.

Tabell 2: Biverkningar hos nytransplanterade patienter i kliniska studier

Infektioner och infestationer	
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, lymfkärlsinflammation
Neoplasier; benigna, maligna och ospecificerade (samt cystor och polyper)*	
Vanliga	skivepitelcancer i huden, basaliom, hudpapillom
Mindre vanliga	EBV-associerad lymfoproliferativ rubbning**, lungcancer, rektalcancer, bröstcancer, sarkom, Kaposis sarkom, prostatacancer, cervixkarcinom, laryngealcancer, lymfom, multipelt myelom, övergående cellkarcinom
Blodet och lymfsystemet	
Mycket vanliga	anemi, leukopeni
Vanliga	trombocytopeni, neutropeni, leukocytos, polycytemi, lymfopeni
Mindre vanliga	monocytopeni, erytroblastopeni (pure red cell aplasia), agranulocytos, hemolys, hyperkoagulation
Immunsystemet	

Vanliga	minskat immunglobulin G i blod, minskat immunglobulin M i blod
Mindre vanliga	hypogammaglobulinemi, säsongsastma
Endokrina systemet	
Vanliga	Cushings syndrom
Mindre vanliga	binjureinsufficiens
Metabolism och nutrition	
Mycket vanliga	hypofosfatemi, hypokalemi, dyslipidemi, hyperkalemi, hyperglykemi, hypokalcemi
Vanliga	viktuppgång, diabetes mellitus, dehydrering, viktnedgång, acidos, vätskeretention, hypercalcemi, hyperproteinemi
Mindre vanliga	diabetesketoacidos, diabetesfot, alkalos, minskad aptit, vitamin-D-brist
Psykiska störningar	
Mycket vanliga	sömnlöshet, ångest
Vanliga	depression
Mindre vanliga	onormala drömmar, humörsvängningar, nedsatt koncentrationsförmåga/hyperaktivitet, ökad libido
Centrala och perifera nervsystemet	
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
Ögon	
Vanliga	katarakt, okulär hyperemi, dimsyn
Mindre vanliga	retinit, konjunktivit, ögoninflammation, keratit, ljuskygghet, ögonlocksödem
Öron och balansorgan	
Vanliga	vertigo, öronsmärta, tinnitus
Mindre vanliga	nedsatt hörsel
Hjärtat	
Vanliga	takykardi, bradykardi, förmaksflimmer, hjärtsvikt, kärlkramp, vänsterkammarhypertrofi
Mindre vanliga	akut koronarkärlssjukdom, atrioventrikulärblock (andra graden), sjukdom i aortaklaffen, supraventrikulär arrytmi
Blodkärl	
Mycket vanliga	hypertension, hypotension
Vanliga	chock, infarkt, hematom, lymfocele, angiopati, arteriell fibros

Mindre vanliga	venös trombos, arteriell trombos, tromboflebit, arteriell stenos, fönstertittarsjuka, blodvallning
Andningsvägar, bröstkorg och mediastinum	
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
Magtarmkanalen	
Mycket vanliga	diarré, förstoppning, illamående, kräkningar, buksmärta
Vanliga	dyspepsi, aftös stomatit, bukbråck
Mindre vanliga	gastrointestinal rubbning, pankreatit, stort tarmsår, melena, gastroduodenalt sår, rektal blödning, liten tarmobstruktion, läppinflammation, gingivahyperplasi, smärta i spottkörtlarna, missfärgad avföring
Lever och gallvägar	
Vanliga	cytolytisk hepatit, onormala leverfunktionstester
Mindre vanliga	gallstenslidande, levercysta, leversteatos
Hud och subkutan vävnad	
Vanliga	acne, klåda, alopeci, hudlesion, utslag, nattliga svettningar, hyperhidros
Mindre vanliga	psoriasis, onormal hårväxt, onychoclasi, penilt sår, svullet ansikte, trikorrexi
Muskuloskeletala systemet och bindväv	
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
Njurar och urinvägar	
Mycket vanliga	proteinuri, förhöjt blodkreatinin, dysuri, hematuri
Vanliga	tubulär nekros, venös njurtrombos*, arteriell njurstenos, glukosuri, vattennjure, vesikouterisk reflux, urininkontinens, urinretention, nokturi
Mindre vanliga	arteriell njurtrombos*, nefrit, nefroskleros, tubulär atrofi, blödande cystit, njurfibros
Reproduktionsorgan och bröstkörtel	
Mindre vanliga	epididymit, priapism, cervixdysplasi, bröstmassa, testikelsmärta, vulvasår, atrofisk vulvovaginit, infertilitet, skrotalödem
Medfödda och/eller genetiska störningar	

Vanliga	vattenbråck
Mindre vanliga	hypofosfatasi
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället	
Mycket vanliga	perifert ödem, feber
Vanliga	bröstsmärta, trötthet, sjukdomskänsla, försämrad läkning
Mindre vanliga	infusionsrelaterade reaktioner*, irriabilitet, fibros, imflammation, återfall i sjukdom, värmekänsla, sår
Undersökningar	
Vanliga	förhöjt c-reaktivt protein, förhöjt paratyroideahormon i blod
Mindre vanliga	förhöjda pankreasenzymer, förhöjt troponin, obalans i elektrolyter, förhjöt prostataspecifikt antigen, förhöjd urinsyra i blod, minskad mängd urin, minskad blodglukos, minskat antal CD4-lymfocyter
Skador och förgiftningar och behandlingskomplikationer	
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, hematom 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 Farmakodynamik), 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

ciklosporingruppen men högre i belatacept MI-gruppen. PTLD förekom mer frekvent i de båda belataceptbehandlade grupperna i jämförelse med ciklosporin (se avsnitt Varningar och försiktighet). Icke-melanoma hudcancerformer förekom 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*,**		
	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 dölig 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 Kontraindikationer och Varningar och försiktighet). I de kliniska studierna hade de belataceptbehandlade mottagarna med EBV-seronegativt 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 PTDL) 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 Varningar och försiktighet). 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 Varningar och försiktighet).

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 Varningar och försiktighet).

Infusionsrelaterade reaktioner
Anafylaktisk reaktion har rapporterats efter godkännandet (se avsnitt Varningar och försiktighet).

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).

Immunogenitet
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 ciklosporingruppen. 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 ciklosporingruppen. 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 ciklosporingruppen.

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 till Läkemedelsverket, men alla kan rapportera misstänkta biverkningar till Läkemedelsverket, www.lakemedelsverket.se. Postadress

Läkemedelsverket
Box 26
751 03 Uppsala

Överdosering

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.

Farmakodynamik

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 expressionssystemet 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 ≥ 50%; (2) organmottagare som genomgick en omtransplantation och vars PRA var ≥ 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 ≥ 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 utökat kriteria
Donatorer med utökade riskkriterier definierades som avlidna donatorer med minst en av följande kriterier: (1) donatorsålder ≥ 60 år; (2) donatorsålder ≥ 50 år och andra samtidiga riskfaktorer (≥ 2 av följande: stroke, hypertension, serumkreatinin
> 1,5 mg/dl); (3) donation efter hjärtdöd eller (4) förutsedd kall ischemitid på ≥ 24 timmar. Studie 2 uteslöt mottagare med PRA ≥ 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 ≥ 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 ≥ 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 ≥ IIb enligt Banff 97. AR behandlades oftare med lymfocytreducerande medicinering (en riskfaktor för PTLD, se avsnitt Varningar och försiktighet) i belataceptgruppen än i ciklosporingruppen. I båda studierna, hos patienter med AR vid år 2, var donatorspecifika antikroppar, en av kriterierna för diagnos av antikroppsmedierad 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**			
	Studie 1: levande donatorer och avlidna donatorer med standardkriteria		**Studie 2: donatorer med utökat kriteria**	
Parameter	**Belatacept LI**	**Ciklosporin**	**Belatacept LI**	**Ciklosporin**
	N = 226	**N = 221**	**N = 175**	**N = 184**
Patient-och transplantatöverlevnad (%) År 1 [95% konfidensintervall] År 3	96,5 [94,1-98,9] 92,0 [88,5-95,6]	93,2 [89,9-96,5] 88,7 [84,5-92,9]	88,6 [83,9-93,3] 82,3 [76,6-87,9]	85,3 [80,2-90,4] 79,9 [74,1-85,7]

[95% konfidensintervall]				
Död (%) År 1 År 3	 1,8 4,4	 3,2 6,8	 2,9 8,6	 4,3 9,2
Förlust av transplantat (%) År 1 År 3	 2,2 4,0	 3,6 4,5	 9,1 12,0	 10,9 12,5
% av patienter som mötte endpoint samlad njurfunktionsnedsättning vid år 1[a] **P-värde**	54,2 < 0,0001	77,9 -	76,6 < 0,07	84,8 -
AR (%) År 1 (%) [95% konfidensintervall] År 3 (%) [95% konfidensintervall]	 17,3 [12,3-22,2] 17,3 [12,3-22,2]	 7,2 [3,8-10,7] 9,5 [5,6-13,4]	 17,7 [12,1-23,4] 18,9 [13,1-24,7]	 14,1 [9,1-19,2] 15,8 [10,5-21,0]
Medeluppmätt GFR[b] ml/min/1,73 År 1 År 2	 63,4 67,9	 50,4 50,5	 49,6 49,7	 45,2 45,0
Medelberäknat GFR[c] ***ml/min/1,73*** Månad 1 År 1 År 2 År 3	 61,5 65,4 65,4 65,8	 48,1 50,1 47,9 44,4	 39,6 44,5 42,8 42,2	 31,8 36,5 34,9 31,5

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

[b] Uppmätt GFR uppskattades genom iotalamat enbart vid år 1 och år 2

[c] 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^2 högre med belatacept och 10% och 20% av patienterna nådde CKD-stadium 4/5 (GFR < 30 ml/min/1,73 m^2) med belatacept respektive ciklosporin. I studie 2 vid år 3, var medelberäknat GFR 11 ml/min/1,73 m^2 högre med belatacept och 27% och 44% av patienterna nådde CKD-stadium 4/5 (GFR < 30 ml/min/1,73 m^2) 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 qdiabetes mellitus, definierad som användandet av ett antidiabetikum i ≥ 30 dagar eller ≥ 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 1och 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^2 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^2 i samma grupper. Tiden till dödsfall, transplantatförlust eller GRF < 30 ml/min/1,73 m^2 analyserades under sjuårsperioden. I studie 1 observerades ungefär 60% minskning av risken för dödsfall, transplantatförlust eller GRF < 30 ml/min/1,73 m^2 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 Dosering). 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 Dosering). 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^2 i belataceptkonverteringsgruppen (N = 84) jämfört med +2,1 (10,3) ml/min/1,73 m^2 i CNI-fortsättningsgruppen (N = 89). Efter månad 36 var den genomsnittliga förändringen från utgångsvärdet cGFR +8,2 (16,1) ml/min/1,73 m^2 i belataceptkonverteringsgruppen (N = 72) och +1,4 (16,9) ml/min/1,73 m^2 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 rapporterade 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^2 i grupperna för belataceptkonvertering respektive CNI-fortsättning. Motsvarande justerad förändring från cGFR-utgångsvärdet var +5,2 respektive -1,9 ml/min/1,73 m^2.

Levertransplantationsstudie fas II
En randomiserad, kontrollerad multicenter-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 Varningar och försiktighet)

Äldre

Tvåhundrasjutton (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.

Pediatrisk population

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

Farmakokinetik

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.

Prekliniska uppgifter

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 karcinogenicitetsstudie 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 mammartumörvirus 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 råtta 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 (≥ 20 mg/kg, ≥ 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 tyreoiditinflammation 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 råtta 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.

Innehåll

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.

Förteckning över hjälpämnen

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

Blandbarhet

Detta läkemedel får inte blandas med andra läkemedel förutom de som nämns i avsnitt Hållbarhet, förvaring och hantering.

För att undvika aggregatbildning ska NULOJIX inte användas med sprutor som består av silikon (se avsnitt Hållbarhet, förvaring och hantering)

Miljöpåverkan

Belatacept

Miljörisk: Användning av aminosyror, proteiner och peptider bedöms inte medföra någon miljöpåverkan.

Detaljerad miljöinformation

Enligt den europeiska läkemedelsmyndigheten EMA:s riktlinjer för miljöriskbedömningar av läkemedelssubstanser (EMA/CHMP/SWP/4447/00), är vitaminer, elektrolyter, aminosyror, peptider, protein er, kolhydrater, lipider, vacciner och växtbaserade läkemedel undantagna då de inte bedöms medföra någon betydande risk för miljön.

Hållbarhet, förvaring och hantering

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 ºC - 8 ºC). 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.

Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras i kylskåp (2 °C - 8 °C).
Förvaras i originalförpackningen. Ljuskänsligt.

Särskilda anvisningar för destruktion

- Bered injektionsflaskorna och späd lösningen före administrering under aseptiska förhållanden.
- För att undvika aggregatbildning, använd den medföljande engångssprutan vid beredning av injektionsflaskan och för att överföra lösningen till infusionsflaskan eller infusionspåsen (se avsnitt Blandbarhet).
- 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 Dosering)
- 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 gulfärgad. 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 ^{o}C - 8 ^{o}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-pyrogent 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.

Egenskaper hos läkemedelsformen

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

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

Förpackningsinformation

Pulver till koncentrat till infusionsvätska, lösning 250 mg Pulvret är en vit till benvit kaka, hel eller sönderdelad.
1 styck injektionsflaska (fri prissättning), EF