

ПРИЛОЖЕНИЕ I
КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

NULOJIX 250 mg прах за концентрат за инфузионен разтвор

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Всеки флакон съдържа 250 mg белатацепт (belatacept).
След разтваряне, един ml концентрат съдържа 25 mg белатацепт.

Белатацепт е фузионен протеин, който се получава чрез рекомбинатна ДНК технология в клетки от яйчник на китайски хамстер.

Помощно вещество с известно действие:

Всеки флакон съдържа 0,55 mmol натрий.

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Прах за концентрат за инфузионен разтвор (прах за концентрат).

Прахът е бял до почти бял, под формата на цяла или фрагментирана компактна маса.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

NULOJIX в комбинация с кортикостероиди и микофенолова киселина (МФК) е показан за профилактика на отхвърляне на присадката при възрастни с бъбречна трансплантация (вж. точка 5.1 за данни относно бъбречната функция).

4.2 Дозировка и начин на приложение

Лечението трябва да се предпише и провежда под контрола на специалист, който има опит в провеждането на имunosупресивна терапия и пациенти с бъбречна трансплантация.

Белатацепт не е проучван при пациенти с панел реактивни антитела (PRA) > 30% (които често изискват увеличена имunosупресия). Поради риск от висока обща тежест на имunosупресия, белатацепт трябва да бъде използван при тези пациенти само след обсъждане на алтернативна терапия (вж. точка 4.4).

Дозировка

Започване на лечението от момента на трансплантацията

За реципиенти на трансплантации, получаващи лечение с NULOJIX от момента на трансплантацията („новотрансплантирани пациенти“), се препоръчва добавянето на антагонист на рецептора на интерлевкин-2 (IL-2).

Препоръчителната доза се основава на телесното тегло на пациента (kg). Дозата и честотата на прилагане са описани по-долу.

Таблица 1: Дозировка на белатацепт при пациенти с трансплантиран бъбрек

Начална фаза на лечение	Доза
Ден на трансплантация, преди имплантиране (Ден 1)	10 mg/kg
Ден 5, ден 14 и ден 28	10 mg/kg
Краят на седмица 8 и седмица 12 след трансплантация	10 mg/kg
Фаза на поддържащо лечение	Доза
През 4 седмици (\pm 3 дни), започвайки от края на седмица 16 след трансплантацията	6 mg/kg

За допълнителна информация относно изчисляване на дозата вижте точка 6.6.

Не е необходима премедикация на пациентите преди лечението с белатацепт.

От момента на трансплантацията NULOJIX трябва да се прилага в комбинация с базиликсимаб като индукционно лечение, микофенолат мофетил и кортикостероиди. Постепенното намаляване на дозата на кортикостероидите при пациенти на лечение с белатацепт трябва да става с повишено внимание, особено при такива с несъответствия в 4 до 6 човешки левкоцитен антиген (HLA) (вж. точки 4.4 и 5.1).

Преминаване от режим на инхибитор на калциневрин (CNI) най-малко 6 месеца след трансплантацията

За преминаване от CNI, базиран на NULOJIX, поддържащ режим при пациенти най-малко 6 месеца след трансплантацията, се препоръчва доза от 6 mg/kg NULOJIX, прилагана на всеки 2 седмици, през първите 8 седмици, последвана от същата доза на всеки 4 седмици след това. След започване на терапията с NULOJIX приложението на инхибитора на калциневрин трябва да продължи при низходящо титриране на дозата най-малко 4 седмици след инфузията на началната доза NULOJIX (вж. точка 5.1) Препоръчва се по-често проследяване за остро отхвърляне, според местния стандарт за лечение, в продължение на поне 6 месеца след преминаване към NULOJIX (вж. точка 4.4).

При провеждане на клинични изпитвания във връзка с лечение с белатацепт се съобщава за нежелани реакции свързани с инфузията. В случай, че настъпят сериозни алергични или анафилактични реакции, терапията с белатацепт трябва незабавно да бъде прекратена и да се приложи подходящо лечение (вж. точка 4.4).

Не е необходимо да се провежда терапевтичен мониторинг на белатацепт.

По време на клиничните изпитвания дозировката на белатацепт не е коригирана при промяна в телесното тегло по-малко от 10%.

Специални популации

Пациенти в старческа възраст

Не е необходимо да се прави корекция в дозировката (вж. точки 5.1 и 5.2).

Бъбречно увреждане

Не се препоръчва да се прави корекция в дозировката при пациенти с бъбречно увреждане или на диализа (вж. точка 5.2).

Чернодробно увреждане

По протоколите за бъбречна трансплантация не са проучвани пациенти с увредена чернодробна функция, затова не могат да се правят препоръки относно корекция в дозировката на белатацепт при чернодробно увреждане.

Педиатрична популация

Безопасността и ефикасността на белатацепт при деца и юноши на възраст 0 до 18 години все още не са установени. Липсват данни.

Начин на приложение

NULOJIX е само за интравенозно приложение.

Разреденият разтвор трябва да се прилага под формата на интравенозна инфузия при относително постоянна скорост в продължение на 30 минути. Инфузията с първата доза трябва да се приложи точно преди или по време на операция, но преди приключване на васкуларните анастомози на трансплантата.

За указания относно разтварянето и разреждането на лекарствения продукт преди приложение вижте точка 6.6.

4.3 Противопоказания

Реципиенти за трансплантация, които са Epstein-Barr вирус (EBV)-отрицателни или с неизвесен серологичен статус.

Свръхчувствителност към активното вещество или към някое от помощните вещества изброени в точка 6.1 (вж. точка 4.4)

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Проследимост

За да се подобри проследимостта на биологичните лекарствени продукти, името и партидният номер на приложения продукт трябва ясно да се записват.

Посттрансплантационни лимфопролиферативни нарушения (PTLD)

При изпитвания фаза 2 и 3 (3 изпитвания) при новотрансплантирани пациенти, честотата на посттрансплантационните лимфопролиферативни нарушения (PTLD) е била по-висока при пациенти, лекувани с белатацепт, отколкото при лекуваните с циклоспорин (вж. точка 4.8). Лекуваните с белатацепт реципиенти след трансплантация, които са EBV-отрицателни, са с повишен риск от PTLD в сравнение с EBV-положителните (вж. точка 4.8). Необходимо е да се направи серология за EBV преди да започне прилагането на белатацепт. Реципиенти за трансплантация, които са EBV-отрицателни или имат неизвестен серологичен статус, не трябва да бъдат лекувани с белатацепт (вж. точка 4.3).

Освен EBV-отрицателния серологичен статус, другите известни рискови фактори за PTLD включват инфекция с цитомегаловирус (CMV) и терапия с изчерпване на T-клетките, която често се използва за лечение на остро отхвърляне при лекувани с белатацепт пациенти при провеждане на клинични изпитвания фаза 3 (вж. точка 5.1).

PTLD при лекуваните с белатацепт пациенти най-често се проявяват в централната нервна система (ЦНС). Лекарите трябва да имат предвид PTLD при диференциално диагностициране на пациенти с нови или влошаващи се неврологични, когнитивни или поведенчески признаци или симптоми.

Инфекции

Употребата на имunosупресори, включително белатацепт, може да засили податливостта на инфекции, включително инфекции с фатален изход, опортюнистични инфекции, туберкулоза и херпес (вж. по-долу и в точка 4.8 предупреждението за прогресивна мултифокална левкоенцефалопатия (ПМЛ)).

Профилактиката на CMV се препоръчва в продължение най-малко на 3 месеца след трансплантация, особено при пациенти с повишен риск за CMV инфекция. Профилактика на пневмоцистна пневмония се препоръчва в продължение на най-малко 6 месеца след трансплантация.

При клинични изпитвания туберкулоза се наблюдава по-често при пациенти, лекувани с белатацепт, отколкото при лекуваните с циклоспорин (вж. точка 4.8). Повечето случаи на туберкулоза се наблюдават при пациенти, които понастоящем живеят или са живели в страни с висока заболяемост от туберкулоза. Пациентите трябва да бъдат изследвани за туберкулоза и да им бъдат правени тестове за латентна инфекция преди прилагане на белатацепт. Необходимо е да се приложи подходящо лечение за латентна туберкулоза преди да започне лечението с белатацепт.

Прогресивна мултифокална левкоенцефалопатия

ПМЛ е рядка, често бързо прогресираща и с фатален изход опортюнистична инфекция на ЦНС, причинявана от John Cunningham (JC) вирус. При клинични изпитвания, проведени с белатацепт, се съобщава за 2 случая на ПМЛ при пациенти, приемащи белатацепт в дози по-високи от препоръчителните. При клинични изпитвания на пациенти с бъбречна трансплантация, получаващи белатацепт, се съобщава за един случай на ПМЛ при пациент на лечение с IL-2 рецепторен антагонист, микофенолат мофетил (ММФ) и кортикостероиди като съпътстващо лечение. При клинично проучване при пациенти с чернодробна трансплантация, пациент е получавал ММФ и кортикостероиди като съпътстващо лечение. Тъй като повишеният риск от ПМЛ и други инфекции се свързва с високи нива на обща имunosупресия, препоръчителните дози белатацепт и съпътстващи имunosупресори, включително ММФ или МРА не трябва да се превишават (вж. точка 4.5).

Ранната диагностика и лечение могат да смекчат ефекта на ПМЛ. Лекарите трябва да имат предвид ПМЛ при поставяне на диференциална диагноза на пациенти с нови или влошаващи се неврологични, когнитивни или поведенчески признаци или симптоми. ПМЛ обикновено се диагностицира чрез образна диагностика на мозъка, включително ядрено-магнитен резонанс (ЯМР) или компютърна томография (КТ) (скенер) и изследване на цереброспиналната течност (CSF) за JC вирусна ДНК посредством полимеразна верижна реакция (PCR). Когато има силни клинични съмнения за ПМЛ, може да се направи биопсия на мозъка, ако ПМЛ не може да се диагностицира чрез PCR на CSF и образна диагностика на нервите. Препоръчва се консултация с невролог за всеки предполагаем или доказан случай на ПМЛ.

В случай на диагностициране на ПМЛ се препоръчва намаляване или преустановяване на имunosупресията, като се вземе под внимание рискът за графта. Плазмаферезата може да ускори отстраняването на белатацепт.

Злокачествени заболявания

Освен риска от посттрансплантационни лимфопролиферативни заболявания (PTLD), пациентите на имunosупресивно лечение, включително белатацепт, са изложени на повишен риск от злокачествени заболявания, включително рак на кожата (вж. точка 4.8). Необходимо е да се ограничи излагането на слънчева светлина и ултравиолетови (UV) лъчи като се използва защитно облекло и слънцезащитен продукт с висок фактор на защита.

Тромбоза на графта

При клинични проучвания са наблюдавани по-чести случаи на тромбоза на графта през посттрансплантационния период при реципиенти на алогоraft от донор по разширени критерии. В постмаркетинговия опит при пациенти с други предразполагащи рискови фактори за тромбоза на бъбречния алогоraft, се е проявила тромбоза на бъбречния алогоraft, когато първоначалната доза на антиtimoцитния глобулин, като имуносупресивна индукция, е била приложена едновременно или почти едновременно с първата доза белатацепт (вж. точка 4.8).

Преминаване от базиран на CNI поддържащ режим

Преминаването на клинично стабилни пациенти, получаващи поддържащ режим, базиран на CNI, на режим, базиран на белатацепт, може първоначално да увеличи риска от остро отхвърляне. Препоръчва се по-внимателно проследяване за остро отхвърляне в продължение на поне 6 месеца след преминаване на белатацепт, съгласно местния стандарт за лечение. Липсват данни за преминаване при пациенти, за които се счита, че са изложени на по-висок имунологичен риск, тъй като те са били изключени от проучванията за преминаване въз основа на критерии, определени по протокол, свързани с предишната им анамнеза на отхвърляне (вж. точка 5.1). Такива пациенти първоначално могат да бъдат изложени на допълнителен риск от остро отхвърляне след преминаване на белатацепт в сравнение с тези, които са реално проучени. При пациенти с висок имунологичен риск преминаване трябва да се обмисля само когато се очаква потенциалните ползи да надвишават рисковете.

Чернодробна трансплантация

Безопасността и ефикасността на белатацепт не са доказани при чернодробно трансплантирани пациенти и затова такава употреба не се препоръчва. При едно клинично изпитване фаза 2 при пациенти с чернодробна трансплантация *de novo*, са наблюдавани повишен брой смъртни случаи при 2 от 3 изпитвани схеми с белатацепт. Тези схеми на прилагане на белатацепт се различават от проучваните при бъбречно трансплантирани реципиенти (вж. точка 5.1).

Едновременно приложение с други имуносупресивни средства

Белатацепт е прилаган в клинични проучвания със следните имуносупресивни средства: базиликсимаб, МФК (микофенолова киселина) и кортикостероиди.

Терапии с лимфоцитно изчерпване и МФК: Тъй като имуносупресията като цяло представлява рисков фактор за злокачествени заболявания и опортюнистични инфекции, необходимо е да се избягват по-високи от препоръчителните дози на съпътстващи имуносупресивни средства. Необходимо е особено внимание при използване на лимфоцитно изчерпване за лечение на остро отхвърляне.

Пациенти с висок PRA често пъти се нуждаят от засилена имуносупресия. Белатацепт не е проучван при пациенти с PRA > 30% (вж. точка 4.2).

Постепенно намаляване на дозата на кортикостероидите: Намаляването на дозата на кортикостероидите при пациенти на белатацепт трябва да става с повишено внимание, особено при пациенти с висок имунологичен риск, като тези с несъответствия в 4 до 6 човешки левкоцитен антиген (HLA). При постмаркетингово проучване, употребата на белатацепт заедно с базиликсимаб като индукционно лечение, микофенолат мофетил и кортикостероиди с постепенно намаляване на дозата им до 5 mg дневно до седмица 6 след трансплантацията, се свързва с повишена честота на остро отхвърляне, в частност отхвърляне степен III. Отхвърляния степен III са наблюдавани при пациенти с 4 до 6 HLA несъответствия (вж. точки 4.2 и 5.1).

При пациенти, които могат да сменят белатацепт с друг имуносупресор, лекарите трябва да имат предвид, че белатацепт има 9-10 дни полуживот, за да избегнат потенциална недостатъчна или прекомерна имуносупресия след прекратяване на белатацепт.

Алергични реакции

При клинични изпитвания се съобщава за свързани с инфузията нежелани реакции при прилагане на белатацепт. Не е необходимо пациентите да бъдат подлагани на предварително лечение, за предотвратяване на алергични реакции (вж. точка 4.8). Необходимо е специално внимание при пациенти с анамнеза за алергични реакции на белатацепт или някои от помощните му вещества. По време на постмаркетинговото наблюдение се съобщава за анафилаксия (вж. точка 4.8). Ако настъпи сериозна алергична или анафилактивна реакция, терапията с NULOJIX трябва незабавно да бъде прекратена и да бъде приложено подходящо лечение.

Ваксинации

Имуносупресивната терапия може да повлияе ефекта на ваксинацията. Ето защо по време на лечение с белатацепт ваксинациите могат да имат по-слаб ефект, макар че това не е проучвано в клинични изпитвания. Употребата на живи ваксини трябва да се избягва (вж. точка 4.5).

Автоимунни процеси

Съществува теоретично съображение, че лечението с белатацепт може да повиши риска от автоимунни процеси (вж. точка 4.8).

Имуногенност

Макар че само малък брой пациенти са развили антитела и няма очевидна връзка между развитието на антитела и клиничния отговор или нежеланите реакции, данните са твърде ограничени, за да може да се направи окончателна оценка (вж. точка 4.8). Безопасността и ефикасността на повторно лечение с белатацепт не са проучвани. Необходимо е да се вземе под внимание потенциалното въздействие на вече съществуващите антитела към белатацепт, когато се обмисля повторно лечение с белатацепт след дълго прекъсване, особено при пациенти, които не са били на продължителна имуносупресия.

Съдържание на натрий

Този лекарствени продукт съдържа 0,55 mmol или 13 mg натрий на флакон, еквивалентни на 0,64% от препоръчаната от СЗО максимална дневна доза от 2 g натрий за възрастен. Това трябва да се вземе под внимание при лечението на пациенти, които са на диета с контролиран прием на натрий.

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Белатацепт е фузионен протеин, за който не се очаква да се метаболизира от цитохром P450 (CYP) изоензимите и UDP-глюкуронил трансферазите (UGT). Изглежда, че белатацепт няма съответни преки ефекти върху нивата на цитокините при чернодробно трансплантирани реципиенти или при здрави доброволци. Следователно не се очаква белатацепт да засегне цитохром P450 изоензимите чрез ефекти върху цитокините.

Има малка вероятност белатацепт да прекъсне ентерохепаталната рециркулация на МРА. При известна доза MMF, експозицията на МРА е приблизително 40% по-висока при едновременно приложение на белатацепт, отколкото при едновременно приложение на циклоспорин.

Имуносупресивната терапия може да повлияе отговора на ваксината. Ето защо по време на лечение с белатацепт, ваксините могат да имат по-малък ефект, макар че това не е проучвано в клинични изпитвания. Трябва да се избягва употребата на живи ваксини (вж. точка 4.4).

4.6 Фертилитет, бременност и кърмене

Жени с детероден потенциал/Контрацепция при мъже и жени

Жените с детероден потенциал трябва да използват ефективни контрацептивни средства по време на лечението с белатацепт и до 8 седмици след последната доза, тъй като потенциалният риск за ембрионалното/фетално развитие не е известен.

Бременност

Няма достатъчно данни относно употребата на белатацепт при бременни жени. Изпитванията при животни не показват директни или индиректни вредни ефекти върху ембрионалното/фетално развитие при дози до 16 и 19 пъти по-високи от дозата за хора 10 mg/kg на базата на AUC. В едно проучване за пре- и постнаталното развитие при плъхове са наблюдавани ограничени промени в имунната функция при 19-кратно увеличение на дозата 10 mg/kg за хора на базата на AUC (вж. точка 5.3). Белатацепт не трябва да се прилага на бременни жени, освен ако употребата не е наложителна.

Кърмене

Изпитванията при плъхове сочат екскреция на белатацепт в млякото. Не е известно дали белатацепт се излъчва в кърмата (вж. точка 5.3). Жените не трябва да кърмят докато са на лечение с белатацепт.

Фертилитет

Няма данни относно употребата на белатацепт и ефекта върху фертилитета при хора. При плъхове белатацепт не показва нежелани ефекти върху фертилитета при мъжки или женски индивиди (вж. точка 5.3).

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Белатацепт повлиява в малка степен способността за шофиране и работа с машини, тъй като може да предизвика умора, неразположение и/или гадене. Пациентите трябва да бъдат инструктирани, че ако забележат тези симптоми, трябва да избягват потенциално рискови дейности като шофиране или работа с машини.

4.8 Нежелани лекарствени реакции

Обобщен профил на безопасност

Профилът на нежеланите лекарствени реакции, свързани с имunosупресивни лекарства, се установява трудно поради основното заболяване и едновременната употреба на редица лекарствени продукти.

В проучвания, проведени в подкрепа на употребата при новотрансплантирани пациенти, най-честите сериозни нежелани реакции ($\geq 2\%$), съобщавани при лечение с белатацепт и при двете схеми на прилагане (по-интензивен [M1] и по-малко интензивен [L1]), кумулативно до третата година са били инфекция на пикочните пътища, цитомегаловирусна (CMV) инфекция, пирексия, повишено ниво на креатинин в кръвта, пиелонефрит, диария, гастроентерит, дисфункции на транспланта, левкопения, пневмония, базалноклетъчен карцином, анемия, дехидратация.

Най-често съобщаваните нежелани реакции ($\geq 20\%$) при пациенти, лекувани при двете схеми (M1 и L1), базирани на белатацепт, до третата година са диария, анемия, инфекция на пикочните пътища, периферен едем, констипация, хипертония, пирексия, гадене, дисфункции на трансплантата, кашлица, повръщане, левкопения, хипофосфатемия и главоболие.

Нежеланите реакции, които са довели до прекъсване или спиране на приложението на белатацепт при $\geq 1\%$ от пациентите до третата година, са били тромбоза на бъбречната вена и CMV инфекция.

Списък на нежеланите реакции в табличен вид

В Таблица 2, по системно-органна класификация и честота, е представен списък с нежеланите реакции дори с най-малко съмнение за причинно-следствена връзка, съобщавани в клинични проучвания при новотрансплантирани пациенти кумулативно до Година 3, и събрани за двете схеми на прилагане на белатацепт (M1 и LI).

Категориите за честота на нежеланите реакции се определят както следва: много чести ($\geq 1/10$), чести ($\geq 1/100$ до $< 1/10$); нечести ($\geq 1/1\ 000$ до $< 1/100$). Във всяка една категория, в зависимост от честотата, нежеланите реакции са представени в низходящ ред според тяхната сериозност.

Таблица 2: Нежелани реакции от клинични изпитвания при новотрансплантирани пациенти

Инфекции и инфестации	
Много чести	инфекция на пикочните пътища, инфекция на горните дихателни пътища, цитомегаловирусна инфекция*, бронхит
Чести	сепсис, пневмония, грип, гастроентерит, херпес зостер, синусит, херпес симплекс, орална кандидоза, пиелонефрит, онихомикоза, ВК-вирусна инфекция, инфекция на дихателните пътища, кандидоза, ринит, целулит, инфектиране на рани, локална инфекция, херпес вирусна инфекция, гъбична инфекция, гъбична инфекция на кожата
Нечести	прогресивна мултифокална левкоцефалопатия*, церебрална гъбична инфекция, цитомегаловирусен (CMV) колит, нефропатия свързана с полиома вирус, генитален херпес, стафилококова инфекция, ендокардит, туберкулоза*, бронхиектазия, остеомиелит, стронгилоидиаза, бластоцитна инфекция, гиардиаза, лимфангит
Неоплазми – доброкачествени, злокачествени и неопределени (включително кисти и полипи)*	
Чести	сквамозноклетъчен карцином на кожата, базалноклетъчен карцином, кожен папилом
Нечести	лимфопрлиферативно заболяване свързано с EBV**, рак на белите дробове, рак на ректума, рак на гърдата, сарком, сарком на Kaposi, рак на простатата, цервикален карцином, ларингеален рак, лимфом, мултиплен миелом, преходноклетъчен карцином
Нарушения на кръвта и лимфната система	
Много чести	анемия, левкопения
Чести	тромбоцитопения, неутропения, левкоцитоза, полицитемия, лимфопения
Нечести	моноцитопения, чиста аплазия на еритроцитите, агранулоцитоза, хемолiza, хиперкоагулация
Нарушения на имунната система	
Чести	понижен имуноглобулин G в кръвта, понижен имуноглобулин M в кръвта
Нечести	хипогамаглобулинемия, сезонна алергия
Нарушения на ендокринната система	
Чести	кушингоид
Нечести	надбъбречна недостатъчност

Нарушения на метаболизма и храненето	
Много чести	хипофосфатемия, хипокалиемия, дислипидемия, хиперкалиемия, хипергликемия, хипокалциемия
Чести	повишение на телесно тегло, захарен диабет, дехидратация, понижено телесно тегло, ацидоза, задържане на течности, хиперкалциемия, хипопротеинемия
Нечести	диабетна кетоацидоза, диабетно стъпало, алкалоза, намален апетит, дефицит на витамин D
Психични нарушения	
Много чести	инсомния, безпокойство
Чести	депресия
Нечести	ярки сънища, промени в настроението, дефицит на вниманието/хиперреактивност, увеличено либидо
Нарушения на нервната система	
Много чести	главоболие
Чести	тремор, парестезия, цереброваскуларен инцидент, замаяност, синкоп, летаргия, периферна невропатия
Нечести	енцефалит, синдром на Guillain-Barré*, оток на мозъка, увеличено интракраниално налягане, енцефалопатия, гърчове, хемипареза, демиелинизация, лицева парализа, дисгеузия, когнитивни нарушения, увреждане на паметта, мигрена, усещане за парене, диабетна невропатия, синдром на неспокойните крака
Нарушения на очите	
Чести	катаракта, очна хиперемия, замъглено зрение
Нечести	ретинит, конюнктивит, възпаление на окото, кератит, фотофобия, едем на клепача
Нарушения на ухото и лабиринта	
Чести	вертиго, болка в ухото, тинитус
Нечести	хипоакузия
Сърдечни нарушения	
Чести	тахикардия, брадикардия, предсърдно мъждене, сърдечна недостатъчност, стенокардия, хипертрофия на лявата камера
Нечести	остър коронарен синдром, атриовентрикуларен блок втора степен, болест на аортната клапа, суправентрикуларна аритмия
Съдови нарушения	
Много чести	хипертония, хипотония
Чести	шок, инфаркт, хематом, лимфоцеле, ангиопатия, артериална фиброза
Нечести	венозна тромбоза, артериална тромбоза, тромбоза на вените, артериална стеноза, интермитентно накуцване, зачервяване на лицето
Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения	
Много чести	диспнея, кашлица
Чести	белодробен оток, хрипове, хипокапнея, ортопнея, епистаксис, орофарингеална болка
Нечести	остър респираторен дистрес синдром, белодробна хипертония, пневмонит, хемоптизис, бронхопневмопатия, болезнено дишане, плеврален излив, синдром на сънна апнея, дисфония, орофарингеални мехури

Стомашно-чревни нарушения	
Много чести	диария, констипация, гадене, повръщане, коремни болки
Чести	диспепсия, афтозен стоматит, абдоминална херния
Нечести	гастроинтестинално нарушение, панкреатит, язва на дебелото черво, мелена, гастродуоденална язва, ректална хеморагия, непроходимост на тънките черва, хейлит, гингивална хиперплазия, болка в слюнчена жлеза, промяна в цвета на фецеса
Хепатобилиарни нарушения	
Чести	цитолитичен хепатит, отклонения във функционалните чернодробни показатели
Нечести	холелитиаза, чернодробна киста, чернодробна стеатоза
Нарушения на кожата и подкожната тъкан	
Чести	акне, пруритис, алоpecia, кожни лезии, обрив, нощно изпотяване, хиперхидроза
Нечести	псориазис, абнормен растеж на косми, онихоклаза, улцерация на пениса, оток на лицето, трихорексис
Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан	
Много чести	артралгия, болки в гърба, болки в крайниците
Чести	миалгия, мускулна слабост, болка в костите, оток на ставите, увреждане на междупрешлените дискове, блокаж на ставите, мускулни спазми, остеоартрит
Нечести	нарушение на костния метаболизъм, остейт, остеолиза, синовит
Нарушения на бъбреците и пикочните пътища	
Много чести	протеинурия, повишено ниво на креатинин в кръвта, дизурия, хематурия
Чести	некроза на бъбречните тубули, тромбоза на бъбречната вена*, стеноза на бъбречната артерия, глюкозурия, хидронефроза, везикоуретерален рефлукс, уринарна инконтиненция, задържане на урина, ноктурия
Нечести	тромбози на бъбречната артерия*, нефрит, нефросклероза, ренално-тубулна атрофия, хеморагичен цистит, фиброза на бъбрека
Нарушения на възпроизводителната система и гърдата	
Нечести	епидидимит, приапизъм, цервикална дисплазия, образуване в гърдата, болка в тестисите, улцерация на вулвата, атрофичен вулвовагинит, безплодие, скротален едем
Вродени, фамилни и генетични нарушения	
Чести	хидроцеле
Нечести	хипофосфатазия
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение	
Много чести	периферен оток, пирексия
Чести	болки в областта на гръдния кош, умора, неразположение, нарушено заздравяване
Нечести	реакция, свързана с инфузията*, раздразнителност, фиброза, възпаление, рецидив на заболяването, усещане за топлина, язва
Изследвания	
Чести	повишен С-реактивен протеин, повишен паратиреоиден хормон в кръвта
Нечести	повишени панкреатични ензими, повишен тропонин, електролитен дисбаланс, повишен простатно-специфичен антиген, повишена пикочна киселина в кръвта, намалено отделяне на урина, понижена глюкоза в кръвта, понижени CD4 лимфоцити

Наранявания, отравяния и усложнения, възникнали в резултат на интервенции	
Много чести	дисфункция на присадката
Чести	хронична нефропатия на алографт, инцизионна херния
Нечести	отхвърляне на трансплантата, трансфузионна реакция, дехисценция на раната, фрактура, руптура на сухожилие, процедурна хипотония, процедурна хипертония, постпроцедурен хематом, процедурна болка, процедурно главоболие, контузия

*Вижте точка „Описание на избрани нежелани реакции“

**Включва всички събития, за които има съобщения за период с медиана 3,3 години при проучванията на новотрансплантиран пациент фаза 3 и медиана около 7 години при изпитване фаза 2.

Дългосрочно разширение на изпитване 1 и изпитване 2

От 1209 рандомизирани и новотрансплантирани пациенти в две изпитвания фаза 3 (вж. точка 5.1), след година 3, 761 пациенти продължават дългосрочен период на разширение до допълнителни 4 години и продължават да получават изпитваното лекарство по първоначалната схема. В сравнение с резултатите от първоначалните 3 години, не са открити нови нежелани реакции или увеличаване на честотата на нежеланите реакции (изброени по-горе от началния 3-годишен период) по време на 4-годишно дългосрочно удължаване с отворен етикет.

Проучвания за преминаване 1 и 2

Общият профил на безопасност на белатацепт в двете проучвания за преминаване е в съответствие с известния профил на безопасност при съществуващата клинична популация от проучванията при новотрансплантирани пациенти, представени в Таблица 2 по-горе.

Описание на избрани нежелани реакции

Злокачествени и посттрансплантационни лимфопролиферативни заболявания

В Таблица 3 е показана честотата на злокачествените заболявания през първата и третата година, в проучвания при новотрансплантирани пациенти, с изключение на случаите на PTLD, които са представени за първата година и > 3 години (медианите на дните на проследяване са били 1 199 за белатацепт MI, 1 206 дни за белатацепт LI и 1 139 дни за пациентите на циклоспорин). На третата година честотата на злокачествените неоплазми, с изключение на немеланомен рак на кожата, е била сходна в групата на белатацепт LI и групата на циклоспорин и по-висока в групата на белатацепт MI. PTLD са наблюдавани с по-висока честота и в двете групи на лечение с белатацепт спрямо тази на циклоспорин (вж. точка 4.4). Случаи на немеланомен рак на кожата са наблюдавани по-рядко при пациенти на белатацепт LI, отколкото при пациенти на циклоспорин или белатацепт MI.

Таблица 3: Развитие на злокачествени заболявания по групи на лечение (%)

	До година 1			До година 3 ^{*,**}		
	Белатацепт MI N = 477	Белатацепт LI N = 472	Циклоспорин N = 476	Белатацепт MI N = 477	Белатацепт LI N = 472	Циклоспорин N = 476
Всяка злокачествена неоплазма	3,4	1,9	3,4	8,6	5,7	7,1
Немиеломен рак на кожата	1,0	0,2	1,5	4,2	1,5	3,6
Злокачествени неоплазми с изключение на немеломен рак на кожата	2,3	1,7	1,9	4,4	4,2	3,6

	До година 1			До година 3 ^{*,**}		
	Белатацепт MI N = 477	Белатацепт LI N = 472	Циклоспорин N = 476	Белатацепт MI N = 477	Белатацепт LI N = 472	Циклоспорин N = 476
PTLD	0,8	0,8	0,2	1,7	1,3	0,6
Злокачествени заболявания с изключение на немиеломен рак на кожата и PTLD	1,5	0,8	1,7	2,7	3,2	3,4

*Медианата на проследяване, с изключение на PTLD, за сборните изпитвания е 1 092 дни за всяка група на лечение.

**Медианата на проследяване за PTLD за сборните изпитвания е 1 199 дни за MI, 1 206 дни за LI, и 1 139 дни за циклоспорин.

В трите проучвания при новотрансплантирани пациенти (едно проучване фаза 2 и две проучвания фаза 3, Проучване 1 и Проучване 2), кумулативната честота на PTLD е била по-висока при пациентите, лекувани с белатацепт по препоръчителната схема на прилагане (LI) (1,3%; 6/472), отколкото при тези, лекувани с циклоспорин (0,6%; 3/476), и е била най-висока в групата на белатацепт MI (1,7%; 8/477). Девет от 14 случая на PTLD в групата на лекуваните с белатацепт пациенти са били локализирани в ЦНС; по време на периода на наблюдение, 8 от 14 случая са били с фатален изход (6 от случаите с фатален изход са засягали ЦНС). От 6 случая на PTLD в групата на белатацепт LI, 3 са засягали ЦНС и са имали фатален изход.

EBV-сериотрицателните пациенти, лекувани с имуносупресанти, са изложени на особено висок риск по отношение на PTLD (вж. точки 4.3 and 4.4). При клинични изпитвания, лекуваните с белатацепт трансплантирани пациенти с EBV-сериотрицателен статус са били с повишен риск за PTLD в сравнение с EBV-положителните (7,7%; 7/91 спрямо 0,7%; 6/810 съответно). При препоръчителната схема на прилагане на белатацепт е имало 404 EBV-положителни реципиенти и са наблюдавани 4 случая на PTLD (1,0%); 2 от тях са се проявили в ЦНС.

По време на периода на дългосрочно разширение, са съобщавани злокачествени образувания (включително PTLD) в съответно 10,3%, 8,4% и 14,7% от пациентите в групите на белатацепт MI, белатацепт LI и циклоспорин в изпитване 1; и съответно 19,2%, 13,3% и 16,1% от пациентите в групите на белатацепт MI, белатацепт LI и циклоспорин в изпитване 2. Случаите на PTLD варират по серостатус. В изпитване 1 се съобщава за още един случай на PTLD в групата на циклоспорин, при пациент, който е EBV серопозитивен по времето на трансплантацията. В изпитване 2, сред пациентите, които са EBV серопозитивни по времето на трансплантацията, има по един случай на PTLD във всяка от трите групи на лечение. Сред пациентите от изпитване 2, които са EBV серопозитивни по времето на трансплантацията (за които не се препоръчва употреба на белатацепт), има 3 случая на PTLD в групата на белатацепт LI и нито един в групите на белатацепт MI и циклоспорин.

Инфекции

В проучвания при новотрансплантирани пациенти, честотата на развитие на инфекции по групи на лечение през първата и третата година са показани в Таблица 4. Общата заболяемост от туберкулозни инфекции и нетежки херпес инфекции е била по-висока при лекуваните с белатацепт, отколкото при тези на циклоспорин. По-голямата част от случаите на развитие на туберкулоза са при пациенти, които понастоящем живеят или са живели в страни с висока заболяемост от туберкулоза (вж. точка 4.4). Общата заболяемост от полиома вирусни инфекции и гъбични инфекции е била по-ниска в групата на белатацепт LI, отколкото в групата на белатацепт MI и групата на циклоспорин.

В рамките на клиничната програма за белатацепт е имало 2 пациенти с диагноза ПМЛ. За един случай на ПМЛ с фатален изход се съобщава при пациент след бъбречна трансплантация, лекуван с белатацепт при MI схема на прилагане, IL-2 рецепторен антагонист, MMF и кортикостероиди в продължение на 2 години в изпитване фаза 3. За другия случай на ПМЛ се съобщава при пациент след чернодробна трансплантация в изпитване фаза 2, който е бил на

ускорено лечение за 6 месеца с белатацепт МI, MMF при по-високи от препоръчителните дози и кортикостероиди (вж. точка 4.4).

Инфекциите на ЦНС са били по-чести в групата на лечение с белатацепт МI (8 случая, включително гореспоменатия случай на ПМЛ; 1,7%), отколкото в групата на белатацепт LI (2 случая; 0,4%) и циклоспорин (един случай; 0,2%). Най-честата инфекция на ЦНС е била криптококов менингит.

Таблица 4: Развитие на инфекции по групи на лечение в проучвания при новотрансплантирани пациенти (%)

	До година 1			До година 3*		
	Белатацепт МI N = 477	Белатацепт LI N = 472	Циклоспорин N = 476	Белатацепт МI N = 477	Белатацепт LI N = 472	Циклоспорин N = 476
Инфекции и инфестации	70,7	71,8	73,7	79,2	82,0	80,6
Сериозни инфекции	26,8	23,3	27,3	35,8	33,5	37,8
Вирусни инфекции	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
Полиома вирус	4,8	2,3	4,8	6,3	3,8	5,7
Херпес	8,0	6,6	6,1	15,5	14,2	10,7
Гъбични инфекции	13,8	11,0	15,1	22,9	16,7	20,6
Туберкулоза	0,4	0,4	0,2	1,3	1,3	0,2

*Медианата на експозицията за сборните изпитвания е 1 092 дни за всяка група на лечение.

По време на дългосрочният период на разширение в проучванията при новотрансплантирани пациенти, сериозни инфекции се проявяват при съответно 30,3% и 23,5% от пациентите в групите на белатацепт МI и LI, и в 27,2% от пациентите в групата на циклоспорин в изпитване 1; и в съответно 35,6% и 38,1% от пациентите в групите на белатацепт МI и LI, и в 37,9% от пациентите в групата на циклоспорин в изпитване 2. Съобщава се за един случай на ПМЛ (изпитване 1) в групата на циклоспорин 82 месеца след трансплантацията (повече от 56 дни след спиране на терапията).

Тромбоза на графта

Във проучване фаза 3 при новотрансплантирани реципиенти на бъбрек от донори по разширени критерии (Изпитване 2), тромбоза на присадката настъпва по-често в групите на лечение с белатацепт (4,3% и 5,1% съответно за МI и LI схемите) в сравнение с 2,2% за групата на циклоспорин. В друго проучване фаза 3 при новотрансплантирани реципиенти на бъбрек от живи донори и от починали донори по стандартни критерии (Изпитване 1), честотата на тромбоза на присадката е 2,3% и 0,4% съответно за схемите МI и LI, спрямо 1,8% за циклоспорин. При проучване фаза 2 при новотрансплантирани пациенти е имало 2 случая на тромбоза на присадката – по 1 случай за МI и LI (честота 1,4% и за двете схеми) спрямо 0 за групата на циклоспорин. Обикновено тези събития настъпват рано и повечето водят до загуба на графта. В постмаркетинговия опит при пациенти с други предразполагащи рискови фактори за тромбоза на бъбречния алографт, се съобщава за тромбоза, когато първоначалната доза на антиtimoцитния глобулин е била приложена едновременно или почти едновременно с първата доза белатацепт (вж. точка 4.4).

Реакции, свързани с инфузията

По време на постмаркетинговото наблюдение се съобщава за анафилаксия (вж. точка 4.4).

В проучвания при новотрансплантирани пациенти, остри реакции, свързани с инфузията (реакции, настъпващи до един час след инфузията) са се развили при 5,5% от пациентите в белатацепт МI групата и при 4,4% от пациентите в белатацепт LI групата до третата година. Най-често съобщаваните остри реакции, свързани с инфузията при комбинирани схеми на белатацепт, са хипотония, хипертония, зачервяване и главоболие. Повечето събития не са били сериозни – леки до умерени и не са настъпили повторно. При сравнение между белатацепт и плацебо-инфузии, няма различия по отношение на честотата на реакциите (плацебо-инфузиите са прилагани на седмица 6 и 10 от LI схемата за белатацепт с цел заслепяване на МI и LI схемите).

Имуногенност

В две изпитвания фаза 3 при новотрансплантирани пациенти, антитела срещу молекулата на белатацепт са установени при 796 реципиенти на трансплантиран бъбрек (551 от тях, лекувани най-малко 3 години). Допълнително 51 пациенти са били лекувани средно 7 години в рамките на едно дългосрочно разширение на изпитване фаза 2 при новотрансплантирани пациенти. Образуването на анти-белатацепт антитела не се свързва с променен клирънс на белатацепт.

Общо 45 от 847 пациенти (5,3%) са развили антитела по време на лечението с белатацепт. При индивидуални проучвания процентът на пациентите с антитела варира от 4,5% до 5,2% при изпитванията фаза 3, до 11,8% в дългосрочното разширение на изпитване фаза 2. Степента на имуногенност, коригирана за продължителност на експозицията, е била сходна - 2,0 до 2,1 на 100 пациентогодини и при трите изпитвания. При 153 пациенти, изследвани за антитела най-малко 56 дни (приблизително 6 полуживота) след прекратяване на приложението на белатацепт, допълнително 10 (6,5%) са развили антитела. Като цяло титрите на антителата са били ниски, обикновено не са били постоянни и често са ставали неоткриваеми при продължително лечение.

С цел да се определи наличието на неутрализиращи антитела, проби от 29 пациенти с доказана свързваща активност спрямо модифицирания регион от молекулата на цитотоксичния Т-лимфоцитно-асоцииран антиген 4 (CTLA-4) са били изследвани чрез *in vitro* тест; 8 (27,6%) от пациентите са показали наличие на неутрализиращи антитела. Клиничната значимост на тези антитела не е установена.

Автоимунитет

В проучванията при новотрансплантирани пациенти, автоимунни събития в основните клинични проучвания не са настъпвали често - честота 1,7%, 1,7% и 1,9% до 3-та година, съответно в групите с МI, LI и циклоспорин. Един пациент на белатацепт МI схема е развил синдром на Guillain-Barré, което е довело до прекратяване на лечението, след което синдромът е отшумял. Като цяло малкият брой съобщения от клиничните изпитвания показва, че продължителната експозиция на белатацепт не предразполага към повишен риск от развитие на автоимунни събития.

По време на дългосрочният период на разширение, автоимунни събития се проявяват при съответно 2,6% и 3,0% от пациентите в групите на белатацепт МI и LI, и в 3,7% от пациентите в групата на циклоспорин в изпитване 1; и в съответно 5,8% и 3,5% от пациентите в групите на белатацепт МI и LI, и в 0% от пациентите в групата на циклоспорин в изпитване 2.

Съобщаване на подозирани нежелани реакции

Съобщаването на подозирани нежелани реакции след разрешаване за употреба на лекарствения продукт е важно. Това позволява да продължи наблюдението на съотношението полза/риск за лекарствения продукт. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция чрез [национална система за съобщаване, посочена в Приложение V](#).

4.9 Предозиране

Единични дози до 20 mg/kg са прилагани без явен токсичен ефект. В случай на предозиране се препоръчва пациентът да се наблюдава за признаци или симптоми на нежелани реакции и да се приложи подходящо симптоматично лечение.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: Имуносупресори, селективни имуносупресори, АТС код: L04AA28

Белатацепт – селективен блокер на костимулацията, е разтворим фузионен протеин, който се състои от модифициран извънклетъчен домен на човешкия цитотоксичен Т-лимфоцитно асоцииран антиген 4 (CTLA-4), свързан за част (шарнир-СН2-СН3 домени) от Fc-фрагмента на човешко имуноглобулин G1 антитяло. Белатацепт се получава по рекомбинантна ДНК технология в експресионна система на клетки на бозайник. Направени са две аминокиселинни замествания (L104 на E; A29 на Y) в лиганд-свързващия регион на CTLA-4.

Механизъм на действие

Белатацепт се свързва с CD80 и CD86 на антиген-представящите клетки. В резултат на това белатацепт блокира CD28 медираната костимулация на Т-клетките, като инхибира тяхното активиране. Активираните Т-клетки са главните медиатори на имунния отговор към трансплантирания бъбрек. Белатацепт – модифицирана форма на CTLA4-Ig, свързва CD80 и CD86 с по-голям авидитет отколкото основната молекула CTLA4-Ig, от която произлиза. Този увеличен авидитет осигурява онова ниво на имуносупресия, което е необходимо за предотвратяване на имуно-медираното отхвърляне и дисфункция на алографта.

Фармакодинамични ефекти

В клинично проучване е наблюдавано приблизително 90% насищане на CD86 рецепторите на повърхността на антиген-представящите клетки в периферната кръв, след началното приложение на белатацепт. През първия месец след трансплантацията е поддържано 85% насищане на CD86. До третия месец след трансплантацията при препоръчителната схема на прилагане, нивото на насищане на CD86 е поддържано приблизително на 70%, и на 12-ия месец приблизително 65%.

Клинична ефикасност и безопасност

Изпитвания 1 и 2: Изпитвания фаза 3 при новотрансплантирани пациенти

Безопасността и ефикасността на белатацепт като част от имуносупресивна схема след бъбречна трансплантация са оценени в две рандомизирани, частично слепи, многоцентрови, 3-годишни изпитвания, с първична крайна точка, уточнена през първата година. Тези изпитвания сравняват две схеми на прилагане на белатацепт (M1 и L1) с циклоспорин при реципиенти на органи от донори по стандартни критерии (Изпитване 1) или по разширени критерии (Изпитване 2). Всички пациенти са получавали базиликсимаб, MMF и кортикостероиди. По-интензивната (M1) схема, която включва по-висока и по-честа дозировка през първите 6 месеца след трансплантацията, води до 2-кратно по-висока експозиция на белатацепт отколкото по-леката (L1) схема през втория до седмия месец след трансплантацията. Ефикасността е била сходна между M1 и L1, но общият профил на безопасност е бил по-добър при L1. По тази причина препоръчителната доза за белатацепт е L1 схемата на прилагане.

Изпитване 1: Реципиенти на бъбрек от живи донори и от починали донори, по стандартни критерии

Органи от донори, по стандартните критерии се определят като органи от живи донори или от починали с очаквано време на студена исхемия < 24 часа и които не отговарят на дефиницията на органи от донори, по разширени критерии. Изпитване 1 изключва (1) реципиенти получаващи първа трансплантация, със стойности на PRA $\geq 50\%$; (2) реципиенти получаващи трансплантация, със стойности на PRA $\geq 30\%$; (3) реципиенти, при които е имало предишно отхвърляне на присадка поради остро отхвърляне и в случай на положително лимфоцитотоксично кръстосано съответствие на Т-клетки.

В това изпитване са включени, рандомизирани и подложени на трансплантация 666 пациенти – 219 лекувани с белатацепт MI, 226 с белатацепт LI и 221 с циклоспорин. Медианата на възрастта е 45 години; 58% от трансплантираните органи са от живи пациенти; 3% са повторно трансплантирани; 69% от проучваната популация са от мъжки пол; 61% от пациентите са бели; 8% афроамериканци; 31% са категоризирани от други раси; 16% са с PRA $\geq 10\%$ и 41% са с 4 до 6 HLA несъответствия.

Дозата на кортикостероидите използвана във всички групи е намалявана постепенно през първите 6 месеца след трансплантацията. Медианата на кортикостероидните дози, прилагани заедно с препоръчителната схема белатацепт до първи, трети и шести месец, са съответно 20 mg, 12 mg и 10 mg.

Изпитване 2: реципиенти на бъбрек от донори по разширени критерии

Донорите по разширени критерии се определят като починали донори, с най-малко един от следните критерии: (1) възраст на донора ≥ 60 години; (2) възраст на донора ≥ 50 години с други съпътстващи заболявания на донора (≥ 2 от следните: инсулт, хипертония, серумен креатинин > 1,5 mg/dl); (3) донорство след сърдечна смърт или (4) очаквано време на студена исхемия ≥ 24 часа. Изпитване 2 изключва реципиенти със стойности на PRA $\geq 30\%$, пациенти с повторна трансплантация и в случай на положително лимфоцитотоксично кръстосано съответствие на Т-клетки.

В това проучване са били включени, рандомизирани и подложени на трансплантация 543 пациенти – 184 лекувани с белатацепт MI, 175 с белатацепт LI и 184 с циклоспорин. Медианата на възраст на пациентите е 58 години; 67% от проучваната популация са от мъжки пол; 75% от пациентите са бели; 13% афроамериканци; 12% са категоризирани от други раси; 3% са с PRA $\geq 10\%$ и 53% са с 4 до 6 HLA несъответствия.

Дозата на кортикостероидите, използвана във всички групи, е намалявана постепенно през първите 6 месеца след трансплантацията. Средната доза кортикостероиди, приложена с препоръчания режим на белатацепт до 1, 3 и 6 месец, е съответно 21 mg, 13 mg и 10 mg.

Таблица 5 обобщава резултатите, получени за белатацепт LI, сравнени с циклоспорин по отношение на съвместните първични крайни точки за ефикасност във връзка със смърт и загуба на присадката, цялостно бъбречно увреждане и остро отхвърляне (дефинирано като клинично подозирано и доказано чрез биопсия остро отхвърляне). Преживяемостта на пациента и присадката са били сходни при белатацепт и циклоспорин. По-малко на брой пациенти са отговорили на крайната точка за цялостно бъбречно увреждане и средната скорост на гломерулната филтрация (GFR) е била по-висока при белатацепт, отколкото при циклоспорин.

При Проучване 1 остро отхвърляне настъпва по-често при белатацепт, отколкото при циклоспорин, а при Проучване 2 – с еднаква честота при белатацепт и циклоспорин. Приблизително 80% от епизодите на остро отхвърляне са настъпили до третия месец и не са били чести след 6-ия месец. При Проучване 1, 11/39 остри отхвърляния в групата на белатацепт и 3/21 в групата на циклоспорин се били степен \geq IIb по Banff 97 към 3-та година. При Проучване 2, 9/33 остри отхвърляния в групата на белатацепт и 5/29 в групата на циклоспорин са били степен \geq IIb по Banff 97 към 3-та година. Острото отхвърляне е било лекувано по-често с лимфоцитно изчерпваща терапия (рисков фактор за PTLD; вж. точка 4.4) в групата на

белатацепт, отколкото в групата на циклоспорин. И при двете проучвания, при пациенти с остро отхвърляне към 2-та година, специфични за донора антитела – един от критериите за диагностициране на антитяло-медирано отхвърляне – са били налични при 6% (2/32, Проучване 2)-8% (3/39, Проучване 1) и 20% (4/20, Проучване 1)-26% (7/27, Проучване 2) съответно в групите на белатацепт и циклоспорин към година 3. Към 3-та година повтарящото се остро отхвърляне е било сходно в различните групи (< 3%), а субклиничното остро отхвърляне идентифицирано от протокола за биопсия към 1 година е било 5% и в двете групи. При Проучване 1, 5/39 пациенти, лекувани с белатацепт, спрямо 1/21 пациенти на циклоспорин с остро отхвърляне са загубили графта, а 5/39 пациенти на белатацепт и нито един пациент на циклоспорин с остро отхвърляне, не са починали до 3-та година. При Проучване 2, 5/33 пациенти на белатацепт спрямо 6/29 пациенти на циклоспорин с остро отхвърляне са загубили графта, а 5/33 пациенти на белатацепт спрямо 5/29 пациенти на циклоспорин с остро отхвърляне са починали до 3-та година. И в двете проучвания средния GFR след AR е подобен при пациенти, лекувани с белатацепт и циклоспорин.

Таблица 5: Ключови резултати за ефикасност на година 1 и 3

Параметър	Изпитване 1: живи донори и починали донори по стандартни критерии		Изпитване 2: донори, по разширени критерии	
	Белатацепт LI	Циклоспорин	Белатацепт LI	Циклоспорин
	N = 226	N = 221	N = 175	N = 184
Преживяемост на пациента и графта (%) Година 1 [95% Доверителен интервал]	96,5 [94,1-98,9]	93,2 [89,9-96,5]	88,6 [83,9-93,3]	85,3 [80,2-90,4]
Година 3 [95% Доверителен интервал]	92,0 [88,5-95,6]	88,7 [84,5-92,9]	82,3 [76,6-87,9]	79,9 [74,1-85,7]
Смърт (%) Година 1	1,8	3,2	2,9	4,3
Година 3	4,4	6,8	8,6	9,2
Загуба на графта (%) Година 1	2,2	3,6	9,1	10,9
Година 3	4,0	4,5	12,0	12,5
% от пациентите, отговарящи на критерия за цялостно бъбречно увреждане в година 1^a	54,2	77,9	76,6	84,8
P-стойност	< 0,0001	-	< 0,07	-
Остро отхвърляне (%) Година 1 (%) [95% Доверителен интервал]	17,3 [12,3-22,2]	7,2 [3,8-10,7]	17,7 [12,1-23,4]	14,1 [9,1-19,2]
Година 3 (%) [95% Доверителен интервал]	17,3 [12,3-22,2]	9,5 [5,6-13,4]	18,9 [13,1-24,7]	15,8 [10,5-21,0]
Средна измерена стойност на GFR^b ml/min/1,73 m² Година 1	63,4	50,4	49,6	45,2
Година 2	67,9	50,5	49,7	45,0

	Изпитване 1: живи донори и починали донори по стандартни критерии		Изпитване 2: донори, по разширени критерии	
Параметър	Белатацепт LI	Циклоспорин	Белатацепт LI	Циклоспорин
	N = 226	N = 221	N = 175	N = 184
Средна изчислена стойност на GFR^b ml/min/1,73 m²				
Месец 1	61,5	48,1	39,6	31,8
Година 1	65,4	50,1	44,5	36,5
Година 2	65,4	47,9	42,8	34,9
Година 3	65,8	44,4	42,2	31,5

^aПроцент пациенти с измерена стойност на GFR < 60 ml/min/1,73 m² или с понижение на измерената стойност на GFR ≥ 10 ml/min/1,73 m² от 3 до 12 месец.

^b Измерената стойност на GFR е определена с йоталамат само през година 1 и 2

^c Изчислената стойност на GFR е определена чрез формулата MDRD през месец 1, година 1, 2, и 3

Прогресия на хронична бъбречна недостатъчност (CKD)

В Изпитване 1 до година 3 средната изчислена GFR е била с 21 ml/min/1,73 m² по-висока при белатацепт и съответно 10% и 20% от пациентите са достигнали стадий 4/5 на хронична бъбречна болест (GFR < 30 ml/min/1,73 m²) при лечение с белатацепт в сравнение с лекуваните с циклоспорин. В Изпитване 2 до година 3, средната изчислена GFR е била 11 ml/min/1,73 m² по-висока при лекуваните с белатацепт, и съответно 27% и 44% от пациентите са достигнали етап 4/5 на хронична бъбречна болест (GFR < 30 ml/min/1,73 m²) при лечение с белатацепт спрямо циклоспорин.

Хронична нефропатия на алографта/Интерстициална фиброза и тубулна атрофия

Честотата на хронична нефропатия на алографта/интерстициална фиброза с тубулна атрофия през първата година в Изпитвания 1 и 2 е била числено по-ниска при белатацепт отколкото при циклоспорин (~9,4% и 5% съответно).

Нови случаи на захарен диабет и повишено кръвно налягане

В предварително определен сборен анализ на Изпитвания 1 и 2 през първата година, честотата на нови случаи на захарен диабет (NODM), определени като употреба на противодиабетно лекарство ≥ 30 дни или ≥ 2 стойности на глюкоза в плазмата на гладно ≥ 126 mg/dl (7,0 mmol/l) след трансплантация, е била 5% при белатацепт и 10% при циклоспорин. На 3-та година броят на новите случаи на захарен диабет е бил 8% при белатацепт и 10% при циклоспорин.

При Изпитвания 1 и 2 на 1-та и 3-та година белатацепт се свързва с 6 до 9 mmHg по-ниско средно систолично кръвно налягане, приблизително 2 до 4 mmHg по-ниско средно диастолично кръвно налягане и с употреба на по-малко антихипертензивни лекарствени продукти отколкото при циклоспорин.

Дългосрочно разширение на изпитване 1 и изпитване 2

Общо 321 пациенти на белатацепт (MI: 155 и LI: 166) и 136 пациенти на циклоспорин завършват 3-годишна терапия в изпитване 1 и навлизат в 4-годишен период на дългосрочно, открито разширение (до 7 години общо). Повече пациенти са прекъснали в групата на циклоспорин (32,4%) спрямо всяка група на белатацепт (съответно 17,4% и 18.1% в MI и LI групите) по време на периода на дългосрочно разширение. Общо 217 пациенти на белатацепт (MI: 104 и LI: 113) и 87 пациенти на циклоспорин завършват 3-годишна терапия в изпитване 2 и навлизат в 4-годишен период на дългосрочно, открито разширение (до 7 години общо). Повече пациенти са прекъснали в групата на циклоспорин (34,5%) спрямо всяка група на белатацепт (съответно 28,8% и 25.7% в MI и LI групите) по време на периода на дългосрочно разширение.

В сравнение с циклоспорин и оценена по коефициента на риска (HR) (за смърт или отхвърляне на графта) чрез ad hoc регресионен анализ на Кокс, общата преживяемост на пациентите и на графта е по-висока при пациентите на терапия с белатацепт в изпитване 1, HR 0,588 (95% CI:

0,356-0,972) за MI групата и HR 0,585 (95% CI: 0,356-0,961) за LI групата и сравнено с групите на лечение в изпитване 2, HR 0,932 (95% CI: 0,635-1,367) за MI групата и HR 0,944 (95% CI: 0,644-1,383) за LI групата. Общото съотношение на пациенти, които са отхвърлили графта или са починали, е сравнено сред групите на лечение в изпитване 1 (съответно 29,3%, 11,4% и 11,9% за MI, LI и циклоспорин). Общото съотношение на пациенти, които са отхвърлили графта или са починали, е сравнено сред групите на лечение в изпитване 2 (съответно 29,3%, 30,9% и 28,3% за MI, LI и циклоспорин). В изпитване 1 в групите на MI, LI и циклоспорин настъпва смърт в съответно 7,8%, 7,5% и 11,3% от пациентите, а отхвърляне на графта съответно в 4,6%, 4,9% и 7,7% от пациентите. В изпитване 2 в групите на MI, LI и циклоспорин настъпва смърт в съответно 20,1%, 21,1% и 15,8% от пациентите, а отхвърляне на графта съответно в 11,4%, 13,1% и 15,8% от пациентите. По-високият процент на смъртни случаи в изпитване 2 в LI групата се дължи основно на неоплазми (MI: 3,8%, LI: 7,1%, циклоспорин: 2,3%).

Изчисленият по-висок GFR, наблюдаван при пациентите лекувани с белатацепт в сравнение с пациентите на циклоспорин, по време на първите 3 години, се запазва по време на периода на дългосрочно разширение. В изпитване 1, средният изчислен GFR на година 7 е съответно 74,0, 77,9 и 50,7 ml/min/1,73 m² в групите на белатацепт MI, белатацепт LI и циклоспорин. В изпитване 2, средният изчислен GFR на година 7 е съответно 57,6, 59,1 и 50,7 ml/min/1,73 m² в същите групи. Времето до настъпване на смърт, отхвърляне на графта или GFR <30 ml/min/1,73 m² е анализирано по време на 7 годишния период: в изпитване 1 се наблюдава приблизително 60% намаляване на риска от смърт, отхвърляне на графта или GFR < 30 ml/min/1,73 m² сред пациентите в групите на белатацепт спрямо тези на циклоспорин. В изпитване 2 се наблюдава приблизително 40% намаляване на този риск сред пациентите в групите на белатацепт спрямо тези на циклоспорин.

Преминане от инхибитор на калциневрин (CNI) към режим базиран на белатацепт
Проучване за преминане 1:

Общо 173 реципиенти на бъбречна трансплантация на поддържащ режим, базиран на CNI (циклоспорин; CsA: 76 пациенти или такролимус; TAC: 97 пациенти), които са получили бъбречен алографт от жив или починал донор 6 до 36 месеца преди участие в проучването, са включени в многоцентрово, проспективно, рандомизирано, отворено проучване. Пациенти с анамнеза за лечение на доказано с биопсия остро отхвърляне (VPAR) в рамките на 3 месеца преди участие в проучването, рецидивиращ VPAR, клетъчно отхвърляне степен IIa по Banff или по-високо или антиядло-медирано отхвърляне на настоящ алографт; загуба на предишен алографт поради VPAR; или положителна кръстосана T-клетъчна лимфоцитотоксичност към момента на настоящата трансплантация се считат за изложени на по-висок имунологичен риск и са изключени от проучването. Пациентите са рандомизирани в съотношение 1:1 да продължат своя режим, базиран на CNI, или да преминат към режим, базиран на белатацепт. По време на фазата на преминане, поддържаща доза белатацепт се прилага на ден 1 и на всеки две седмици през първите 8 седмици (вж точка 4.2). Дозата CNI постепенно се намалява между ден 1 и ден 29: На ден 1 пациентите получават 100% от дозата CNI, последвани от 40-60% на ден 15, 20-30% на ден 23 и нищо на ден 29. След началната 8-седмична фаза на преминане се прилага поддържаща доза белатацепт на всеки 4 седмици, с начало 12 седмици след първата доза (вж. точка 4.2). Продължителността на проучването е 12 месеца, с дългосрочно удължаване (LTE) на периода от месец 12 до месец 36. Първичната (описателна) крайна точка е бъбречната функция (промяна в eGFR от изходното ниво) на 12 месеца.

На месец 12 всички 84 пациенти (100%) в групата на преминане на белатацепт и 98,9% (88/89) от пациентите в групата на продължаване на CNI са преживели с функционираща присадка. VPAR е съобщено при 7,1% (6/84) от пациентите в групата на преминане на белатацепт и при нито един участник в групата на продължаване на CNI. От 81 пациенти във всяка група, които са влезли в LTE периода (ITT-LT субпопулация), 97% (79/81) в групата на преминане на белатацепт и 98,8% (80/81) в групата на продължаване на CNI са преживели с функционираща присадка до месец 36. Съобщава се за един случай на VPAR в групата на преминане на белатацепт и три случая на VPAR в групата за продължаване на CNI през периода LTE; в субпопулацията ITT-LT до 36 месеца, VPAR е съобщено при 6,2% (5/81) спрямо

3,7% (3/81) от пациентите, съответно в групите на преминаване на белатацепт и продължаване на CNI. Нито едно от ВРАР събитията не е с тежест степен III по Banff. Един пациент във всяка група с ВРАР претърпява последваща загуба на присадката. На месец 12 средната (SD) промяна в cGFR от изходното ниво е +7,0 (12,0) ml/min/1,73 m² в групата на преминаване на белатацепт (N = 84) в сравнение с +2,1 (10,3) ml/min/1,73 m² в групата за продължаване на CNI (N = 89). До месец 36 средната промяна от изходната cGFR е +8,2 (16,1) ml/min/1,73 m² в групата на преминаване на белатацепт (N = 72) и +1,4 (16,9) ml/min/1,73 m² в групата за продължаване на CNI (N = 69).

Проучване за преминаване 2:

Общо 446 пациенти с бъбречна трансплантация на поддържащ режим, базиран на CNI (CsA: 48 пациенти или TAC: 398 пациенти), които са получили бъбречен алографт от жив или починал донор 6 до 60 месеца преди участие в проучването, са включени в многоцентрово, проспективно, рандомизирано, отворено проучване. Пациенти с анамнеза за лечение на доказано с биопсия остро отхвърляне (ВРАР) в рамките на 3 месеца преди участие в проучването, рецидивиращ ВРАР, клетъчно отхвърляне степен IIА по Banff или по-високо или антиядло-медирано отхвърляне на настоящ алографт; загуба на предишен алографт поради ВРАР; или положителна кръстосана Т-клетъчна лимфоцитотоксичност към момента на настоящата трансплантация се считат за изложени на по-висок имунологичен риск и са изключени от проучването. Пациентите са рандомизирани в съотношение 1:1 да продължат своя режим, базиран на CNI, или да преминат към режим, базиран на белатацепт. Фазата на намаляване на CNI и преминаването на белатацепт следва подобен режим като Проучване за преминаване 1 (виж по-горе). Продължителността на проучването е 24 месеца. Първичната (описателна) съставна крайна точка е делът на участниците, преживели с функционираща присадка на месец 24.

На месец 24 делът на пациентите, преживели с функционираща присадка, е сходен в групата на преминаване на белатацепт (98,2%; 219/223) и в групата на продължаване на CNI (97,3%; 217/223). Четирима пациенти (1,8%) от всяка група са починали, а двама (0,9%) от групата на продължаване на CNI са загубили присадката. На месец 12 ВРАР е съобщено при 18/223 пациенти (8,1%) в групата за преминаване на белатацепт и 4/223 пациенти (1,8%) в групата за продължаване на CNI. На месец 24 не е имало повече случаи на ВРАР в групата на преминаване на белатацепт, но са съобщени 5 допълнителни случая в групата на продължаване на CNI (общо 9/223 (4%) на месец 24). По-голямата част от случаите на ВРАР, съобщени в групата на преминаване на белатацепт, са настъпили през първите 6 месеца; всички са лекувани успешно без последваща загуба на присадката. Общата тежест на ВРАР събитията е по-голяма след преминаване на белатацепт в сравнение с тези в групата на продължаване на CNI. При анализ с приписване на нула при смърт и загуба на присадка, стойностите на коригирана средна cGFR на месец 24 са съответно 55,5 и 48,5 ml/min/1,73 m² в групите на преминаване на белатацепт и на продължаване на CNI. Съответната коригирана промяна спрямо изходните стойности на cGFR е съответно +5,2 и -1,9 ml/min/1,73 m².

Проучване фаза 2 при чернодробно трансплантирани

Проведено е единично, рандомизирано, многоцентрово, контролирано изпитване фаза 2 на белатацепт при пациенти с ортотопична чернодробна трансплантация *de novo*. Общо 250 пациенти са рандомизирани в 1 от 5 групи за лечение (3 групи за лечение с белатацепт и 2 групи за лечение с такролимус). Дозирането на белатацепт, използвано в това изпитване по отношение на черния дроб, е било по-високо във всички групи на белатацепт, отколкото дозирането на белатацепт, използвано в изпитвания фаза 2 и 3 при бъбречно трансплантирани.

Наблюдавани са повече от обичайния брой смъртни случаи и загуба на графта в групата на белатацепт LI+MMF както и повече от обичайния брой смъртни случаи в групата на MI+MMF. Не е установена някаква тенденция по отношение на причинните за смъртта. В групите на белатацепт е имало увеличение на вирусните и гъбични инфекции в сравнение с групите на такролимус, но като цяло за всички групи за лечение честотата на сериозните инфекции не се различава (вж. точка 4.4).

Старческа възраст

Двеста и седемнадесет (217) пациенти на възраст на и над 65-години са получавали белатацепт по време на едно проучване фаза 2 и две проучвания фаза 3 при бъбречно трансплантирани. Пациентите в старческа възраст са показали същите резултати като общата популация на изпитването по отношение на безопасност и ефикасност, оценени по преживяемост на пациента и графта, бъбречна функция и остро отхвърляне.

Педиатрична популация

Европейската агенция по лекарствата отлага задължението за предоставяне на резултатите от проучванията с белатацепт в една или повече подгрупи на педиатричната популация при бъбречна трансплантация (вж. точка 4.2 за информация относно употреба в педиатрията).

5.2 Фармакокинетични свойства

Абсорбция

Фармакокинетиката на белатацепт при пациенти с бъбречна трансплантация е сравнима с тази при здрави индивиди. Фармакокинетиката на белатацепт е линейна и експозицията на белатацепт нараства пропорционално при здрави индивиди след еднична доза от 1 до 20 mg/kg, приложена като интравенозна инфузия. Средните геометрични (CV%) фармакокинетични показатели на белатацепт след множество интравенозни инфузии в дози 6 mg/kg при пациенти с бъбречна трансплантация, симулирани от популационния фармакокинетичен модел, са: терминален полуживот 9,6 (27) дни, системен клирънс 0,59 (22) ml/h/kg и обем на разпределение в стационарно състояние, 0,15 (21) l/kg. При препоръчителната схема на приложение, концентрацията в серума обикновено достига стационарно състояние към седмица 8 в началната фаза след трансплантация и към 6-ия месец по време на поддържащата фаза. На 1-ия, 4-ия и 6-ия месец след трансплантация, средните геометрични (CV%) на прогнозираните най-ниски концентрации на белатацепт са били съответно 24 (31), 5,3 (50) и 3,1 (49) µg/ml.

Разпределение

На базата на популационен фармакокинетичен анализ на 944 пациенти с бъбречна трансплантация до 1 година след трансплантацията, фармакокинетичните показатели на белатацепт са били сходни през различните периоди след трансплантация. Най-ниските концентрации на белатацепт са поддържани до 5 години след трансплантация. Популационен фармакокинетичен анализ на пациенти с бъбречна трансплантация е използван за определяне на системна кумулация на белатацепт при многократни инфузии на дози от 6 или 10 mg/kg през 4 седмици. Настъпва минимално системно кумулиране с коефициент на кумулиране в стационарно състояние от 1,1.

Елиминиране

Популационни фармакокинетични анализи при пациенти с бъбречна трансплантация разкриват, че има тенденция към по-висок клирънс на белатацепт с повишаване на телесното тегло. Не са установени клинично значими ефекти на възраст, пол, раса, бъбречна функция (изчислена GFR), диабет и съпътстваща диализа върху клирънса на белатацепт.

Няма налични данни при пациенти с чернодробно увреждане.

5.3 Предклинични данни за безопасност

Белатацепт има по-слаба активност при гризачи от абатацепт – фузионен протеин, който се отличава от белатацепт по две аминокиселини в CD80/86 свързващите домени. Поради сходството на абатацепт с белатацепт по структура и механизъм на действие и поради по-

високата му активност при гризачи, абатацепт се използва като по-активен хомолог за белатацепт при гризачи. Ето защо предклиничните изпитвания, провеждани с абатацепт, се използват в подкрепа на данните за безопасност на белатацепт в допълнение към проучванията, провеждани с белатацепт.

При провеждане на батерия от проучвания *in vitro*, при абатацепт не се наблюдава мутагенност или кластогенност. При проучване за карциногенност при мишки се наблюдава повишение в честотата на злокачествени лимфоми и тумори на млечната жлеза (при женските). Повишената честота на лимфоми и тумори на млечната жлеза, наблюдавана при третирани с абатацепт мишки може да се дължи на понижения контрол върху мишия левкемичен вирус и мишия вирус на тумор на млечната жлеза, в случай на продължително имуномодулиране. При шест-месечно и едногодишно токсикологично проучване при маймуни от рода дългоопашати макаци, на които са прилагани белатацепт и абатацепт, не е наблюдавана значителна токсичност. Обратимите фармакологични ефекти отговарят на минимално понижение на серумния IgG и минимално до тежко лимфоидно изчерпване на герминативните центрове в слезката и/или лимфните възли. Няма данни от проучванията за наличието на лимфоми или пренеопластични морфологични промени, независимо, че в проучването с абатацепт е имало наличие на вирус, лимфокриптовирус, за който е известно, че причинява подобни лезии при имunosупресирани маймуни в рамките на тези проучвания. Вирусният статус не е определен в проучването с белатацепт, но тъй като този вирус се среща предимно при маймуни, вероятно е наличието му и при тези маймуни.

Белатацепт няма нежелани ефекти върху фертилитета при мъжките и женски плъхове. Белатацепт не е тератогенен, когато се прилага на бременни плъхове и зайци в дози съответно до 200 mg/kg и 100 mg/kg дневно, което представлява приблизително 16 до 19 пъти експозицията, свързана с максималната препоръчителна доза при хора от 10 mg/kg въз основа на AUC. Ежедневното приложение на белатацепт при женски плъхове по време на гестационния период и през целия период на лактация се свързва с инфекции при малък процент от женските при всички дозировки (≥ 20 mg/kg, ≥ 3 пъти експозицията при максималната препоръчителна доза при хора въз основа на AUC) и не води до нежелани ефекти при поколението при дози до 200 mg/kg, които представляват 19 пъти експозицията при максималната препоръчителна доза при хора въз основа на AUC. Има данни, че белатацепт преминава през плацентата при плъхове и зайци. Приложението на абатацепт при женски плъхове на всеки три дни по време на гестация и през целия период на лактация не предизвиква нежелани ефекти при малките при дози до 45 mg/kg, които представляват 3 пъти експозицията при максималната препоръчителна доза при хора от 10 mg/kg въз основа на AUC. При доза 200 mg/kg, 11 пъти експозицията при максималната препоръчителна доза при хора, са наблюдавани промени в имунната функция – 9-кратно увеличаване на Т-клетъчно зависимия антияло-отговор при женски плъхчета и възпаление на щитовидната жлеза при 1 женско. Не е известно дали тези находки са показателни за риск от развитие на автоимунни заболявания при хора с експозиция на абатацепт или белатацепт *in utero*.

Проучвания при плъхове с експозиция на абатацепт показват патологични промени в имунната система, включително малък брой смъртоносни инфекции (при млади плъхове). Освен това често се наблюдава възпаление на щитовидната жлеза и панкреаса както при млади, така и при възрастни плъхове, на които е прилаган абатацепт. Проучванията при възрастни мишки и маймуни не показват същите находки. Вероятно повишената чувствителност към опортюнистични инфекции, наблюдавана при млади плъхове, се свързва с експозиция на абатацепт преди развитие на имунологична памет.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Захароза
Натриев дихидрогенфосфат монохидрат
Натриев хлорид
Натриев хидроксид (за корекция на рН)
Хлороводородна киселина (за корекция на рН)

6.2 Несъвместимости

Този лекарствен продукт не трябва да се смесва с други лекарствени продукти, с изключение на посочените в точка 6.6.

NULOJIX не трябва да се използва със силиконизирани спринцовки, за да се избегне агрегация (вж. точка 6.6).

6.3 Срок на годност

Неотворени флакони

3 години

След разтваряне

Приготвеният разтвор трябва да се прехвърли незабавно от флакона в инфузионния сак или бутилка.

След разреждане

Доказана е химична и физична стабилност на инфузионния разтвор по време на употреба за 24 часа при съхраняване в хладилник (2°C - 8°C). От микробиологична гледна точка, продуктът трябва да се използва незабавно. Ако не се използва незабавно, инфузионният разтвор може да се съхранява в хладилник (2°C - 8°C) до 24 часа. Инфузионният разтвор може да се съхранява под 25°C най-много за 4 часа от тези 24 часа. Да не се замразява. Инфузията на NULOJIX трябва да бъде приключена до 24 часа след разтварянето на праха.

6.4 Специални условия на съхранение

Да се съхранява в хладилник (2°C - 8°C).

Да се съхранява в оригиналната опаковка, за да се предпази от светлина.

За условията на съхранение след разтваряне или разреждане на лекарствения продукт вижте точка 6.3.

6.5 Данни за опаковката

NULOJIX се предлага във флинтново стъкло тип I флакон със запушалка (сива бутилова гума) и отчупваща се обкатка (алуминий). Всеки флакон е опакован с полипропиленова спринцовка за еднократна употреба.

Съдържание на опаковката: 1 флакон и 1 спринцовка или 2 флакона и 2 спринцовки.

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати в продажба.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне и работа

- Използвайте асептични методи за разтваряне на флакона и разреждане на разтвора преди приложение.
- Използвайте предоставената спринцовка за еднократна употреба, която не съдържа силикон, за да разтворите флакона и да прибавите разтвора към инфузията. Така ще се избегне агрегацията (вж. точка 6.2).
- Не разклащайте флакона. Така ще се избегне образуването на пяна.
- Инфузионният разтвор трябва да се прилага с помощта на стерилен, апирогенен, слабо протеин-свързващ филтър (размер на порите от 0,2 µm до 1,2 µm).

Определяне на дозата и приготвяне на разтвора

Изчислете дозата и необходимия брой флакони. Всеки флакон NULOJIX съдържа 250 mg белатацепт.

- Общата доза белатацепт в mg се равнява на теглото на пациента в kg по дозата на белатацепт в mg/kg (6 или 10 mg/kg – вж. точка 4.2)
- Не се препоръчва коригиране на дозата на NULOJIX поради промяна в телесното тегло по-малка от 10%.
- Броят на необходимите флакони е равен на дозата белатацепт в mg разделена на 250, закръглено до следващото цяло число.
- Всеки флакон се разтваря с 10,5 ml разтвор.
- Обемът на необходимия приготвен разтвор (ml) е равен на общата доза белатацепт в mg, разделена на 25.

Практическа информация относно разтваряне на флаконите

При асептични условия разтворете всеки флакон с 10,5 ml от един от следните разтворители (стерилна вода за инжекции, натриев хлорид 9 mg/ml (0,9%) инжекционен разтвор или 5% глюкоза инжекционен разтвор), като използвате предоставената към всеки флакон спринцовка (за да се избегне агрегация) и игла с размер 18-21 G. Спринцовките са градуирани с деления по 0,5 ml, затова определената доза трябва да се закръгли до най-близкото деление.

Отстранете отчупващата се обкатка от флакона и почистете горната му част с напоен със спирт тампон. Вкарайте иглата на спринцовката във флакона през центъра на гумената запушалка. Насочете струята течност към стъклената стена на флакона, а не към праха. Отстранете спринцовката и иглата след добавянето на 10,5 ml разтворител към флакона.

За да сведете до минимум образуването на пяна в разтвора, флаконът трябва да се върти с леки движения най-малко 30 секунди или до пълното разтваряне на праха. Не разклащайте. Макар, че на повърхността на приготвения разтвор може да остане малко пяна, всеки флакон съдържа достатъчен излишък белатацепт, за да компенсира загубата при изтегляне на лекарството. Това означава, че от всеки флакон може да се изтеглят 10 ml белатацепт 25 mg/ml разтвор.

Приготвеният разтвор трябва да бъде бистър до слабо опалесциращ и безцветен до бледожълт. Не използвайте разтвора при наличието на непрозрачни частици, промяна в цвета или наличие на други чужди частици. Препоръчително е приготвеният разтвор незабавно да се прехвърли от флакона в инфузионен сак или бутилка.

Практическа информация относно приготвяне на инфузионния разтвор

След разтваряне, разрежете продукта до 100 ml с натриев хлорид 9 mg/ml (0,9%) инжекционен разтвор или с 5% глюкоза инжекционен разтвор. От 100 ml инфузионен сак или бутилка (обикновено инфузионен обем от 100 ml ще бъде подходящ за повечето пациенти и дози, но може да се използва и общ обем на инфузията от 50 ml до 250 ml), изтеглете обем от натриев хлорид 9 mg/ml (0,9%) инжекционния разтвор или на 5% глюкоза инжекционен разтвор, равен на обема (милилитрите са равни на общата доза в mg разделена на 25) на приготвения разтвор

белатацепт, необходим за определената доза, и го изхвърлете. Добавете бавно необходимото количество от приготвения разтвор белатацепт от всеки флакон към инфузионния сак или бутилка, като използвате същата спринцовка за еднократна употреба, която е използвана за разтваряне на праха. Смесете внимателно в инфузионния контейнер. Концентрацията на белатацепт в инфузията трябва да бъде между 2 mg и 10 mg белатацепт на ml разтвор.

Неупотребеното количество във флаконите трябва да се изхвърли в съответствие с местните изисквания.

Приложение

След разтваряне и разреждане при асептични условия, NULOJIX инфузия трябва да бъде използван веднага или в рамките на 24 часа от разтварянето на праха. Ако не се използва веднага, инфузионният разтвор може да се съхранява в хладилник (2°C - 8°C) до 24 часа. Да не се замразява. Инфузионният разтвор може да бъде съхраняван максимум 4 часа от общо 24 часа под 25°C. Инфузията трябва да бъде приключена до 24 часа след разтварянето на праха. Преди приложение, инфузионният разтвор трябва да бъде огледан за видими частици или промяна в цвета. Изхвърлете разтвора при наличието на каквито и да е видими частици или промяна в цвета. Целият, напълно разреден инфузионен разтвор трябва да бъде приложен за период от 30 минути с помощта на инфузионна система и стерилен, апирогенен, слабо протеин-свързващ филтър (размер на порите от 0,2 µm до 1,2 µm). Препоръчително е след приложение интравенозната система да се промие с инфузионна течност, за да се осигури прилагането на пълната доза.

Не съхранявайте неизползван инфузионен разтвор за повторна употреба.

NULOJIX не трябва да бъде прилаган чрез инфузия едновременно, през същия венозен източник с други средства. Не са провеждани физични или биохимични тестове за съвместимост, за да се оцени едновременното приложение на NULOJIX с други средства.

Изхвърляне

Неизползваният продукт или отпадъчните материали от него трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

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

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/11/694/001-002

9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Дата на първо разрешаване: 17 юни 2011 г.

Дата на последно подновяване:

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

Подробна информация за този лекарствен продукт е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата <http://www.ema.europa.eu>

ПРИЛОЖЕНИЕ II

- A. ПРОИЗВОДИТЕЛ НА БИОЛОГИЧНО АКТИВНОТО ВЕЩЕСТВО И ПРОИЗВОДИТЕЛ, ОТГОВОРЕН ЗА ОСВОБОЖДАВАНЕ НА ПАРТИДИ**
- B. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА ДОСТАВКА И УПОТРЕБА**
- B. ДРУГИ УСЛОВИЯ И ИЗИСКВАНИЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**
- Г. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА БЕЗОПАСНА И ЕФЕКТИВНА УПОТРЕБА НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

A. ПРОИЗВОДИТЕЛИ НА БИОЛОГИЧНО АКТИВНОТО ВЕЩЕСТВО И ПРОИЗВОДИТЕЛ, ОТГОВОРЕН ЗА ОСВОБОЖДАВАНЕ НА ПАРТИДИ

Име и адрес на производителите на биологично активното вещество

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

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

Име и адрес на производителя, отговорен за освобождаване на партидите

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

B. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА ДОСТАВКА И УПОТРЕБА

Лекарственият продукт е на ограничен режим на отпускане (вж. Приложение I: Кратка характеристика на продукта, точка 4.2).

V. ДРУГИ УСЛОВИЯ И ИЗИСКВАНИЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

- Периодични актуализирани доклади за безопасност (ПАДБ)

Изискванията за подаване на периодични актуализирани доклади за безопасност за този лекарствен продукт са посочени в списъка с референтните дати на Европейския съюз (EURD списък), предвиден в чл. 107в, ал. 7 от Директива 2001/83/ЕО, и във всички следващи актуализации, публикувани на европейския уебпортал за лекарства.

Г. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА БЕЗОПАСНА И ЕФЕКТИВНА УПОТРЕБА НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

- План за управление на риска (ПУР)

Притежателят на разрешението за употреба (ПРУ) трябва да извършва изискваните дейности и действия, свързани с проследяване на лекарствената безопасност, посочени в одобрения ПУР, представен в Модул 1.8.2. на разрешението за употреба, както и при всички следващи съгласувани актуализации на ПУР.

Актуализиран ПУР трябва да се подава:

- по искане на Европейската агенция по лекарствата;
- винаги, когато се изменя системата за управление на риска, особено в резултат на получаване на нова информация, която може да доведе до значими промени в съотношението полза/риск, или след достигане на важен етап (във връзка с проследяване на лекарствената безопасност или свеждане на риска до минимум).

ПРИЛОЖЕНИЕ III
ДАНИИ ВЪРХУ ОПАКОВКАТА И ЛИСТОВКА

A. ДАНИИ ВЪРХУ ОПАКОВКАТА

ДАНИИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА

КАРТОНЕНА КУТИЯ

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

NULOJIX 250 mg прах за концентрат за инфузионен разтвор
белатацепт

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО ВЕЩЕСТВО/АКТИВНИТЕ ВЕЩЕСТВА

Всеки флакон съдържа 250 mg белатацепт.
След разтваряне всеки ml от концентрата съдържа 25 mg белатацепт.

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

Помощни вещества: захароза, натриев дихидрогенфосфат монохидрат, натриев хлорид и, за корекция на рН, натриев хидроксид и хлороводородна киселина. Преди употреба прочетете листовката.

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

Прах за концентрат за инфузионен разтвор

1 флакон
1 спринцовка

2 флакона
2 спринцовки

5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ/ПЪТИЩА НА ВЪВЕЖДАНЕ

Само за еднократна употреба.
Преди употреба прочетете листовката.
Интравенозно приложение.

6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

За приготвяне и разреждане на разтвора използвайте само спринцовка, приложена в опаковката.

ВАЖНА ИНФОРМАЦИЯ

Нова поддържаща доза, вижте листовката

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

Вижте листовката за срока на годност след разтваряне и разреждане.

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

Да се съхранява в хладилник.

Да се съхранява в оригиналната опаковка, за да се предпази от светлина.

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА

Изхвърлете неизползваното количество от разтвора.

11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

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

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/11/694/001

EU/1/11/694/002

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партиден №

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА

16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА

Прието е основание да не се включи информация на Брайлова азбука.

17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД

Двуизмерен баркод с включен уникален идентификатор

18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА

PC:
SN:
<NN:>

МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ МАЛКИТЕ ЕДИНИЧНИ ПЪРВИЧНИ ОПАКОВКИ ЕТИКЕТ НА ФЛАКОНА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

NULOJIX 250 mg прах за концентрат
белатацепт

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО ВЕЩЕСТВО/АКТИВНИТЕ ВЕЩЕСТВА

Всеки флакон съдържа 250 mg белатацепт.
След разтваряне, всеки ml концентрат съдържа 25 mg белатацепт.

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

Помощни вещества: захароза, натриев дихидрогенфосфат монохидрат, натриев хлорид и, за корекция на рН, натриев хидроксид и хлороводородна киселина. Преди употреба прочетете листовката.

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И СЪДЪРЖАНИЕ НА ОПАКОВКАТА

Прах за концентрат
250 mg

5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ/ПЪТИЩА НА ВЪВЕЖДАНЕ

Само за еднократна употреба.
Преди употреба прочетете листовката.
Интравенозно приложение.

6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

За приготвяне и разреждане на разтвора използвайте само спринцовка, приложена в опаковката.

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:
Преди употреба прочетете листовката.

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

Да се съхранява в хладилник.

Да се съхранява в оригиналната опаковка, за да се предпази от светлина.

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА

Изхвърлете неизползаното количество от разтвора.

11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG

Dublin 15, D15 T867

Ирландия

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/11/694/001

EU/1/11/694/002

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партида:

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ**15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА****16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА****17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД****18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА**

Б. ЛИСТОВКА

Листовка: информация за потребителя

NULOJIX 250 mg прах за концентрат за инфузионен разтвор белатацепт (belatacept)

Прочетете внимателно цялата листовка, преди да започнете да използвате това лекарство, тъй като тя съдържа важна за Вас информация.

- Запазете тази листовка. Може да се наложи да я прочетете отново.
- Ако имате някакви допълнителни въпроси, попитайте Вашия лекар или фармацевт.
- Ако получите някакви нежелани лекарствени реакции, уведомете Вашия лекар или фармацевт. Това включва и всички възможни нежелани реакции, неописани в тази листовка. Вижте точка 4.

Какво съдържа тази листовка:

1. Какво представлява NULOJIX и за какво се използва
2. Какво трябва да знаете, преди да използвате NULOJIX
3. Как да използвате NULOJIX
4. Възможни нежелани реакции
5. Как да съхранявате NULOJIX
6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

1. Какво представлява NULOJIX и за какво се използва

NULOJIX съдържа активното вещество белатацепт, което е от групата лекарства, наричани имunosупресори. Това са лекарства, които намаляват активността на имунната система, естествената защита на Вашето тяло.

NULOJIX се прилага при възрастни, за да попречи на имунната система да атакува трансплантирания бъбрек и да причини отхвърляне на присадката. Използва се с други имunosупресивни лекарства, включително микофенолова киселина и кортикостероиди.

2. Какво трябва да знаете, преди да използвате NULOJIX

Не използвайте NULOJIX

- **Ако сте алергични** към белатацепт или към някоя от останалите съставки на това лекарство (изброени в точка 6). Има съобщения за свързани с белатацепт алергични реакции при клинични изпитвания.
- **Ако не сте били изложени на вируса на Епщайн-Бар (ЕБВ)** или не сте сигурни дали сте били изложени на него в миналото, не трябва да се лекувате с NULOJIX. ЕБВ е вирусът, който причинява инфекциозна моноклеоза. Ако не сте били изложени на него, Вие сте изложени на по-висок риск от един вид рак, наречен посттрансплантационно лимфопрлиферативно заболяване (ПТЛЗ). Ако не сте сигурни дали сте били инфектирани с този вирус преди, попитайте Вашия лекар.

Предупреждения и предпазни мерки

Посттрансплантационно лимфопрлиферативно заболяване

Лечението с NULOJIX повишава риска да се разболеете от един вид рак, наречен посттрансплантационно лимфопрлиферативно заболяване (ПТЛЗ). При лечение с NULOJIX това заболяване по-често се развива в мозъка и може да доведе до смърт. В следните случаи хората са изложени на по-висок риск от развитие на ПТЛЗ:

- ако не сте били изложени на ЕБВ преди трансплантацията
- ако сте инфектирани с вирус, наречен цитомегаловирус (ЦМВ)

- ако сте били на терапия за лечение на остро отхвърляне на графта, например с антитимоцитен глобулин за намаляване на Т-клетките. Т-клетките поддържат способността на организма да се бори със заболявания и инфекции. Те могат да причинят отхвърляне на трансплантирания бъбрек.
- ако не сте сигурни за някои от тези заболявания, попитайте Вашия лекар.

Сериозни инфекции

При лечение с NULOJIX могат да възникнат сериозни инфекции, които да предизвикат смърт. NULOJIX отслабва способността на организма да се бори с инфекции. Сериозните инфекции могат да включват:

- Туберкулоза
- Цитомегаловирус (ЦМВ) – вирус, който може да причини сериозни инфекции на тъканите и кръвта
- Херпес зостер
- Други херпес-вирусни инфекции

Има съобщения за рядък тип мозъчна инфекция, наречена прогресивна мултифокална левкоенцефалопатия (ПМЛ), която се наблюдава при пациенти, лекувани с NULOJIX. ПМЛ често води до тежко инвалидизиране или смърт.

Уведомете Вашето семейство или близки за лечението, на което сте подложени. Възможно е да получите симптоми, за които самите Вие да не знаете. Вашият лекар трябва да проучи симптомите, за да изключи ПМЛ, ПТЛЗ или други инфекции. Списъкът на симптомите е включен в точка 4 "Възможни нежелани реакции".

Рак на кожата

Ограничавайте излагането на слънце и ултравиолетови (UV) лъчи докато използвате NULOJIX. Използвайте предпазно облекло и слънцезащитни продукти с висок фактор на защита. Пациентите, които използват NULOJIX са изложени на по-голям риск от развитие на някои други видове рак, особено от рак на кожата.

Образуване на кръвен съсирек в трансплантирания бъбрек

В зависимост от типа на присадката, може да сте изложени на по-висок риск от образуване на кръвен съсирек в трансплантирания бъбрек.

Употреба при преминаване от друг тип имunosупресивно поддържащо лечение

Ако Вашият медицински специалист промени Вашето поддържащо лечение на базиран на NULOJIX имunosупресивен режим, той/тя може да проверява бъбречната Ви функция по-често за период от време след промяната, за да следи за отхвърляне.

Употреба при чернодробна трансплантация

Не се препоръчва употребата на NULOJIX, ако сте имали чернодробна трансплантация.

Употреба с други имunosупресори

NULOJIX обикновено се прилага в комбинация със стероиди. Прекалено бързото намаляване на дозата на стероидите може да увеличи риска от отхвърляне на присадения бъбрек от Вашия организъм. Приемайте точната дозата стероиди, както Ви е предписана от Вашия лекар.

Деца и юноши

Няма проучвания за приложението на NULOJIX при деца и юноши под 18-годишна възраст, затова не се препоръчва за тази възрастова група.

Други лекарства и NULOJIX

Моля информирайте Вашия лекар или фармацевт, ако приемате или наскоро сте приемали други лекарства.

Попитайте Вашия лекар или фармацевт преди да приемете каквото и да било друго лекарство, докато използвате NULOJIX.

Необходимо е да се избягва употребата на живи ваксини едновременно с приложението на NULOJIX. Уведомете Вашия лекар, ако е необходимо да Ви се правят ваксинации. Вашият лекар ще Ви посъветва как да постъпите.

Бременност и кърмене

Ако сте бременна или кърмите, смятате, че може да сте бременна или планирате бременност, посъветвайте се с Вашия лекар преди употребата на това лекарство.

В случай че забременеете по време на лечение с NULOJIX, уведомете Вашия лекар.

Не използвайте NULOJIX ако сте бременна, освен по специално предписание от Вашия лекар. Ефектите на NULOJIX при бременни жени не са известни. Не трябва да забременявате докато се лекувате с NULOJIX. Ако сте с детероден потенциал, необходимо е да използвате ефективна контрацепция по време на лечение с NULOJIX и до 8 седмици след последната доза от лечението, тъй като потенциалният риск за ембрионалното/фетално развитие не е известен. Вашият лекар ще Ви посъветва относно използването на надеждно контрацептивно средство.

Необходимо е да преустановите кърменето, ако се лекувате с NULOJIX. Не е известно дали активното вещество белатацепт преминава в кърмата.

Шофиране и работа с машини

Белатацепт повлиява в малка степен способността за шофиране и работа с машини. Все пак, ако усещате умора или неразположение по време на лечение с NULOJIX, не шофирайте и не използвайте машини.

NULOJIX съдържа натрий

Информирайте Вашия лекар, ако сте на диета с ограничен прием на натрий (ниско съдържание на сол) преди да започнете лечение с NULOJIX.

Това лекарство съдържа 0,55 mmol (или 13 mg) натрий за всеки флакон. Това количество е еквивалентно на 0,64% от препоръчителния максимален дневен хранителен прием на натрий за възрастен.

3. Как да използвате NULOJIX

Лечението с NULOJIX се предписва и проследява от специалист по бъбречни трансплантации. NULOJIX се прилага от медицински специалист.

Прилага се чрез инфузия (капково) във вената за период от около 30 минути.

Препоръчителната доза се основава на телесното тегло (в kg) и се изчислява от медицински специалист. Дозата и честотата на приложение са показани по-долу.

Начална фаза	Доза
Ден на трансплантацията, преди имплантиране (Ден 1)	
Ден 5, Ден 14 и Ден 28	10 mg/kg
Краят на Седмица 8 и Седмица 12 след трансплантация	
Поддържаща фаза	Доза
На всеки 4 седмици (\pm 3 дни), като се започва в края на седмица 16 след трансплантацията	6 mg/kg

По време на бъбречната трансплантация може да Ви бъде приложен NULOJIX в комбинация с други видове имunosупресори, за да се предотврати отхвърляне на трансплантирания бъбрек от организма Ви.

Вашият лекар може да реши да промени имunosупресивното Ви лечение на лечение с NULOJIX по време на поддържащата фаза след бъбречната трансплантация.

Информация за медицинските специалисти относно изчисляване на дозата, приготвяне и приложение на NULOJIX е предоставена в края на листовката.

Ако сте използвали повече от необходимата доза NULOJIX

Ако това се случи, Вашият лекар ще Ви наблюдава за каквито и да е признаци или симптоми на нежелани реакции и ще прилага лечение за тези симптоми, ако е необходимо.

Ако сте пропуснали да използвате NULOJIX

Много е важно да спазвате точно определеното време за прилагане на NULOJIX. Ако сте пропуснали приложението на NULOJIX в определеното време, попитайте Вашия лекар за кога трябва да се планира прилагането на следващата доза.

Ако сте спрели употребата на NULOJIX

Вашият организъм може да отхвърли трансплантирания бъбрек, ако спрете употребата на NULOJIX. Решението за спиране на употребата на NULOJIX трябва да бъде обсъдено с Вашия лекар и в такъв случай обикновено ще започне прилагането на друго лечение.

Ако спрете приема на NULOJIX за дълъг период от време, без да приемате никакви други лекарства за предотвратяване на отхвърлянето на трансплантирания бъбрек, и след това започнете отново, не е известно дали белатацепт ще има същия ефект, както преди.

Ако имате някакви допълнителни въпроси, свързани с употребата на този продукт, моля попитайте Вашия лекар или фармацевт.

4. Възможни нежелани реакции

Както всички лекарства, това лекарство може да предизвика нежелани реакции, въпреки че не всеки ги получава. Все пак NULOJIX може да предизвика сериозни нежелани реакции, които трябва да се лекуват.

Информирайте Вашето семейство или човека който се грижи за Вас, за лечението, на което сте подложени, тъй като може да развиете симптоми, за които самите Ви не знаете.

Уведомете незабавно Вашия лекар, ако Ви е или някой от семейството Ви забележи някой от долупозброените симптоми:

Симптомите от страна на нервната система могат да включват пропуски в паметта; затруднения в говора и комуникацията; промени в настроението или поведението; объркване или невъзможност да контролирате мускулите си; слабост от едната страна на тялото; промени в зрението или главоболие.

Симптомите на инфекция могат да включват треска; необяснима загуба на тегло; подуване на жлезите; симптоми на простуда; например хрема или болки в гърлото; кашлица с храчки; кръв в храчките; болки в ушите; порязвания или одрасквания; които са зачервени; парещи и отделят гной.

Симптомите, свързани с бъбреците или пикочния мехур могат да включват болезненост при допир на мястото на трансплантирания бъбрек; затруднено уриниране; промени в количеството урина, което образувате; кръв в урината; болка или парене при уриниране.

Стомашно-чревните симптоми могат да включват болка при преглъщане; болезнени язви в устата; бели петна в устата или гърлото; стомашно неразположение; болки в стомаха; повръщане или диария.

Промените на кожата могат да включват неочаквана склонност към поява на синини и кървене; кожни лезии с кафяв или черен цвят с неравни очертания или едната част на лезията не прилича на другата; промени в размера и цвета на бенка или новопоявила се кожна лезия или издутина.

Алергичните реакции могат да включват, но не само, обрив; зачервяване на кожата; уртикария; сърбеж; оток на устните; оток на езика; оток на лицето; отоци по цялото тяло; болка в областта на гръдния кош; задух; хриптене или замайване.

Много чести нежелани реакции (могат да засегнат повече от 1 на 10 пациенти):

- Инфекция на пикочния мехур или бъбрека, инфекция на горните дихателни пътища, цитомегаловирусна инфекция (може да причини сериозни инфекции на кръвта и тъканите), треска, кашлица, бронхит
- Задух
- Запек, диария, гадене, повръщане, коремна болка
- Високо кръвно налягане, ниско кръвно налягане
- Главоболие, безсъние, чувство на нервност или безпокойство, подуване на ръцете и краката
- Болки в ставите, болки в гърба, болки в крайниците
- Болки при уриниране, кръв в урината

Изследванията могат да покажат:

- Понижен брой на кръвните клетки или анемия, понижен брой на белите кръвни клетки
- Повишено ниво на креатинин в кръвта (кръвен тест използван за измерване функцията на бъбрека), повишено ниво на белтък в урината
- Промени в нивата на различни соли или електролити в кръвта
- Повишено ниво на холестерол и триглицериди (масти в кръвта)
- Повишено ниво на захар в кръвта

Чести нежелани реакции (могат да засегнат от 1 до 10 пациенти):

- Рак и неракови образувания на кожата
- Опасно спадане на кръвното налягане, което, ако не бъде лекувано, може да доведе до колапс, кома и смърт
- Инсулт
- Мъртва тъкан поради недобро кръвоснабдяване
- Възпаление на черния дроб (цитолитичен хепатит)
- Увреждане на бъбрека
- Течност в белите дробове, хрипове, болки в областта на гръдния кош или стенокардия, разрастване на сърдечния мускул (върха на сърцето)
- Инфекция на кръвта или тъканите, инфекции на дихателните пътища, пневмония, грип, възпаление на синусите, хрема, възпалено гърло, болка в областта на устата/гърлото, херпес вирусна инфекция, херпес зостер и други вирусни инфекции, афти в устата, млечница, бъбречна инфекция, гъбични инфекции по кожата, гъбични инфекции по ноктите и други гъбични инфекции, кожни инфекции, инфекции на меките тъкани, инфектиране на рани, инфекции, ограничени в една зона, бавно заздравяване, кръвонасядания, събиране на лимфна течност около трансплантирания бъбрек
- Ускорена сърдечна дейност, забавена сърдечна дейност, променен или неправилен сърдечен ритъм, слабо сърце
- Диабет
- Дехидратация
- Възпаление на стомаха и червата, причинено обикновено от вирус
- Стомашно неразположение
- Необичайно усещане за мравучкане, скованост или слабост на ръцете и краката
- Обрив, сърбеж

- Болки в мускулите, мускулна слабост, болка в костите, подуване на ставите, увреждане на междупрешлените дискове на гръбначния стълб, внезапна неспособност за сгъване на ставите, мускулни спазми, артрит
- Блокиране на кръвоносните съдове на бъбрека, уголемяване на бъбрека поради блокиране потока на урината извън бъбрека, връщане на урина от пикочния мехур към бъбреците, неспособност за задържане на урината, непълно изпразване на пикочния мехур, уриниране през нощта, захар в урината
- Повишено телесно тегло, понижено телесно тегло
- Перде, застой на кръв в окото, замъглено зрение
- Треперене или тремор, замаяност, припадане или загуба на съзнание, болка в ухото, бръмчене, звънтене или друг постоянен шум в ушите
- Акне, косопад, необичайни промени по кожата, прекомерно потене, нощно изпотяване
- Слабост в коремните мускули /отвор в коремната стена и образуване на торбичка от кожа около заздравелия разрез, херния на коремната стената
- Депресия, изтощение, чувство за умора, замаяност или липса на енергия, общо неразположение, затруднено дишане в легнало положение, кръвене от носа
- Типичен вид на човек с високи нива на стероиди, като кръгло лице (като луна), мастна гърбица, затлъстяване на горната част на тялото
- Неестествено събиране на течности

Изследванията могат да покажат:

- Нисък брой на тромбоцитите в кръвта, повишен брой на белите кръвни клетки, повишен брой на червените кръвни клетки
- Промяна в нивото на въглероден двуокис в кръвта, задържане на течност, ниско ниво на протеини в кръвта
- Отклонения в чернодробните функционални тестове, увеличение на паратиреоидния хормон в кръвта
- Повишен протеин (С-реактивен протеин) в кръвта, показателен за наличието на възпаление
- Намалване на антителата (протеини, които се борят с инфекцията) в кръвта

Нечести нежелани реакции (могат да засегнат 1 на 100 пациенти):

- Рак на белия дроб, рак на дебелото черво, рак на гърдата, форма на рак на костите, мускулите или мастната тъкан, тумор на кожата или чревния тракт предизвикан от херпесен вирус и наблюдаван при пациенти със слаба имунна система, рак на простатата, рак на шийката на матката, рак на гърлото, рак на лимфните възли, рак на костния мозък, рак на бъбрека, бъбречните каналчета или пикочния мехур
- Гъбична инфекция на мозъка, възпаление на мозъка, тежка мозъчна инфекция наричана ПМЛ (прогресивна мултифокална левкоенцефалопатия)
- Оток на мозъка, повишено налягане в черепа и мозъка, гърч, слабост водеща до загуба на движение на едната страна на тялото, загуба на обвивката около нервите, неспособност за движение на мускулите на лицето
- Всяко заболяване на мозъка, което причинява главоболие, треска, халуцинации, обърканост, неестествен говор и движение на тялото
- Слаб приток на кръв към сърцето, блокиране на сърдечната дейност, промени в аортната клапа на на сърцето, необичайно ускорена сърдечна честота
- Внезапни проблеми с дишането, водещи до увреждане на белия дроб, увеличено кръвно налягане в белите дробове, възпаление на белите дробове, изкашляне на кръв, промени в белите дробове и въздухоносните пътища, течност между обвивките на белите дробове, временно спиране на дишането по време на сън, неестествено звучене на говора
- Генитален херпес
- Възпаление на колона (дебелото черво) причинено от цитомегаловирус, възпаление на панкреаса, язва на стомаха, тънките черва или дебелото черво, блокиране на тънкото черво, черни, катранени изпражнения, кръвене от дебелото черво, необичаен цвят на изпражненията
- Бактериални инфекции, възпаление или инфекция на вътрешната обвивка на сърцето, туберкулоза, костна инфекция, възпаление на лимфните възли, хронично разширение на въздухоносните пътища в белите дробове с чести белодробни инфекции

- Инфекция причинена от стронгилоиди (чревни паразити), инфекциозна диария, причинена от паразита *Giardia*
- Бъбречно заболяване, причинено от вирус (полиома вирус-свързана нефропатия), възпаление на бъбреците, развитие на съединителна тъкан в бъбреците, свиване на малките тръбички в бъбреците, възпаление на пикочния мехур, придружено с кръвене
- Кръвен съсирек в бъбречна артерия
- Синдром на Гилен-Баре (заболяване, което води до мускулна слабост или парализа)
- ЕБВ (вирус на Епщайн-Бар)-лимфопролиферативно заболяване
- Кръвни съсиреци във вените, възпаление на вените, периодични крампи в краката
- Промени в артериите, развитие на съединителна тъкан в артериите, образуване на кръвни съсиреци в артериите, стесняване на артериите, временно зачервяване на лицето/кожата, подуване на лицето
- Камъни в жлъчката, торбичка пълна с течност в черния дроб, натрупване на масти в черния дроб
- Заболяване на кожата с удебелени зачервени плаки, често със сребристи люспи, необичаен растеж на косми, прекомерно накъсване на косата, чупене на ноктите, рана на пениса
- Промени в баланса на минералите в организма, причиняващ проблеми с костите, костно възпаление, неестествено отслабване на костите, водещо до проблеми с костите, възпаление на обвивката на ставите, рядко заболяване на костите
- Възпаление на тестисите, необичайно продължителна ерекция, патологични клетки на шийката на матката, бучка в гърдата, болка в тестисите, рана в гениталната област на жените, изтъняване на стените на влагалището, стерилитет или неспособност за забременяване, оток на скротума
- Сезонна алергия
- Намален апетит, загуба на вкус, намален слух
- Ярki сънища, промени в настроението, необичайна загуба на способност за концентрация и седене на едно място, затруднено разбиране или мислене, слаба памет, мигрена, раздразнителност
- Скованост или слабост от недостатъчно контролиран диабет, промени в стъпалата в следствие на диабет, невъзможност на задържане на краката в спокойно състояние
- Подуване на задната част на окото, причиняващо промени в зрението, възпаление на окото, повишена чувствителност към светлина, подуване на клепача
- Сцепване на ъгъла на устата, подуване на венците, болка в слюнчените жлези
- Повишено сексуално желание
- Усещане за парене
- Реакция към инфузията, образуване на белег, възпаление, връщане на болестта, усещане за топлина, язва
- Непроизвеждане на достатъчно количество урина
- Незаработване на трансплантирания орган, проблеми по време на и след трансфузията, отделяне на крайщата на рана преди заздравяване, счупване на кост, пълно скъсване или отлепване на сухожилие, ниско кръвно налягане по време на и след процедура, високо кръвно налягане по време на и след процедура, натъртване/събиране на кръв в меките тъкани след процедура, болка свързана с процедура, главоболие свързано с процедура, натъртване на меки тъкани

Изследванията могат да покажат:

- Опасно нисък брой червени кръвни клетки, опасно нисък брой бели кръвни клетки, разрушаване на червените кръвни клетки, проблеми с кръвосъсирването, киселина в кръвта от диабет, недостатъчно киселина в кръвта
- Нарушено производство на хормони от надбъбречните жлези
- Ниски нива на витамин D
- Увеличени панкреатични ензими в кръвта, увеличени нива на тропонин в кръвта, увеличен простатно-специфичен антиген (ПСА), увеличени нива на пикочна киселина в кръвта, намален брой на CD-4 лимфоцитни клетки, ниска кръвна захар

Съобщаване на нежелани реакции

Ако получите някакви нежелани лекарствени реакции, уведомете Вашия лекар или фармацевт. Това включва всички възможни неописани в тази листовка нежелани реакции. Можете също да съобщите нежелани реакции директно чрез [националната система за съобщаване, посочена в Приложение V](#). Като съобщавате нежелани реакции, можете да дадете своя принос за получаване на повече информация относно безопасността на това лекарство.

5. Как да съхранявате NULOJIX

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

Не използвайте това лекарство след срока на годност, отбелязан върху етикета на флакона и картонената опаковка след "Годен до:". Срокът на годност отговаря на последния ден от посочения месец.

Това лекарство ще се съхранява в болничното заведение, в което ще бъде прилагано.

Да се съхранява в хладилник (2°C - 8°C).

Да се съхранява в оригиналната опаковка, за да се предпази от светлина.

След разтваряне, приготвеният разтвор трябва да се прехвърли незабавно от флакона в инфузионния сак или бутилка.

След разреждане и от микробиологична гледна точка, продуктът трябва незабавно да се използва. Ако не се използва незабавно, инфузионният разтвор може да се съхранява в хладилник (2°C - 8°C) до 24 часа. Инфузионният разтвор може да бъде съхраняван максимум 4 часа от общо 24 часа под 25°C. Да не се замразява.

Инфузията на NULOJIX трябва да бъде приключена до 24 часа след разтварянето на праха.

Не използвайте NULOJIX, ако забележите някакви частици или промяна в цвета на приготвения или разределения разтвор.

Не изхвърляйте лекарствата в канализацията или в контейнера за домашни отпадъци. Попитайте Вашия фармацевт как да изхвърляте лекарствата, които вече не използвате. Тези мерки ще спомогнат за опазване на околната среда.

6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

Какво съдържа NULOJIX

- Активното вещество е белатацепт. Всеки флакон съдържа 250 mg белатацепт. След разтваряне всеки ml от концентрата съдържа 25 mg белатацепт.
- Другите съставки са натриев хлорид, натриев дихидрогенфосфат монохидрат, захароза, натриев хидроксид (за корекция на рН) и хлороводородна киселина (за корекция на рН). (Вижте точка 2)

Как изглежда NULOJIX и какво съдържа опаковката

NULOJIX прах за концентрат за инфузионен разтвор (прах за концентрат) е бял до почти бял прах под формата на твърда маса или на парчета.

Всеки флакон съдържа 250 mg белатацепт.

Опаковки по 1 стъклен флакон и 1 спринцовка или 2 стъклени флакона и 2 спринцовки.

Не всички опаковки могат да бъдат пуснати в продажба.

Притежател на разрешението за употреба и производител

Притежател на разрешението за употреба:

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

Производител:

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

Дата на последно преразглеждане на листовката

Подробна информация за това лекарство е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата <http://www.ema.europa.eu>.

Посочената по-долу информация е предназначена само за медицински специалисти:

- Използвайте асептични методи за разтваряне на флакона и разреждане на разтвора преди приложение.
- Използвайте предоставената спринцовка за еднократна употреба, която не съдържа силикон, за да разтворите флакона и да прибавите разтвора към инфузията. Така ще се избегне агрегация.
- Не разклащайте флаконите. Така ще се избегне образуването на пяна.
- Инфузионният разтвор трябва да се прилага с помощта на стерилен, апиrogenен, слабо протеин-свързващ филтър (размер на порите от 0,2 µm до 1,2 µm).

Определяне на дозата и приготвяне на флакона

Изчислете дозата и необходимия брой флакони. Всеки флакон NULOJIX съдържа 250 mg белатацепт.

- Общата доза белатацепт в mg се равнява на теглото на пациента в kg по дозата на белатацепт в mg/kg (6 или 10 mg/kg, вж. точка 3).
- Не се препоръчва коригиране на дозата на NULOJIX поради промяна в телесното тегло по-малка от 10%.
- Броят на необходимите флакони е равен на дозата белатацепт в mg, разделена на 250, закръглено до следващото цяло число.
- Всеки флакон се разтваря с 10,5 ml разтвор.
- Обемът на необходимия приготвен разтвор (ml) е равен на общата доза белатацепт в mg, разделена на 25.

Практическа информация относно разтваряне на флаконите

При асептични условия разтворете всеки флакон с 10,5 ml от един от следните разтворители (стерилна вода за инжекции, натриев хлорид 9 mg/ml (0,9%) инжекционен разтвор или 5% глюкоза инжекционен разтвор), като използвате предоставената към всеки флакон спринцовка (за да се избегне агрегация) и игла с размер 18-21 G. Спринцовките са градуирани с деления по 0,5 ml, затова определената доза трябва да се закръгли до най-близкото деление.

Отстранете отчупващата се обкатка от флакона и почистете горната му част с напоен със спирт тампон. Вкарайте иглата на спринцовката във флакона през центъра на гумената запушалка. Насочете струята течност към стъклената стена на флакона, а не към праха. Отстранете спринцовката и иглата след добавянето на 10,5 ml разтворител към флакона.

За да сведете до минимум образуването на пяна в разтвора, флаконът трябва да се върти с леки движения най-малко 30 секунди или до пълното разтваряне на праха. Не разклащайте. Макар, че на повърхността на приготвения разтвор може да остане малко пяна, всеки флакон съдържа достатъчен излишък белатацепт, за да компенсира загубата при изтегляне на лекарството. Това означава, че от всеки флакон може да се изтеглят 10 ml белатацепт 25 mg/ml разтвор.

Приготвеният разтвор трябва да бъде бистър до слабо опалесциращ и безцветен до бледожълт. Не използвайте разтвора при наличието на непрозрачни частици, промяна в цвета или наличие на други чужди частици. Препоръчително е приготвеният разтвор незабавно да се прехвърли от флакона в инфузионен сак или бутилка.

Практическа информация относно приготвяне на инфузионния разтвор

След разтваряне, разрежете продукта до 100 ml с натриев хлорид 9 mg/ml (0,9%) инжекционен разтвор или с 5% глюкоза инжекционен разтвор. От 100 ml инфузионен сак или бутилка (обикновено инфузионен обем от 100 ml ще бъде подходящ за повечето пациенти и дози, но може да се използва и общ обем на инфузията от 50 ml до 250 ml), изтеглете обем от натриев хлорид 9 mg/ml (0,9%) инжекционния разтвор или на 5% глюкоза инжекционен разтвор, равен на обема (милилитрите са равни на общата доза в mg разделена на 25) на приготвения разтвор белатацепт, необходим за определената доза, и го изхвърлете. Добавете бавно необходимото количество от приготвения разтвор белатацепт от всеки флакон към инфузионния сак или бутилка, като използвате същата спринцовка за еднократна употреба, която е използвана за разтваряне на праха. Смесете внимателно в инфузионния контейнер. Концентрацията на белатацепт в инфузията трябва да бъде между 2 mg и 10 mg белатацепт на ml разтвор.

Неупотребеното количество във флаконите трябва да се изхвърли в съответствие с местните изисквания.

Приложение

След разтваряне и разреждане при асептични условия, NULOJIX инфузия трябва да бъде използван веднага или в рамките на 24 часа от разтварянето на праха. Ако не се използва веднага, инфузионният разтвор може да се съхранява в хладилник (2°C - 8°C) до 24 часа. Да не се замразява. Инфузионният разтвор може да бъде съхраняван за максимум 4 часа от общо 24 часа под 25°C. Инфузията трябва да бъде приключена до 24 часа след разтварянето на праха. Преди приложение инфузионният разтвор трябва да бъде огледан за видими частици или промяна в цвета. Изхвърлете разтвора при наличието на каквито и да е видими частици или промяна в цвета. Целият, напълно разреден инфузионен разтвор трябва да бъде приложен за период от 30 минути с помощта на инфузионна система и стерилен, апиrogenен, слабо протеин-свързващ филтър (размер на порите от 0,2 µm до 1,2 µm). Препоръчително е след приложение интравенозната система да се промие с инфузионна течност, за да се осигури прилагането на пълната доза.

NULOJIX не трябва да бъде прилаган чрез инфузия едновременно, през същия венозен източник с други средства. Не са провеждани физични или биохимични тестове за съвместимост, за да се оцени едновременното приложение на NULOJIX с други средства.

Не съхранявайте неизползван инфузионен разтвор за повторна употреба.

Изхвърляне

Неизползваният продукт или отпадъчните материали от него трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания.