

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ Ι
ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΤΩΝ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

NULOJIX 250 mg κόνις για πυκνό σκεύασμα για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση

2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ

Κάθε φιαλίδιο περιέχει 250 mg belatacept.

Μετά την ανασύσταση, κάθε ml πυκνού διαλύματος περιέχει 25 mg belatacept.

Το belatacept είναι μια πρωτεΐνη σύντηξης που παράγεται σε κύτταρα ωσθήκης Κινεζικού κρικητού μέσω τεχνολογίας ανασυνδυασμένου DNA.

Έκδοχο με γνωστές δράσεις:

Κάθε φιαλίδιο περιέχει 0,55 mmol νάτριο.

Για τον πλήρη κατάλογο των εκδόχων, βλ. παράγραφο 6.1.

3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

Κόνις για πυκνό σκεύασμα για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση (κόνις για πυκνό διάλυμα).

Η κόνις είναι λευκή έως υπόλευκη αμιγής ή θρυμματισμένη μάζα.

4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις

Το NULOJIX σε συνδυασμό με κορτικοστεροειδή και μυκοφαινολικό οξύ (MPA) ενδείκνυται για την προφύλαξη της απόρριψης μοσχεύματος σε ενήλικες που υποβάλλονται σε μεταμόσχευση νεφρού (βλέπε παράγραφο 5.1 για δεδομένα σε σχέση με τη νεφρική λειτουργία).

4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης

Η έναρξη και η επίβλεψη της θεραπείας πρέπει να γίνεται από ειδικούς γιατρούς, έμπειρους στη διαχείριση ανοσοκατασταλτικής θεραπείας και ασθενών με νεφρικό μόσχευμα.

Το belatacept δεν έχει μελετηθεί σε ασθενείς με τίτλους Ομάδας Αντιδρώντων Αντισωμάτων (PRA) > 30% (οι οποίοι συχνά απαιτούν αυξημένη ανοσοκαταστολή). Εξαιτίας του κινδύνου ολικού υψηλού φορτίου της ανοσοκαταστολής, το belatacept θα πρέπει να χρησιμοποιείται μόνο σε ασθενείς στους οποίους έχει εκτιμηθεί εναλλακτική θεραπεία (βλέπε παράγραφο 4.4).

Δοσολογία

Έναρξη κατά τη στιγμή της μεταμόσχευσης

Για τους λήπτες μοσχεύματος που λαμβάνουν θεραπεία με NULOJIX από τη στιγμή της μεταμόσχευσης ("ασθενείς που υποβάλλονται σε μεταμόσχευση για πρώτη φορά"), συνιστάται η προσθήκη ανταγωνιστή των υποδοχέων της ιντερλευκίνης-2 (IL-2).

Η συνιστώμενη δόση βασίζεται στο σωματικό βάρος του ασθενή (kg). Η δόση και η συχνότητα θεραπείας παρέχονται παρακάτω.

Πίνακας 1: Δόση belatacept για λήπτες νεφρικού μοσχεύματος

Αρχική φάση	Δόση
Ημέρα μεταμόσχευσης, πριν από την εμφύτευση (Ημέρα 1)	10 mg/kg
Ημέρα 5, Ημέρα 14 και Ημέρα 28	10 mg/kg
Τέλος Εβδομάδας 8 και Εβδομάδας 12 μετά τη μεταμόσχευση	10 mg/kg
Φάση συντήρησης	Δόση
Κάθε 4 εβδομάδες (\pm 3 ημέρες), ξεκινώντας στο τέλος της εβδομάδας 16 μετά τη μεταμόσχευση	6 mg/kg

Για περισσότερες πληροφορίες σχετικά με τον υπολογισμό της δόσης, βλέπε παράγραφο 6.6.

Δεν απαιτείται προκαταρκτική φαρμακευτική αγωγή πριν από τη χορήγηση belatacept στους ασθενείς.

Κατά τη στιγμή της μεταμόσχευσης, το NULOJIX πρέπει να χορηγηθεί σε συνδυασμό με την έναρξη χορήγησης basiliximab, με μυκοφαινολάτη μοφετίλ και με κορτικοστεροειδή. Η σταδιακή μείωση των κορτικοστεροειδών πρέπει να εφαρμοστεί με προσοχή, στους ασθενείς που λαμβάνουν belatacept, ιδιαίτερα στους ασθενείς με 4 έως 6 ασυμβατότητες ανθρώπινου λευκοκυτταρικού αντιγόνου (HLA) (βλ. παραγράφους 4.4 και 5.1).

Μετάβαση από σχήμα με αναστολέα της καλσινευρίνης (CNI) τουλάχιστον 6 μήνες μετά τη μεταμόσχευση

Για τη μετάβαση από ένα σχήμα με CNI σε σχήμα συντήρησης με NULOJIX σε ασθενείς τουλάχιστον 6 μήνες μετά τη μεταμόσχευση, συνιστάται η χορήγηση δόσης 6 mg/kg NULOJIX κάθε 2 εβδομάδες για τις πρώτες 8 εβδομάδες, ακολουθούμενη από την ίδια δόση κάθε 4 εβδομάδες στη συνέχεια. Μετά την έναρξη της θεραπείας με NULOJIX, η χορήγηση του αναστολέα καλσινευρίνης θα πρέπει να συνεχιστεί, σε σταδιακά μειούμενες δόσεις, για τουλάχιστον 4 εβδομάδες μετά την έγχυση της αρχικής δόσης του NULOJIX (βλέπε παράγραφο 5.1). Συνιστάται συχνότερη παρακολούθηση για οξεία απόρριψη, σύμφωνα με την τοπική καθιερωμένη φροντίδα, για τουλάχιστον 6 μήνες μετά τη μετάβαση σε NULOJIX (βλέπε παράγραφο 4.4).

Αντιδράσεις σχετιζόμενες με την έγχυση έχουν αναφερθεί κατά τη χορήγηση belatacept σε κλινικές μελέτες. Σε περίπτωση εμφάνισης σοβαρής αλλεργικής ή αναφυλακτικής αντίδρασης, η θεραπεία με belatacept θα πρέπει να διακοπεί αμέσως και να ξεκινήσει κατάλληλη αγωγή (βλέπε παράγραφο 4.4).

Δεν απαιτείται θεραπευτική παρακολούθηση κατά την αγωγή με belatacept.

Κατά τη διάρκεια κλινικών μελετών, δεν τροποποιήθηκε η δόση belatacept για μεταβολή στο βάρος σώματος μικρότερη από 10%.

Ειδικοί πληθυσμοί

Ηλικιωμένοι ασθενείς

Δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης (βλέπε παραγράφους 5.1 και 5.2).

Νεφρική δυσλειτουργία

Δεν συνιστάται προσαρμογή της δόσης σε ασθενείς με νεφρική δυσλειτουργία ή σε ασθενείς που υποβάλλονται σε αιμοδιύλιση (βλέπε παράγραφο 5.2).

Ηπατική δυσλειτουργία

Δεν μελετήθηκαν ασθενείς με ηπατική δυσλειτουργία σε πρωτόκολλα μεταμόσχευσης νεφρού, συνεπώς δεν υπάρχει σύσταση για τροποποίηση της δόσης belatacept στην ηπατική δυσλειτουργία.

Παιδιατρικός πληθυσμός

Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα του belatacept σε παιδιά και εφήβους από 0 έως 18 ετών δεν έχει ακόμα τεκμηριωθεί. Δεν υπάρχουν διαθέσιμα δεδομένα.

Τρόπος χορήγησης

Το NULOJIX προορίζεται για ενδοφλέβια χρήση μόνο.

Το αραιωμένο διάλυμα πρέπει να χορηγείται με ενδοφλέβια έγχυση σε σχετικά σταθερό ρυθμό σε διάστημα πάνω από 30 λεπτά. Η έγχυση της πρώτης δόσης πρέπει να χορηγείται αμέσως πριν την προεγχειρητική περίοδο ή κατά τη διάρκεια της χειρουργικής επέμβασης, αλλά πριν από την ολοκλήρωση των αγγειακών αναστομών του μοσχεύματος.

Για οδηγίες σχετικά με την ανασύσταση και την αραιώση του φαρμακευτικού προϊόντος πριν από τη χορήγηση, βλέπε παράγραφο 6.6.

4.3 Αντενδείξεις

Λήπτες μοσχεύματος οροαρνητικοί για τον ιό Epstein-Barr (EBV) ή άγνωστης ορολογικής κατάστασης.

Υπερευαισθησία στη δραστική ουσία ή σε κάποιο από τα έκδοχα που αναφέρονται στην παράγραφο 6.1 (βλέπε παράγραφο 4.4.).

4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση

Ιχνηλασιμότητα

Προκειμένου να βελτιωθεί η ιχνηλασιμότητα των βιολογικών φαρμακευτικών προϊόντων, το όνομα και ο αριθμός παρτίδας του χορηγούμενου φαρμάκου πρέπει να καταγράφεται με σαφήνεια.

Μετα-μεταμοσχευτική λεμφοϋπερπλαστική διαταραχή (PTLD)

Σε μελέτες Φάσης 2 και 3 (3 μελέτες) ασθενείς που είχαν υποβληθεί σε μεταμόσχευση για πρώτη φορά, η συχνότητα εμφάνισης PTLD ήταν υψηλότερη σε ασθενείς που ακολούθησαν θεραπεία με belatacept σε σχέση με ασθενείς που ακολούθησαν θεραπεία με κυκλοσπορίνη (βλέπε παράγραφο 4.8). Οι λήπτες μοσχεύματος που λαμβάνουν belatacept και είναι EBV οροαρνητικοί διατρέχουν αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης PTLD σε σχέση με EBV θετικούς ασθενείς (βλέπε παράγραφο 4.8). Η ορολογία του EBV πρέπει να επιβεβαιώνεται πριν από την έναρξη της χορήγησης belatacept. Οι λήπτες μοσχεύματος που είναι οροαρνητικοί για EBV ή άγνωστης ορολογικής κατάστασης δεν πρέπει να λαμβάνουν belatacept (βλέπε παράγραφο 4.3).

Εκτός από την αρνητική ορολογική ανίχνευση EBV, άλλοι γνωστοί παράγοντες κινδύνου για εμφάνιση PTLD είναι η λοίμωξη από κυτταρομεγαλοϊό (CMV) και η θεραπεία μείωσης των Τ-κυττάρων, η οποία χρησιμοποιήθηκε συνηθέστερα σε κλινικές μελέτες Φάσης 3 για την αντιμετώπιση οξείας απόρριψης σε ασθενείς που ακολούθησαν θεραπευτική αγωγή με belatacept (βλέπε παράγραφο 5.1).

Η PTLD σε ασθενείς που υποβλήθηκαν σε θεραπεία με belatacept παρουσιάστηκε συχνότερα στο κεντρικό νευρικό σύστημα (ΚΝΣ). Οι γιατροί θα πρέπει να αξιολογούν το PTLD στη διαφορική διάγνωση σε ασθενείς που εκδηλώνουν νέα ή επιδεινούμενα νευρολογικά, νοητικά ή σχετικά με τη συμπεριφορά σημεία ή συμπτώματα.

Λοιμώξεις

Η χρήση ανοσοκατασταλτικών παραγόντων, συμπεριλαμβανομένου του belatacept, μπορεί να αυξήσει την ευαισθησία σε λοιμώξεις, συμπεριλαμβανομένων θανατηφόρων λοιμώξεων, ευκαιριακών λοιμώξεων, φυματίωσης και έρπητα (βλέπε παρακάτω και στην παράγραφο 4.8 προειδοποίηση σχετικά με την προϊούσα πολυεστιακή λευκοεγκεφαλοπάθεια (PML)).

Συνιστάται η λήψη προφυλακτικής αγωγής έναντι CMV επί 3 τουλάχιστον μήνες μετά τη μεταμόσχευση, ιδίως σε ασθενείς που διατρέχουν αυξημένο κίνδυνο λοίμωξης από CMV. Προφύλαξη έναντι πνευμονίας από πνευμονοκύστη συνιστάται για διάστημα τουλάχιστον 6 μηνών μετά τη μεταμόσχευση.

Φυματίωση παρατηρήθηκε συχνότερα σε κλινικές μελέτες με ασθενείς που ελάμβαναν belatacept σε σχέση με ασθενείς που ελάμβαναν κυκλοσπορίνη (βλέπε παράγραφο 4.8). Η πλειονότητα των περιστατικών φυματίωσης εμφανίστηκε σε ασθενείς που διαμένουν επί του παρόντος ή διέμεναν στο παρελθόν σε χώρες με υψηλό επιπολασμό φυματίωσης. Οι ασθενείς πρέπει να αξιολογούνται για φυματίωση και να εξετάζονται για λανθάνουσα λοίμωξη πριν από την έναρξη της θεραπείας με belatacept. Επαρκής αγωγή για λοίμωξη από λανθάνουσα φυματίωση πρέπει να ξεκινά πριν από τη χρήση belatacept.

Προϊούσα πολυεστιακή λευκοεγκεφαλοπάθεια

Η PML είναι μια σπάνια, συχνά ταχέως εξελισσόμενη και θανατηφόρα ευκαιριακή λοίμωξη του ΚΝΣ, η οποία οφείλεται στον ιό John Cunningham (JC). Σε κλινικές μελέτες με belatacept, αναφέρθηκαν 2 περιπτώσεις PML σε ασθενείς που ελάμβαναν belatacept σε δόσεις υψηλότερες από το συνιστώμενο σχήμα. Σε μελέτες μεταμόσχευσης νεφρού με belatacept, αναφέρθηκε μια περίπτωση PML σε ασθενή που έλαβε παράλληλα αγωγή με ανταγωνιστή υποδοχέων IL-2, μυκοφαινόλη μοφετίλ (MMF) και κορτικοστεροειδή. Στη μελέτη μεταμόσχευσης ήπατος, ο ασθενής έλαβε παράλληλα αγωγή με MMF και κορτικοστεροειδή. Καθώς ο αυξημένος κίνδυνος εμφάνισης PML και άλλων λοιμώξεων σχετίζεται με υψηλά επίπεδα συνολικής ανοσοκαταστολής, δεν πρέπει να υπερβαίνονται οι συνιστώμενες δόσεις belatacept και των συγχορηγούμενων ανοσοκατασταλτικών, συμπεριλαμβανομένης της MMF ή MPA (βλέπε παράγραφο 4.5).

Η πρόωμη διάγνωση και θεραπευτική αντιμετώπιση μπορεί να μετριάσει τις επιπτώσεις της PML. Οι γιατροί πρέπει να εξετάζουν το ενδεχόμενο PML στη διαφορική διάγνωση σε ασθενείς που εκδηλώνουν νέα ή επιδεινούμενα νευρολογικά, γνωσιακά ή συμπεριφορικά σημεία ή συμπτώματα. Η διάγνωση της PML γίνεται συνήθως με απεικόνιση του εγκεφάλου, συμπεριλαμβανομένης μαγνητικής τομογραφίας (MRI) ή αξονικής τομογραφίας (CT), και με έλεγχο του εγκεφαλονωτιαίου υγρού (ENY) για DNA του ιού JC μέσω αλυσιδωτής αντίδρασης πολυμεράσης (PCR). Εάν υπάρχει έντονη κλινική υποψία για PML, πρέπει να εξετάζεται η πιθανότητα εγκεφαλικής βιοψίας σε άτομα στα οποία δεν είναι εφικτό να επιβεβαιωθεί η διάγνωση μέσω PCR σε ENY και με νευροαπεικόνιση. Συνιστάται η συμβουλή νευρολόγου για ύποπτα ή επιβεβαιωμένα περιστατικά PML.

Αν διαγνωστεί PML, συνιστάται ελάττωση ή διακοπή της ανοσοκαταστολής λαμβάνοντας υπόψη τον κίνδυνο για το μόσχευμα. Η πλασμαφαίρεση μπορεί να επιταχύνει την απομάκρυνση του belatacept.

Κακοήθειες

Εκτός από PTLD, οι ασθενείς που ακολουθούν θεραπευτική αγωγή με ανοσοκατασταλτικούς παράγοντες, συμπεριλαμβανομένου του belatacept, διατρέχουν αυξημένο κίνδυνο να εμφανίσουν κακοήθειες, όπως καρκίνο του δέρματος (βλέπε παράγραφο 4.8). Η έκθεση στην ηλιακή και υπεριώδη (UV) ακτινοβολία πρέπει να περιορίζεται φορώντας προστατευτικό ένδυμα και χρησιμοποιώντας αντηλιακό με υψηλό δείκτη προστασίας.

Θρόμβωση μοσχεύματος

Σε κλινικές δοκιμές, παρατηρήθηκαν αυξημένα περιστατικά θρομβώσεως μοσχεύματος στην περίοδο μετά τη μεταμόσχευση στους λήπτες αλλομοσχευμάτων από δότη διευρυμένων κριτηρίων επιλογής. Στην εμπειρία μετά την κυκλοφορία του φαρμάκου σε ασθενείς με άλλους παράγοντες προδιάθεσης κινδύνου για θρόμβωση του νεφρικού αλλομοσχεύματος, εμφανίστηκε θρόμβωση νεφρικού αλλομοσχεύματος όταν η αρχική δόση της αντι-θυμοκυτταρικής σφαιρίνης, ως ανοσοκατασταλτική επαγωγή, συγχορηγήθηκε στον ίδιο ή σχεδόν τον ίδιο χρόνο με την πρώτη δόση του belatacept (βλέπε παράγραφο 4.8)

Μετάβαση από ένα σχήμα συντήρησης με CNI

Η μετάβαση κλινικά σταθερών ασθενών που λαμβάνουν σχήμα συντήρησης με CNI σε σχήμα με belatacept μπορεί αρχικά να αυξήσει τον κίνδυνο οξείας απόρριψης. Συνιστάται στενότερη παρακολούθηση για οξεία απόρριψη για τουλάχιστον 6 μήνες μετά τη μετάβαση σε belatacept, σύμφωνα με την τοπική καθιερωμένη φροντίδα. Δεν υπάρχουν δεδομένα σχετικά με τη μετάβαση σε ασθενείς που θεωρείται ότι διατρέχουν υψηλότερο ανοσολογικό κίνδυνο, καθώς αυτοί οι ασθενείς αποκλείστηκαν από τις μελέτες μετάβασης βάσει καθορισμένων από το πρωτόκολλο κριτηρίων που σχετίζονται με το προηγούμενο ιστορικό απόρριψης (βλ. παράγραφο 5.1). Αυτοί οι ασθενείς μπορεί αρχικά να διατρέχουν περαιτέρω κίνδυνο οξείας απόρριψης μετά τη μετάβαση στο belatacept σε σύγκριση με τους ασθενείς που πραγματικά μελετήθηκαν. Σε άτομα με υψηλό ανοσολογικό κίνδυνο, το ενδεχόμενο της μετάβασης θα πρέπει να εξετάζεται μόνο όταν τα πιθανά οφέλη αναμένεται να υπερτερούν των κινδύνων.

Μεταμόσχευση ήπατος

Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα του belatacept δεν έχει τεκμηριωθεί σε ασθενείς με μόσχευμα ήπατος και συνεπώς δεν συνιστάται για τέτοια χρήση. Σε μια κλινική μελέτη Φάσης 2 σε ασθενείς με *de novo* μόσχευμα ήπατος, παρατηρήθηκε μια αύξηση στον αριθμό θανάτων στα 2 από τα 3 σχήματα με belatacept που μελετήθηκαν. Αυτά τα σχήματα δοσολογίας με belatacept διέφεραν από αυτά που μελετήθηκαν σε λήπτες μοσχεύματος νεφρού (βλέπε παράγραφο 5.1).

Παράλληλη χρήση με άλλους ανοσοκατασταλτικούς παράγοντες

Το belatacept έχει χορηγηθεί σε κλινικές μελέτες μαζί με τους εξής ανοσοκατασταλτικούς παράγοντες: basiliximab, ένα MPA και κορτικοστεροειδή.

Θεραπείες μείωσης των λεμφοκυττάρων και MPA: Δεδομένου ότι η συνολική επιβάρυνση της ανοσοκαταστολής αποτελεί παράγοντα κινδύνου για κακοήθειες και ευκαιριακές λοιμώξεις, πρέπει να αποφεύγονται υψηλότερες από τις συνιστώμενες δόσεις των συγχωρηγούμενων ανοσοκατασταλτικών παραγόντων. Οι θεραπείες μείωσης των λεμφοκυττάρων για την αντιμετώπιση οξείας απόρριψης πρέπει να χρησιμοποιούνται με προσοχή.

Ασθενείς με υψηλή PRA συχνά απαιτούν αυξημένη ανοσοκαταστολή. Το belatacept δεν έχει μελετηθεί σε ασθενείς με PRA > 30% (βλέπε παράγραφο 4.2).

Σταδιακή μείωση κορτικοστεροειδών: Η σταδιακή μείωση των κορτικοστεροειδών πρέπει να εφαρμοστεί στους ασθενείς που λαμβάνουν belatacept, ιδιαίτερα στους ασθενείς με 4-6 ασυμβατότητες ανθρώπινου λευκοκυτταρικού αντιγόνου (HLA). Σε εμπειρία μετά την έγκριση, η χρήση του belatacept σε συνδυασμό με την έναρξη χορήγησης basiliximab, με μυκοφαινόλη μοφετίλ και η σταδιακή μείωση κορτικοστεροειδών σε 5 mg/ημέρα έως την εβδομάδα 6 μετά την μεταμόσχευση συνδεόταν με αυξημένη οξεία απόρριψη, ιδιαίτερα απόρριψη βαθμού III. Αυτές οι απορρίψεις βαθμού III συνέβαιναν σε ασθενείς με 4-6 ασυμβατότητες HLA (βλέπετε παραγράφους 4.2 και 5.1).

Στους ασθενείς που μεταβαίνουν από belatacept σε άλλο ανοσοκατασταλτικό, οι γιατροί πρέπει να γνωρίζουν το χρόνο ημίσειας ζωής 9-10 ημερών του belatacept ώστε να αποτραπεί η πιθανότητα ελλειπών ή υπερβολικής ανοσοκαταστολής μετά τη διακοπή της χορήγησης belatacept.

Αλλεργικές αντιδράσεις

Έχουν αναφερθεί αντιδράσεις σχετιζόμενες με την έγχυση σε κλινικές μελέτες με χορήγηση belatacept. Δεν απαιτείται προκαταρκτική φαρμακευτική αγωγή για την πρόληψη αλλεργικών αντιδράσεων (βλέπε παράγραφο 4.8). Ιδιαίτερη προσοχή απαιτείται σε ασθενείς με ιστορικό αλλεργικών αντιδράσεων στο belatacept ή σε κάποιο από τα έκδοχα. Αναφυλαξία έχει αναφερθεί κατά τη διάρκεια επιτήρησης μετά την κυκλοφορία του φαρμάκου (βλέπε παράγραφο 4.8). Σε περίπτωση εμφάνισης σοβαρής αλλεργικής ή αναφυλακτικής αντίδρασης, η θεραπεία με NULOJIX θα διακόπτεται αμέσως και θα ξεκινά κατάλληλη αγωγή.

Εμβολιασμοί

Η ανοσοκατασταλτική θεραπεία μπορεί να επηρεάσει την ανταπόκριση σε εμβολιασμό. Συνεπώς, κατά τη διάρκεια της θεραπευτικής αγωγής με belatacept, οι εμβολιασμοί ενδέχεται να είναι λιγότερο αποτελεσματικοί, παρόλο που αυτό δεν έχει μελετηθεί σε κλινικές δοκιμές. Η χρήση εμβολίων από ζώντες οργανισμούς θα πρέπει να αποφεύγεται (βλέπε παράγραφο 4.5).

Αυτοάνοσες διεργασίες

Θεωρητικά υπάρχει η ανησυχία ότι η αγωγή με belatacept θα μπορούσε να αυξήσει τον κίνδυνο αυτοάνοσων διεργασιών (βλέπε παράγραφο 4.8).

Ανοσογονικότητα

Παρόλο που λίγοι ασθενείς ανέπτυξαν αντισώματα και δεν παρατηρήθηκε εμφανής συσχέτιση ανάπτυξης αντισωμάτων και κλινικής ανταπόκρισης ή ανεπιθύμητων ενεργειών, τα στοιχεία είναι πολύ περιορισμένα ώστε να γίνει μια οριστική εκτίμηση (βλέπε παράγραφο 4.8).

Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα της επαναθεραπείας με belatacept δεν έχει μελετηθεί. Η πιθανή επίδραση των προ-υπαρχόντων αντισωμάτων στο belatacept θα πρέπει να ληφθεί υπόψη όταν εξετάζεται η επαναθεραπεία με belatacept μετά από παρατεταμένη διακοπή, ιδιαίτερα σε ασθενείς που δεν έχουν λάβει συνεχή ανοσοκαταστολή.

Περιεχόμενα σε νάτριο

Αυτό το φαρμακευτικό προϊόν περιέχει 0,55 mmol ή 13 mg νατρίου ανά φιαλίδιο, το οποίο ισοδυναμεί με το 0,64% της συνιστώμενης από τον ΠΟΥ μέγιστης ημερήσιας πρόσληψης 2 g νατρίου για έναν ενήλικα. Αυτό θα πρέπει να λαμβάνεται υπόψη κατά τη θεραπεία ασθενών σε δίαιτα ελεγχόμενου νατρίου.

4.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης

Το belatacept είναι μια πρωτεΐνη σύντηξης που δεν αναμένεται να μεταβολίζεται από ένζυμα του κυτοχρώματος P450 (CYP) και από UDP-γλυκουρονοσυλτρανσφεράσες (UGT). Το belatacept δεν φαίνεται να έχει οποιεσδήποτε σχετικές άμεσες επιδράσεις στα επίπεδα κυτοκινών σε λήπτες μεταμόσχευσης ήπατος ή σε υγιείς εθελοντές. Ως εκ τούτου το belatacept δεν αναμένεται να επηρεάσει τα ένζυμα του κυτοχρώματος P450 μέσω των επιδράσεων των κυτοκινών.

Το belatacept δεν αναμένεται να εμποδίσει την εντεροηπατική επανακυκλοφορία του MPA. Σε μια δεδομένη δόση MMF, η έκθεση σε MPA είναι κατά προσέγγιση 40% υψηλότερη με συγχορήγηση belatacept σε σχέση με τη συγχορήγηση κυκλοσπορίνης.

Η ανοσοκατασταλτική θεραπεία μπορεί να επηρεάσει την ανταπόκριση στον εμβολιασμό. Συνεπώς, κατά τη διάρκεια θεραπείας με belatacept, οι εμβολιασμοί μπορεί να είναι λιγότερο αποτελεσματικοί παρόλο που αυτό δεν έχει μελετηθεί σε κλινικές δοκιμές. Η χρήση ζωντανών εμβολίων θα πρέπει να αποφεύγεται (βλέπε παράγραφο 4.4).

4.6 Γονιμότητα, κύηση και γαλουχία

Γυναίκες σε αναπαραγωγική ηλικία/Αντισύλληψη σε άνδρες και γυναίκες

Οι γυναίκες σε αναπαραγωγική ηλικία θα πρέπει να χρησιμοποιούν αποτελεσματική μέθοδο αντισύλληψης κατά τη διάρκεια της θεραπείας με belatacept και για 8 εβδομάδες μετά την τελευταία δόση θεραπείας, καθώς ο δυνητικός κίνδυνος για την εμβρυική ανάπτυξη είναι άγνωστος.

Κύηση

Δεν υπάρχουν επαρκή στοιχεία από τη χρήση του belatacept σε εγκύους. Μελέτες σε ζώα δεν δείχνουν άμεσες ή έμμεσες επιβλαβείς επιδράσεις στην εμβρυική ανάπτυξη σε δόσεις έως 16 και 19 φορές πάνω από τη δόση των 10 mg/kg στον άνθρωπο βάσει της AUC. Σε μια μελέτη προγεννητικής και μεταγεννητικής ανάπτυξης σε αρουραίους, παρατηρήθηκαν περιορισμένες μεταβολές στην ανοσολειτουργία σε δόση 19 φορές πάνω από τη δόση των 10 mg/kg στον άνθρωπο βάσει της AUC (βλέπε παράγραφο 5.3). Το belatacept δεν πρέπει να χρησιμοποιείται σε εγκύους, εκτός εάν αυτό είναι απολύτως απαραίτητο.

Θηλασμός

Σε μελέτες σε αρουραίους έχει καταδειχθεί ότι το belatacept εκκρίνεται στο γάλα. Δεν είναι γνωστό κατά πόσο το belatacept εκκρίνεται στο ανθρώπινο γάλα (βλέπε παράγραφο 5.3). Οι γυναίκες δεν πρέπει να θηλάζουν για όσο διάστημα ακολουθούν θεραπευτική αγωγή με belatacept.

Γονιμότητα

Δεν υπάρχουν στοιχεία για τη χρήση belatacept και την επίδρασή του στην ανθρώπινη γονιμότητα. Σε αρουραίους, το belatacept δεν επηρέασε δυσμενώς την αρσενική ή θηλυκή γονιμότητα (βλέπε παράγραφο 5.3).

4.7 Επιδράσεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων

Το belatacept έχει μικρή επίδραση στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων καθώς είναι πιθανό να προκαλέσει κόπωση, αίσθημα κακουχίας και/ή ναυτία. Στους ασθενείς πρέπει να υποδεικνύεται ότι εάν εμφανίσουν αυτά τα συμπτώματα, θα πρέπει να αποφύγουν δυνητικά επικίνδυνες εργασίες, όπως είναι η οδήγηση ή ο χειρισμός μηχανημάτων.

4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες

Περίληψη του προφίλ ασφάλειας

Το προφίλ ανεπιθύμητων ενεργειών των ανοσοκατασταλτικών παραγόντων είναι συχνά δύσκολο να καθορισθεί λόγω της υποκείμενης νόσου και της ταυτόχρονης χρήσης πολλών φαρμακευτικών προϊόντων.

Σε μελέτες που πραγματοποιήθηκαν για να υποστηρίξουν τη χρήση σε ασθενείς που υποβάλλονται σε μεταμόσχευση για πρώτη φορά, οι πιο συχνές σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες ($\geq 2\%$) που αναφέρθηκαν και στα δύο σχήματα belatacept (πιο εκτεταμένο [MI] και λιγότερο εκτεταμένο [LI]) συνολικά μέχρι το Έτος 3 ήταν ουρολοίμωξη, λοίμωξη από CMV, πυρεξία, αυξημένη τιμή κρεατινίνης στο αίμα, πνευμονοφρίτιδα, διάρροια, γαστρεντερίτιδα, δυσλειτουργία του μοσχεύματος, λευκοπενία, πνευμονία, βασικοκυτταρικό καρκίνωμα, αναιμία, αφυδάτωση.

Οι πιο συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες ($\geq 20\%$) που αναφέρθηκαν σε ασθενείς που έλαβαν και τα δύο σχήματα με belatacept (MI και LI) μέχρι το Έτος 3 ήταν διάρροια, αναιμία, ουρολοίμωξη, περιφερικό οίδημα, δυσκοιλιότητα, υπέρταση, πυρεξία, ναυτία, δυσλειτουργία μοσχεύματος, βήχας, έμετος, λευκοπενία, υποφωσφοραιμία και κεφαλαλγία.

Ανεπιθύμητες ενέργειες που οδήγησαν σε προσωρινή ή οριστική διακοπή της θεραπείας με belatacept σε ποσοστό $\geq 1\%$ των ασθενών μέχρι το Έτος 3 ήταν η θρόμβωση νεφρικής φλέβας και η λοίμωξη από CMV.

Κατάλογος των ανεπιθύμητων ενεργειών σε μορφή πίνακα

Στον Πίνακα 2 παρουσιάζεται η λίστα των ανεπιθύμητων ενεργειών, ανά όργανο συστήματος και συχνότητα, με τουλάχιστον μια πιθανή συναφή σχέση, όπως αναφέρθηκαν σε ασθενείς που είχαν

υποβληθεί σε μεταμόσχευση για πρώτη φορά σε κλινικές δοκιμές συνολικά μέχρι το Έτος 3 και ομαδοποιημένες για αμφότερα τα σχήματα belatacept (MI και LI).

Οι κατηγορίες συχνότητας ορίζονται ως εξής: πολύ συχνές ($\geq 1/10$), συχνές ($\geq 1/100$ έως $< 1/10$), όχι συχνές ($\geq 1/1.000$ έως $< 1/100$). Εντός κάθε κατηγορίας συχνότητας, οι ανεπιθύμητες ενέργειες παρατίθενται κατά φθίνουσα σειρά σοβαρότητας.

Πίνακας 2: Ανεπιθύμητες ενέργειες σε κλινικές δοκιμές σε ασθενείς που είχαν υποβληθεί σε μεταμόσχευση για πρώτη φορά

Λοιμώξεις και παρασιτώσεις	
Πολύ συχνές	ουρολοίμωξη, λοίμωξη του ανώτερου αναπνευστικού συστήματος, λοίμωξη από κυτταρομεγαλοϊό*, βρογχίτιδα
Συχνές	σηψαιμία, πνευμονία, γρίπη, γαστρεντερίτιδα, έρπης ζωστήρας, παραρρινοκολπίτιδα, έρπης απλός, καντιντίαση του στόματος, πνευμονοφρίτιδα, ονχομυκητίαση, λοίμωξη από ιό BK, λοίμωξη του αναπνευστικού συστήματος, καντιντίαση, ρινίτιδα, κυτταρίτιδα, λοίμωξη τραύματος, εντοπισμένη λοίμωξη, λοίμωξη από τον ιό του έρπητα, λοίμωξη από μύκητες, δερματική λοίμωξη από μύκητες
Όχι συχνές	προϊούσα πολυεστιακή λευκοεγκεφαλοπάθεια*, εγκεφαλική λοίμωξη από μύκητες, κολίτιδα από κυτταρομεγαλοϊό (CMV), σχετιζόμενη με ιό polyoma νεφροπάθεια, έρπης γεννητικών οργάνων, σταφυλοκοκκική λοίμωξη, ενδοκαρδίτιδα, φυματίωση*, βρογχεκτασία, οστεομυελίτιδα, στρογγυλοειδίαση, λοίμωξη από βλαστοκύστη, λαμβλίαση, λεμφαγγειίτιδα
Νεοπλάσματα καλοήθη, κακοήθη και μη καθορισμένα (περιλαμβάνονται κύστεις και πολύποδες)*	
Συχνά	καρκίνωμα δέρματος από πλακώδες επιθήλιο, βασικοκυτταρικό καρκίνωμα, θήλωμα του δέρματος
Όχι συχνά	λεμφοϋπερπλαστική διαταραχή σχετιζόμενη με EBV **, καρκίνος πνεύμονα, καρκίνος ορθού, καρκίνος μαστού, σάρκωμα, σάρκωμα kaposi, καρκίνος προστάτη, καρκίνωμα τραχήλου μήτρας, καρκίνος λάρυγγα, λέμφωμα, πολλαπλό μυέλωμα, καρκίνωμα από μεταβατικό επιθήλιο
Διαταραχές του αιμοποιητικού και του λεμφικού συστήματος	
Πολύ συχνές	αναιμία, λευκοπενία
Συχνές	θρομβοπενία, ουδετεροπενία, λευκοκυττάρωση, πολυκυτταραιμία, λεμφοπενία
Όχι συχνές	Μονοκυτταροπενία, αμιγής απλασία της ερυθράς σειράς, ακοκκιοκυτταραιμία, αιμόλυση, υπερπηκτικότητα
Διαταραχές του ανοσοποιητικού συστήματος	
Συχνές	ανοσοσφαιρίνη G αίματος μειωμένη, ανοσοσφαιρίνη M αίματος μειωμένη
Όχι συχνές	υπογαμμασφαιριναιμία, εποχική αλλεργία
Διαταραχές του ενδοκρινικού συστήματος	
Συχνές	σύνδρομο προσομοιάζον με το σύνδρομο Cushing
Όχι συχνές	επινεφριδιακή ανεπάρκεια
Διαταραχές του μεταβολισμού και της θρέψης	
Πολύ συχνές	υποφωσφοραιμία, υποκαλιαίμια, δυσλιπιδαιμία, υπερκαλιαίμια, υπεργλυκαιμία, υπασβεστιαίμια
Συχνές	αύξηση σωματικού βάρους, σακχαρώδης διαβήτης, αφυδάτωση, μείωση σωματικού βάρους, οξέωση, κατακράτηση υγρών, υπερασβεστιαίμια, υποπρωτεϊναιμία
Όχι συχνές	διαβητική κετοξέωση, διαβητικό πόδι, αλκάλωση, μειωμένη όρεξη, ανεπάρκεια βιταμίνης D

Ψυχιατρικές διαταραχές	
Πολύ συχνές	αϋπνία, άγχος
Συχνές	κατάθλιψη
Όχι συχνές	ασυνήθιστα όνειρα, διακυμάνσεις της συναισθηματικής διάθεσης, διαταραχή ελαττωματικής προσοχής/υπερκινητικότητας, γενετήσια ορμή αυξημένη
Διαταραχές του νευρικού συστήματος	
Πολύ συχνές	κεφαλαλγία
Συχνές	τρόμος, παραισθησία, αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο, ζάλη, συγκοπή, λήθαργος, περιφερική νευροπάθεια
Όχι συχνές	εγκεφαλίτιδα, σύνδρομο Guillain-Barré*, εγκεφαλικό οίδημα, ενδοκρανιακή πίεση αυξημένη, εγκεφαλοπάθεια, σπασμός, ημιπάρεση, απομυελίνωση, παράλυση προσωπικού νεύρου, δυσγευσία, νοητική διαταραχή, επηρεασμένη μνήμη, ημικρανία, αίσθηση εγκαύματος, διαβητική νευροπάθεια, σύνδρομο ανήσυχων ποδών
Οφθαλμικές διαταραχές	
Συχνές	καταρράκτης, υπεραιμία του οφθαλμού, όραση θαμπή
Όχι συχνές	αμφιβληστροειδίτιδα, επιπεφυκίτιδα, φλεγμονή του οφθαλμού, κερατίτιδα, φωτοφοβία, οίδημα βλεφάρου
Διαταραχές του ωτός και του λαβυρίνθου	
Συχνές	ίλιγγος, ωταλγία, εμβοές
Όχι συχνές	υποακοΐα
Καρδιακές διαταραχές	
Συχνές	ταχυκαρδία, βραδυκαρδία, κολπική μαρμαρυγή, καρδιακή ανεπάρκεια, στηθάγχη, υπερτροφία της αριστερής κοιλίας
Όχι συχνές	οξύ στεφανιαίο σύνδρομο, κολποκοιλιακός αποκλεισμός δευτέρου βαθμού, αορτική βαλβιδοπάθεια, αρρυθμία υπερκοιλιακή
Αγγειακές διαταραχές	
Πολύ συχνές	υπέρταση, υπόταση
Συχνές	καταπληξία, έμφρακτο, αιμάτωμα, λεμφοκήλη, αγγειοπάθεια, αρτηριακή ίνωση
Όχι συχνές	φλεβική θρόμβωση, θρόμβωση αρτηρίας, θρομβοφλεβίτιδα, στένωση αρτηρίας, διαλείπουσα χωλότητα, έξαψη
Διαταραχές του αναπνευστικού συστήματος, του θώρακα και του μεσοθωράκιου	
Πολύ συχνές	δύσπνοια, βήχας
Συχνές	πνευμονικό οίδημα, συριγμός, υποκαπνία, ορθόπνοια, επίσταξη, στοματοφαρυγγικό άλγος
Όχι συχνές	σύνδρομο οξείας αναπνευστικής δυσχέρειας, πνευμονική υπέρταση, πνευμονίτιδα, αιμόπτυση, βρογχοπνευμονοπάθεια, επώδυνος αναπνοή, υπεζωκοτική συλλογή, σύνδρομο άπνοιας κατά τον ύπνο, δυσφωνία, φλύκταινες του στοματοφάρυγγα
Διαταραχές του γαστρεντερικού συστήματος	
Πολύ συχνές	διάρροια, δυσκοιλιότητα, ναυτία, έμετος, κοιλιακό άλγος
Συχνές	δυσπεψία, αφθώδης στοματίτιδα, κοιλιοκήλη
Όχι συχνές	γαστρεντερική διαταραχή, παγκρεατίτιδα, έλκος του παχέος εντέρου, μέλαινα, γαστροδωδεκαδακτυλικό έλκος, αιμορραγία του ορθού, απόφραξη του λεπτού εντέρου, χειλίτιδα, υπερπλασία των ούλων, άλγος σιελογόνου αδένα, κόπρανα αποχρωματισμένα

Διαταραχές του ήπατος και των χοληφόρων	
Συχνές	κυτταρολυτική ηπατίτιδα, δοκιμασία ηπατικής λειτουργίας μη φυσιολογική
Όχι συχνές	χολολιθίαση, ηπατική κύστη, ηπατική στεάτωση
Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού	
Συχνές	ακμή, κνησμός, αλωπεκία, δερματική βλάβη, εξάνθημα, νυκτερινοί ιδρώτες, υπεριδρωσία
Όχι συχνές	ψωρίαση, ανώμαλη ανάπτυξη τριχώματος, ρήξη όνυχα, εξέλκωση πέους, οίδημα προσώπου, τριχορρηξία
Διαταραχές του μυοσκελετικού συστήματος και του συνδετικού ιστού	
Πολύ συχνές	αρθραλγία, οσφυαλγία, άλγος στα άκρα
Συχνές	μυαλγία, μυϊκή αδυναμία, οστικός πόνος, διόγκωση άρθρωσης, διαταραχή μεσοσπονδύλιου δίσκου, αιφνίδια ακαμψία άρθρωσης σε θέση κάμψης, μυϊκοί σπασμοί, οστεοαρθρίτιδα
Όχι συχνές	διαταραχή του μεταβολισμού των οστών, οστεΐτιδα, οστεόλυση, υμενίτιδα
Διαταραχές των νεφρών και των ουροφόρων οδών	
Πολύ συχνές	πρωτεϊνουρία, κρεατινίνη αίματος αυξημένη, δυσουρία, αιματουρία
Συχνές	νέκρωση νεφρικών σωληναρίων, θρόμβωση νεφρικής φλέβας*, στένωση νεφρικής αρτηρίας, γλυκοζουρία, υδρονέφρωση, κυστεοουρητηρική παλινδρόμηση, ακράτεια ούρων, κατακράτηση ούρων, νυκτουρία
Όχι συχνές	θρόμβωση νεφρικής αρτηρίας*, νεφρίτιδα, νεφροσκλήρυνση, ατροφία νεφρικών σωληναρίων, κυστίτιδα αιμορραγική, ίνωση νεφρού
Διαταραχές του αναπαραγωγικού συστήματος και του μαστού	
Όχι συχνές	επιδιδυμίτιδα, πριαπισμός, δυσπλασία τραχήλου μήτρας, όγκος μαστών, άλγος όρχεων, εξέλκωση αιδοίου, ατροφική αιδοιοκολπίτιδα, στειρότητα, οίδημα οσχέου
Συγγενείς, οικογενείς και γενετικές διαταραχές	
Συχνές	υδροκήλη
Όχι συχνές	υποφωσφοραμία
Γενικές διαταραχές και καταστάσεις της οδού χορήγησης	
Πολύ συχνές	οίδημα περιφερικό, πυρεξία
Συχνές	θωρακικό άλγος, κόπωση, αίσθημα κακουχίας, καθυστερημένη επούλωση
Όχι συχνές	αντίδραση σχετιζόμενη με έγχυση*, ευερεθιστότητα, ίνωση, φλεγμονή, υποτροπή νόσου, αίσθηση θερμού, έλκος
Παρακλινικές εξετάσεις	
Συχνές	c-αντιδρώσα πρωτεΐνη αυξημένη, παραθορμόνη αίματος αυξημένη
Όχι συχνές	παγκρεατικά ένζυμα αυξημένα, τροπονίνη αυξημένη, ηλεκτρολυτικές διαταραχές, ειδικό προστατικό αντιγόνο αυξημένο, ουρικό οξύ αίματος αυξημένο, απέκκριση ούρων μειωμένη, γλυκόζη αίματος μειωμένη, CD4 λεμφοκύτταρα μειωμένα
Κακώσεις, δηλητηριάσεις και επιπλοκές θεραπευτικών χειρισμών	
Πολύ συχνές	δυσλειτουργία μοσχεύματος
Συχνές	χρόνια νεφροπάθεια του αλλομοσχεύματος (CAN), μετεγχειρητική κήλη
Όχι συχνές	ανεπάρκεια μοσχεύματος, αντίδραση κατά τη μετάγγιση, διάνοιξη τραύματος, κάταγμα, ρήξη τένοντα, υπόταση από ιατρικό χειρισμό, υπέρταση από ιατρικό χειρισμό, αιμάτωμα μετά από ιατρικό χειρισμό, πόνος από ιατρικό χειρισμό, κεφαλαλγία από ιατρικό χειρισμό, μώλωπας

*Βλέπε παράγραφο «Περιγραφή επιλεγμένων ανεπιθύμητων ενεργειών».

**Περιλαμβάνονται όλα τα συμβάματα που αναφέρθηκαν σε διάμεσο διάστημα 3,3 ετών σε ασθενείς που είχαν υποβληθεί σε μεταμόσχευση για πρώτη φορά στις μελέτες Φάσης 3 και σε διάμεσο διάστημα 7 ετών σε ασθενείς που είχαν υποβληθεί σε μεταμόσχευση για πρώτη φορά στη μελέτη Φάσης 2.

Μακροχρόνια επέκταση στη Μελέτη 1 και στη Μελέτη 2

Από τους 1.209 τυχαιοποιημένους ασθενείς που είχαν υποβληθεί σε μεταμόσχευση για πρώτη φορά στις δύο μελέτες Φάσης 3 (βλέπε παράγραφο 5.1), 761 ασθενείς συνέχισαν μετά από το Έτος 3 σε μια περίοδο μακροχρόνιας επέκτασης για έως και 4 επιπλέον έτη και συνέχισαν να λαμβάνουν το φάρμακο της μελέτης σύμφωνα με την αρχική τους εκχώρηση σε θεραπεία. Σε σύγκριση με τα αποτελέσματα από τα πρώτα 3 έτη, δεν ανιχνεύθηκαν νέες ανεπιθύμητες ενέργειες ή αυξημένη επίπτωση ανεπιθύμητων ενεργειών (παρατίθενται παραπάνω για την αρχική 3ετή περίοδο) κατά τη διάρκεια της 4ετούς μακροχρόνιας επέκτασης ανοιχτής ετικέτας.

Μελέτες μετάβασης 1 και 2

Το συνολικό προφίλ ασφάλειας του belatacept στις δύο μελέτες μετάβασης ήταν σε συμφωνία με το γνωστό προφίλ ασφάλειας στον υφιστάμενο κλινικό πληθυσμό από μελέτες σε ασθενείς που είχαν υποβληθεί σε μεταμόσχευση για πρώτη φορά, το οποίο παρουσιάζεται στον Πίνακα 2 παραπάνω.

Περιγραφή των επιλεγμένων ανεπιθύμητων ενεργειών

Κακοήθειες και μετα-μεταμοσχευτική λεμφοϋπερπλαστική διαταραχή

Στις δοκιμές σε ασθενείς που είχαν υποβληθεί σε μεταμόσχευση για πρώτη φορά, οι συχνότητες εμφάνισης κακοηθειών τα έτη 1 και 3 παρατίθενται στον Πίνακα 3, εκτός από περιπτώσεις PTLD οι οποίες παρουσιάζονται για το έτος 1 και για > 3 έτη (η διάμεση διάρκεια παρακολούθησης ήταν 1.199 ημέρες για την ομάδα belatacept MI, 1.206 ημέρες για την ομάδα belatacept LI και 1.139 ημέρες για την ομάδα κυκλοσπορίνης). Η συχνότητα εμφάνισης κακοηθών νεοπλασμάτων το Έτος 3, εκτός από μη μελανωματικό καρκίνο του δέρματος, ήταν παρόμοια στις ομάδες belatacept LI και κυκλοσπορίνης και υψηλότερη στην ομάδα belatacept MI. PTLD εμφανίστηκε σε υψηλότερο ποσοστό και στις δύο ομάδες belatacept σε σχέση με την ομάδα κυκλοσπορίνης (βλέπε παράγραφο 4.4). Μη μελανωματικός καρκίνος του δέρματος εμφανίστηκε λιγότερο συχνά με το σχήμα belatacept LI σε σύγκριση με την κυκλοσπορίνη ή με το σχήμα belatacept MI.

Πίνακας 3: Κακοήθειες ανά ομάδα θεραπείας (%)

	Έως το Έτος 1			Έως το Έτος 3 ^{**}		
	Belatacept MI N = 477	Belatacept LI N = 472	Κυκλοσπορίνη N = 476	Belatacept MI N = 477	Belatacept LI N = 472	Κυκλοσπορίνη N = 476
Οποιοδήποτε κακόηθες νεόπλασμα	3,4	1,9	3,4	8,6	5,7	7,1
Μη-μελανωματικός καρκίνος του δέρματος	1,0	0,2	1,5	4,2	1,5	3,6
Κακοήθη νεοπλάσματα εκτός από μη μελανωματικό καρκίνο του δέρματος	2,3	1,7	1,9	4,4	4,2	3,6
PTLD	0,8	0,8	0,2	1,7	1,3	0,6
Κακοήθειες εκτός από μη μελανωματικό καρκίνο του δέρματος και PTLD	1,5	0,8	1,7	2,7	3,2	3,4

*Η διάμεση διάρκεια παρακολούθησης, εξαιρουμένης της PTLD, στο σύνολο των μελετών είναι 1.092 ημέρες για κάθε ομάδα θεραπείας.

**Η διάμεση διάρκεια παρακολούθησης για PTLD στο σύνολο των μελετών είναι 1.199 ημέρες με σχήμα MI, 1.206 ημέρες με σχήμα LI και 1.139 ημέρες με κυκλοσπορίνη.

Στις 3 μελέτες σε ασθενείς που είχαν υποβληθεί σε μεταμόσχευση για πρώτη φορά (μια Φάσης 2 και δύο Φάσης 3 μελέτες, Μελέτη 1 και Μελέτη 2), η αθροιστική συχνότητα PTLD ήταν υψηλότερη σε ασθενείς που ακολούθησαν θεραπευτική αγωγή με belatacept στο συνιστώμενο δοσολογικό σχήμα (LI) (1,3%, 6/472) σε σχέση με την ομάδα της κυκλοσπορίνης (0,6%, 3/476), και μέγιστη στην ομάδα belatacept MI (1,7%, 8/477). Εννέα από 14 περιστατικά PTLD σε ασθενείς που ακολούθησαν θεραπεία με belatacept εντοπίζονταν στο ΚΝΣ. Εντός της περιόδου παρατήρησης, 8 από 14 περιστατικά ήταν θανατηφόρα (6 από τα θανατηφόρα περιστατικά αφορούσαν το ΚΝΣ). Από τα 6 περιστατικά PTLD στο LI σχήμα, 3 αφορούσαν το ΚΝΣ και ήταν θανατηφόρα.

Οι EBV οροαρνητικοί ασθενείς που λαμβάνουν ανοσοκατασταλτικά διατρέχουν ιδιαίτερος αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης PTLD (βλέπε παραγράφους 4.3 και 4.4). Σε κλινικές μελέτες, λήπτες μοσχεύματος που έλαβαν belatacept και ήταν EBV οροαρνητικοί βρίσκονταν σε αυξημένο κίνδυνο για PTLD συγκριτικά με EBV θετικούς ασθενείς (7,7%, 7/91 έναντι 0,7%, 6/810, αντίστοιχα). Στο συνιστώμενο δοσολογικό σχήμα belatacept, 404 ασθενείς ήταν EBV θετικοί και συνέβησαν 4 περιστατικά PTLD (1,0%), 2 εκ των οποίων εντοπίζονταν στο ΚΝΣ.

Στη διάρκεια της περιόδου μακροχρόνιας επέκτασης, κακοήθειες (συμπεριλαμβανομένης της PTLD) αναφέρθηκαν στο 10,3%, 8,4% και 14,7% των ασθενών στις ομάδες belatacept MI, belatacept LI και κυκλοσπορίνης, αντιστοίχως, στη Μελέτη 1, καθώς και στο 19,2%, 13,3% και 16,1% των ασθενών στις ομάδες belatacept MI, belatacept LI και κυκλοσπορίνης, αντιστοίχως, στη Μελέτη 2. Τα περιστατικά PTLD ποίκιλλαν ανάλογα με την ορολογική κατάσταση. Στη Μελέτη 1, αναφέρθηκε ένα επιπλέον περιστατικό PTLD στην ομάδα της κυκλοσπορίνης, σε έναν ασθενή που ήταν EBV οροθετικός κατά τον χρόνο της μεταμόσχευσης. Στη Μελέτη 2, μεταξύ των ασθενών που ήταν EBV οροθετικοί κατά τον χρόνο της μεταμόσχευσης, υπήρχε ένα περιστατικό PTLD σε κάθε μία από τις τρεις ομάδες θεραπείας. Μεταξύ των ασθενών της Μελέτης 2 που ήταν EBV οροαρνητικοί κατά τον χρόνο της μεταμόσχευσης (για τους οποίους δεν συνιστάται η χρήση του belatacept), υπήρχαν τρία περιστατικά PTLD στην ομάδα belatacept LI και κανένα στις ομάδες belatacept MI και κυκλοσπορίνης.

Λοιμώξεις

Στις δοκιμές σε ασθενείς που είχαν υποβληθεί σε μεταμόσχευση για πρώτη φορά, οι συχνότητες λοιμώξεων το Έτος 1 και το Έτος 3 ανά ομάδα θεραπείας παρατίθενται στον Πίνακα 4. Η συνολική εμφάνιση φυματίωσης και μη σοβαρών ερπητικών λοιμώξεων ήταν υψηλότερη στα σχήματα belatacept σε σχέση με το σχήμα κυκλοσπορίνης. Τα περισσότερα περιστατικά φυματίωσης εμφανίστηκαν σε ασθενείς που διαμένουν επί του παρόντος ή διέμεναν στο παρελθόν σε χώρες με υψηλό επιπολασμό φυματίωσης (βλέπε παράγραφο 4.4.). Η συνολική εμφάνιση λοιμώξεων από *ιό polyoma* και μυκητιάσεων ήταν αριθμητικά χαμηλότερη στην ομάδα belatacept LI σε σχέση με την ομάδα belatacept MI και την ομάδα κυκλοσπορίνης.

Στο κλινικό πρόγραμμα του belatacept, σε 2 ασθενείς έγινε διάγνωση PML. Ένα θανατηφόρο περιστατικό PML αναφέρθηκε σε ασθενή με νεφρικό μόσχευμα που ακολούθησε θεραπεία με σχήμα belatacept MI, ανταγωνιστή υποδοχέων IL-2, MMF και κορτικοστεροειδή επί 2 έτη στα πλαίσια δοκιμής Φάσης 3. Το άλλο περιστατικό PML αναφέρθηκε σε ασθενή με ηπατικό μόσχευμα σε δοκιμή Φάσης 2, που ακολούθησε θεραπεία επί 6 μήνες με αυξημένο σχήμα belatacept MI, MMF σε δόσεις υψηλότερες από τη συνιστώμενη και κορτικοστεροειδή (βλέπε παράγραφο 4.4.).

Λοιμώξεις του ΚΝΣ ήταν συχνότερες στην ομάδα belatacept MI (8 περιστατικά, συμπεριλαμβανομένου του περιστατικού PML που περιγράφηκε παραπάνω, 1,7%) σε σχέση με την ομάδα belatacept LI (2 περιστατικά, 0,4%) και την ομάδα κυκλοσπορίνης (ένα περιστατικό, 0,2%). Η πιο συχνή λοίμωξη του ΚΝΣ ήταν η κρυπτοκοκκική μηνιγγίτιδα.

Πίνακας 4: Λοιμώξεις ανά ομάδα θεραπείας σε δοκιμές σε ασθενείς που είχαν υποβληθεί σε μεταμόσχευση για πρώτη φορά (%)

	Έως το Έτος 1			Έως το Έτος 3*		
	Belatacept MI N = 477	Belatacept LI N = 472	Κυκλοσπορίνη N = 476	Belatacept MI N = 477	Belatacept LI N = 472	Κυκλοσπορίνη N = 476
Λοιμώξεις και παρασιτώσεις	70,7	71,8	73,7	79,2	82,0	80,6
Σοβαρές λοιμώξεις	26,8	23,3	27,3	35,8	33,5	37,8
Ιογενείς λοιμώξεις	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
Ιός polyoma	4,8	2,3	4,8	6,3	3,8	5,7
Έρπης	8,0	6,6	6,1	15,5	14,2	10,7
Μυκητιασικές λοιμώξεις	13,8	11,0	15,1	22,9	16,7	20,6
Φυματίωση	0,4	0,4	0,2	1,3	1,3	0,2

* Η διάμεση διάρκεια έκθεσης στο σύνολο των μελετών είναι 1.092 ημέρες για κάθε ομάδα θεραπείας.

Στη διάρκεια της περιόδου μακροχρόνιας επέκτασης σε δοκιμές σε ασθενείς που είχαν υποβληθεί σε μεταμόσχευση για πρώτη φορά, σοβαρές λοιμώξεις εμφανίστηκαν στο 30,3% και 23,5% των ασθενών στις ομάδες belatacept MI και LI, αντίστοιχως, και στο 27,2% των ασθενών στην ομάδα της κυκλοσπορίνης, στη Μελέτη 1, καθώς και στο 35,6% και 38,1% των ασθενών στις ομάδες belatacept MI και LI, αντίστοιχως, και στο 37,9% των ασθενών στην ομάδα της κυκλοσπορίνης, στη Μελέτη 2. Αναφέρθηκε ένα περιστατικό PML (Μελέτη 1) στην ομάδα της κυκλοσπορίνης στους 82 μήνες μετά τη μεταμόσχευση (περισσότερες από 56 ημέρες μετά τη διακοπή της θεραπείας).

Θρόμβωση μοσχεύματος

Σε μια μελέτη Φάσης 3 σε νέους λήπτες νεφρικού μοσχεύματος από δότη διευρυμένων κριτηρίων επιλογής (ECD) (Μελέτη 2), θρόμβωση του μοσχεύματος σημειώθηκε συχνότερα στις ομάδες belatacept (4,3% και 5,1% για τα σχήματα MI και LI, αντίστοιχα), έναντι ποσοστού 2,2% για την κυκλοσπορίνη. Σε μια άλλη μελέτη Φάσης 3 σε νέους λήπτες νεφρικού μοσχεύματος από ζώντα δότη και από πτωματικό δότη τυπικών κριτηρίων επιλογής (Μελέτη 1), η συχνότητα εμφάνισης θρόμβωσης του μοσχεύματος ήταν 2,3% και 0,4% για τα σχήματα MI και LI, αντίστοιχα, έναντι ποσοστού 1,8% για την κυκλοσπορίνη. Σε μια μελέτη Φάσης 2 σε ασθενείς που είχαν υποβληθεί σε μεταμόσχευση για πρώτη φορά, σημειώθηκαν 2 περιστατικά θρόμβωσης του μοσχεύματος, 1 σε κάθε ομάδα belatacept MI και LI (συχνότητα εμφάνισης 1,4% για αμφοτέρους) έναντι 0 στην ομάδα κυκλοσπορίνης. Γενικά, τέτοια συμβάματα συνέβησαν πρώιμα και τα περισσότερα οδήγησαν σε απώλεια του μοσχεύματος. Στην εμπειρία μετά την κυκλοφορία του φαρμάκου σε ασθενείς με άλλους παράγοντες προδιάθεσης κινδύνου για θρόμβωση του νεφρικού αλλομοσχεύματος, εμφανίστηκε θρόμβωση νεφρικού αλλομοσχεύματος όταν η αρχική δόση της αντι-θυμοκυτταρικής σφαιρίνης, ως ανοσοκατασταλτική επαγωγή, συγχρηγήθηκε στον ίδιο ή σχεδόν τον ίδιο χρόνο με την πρώτη δόση του belatacept (βλέπε παράγραφο 4.4)

Αντιδράσεις σχετιζόμενες με την έγχυση

Αναφυλαξία έχει αναφερθεί μετά την κυκλοφορία του φαρμάκου (βλέπε παράγραφο 4.4).

Σε μελέτες σε ασθενείς που είχαν υποβληθεί σε μεταμόσχευση για πρώτη φορά, οξείες αντιδράσεις που σχετίζονται με την έγχυση (αντιδράσεις που εμφανίζονται εντός μιας ώρας από την έγχυση) συνέβησαν στο 5,5% των ασθενών στην ομάδα belatacept MI και στο 4,4% των ασθενών στην ομάδα belatacept LI έως το Έτος 3. Οι σχετιζόμενες με την έγχυση οξείες αντιδράσεις που αναφέρθηκαν συχνότερα σε όλα τα σχήματα belatacept ήταν υπόταση, υπέρταση, έξαψη και κεφαλαλγία. Τα περισσότερα συμβάματα δεν ήταν σοβαρά, ήταν ήπιας έως μέτριας έντασης και δεν επανεμφανίστηκαν. Όταν συγκρίθηκε το belatacept με εγχύσεις εικονικού φαρμάκου, δεν παρατηρήθηκαν διαφορές στα ποσοστά συμβαμάτων (εγχύσεις εικονικού φαρμάκου χορηγήθηκαν τις Εβδομάδες 6 και 10 του σχήματος belatacept LI για την τυφλοποίηση των σχημάτων MI και LI).

Ανοσογονικότητα

Η ανάπτυξη αντισωμάτων κατά του μορίου belatacept εκτιμήθηκε σε 796 ασθενείς που είχαν λάβει νεφρικό μόσχευμα (551 από αυτούς ακολούθησαν θεραπευτική αγωγή επί 3 έτη τουλάχιστον) στις δύο μελέτες Φάσης 3 σε ασθενείς που είχαν υποβληθεί σε μεταμόσχευση για πρώτη φορά. Πενήντα ένας (51) επιπλέον ασθενείς υποβλήθηκαν σε θεραπεία για μέσο διάστημα 7 έτη στη μακροχρόνια επέκταση μιας μελέτης Φάσης 2 σε ασθενείς που είχαν υποβληθεί σε μεταμόσχευση για πρώτη φορά. Η ανάπτυξη αντισωμάτων κατά του belatacept δεν συνδέθηκε με διαταραγμένη κάθαρση του belatacept.

Συνολικά, 45 από 847 ασθενείς (5,3%) ανέπτυξαν αντισώματα κατά τη διάρκεια θεραπείας με belatacept. Στις μεμονωμένες μελέτες, το ποσοστό ασθενών με αντισώματα κυμαινόταν από 4,5% και 5,2% στις μελέτες Φάσης 3 έως 11,8% στη μακροχρόνια επέκταση της μελέτης Φάσης 2. Ωστόσο, ο ρυθμός ανοσογονικότητας ως προς τη διάρκεια της έκθεσης ήταν σταθερός από 2,0 έως 2,1 ανά 100 ασθενείς-έτη και στις τρεις μελέτες. Σε 153 ασθενείς που αξιολογήθηκαν για αντισώματα 56 τουλάχιστον ημέρες (περίπου 6 ημιζωές) μετά τη διακοπή της λήψης belatacept, 10 επιπλέον ασθενείς (6,5%) ανέπτυξαν αντισώματα. Γενικά, οι τίτλοι αντισωμάτων ήταν χαμηλοί, συνήθως όχι επίμονοι και σε πολλές περιπτώσεις κατέστησαν μη ανιχνεύσιμοι με τη συνέχιση της θεραπείας.

Για να εκτιμηθεί η παρουσία εξουδετερωτικών αντισωμάτων, εκτιμήθηκαν δείγματα από 29 ασθενείς με επιβεβαιωμένη δραστικότητα σύνδεσης στην τροποποιημένη περιοχή του σχετιζόμενου με τα Τ-λεμφοκύτταρα κυτταροτοξικού αντιγόνου 4 (CTLA-4) μέσω in vitro δοκιμασίας. Διαπιστώθηκε ότι 8 ασθενείς (27,6%) είχαν εξουδετερωτικά αντισώματα. Η κλινική σημασία της ανάπτυξης εξουδετερωτικών αντισωμάτων δεν είναι σαφής.

Αυτοανοσία

Σε μελέτες σε ασθενείς που είχαν υποβληθεί σε μεταμόσχευση για πρώτη φορά, περιπτώσεις αυτοανοσίας παρατηρήθηκαν όχι συχνά στις κεντρικές κλινικές μελέτες, σε ποσοστά 1,7%, 1,7% και 1,9% έως το Έτος 3 για τις ομάδες ΜΙ, ΛΙ και κυκλοσπορίνης, αντίστοιχα. Ένας ασθενής που ελάμβανε σχήμα belatacept ΜΙ ανέπτυξε σύνδρομο Guillian-Barré, που οδήγησε σε διακοπή της θεραπείας και στη συνέχεια υποχώρησε. Γενικά, ο μικρός αριθμός αναφορών σε όλες τις κλινικές μελέτες δείχνει ότι η παρατεταμένη έκθεση σε belatacept δεν προδιαθέτει τους ασθενείς σε αυξημένο κίνδυνο για ανάπτυξη αυτοανοσίας.

Στη διάρκεια της περιόδου μακροχρόνιας επέκτασης, αυτοάνοσα συμβάντα εμφανίστηκαν στο 2,6% και 3,0% των ασθενών στις ομάδες belatacept ΜΙ και ΛΙ, αντίστοιχως, και στο 3,7% των ασθενών στην ομάδα της κυκλοσπορίνης, στη Μελέτη 1, καθώς και στο 5,8% και 3,5% των ασθενών στις ομάδες belatacept ΜΙ και ΛΙ, αντίστοιχως, και σε 0% των ασθενών στην ομάδα της κυκλοσπορίνης, στη Μελέτη 2.

Αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών

Η αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών μετά από τη χορήγηση άδειας κυκλοφορίας του φαρμακευτικού προϊόντος είναι σημαντική. Επιτρέπει τη συνεχή παρακολούθηση της σχέσης οφέλους-κινδύνου του φαρμακευτικού προϊόντος. Ζητείται από τους επαγγελματίες υγείας να αναφέρουν οποιοσδήποτε πιθανολογούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες μέσω του εθνικού συστήματος αναφοράς που αναγράφεται στο [Παράρτημα V](#).

4.9 Υπερδοσολογία

Εφάπαξ δόσεις έως και 20 mg/kg έχουν χορηγηθεί χωρίς εμφανή τοξική επίδραση. Σε περίπτωση υπερδοσολογίας, συνιστάται παρακολούθηση του ασθενούς για σημεία ή συμπτώματα ανεπιθύμητων ενεργειών και έναρξη κατάλληλης συμπτωματικής θεραπείας.

5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ

5.1 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες

Φαρμακοθεραπευτική κατηγορία: Ανοσοκατασταλτικά, εκλεκτικά ανοσοκατασταλτικά, κωδικός ATC: L04AA28.

Το belatacept, ένας εκλεκτικός αναστολέας της συνδιέγερσης, είναι μια διαλυτή πρωτεΐνη σύντηξης αποτελούμενη από ένα τροποποιημένο εξωκυτταρικό πεδίο ανθρώπινου σχετιζόμενου με τα T-λεμφοκύτταρα κυτταροτοξικού αντιγόνου 4 (CTLA-4) και από ένα τμήμα (άρθρωση-CH2-CH3 πεδία) του Fc πεδίου ενός αντισώματος ανθρώπινης ανοσοσφαιρίνης G1. Το belatacept παρασκευάζεται μέσω τεχνολογίας ανασυνδυασμένου DNA σε σύστημα έκφρασης κυττάρων θηλαστικού. Έγιναν δύο υποκαταστάσεις αμινοξέων (L104 σε E, A29 σε Y) στη θέση πρόσδεσης του συνδέτη του CTLA-4.

Μηχανισμός δράσης

Το belatacept προσδένεται σε μόρια CD80 και CD86 επί αντιγονοπαρουσιαστικών κυττάρων. Σαν αποτέλεσμα, το belatacept αναστέλλει την εξαρτώμενη από CD28 συνδιέγερση των T-κυττάρων, αναστέλλοντας τη δραστηριότητά τους. Τα ενεργοποιημένα T-κύτταρα είναι οι κύριοι μεσολαβητές της ανοσολογικής απόκρισης προς το μεταμοσχευμένο νεφρό. Το belatacept, μια τροποποιημένη μορφή CTLA4-Ig, προσδένεται σε μόρια CD80 και CD86 πιο ισχυρά από ότι το μητρικό μόριο CTLA4-Ig από το οποίο προέρχεται. Αυτή η αυξημένη ισχύς πρόσδεσης παρέχει το επίπεδο ανοσοκαταστολής που είναι αναγκαίο για την πρόληψη ανοσοεξαρτώμενης ανεπάρκειας και δυσλειτουργίας του αλλομοσχεύματος.

Φαρμακοδυναμικές επιδράσεις

Σε μια κλινική μελέτη, παρατηρήθηκε 90% περίπου ποσοστό κορεσμού των υποδοχέων CD86 στην επιφάνεια αντιγονοπαρουσιαστικών κυττάρων στο περιφερικό αίμα μετά την πρώτη χορήγηση belatacept. Στη διάρκεια του πρώτου μηνός μετά τη μεταμόσχευση, διατηρήθηκε ποσοστό κορεσμού των υποδοχέων CD86 85%. Μέχρι τον 3ο μήνα μετά τη μεταμόσχευση με το συνιστώμενο δοσολογικό σχήμα, το ποσοστό κορεσμού υποδοχέων CD86 διατηρήθηκε σε 70% περίπου και σε 65% περίπου τον 12ο μήνα.

Κλινική αποτελεσματικότητα και ασφάλεια

Μελέτες 1 και 2: Φάσης 3 μελέτες σε ασθενείς που είχαν υποβληθεί σε μεταμόσχευση για πρώτη φορά
Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα του belatacept ως μέρος ενός ανοσοκατασταλτικού σχήματος μετά από μεταμόσχευση νεφρού εκτιμήθηκε σε δύο τυχαιοποιημένες, μερικώς τυφλές, πολυκεντρικές μελέτες διάρκειας 3 ετών, με το κύριο καταληκτικό σημείο να καθορίζεται στο Έτος 1. Σε αυτές τις μελέτες συγκρίθηκαν δύο δοσολογικά σχήματα belatacept (ΜΙ και LI) έναντι κυκλοσπορίνης σε λήπτες μοσχεύματος από δότη τυπικών κριτηρίων επιλογής (Μελέτη 1) ή διευρυμένων κριτηρίων επιλογής (Μελέτη 2). Όλοι οι ασθενείς έλαβαν basiliximab, MMF και κορτικοστεροειδή. Το πιο εντατικό (ΜΙ) σχήμα, το οποίο περιλάμβανε υψηλότερη και συχνότερη δοσολογία τους πρώτους 6 μήνες μετά τη μεταμόσχευση, οδήγησε σε διπλάσια έκθεση σε belatacept σε σύγκριση με το λιγότερο εντατικό (LI) σχήμα από το 2ο έως τον 7ο μήνα μετά τη μεταμόσχευση. Η αποτελεσματικότητα ήταν παρόμοια με τα ΜΙ και LI σχήματα, ενώ το συνολικό προφίλ ασφάλειας ήταν καλύτερο για το LI σχήμα. Ως εκ τούτου, η συνιστώμενη δόση belatacept είναι το LI σχήμα.

Μελέτη 1: Λήπτες νεφρικού μοσχεύματος από ζώντα δότη και από πτωματικό δότη τυπικών κριτηρίων επιλογής

Ως δότες τυπικών κριτηρίων επιλογής ορίστηκαν οι ζώντες δότες ή οι πτωματικοί δότες με προβλεπόμενο χρόνο ψυχρής ισχαιμίας < 24 ώρες και οι οποίοι δεν υπάγονται στον ορισμό δοτών διευρυμένων κριτηρίων επιλογής. Η μελέτη 1 απέκλισε (1) λήπτη που υποβάλλεται σε πρώτη μεταμόσχευση στον οποίο η τρέχουσα PRA ήταν ≥ 50%: (2) λήπτες που υποβάλλονται σε επαναμεταμόσχευση στους οποίους η τρέχουσα PRA ήταν ≥ 30%: (3) λήπτες που η προηγούμενη

απώλεια μοσχεύματος έγινε λόγω οξείας απόρριψης και στην περίπτωση θετικής διασταύρωσης λεμφοκυτταροτοξικού T-κύτταρου.

Σε αυτή τη μελέτη, 666 ασθενείς εντάχθηκαν, τυχαιοποιήθηκαν και υποβλήθηκαν σε μεταμόσχευση, 219 σε belatacept MI, 226 σε belatacept LI και 221 σε κυκλοσπορίνη. Η διάμεση ηλικία ήταν 45 έτη: Το 58% των μοσχευμάτων ήταν από ζωντανούς δότες: το 3% ήταν μεταμοσχευμένα εκ νέου: το 69% του πληθυσμού ήταν άρρενες: το 61% των ασθενών ήταν λευκοί: το 8% ήταν μαύροι/Αφρο-Αμερικανοί: το 31% είχαν κατηγοριοποιηθεί ως άλλων φυλών: το 16% είχαν PRA $\geq 10\%$; και το 41% είχαν 4 έως 6 δυσαρμονίες HLA.

Η δόση των κορτικοστεροειδών που χρησιμοποιήθηκε σε όλες τις ομάδες θεραπείας μειώθηκε σταδιακά κατά τους 6 πρώτους μήνες μετά την μεταμόσχευση. Η διάμεση δόση κορτικοστεροειδών που χορηγήθηκε με το συνιστώμενο σχήμα belatacept έως τους μήνες 1, 3 και 6 ήταν 20 mg, 12 mg και 10 mg αντιστοίχως.

Μελέτη 2: Λήπτες νεφρικού μοσχεύματος από δότη διευρυμένων κριτηρίων επιλογής

Ως δότες διευρυμένων κριτηρίων επιλογής ορίστηκαν οι πτωματικοί δότες με ένα τουλάχιστον από τα ακόλουθα: (1) ηλικία δότη ≥ 60 έτη, (2) ηλικία δότη ≥ 50 έτη και άλλες συννοσηρότητες (≥ 2 από τα εξής: αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο, υπέρταση, κρεατινίνη ορού $> 1,5$ mg/dl), (3) δωρεά μετά από θάνατο καρδιακής αιτιολογίας ή (4) προβλεπόμενος χρόνος ψυχρής ισχαιμίας ≥ 24 ώρες. Η μελέτη 2 απέκλισε λήπτες με τρέχουσα PRA $\geq 30\%$, μεταμοσχευμένους εκ νέου ασθενείς, και στην περίπτωση θετικής διασταύρωσης λεμφοκυτταροτοξικού T-κύτταρου.

Σε αυτή τη μελέτη, 543 ασθενείς εντάχθηκαν, τυχαιοποιήθηκαν και υποβλήθηκαν σε μεταμόσχευση: 184 σε belatacept MI, 175 σε belatacept LI και 184 σε κυκλοσπορίνη. Η διάμεση ηλικία ήταν 58 έτη: Το 67% του πληθυσμού της μελέτης ήταν άρρενες, το 75% των ασθενών ήταν λευκοί, το 13% ήταν μαύροι/Αφρο-Αμερικανοί, το 12% είχαν κατηγοριοποιηθεί ως των άλλων φυλών, το 3% είχαν PRA $\geq 10\%$, και το 53% είχαν 4 έως 6 ασυμβατότητες HLA.

Η δόση των κορτικοστεροειδών που χρησιμοποιήθηκε σε όλες τις ομάδες θεραπείας μειώθηκε σταδιακά κατά τους 6 πρώτους μήνες μετά την μεταμόσχευση. Η διάμεση δόση κορτικοστεροειδών που χορηγήθηκε με το συνιστώμενο σχήμα belatacept έως τους μήνες 1, 3 και 6 ήταν 21 mg, 13 mg και 10 mg αντιστοίχως.

Στον Πίνακα 5 συνοψίζονται τα αποτελέσματα για το σχήμα belatacept LI έναντι της κυκλοσπορίνης ως προς τα συμπρωτεύοντα καταληκτικά σημεία αποτελεσματικότητας που ήταν ο θάνατος και η απώλεια μοσχεύματος, η σύνθετη νεφρική δυσλειτουργία και η οξεία απόρριψη (οριζόμενη ως κλινικά πιθανολογούμενη και επιβεβαιωμένη δια βιοψίας οξεία απόρριψη). Η επιβίωση των ασθενών και του μοσχεύματος ήταν παρόμοια στις ομάδες belatacept και κυκλοσπορίνης. Λιγότεροι ασθενείς ικανοποίησαν το σύνθετο καταληκτικό σημείο νεφρικής δυσλειτουργίας και ο μέσος GFR ήταν υψηλότερος με belatacept από ότι με κυκλοσπορίνη.

Οξεία απόρριψη (AR) συνέβη συχνότερα με belatacept έναντι κυκλοσπορίνης στη Μελέτη 1 και με παρόμοια συχνότητα με belatacept έναντι κυκλοσπορίνης στη Μελέτη 2. Περίπου 80% των επεισοδίων AR συνέβησαν έως το Μήνα 3 και ήταν σπάνια μετά το Μήνα 6. Στη Μελέτη 1, 11/39 περιστατικά οξείας απόρριψης με belatacept και 3/21 περιστατικά με κυκλοσπορίνη ήταν βαθμού Banff 97 \geq IIb έως το Έτος 3. Στη Μελέτη 2, 9/33 περιστατικά οξείας απόρριψης με belatacept και 5/29 περιστατικά με κυκλοσπορίνη ήταν βαθμού Banff 97 \geq IIb έως το Έτος 3. Η AR αντιμετωπίστηκε συχνότερα με θεραπεία μείωσης των λεμφοκυττάρων (ένας παράγοντας κινδύνου εμφάνισης PTLD, βλέπε παράγραφο 4.4) στην ομάδα του belatacept σε σύγκριση με την ομάδα της κυκλοσπορίνης. Και στις δύο μελέτες, σε ασθενείς με AR έως το Έτος 2, ειδικά ως προς το δότη αντισώματα, ένα από τα κριτήρια διάγνωσης της εξαρτώμενης από αντισώματα απόρριψης, ήταν παρόντα σε ποσοστό 6% (2/32, Μελέτη 2)-8% (3/39, Μελέτη 1) και 20% (4/20, Μελέτη 1)-26% (7/27, Μελέτη 2) στις ομάδες belatacept και κυκλοσπορίνης έως το Έτος 3, αντίστοιχα. Έως το Έτος 3, το ποσοστό υποτροπιάζουσας AR ήταν παρόμοιο στις ομάδες ($< 3\%$) και το ποσοστό υποκλινικής AR στο πρωτόκολλο βιοψίας του 1ου έτους ήταν 5% και στις δύο ομάδες. Στη Μελέτη 1, 5/39 ασθενείς στην ομάδα belatacept έναντι 1/21 ασθενείς στην ομάδα κυκλοσπορίνης

με AR είχαν απώλεια μοσχεύματος και 5/39 ασθενείς στην ομάδα belatacept και κανένας ασθενής στην ομάδα κυκλοσπορίνης με AR απεβίωσαν έως το Έτος 3. Στη Μελέτη 2, 5/33 ασθενείς στην ομάδα belatacept έναντι 6/29 ασθενείς στην ομάδα κυκλοσπορίνης με AR είχαν απώλεια μοσχεύματος και 5/33 ασθενείς στην ομάδα belatacept έναντι 5/29 ασθενείς στην ομάδα κυκλοσπορίνης με AR απεβίωσαν έως το Έτος 3. Και στις δύο μελέτες, ο μέσος GFR μετά από AR ήταν παρόμοιος σε ασθενείς που ακολούθησαν θεραπευτική αγωγή με belatacept και με κυκλοσπορίνη.

Πίνακας 5: Κύριες εκβάσεις αποτελεσματικότητας στα έτη 1 και 3

Παράμετρος	Μελέτη 1: ζώντες δότες και πτωματικοί δότες τυπικών κριτηρίων επιλογής		Μελέτη 2: δότες διευρυνμένων κριτηρίων επιλογής	
	Belatacept LI	Κυκλοσπορίνη	Belatacept LI	Κυκλοσπορίνη
	N = 226	N = 221	N = 175	N = 184
Επιβίωση ασθενούς και μοσχεύματος (%)				
Έτος 1 [95% CI]	96,5 [94,1-98,9]	93,2 [89,9-96,5]	88,6 [83,9-93,3]	85,3 [80,2-90,4]
Έτος 3 [95% CI]	92,0 [88,5-95,6]	88,7 [84,5-92,9]	82,3 [76,6-87,9]	79,9 [74,1-85,7]
Θάνατος (%)				
Έτος 1	1,8	3,2	2,9	4,3
Έτος 3	4,4	6,8	8,6	9,2
Απώλεια μοσχεύματος (%)				
Έτος 1	2,2	3,6	9,1	10,9
Έτος 3	4,0	4,5	12,0	12,5
% ασθενών που ικανοποιούν το σύνθετο καταληκτικό σημείο νεφρικής δυσλειτουργίας στο Έτος 1^a	54,2	77,9	76,6	84,8
Τιμή-P	< 0,0001	-	< 0,07	-
AR (%)				
Έτος 1 (%) [95% CI]	17,3 [12,3-22,2]	7,2 [3,8-10,7]	17,7 [12,1-23,4]	14,1 [9,1-19,2]
Έτος 3 (%) [95% CI]	17,3 [12,3-22,2]	9,5 [5,6-13,4]	18,9 [13,1-24,7]	15,8 [10,5-21,0]
Μέσος μετρούμενος GFR^β ml/λεπτό/1,73 m²				
Έτος 1	63,4	50,4	49,6	45,2
Έτος 2	67,9	50,5	49,7	45,0
Μέσος υπολογιζόμενος GFR^γ ml/λεπτό/1,73 m²				
Μήνας 1	61,5	48,1	39,6	31,8
Έτος 1	65,4	50,1	44,5	36,5
Έτος 2	65,4	47,9	42,8	34,9
Έτος 3	65,8	44,4	42,2	31,5

^aΠοσοστό ασθενών με μετρημένο GFR < 60 ml/λεπτό/1,73 m² ή με μείωση στο μετρημένο GFR ≥ 10 ml/λεπτό/1,73 m² από το Μήνα 3 έως το Μήνα 12.

^βΟ μετρημένος GFR εκτιμήθηκε με ιωθαλαμικό τα Έτη 1 και 2 μόνο.

^γΟ υπολογιζόμενος GFR εκτιμήθηκε με την εξίσωση MDRD το Μήνα 1 και τα Έτη 1, 2 και 3

Εξέλιξη σταδίου χρόνιας νεφρικής νόσου (CKD)

Στη Μελέτη 1, έως το Έτος 3, ο μέσος υπολογιζόμενος GFR ήταν κατά 21 ml/λεπτό/1,73 m² μεγαλύτερος με belatacept και 10% και 20% των ασθενών έφθασαν σε στάδιο 4/5 CKD (GFR < 30 ml/λεπτό/1,73 m²) με belatacept έναντι κυκλοσπορίνης, αντίστοιχα. Στη Μελέτη 2, έως το Έτος 3, ο μέσος υπολογιζόμενος GFR ήταν κατά 11 ml/λεπτό/1,73 m² μεγαλύτερος με belatacept και 27% και 44% των ασθενών έφθασαν σε στάδιο 4/5 CKD (GFR < 30 ml/λεπτό/1,73 m²) με belatacept έναντι κυκλοσπορίνης, αντίστοιχα.

Χρόνια νεφροπάθεια του αλλομοσχεύματος/Διάμεση Ίνωση και Ατροφία Σωληναρίων (IFTA)

Ο επιπολασμός CAN/IFTA το Έτος 1 στις Μελέτες 1 και 2, ήταν αριθμητικά χαμηλότερος με belatacept από ότι με κυκλοσπορίνη (~9,4% και 5%, αντίστοιχα).

Νέα έναρξη σακχαρώδη διαβήτη και Αρτηριακή Πίεση

Σε μια προκαθορισμένη, συγκεντρωτική ανάλυση των Μελετών 1 και 2 στο Έτος 1, η συχνότητα εμφάνισης νέας έναρξης σακχαρώδη διαβήτη (NODM), οριζόμενη ως χρήση αντιδιαβητικού παράγοντα για ≥ 30 ημέρες ή ≥ 2 τιμές γλυκόζης πλάσματος νηστείας > 126 mg/dl (7,0 mmol/l) μετά τη μεταμόσχευση, ήταν 5% με belatacept και 10% με κυκλοσπορίνη. Το Έτος 3, η συχνότητα εμφάνισης NODM ήταν 8% με belatacept και 10% με κυκλοσπορίνη.

Για τις Μελέτες 1 και 2 στα Έτη 1 και 3, το belatacept συνδέθηκε με χαμηλότερη κατά 6 έως 9 mmHg μέση συστολική πίεση, με χαμηλότερη περίπου 2 έως 4 mmHg μέση διαστολική πίεση και λιγότερο συχνή χρήση αντιυπερτασικών φαρμακευτικών προϊόντων σε σχέση με την κυκλοσπορίνη.

Μακροχρόνια επέκταση στη Μελέτη 1 και στη Μελέτη 2

Ένα σύνολο από 321 ασθενείς που λάμβαναν belatacept (MI: 155 και LI: 166) και 136 ασθενείς που λάμβαναν κυκλοσπορίνη ολοκλήρωσαν 3 έτη θεραπείας στη Μελέτη 1 και εισήχθησαν στην 4ετή περίοδο μακροχρόνιας επέκτασης ανοιχτής ετικέτας (έως 7 έτη συνολικά). Οι ασθενείς που διέκοψαν ήταν περισσότεροι στην ομάδα της κυκλοσπορίνης (32,4%) έναντι κάθε μίας από τις ομάδες του belatacept (17,4% και 18,1% στις ομάδες MI και LI, αντιστοίχως) στη διάρκεια της περιόδου μακροχρόνιας επέκτασης. Ένα σύνολο από 217 ασθενείς που λάμβαναν belatacept (MI: 104 και LI: 113) και 87 ασθενείς που λάμβαναν κυκλοσπορίνη ολοκλήρωσαν 3 έτη θεραπείας στη Μελέτη 2 και εισήχθησαν στην 4ετή περίοδο μακροχρόνιας επέκτασης ανοιχτής ετικέτας (έως 7 έτη συνολικά). Οι ασθενείς που διέκοψαν ήταν περισσότεροι στην ομάδα της κυκλοσπορίνης (34,5%) έναντι κάθε μίας από τις ομάδες του belatacept (28,8% και 25,7% στις ομάδες MI και LI, αντιστοίχως) στη διάρκεια της περιόδου μακροχρόνιας επέκτασης.

Σε σύγκριση με την κυκλοσπορίνη και όπως αξιολογήθηκε βάσει των εκτιμήσεων του λόγου κινδύνου (HR) (για τον θάνατο ή την απώλεια μοσχεύματος) από μια ad hoc ανάλυση παλινδρόμησης κατά Cox, η συνολική επιβίωση ασθενών και μοσχευμάτων ήταν υψηλότερη στους ασθενείς που έλαβαν belatacept στη Μελέτη 1, HR 0,588 (95% CI: 0,356-0,972) για την ομάδα MI και HR 0,585 (95% CI: 0,356-0,961) για την ομάδα LI, και συγκρίσιμη μεταξύ των ομάδων θεραπείας στη Μελέτη 2, HR 0,932 (95% CI: 0,635-1,367) για την ομάδα MI και HR 0,944 (95% CI: 0,644-1,383) για την ομάδα LI. Το συνολικό ποσοστό ασθενών στους οποίους σημειώθηκε θάνατος ή απώλεια μοσχεύματος ήταν χαμηλότερο στους ασθενείς που έλαβαν belatacept (MI: 11,4%, LI: 11,9%) σε σύγκριση με τους ασθενείς που έλαβαν κυκλοσπορίνη (17,6%) στη Μελέτη 1. Το συνολικό ποσοστό ασθενών με θάνατο ή απώλεια μοσχεύματος ήταν συγκρίσιμο μεταξύ των ομάδων θεραπείας (29,3%, 30,9% και 28,3% για τις ομάδες MI, LI και κυκλοσπορίνης, αντιστοίχως) στη Μελέτη 2. Στη Μελέτη 1, στις ομάδες MI, LI και κυκλοσπορίνης, αντίστοιχως, θάνατος σημειώθηκε στο 7,8%, 7,5% και 11,3% των ασθενών και απώλεια μοσχεύματος σημειώθηκε στο 4,6%, 4,9% και 7,7% των ασθενών. Στη Μελέτη 2, στις ομάδες MI, LI και κυκλοσπορίνης, αντίστοιχως, θάνατος σημειώθηκε στο 20,1%, 21,1% και 15,8% των ασθενών και απώλεια μοσχεύματος σημειώθηκε στο 11,4%, 13,1% και 15,8% των ασθενών. Το υψηλότερο ποσοστό θανάτων στην ομάδα LI της Μελέτης 2 οφειλόταν κυρίως σε νεοπλάσματα (MI: 3,8%, LI: 7,1%, κυκλοσπορίνη: 2,3%).

Ο υψηλότερος υπολογισμένος GFR που παρατηρήθηκε στη διάρκεια των πρώτων 3 ετών στους ασθενείς που λάμβαναν belatacept έναντι των ασθενών που λάμβαναν κυκλοσπορίνη διατηρήθηκε στη διάρκεια της περιόδου μακροχρόνιας επέκτασης. Στη Μελέτη 1, ο μέσος υπολογισμένος GFR στα

7 έτη ήταν 74,0, 77,9 και 50,7 mL/min/1,73 m² στις ομάδες belatacept MI, belatacept LI και κυκλοσπορίνης, αντιστοίχως. Στη Μελέτη 2, ο μέσος υπολογισμένος GFR στα 7 έτη ήταν 57,6, 59,1 και 44,6 mL/min/1,73 m², στις ίδιες ομάδες, αντιστοίχως. Ο χρόνος έως τον θάνατο, την απώλεια μοσχεύματος ή την εμφάνιση τιμής GFR <30 mL/min/1,73 m² αναλύθηκε για την 7ετή περίοδο: στη Μελέτη 1, παρατηρήθηκε περίπου 60% μείωση του κινδύνου θανάτου, απώλειας μοσχεύματος ή τιμής GFR <30 mL/min/1,73 m² στους ασθενείς των ομάδων του belatacept έναντι των ασθενών που λάμβαναν κυκλοσπορίνη. Στη Μελέτη 2, παρατηρήθηκε περίπου 40% μείωση αυτού του κινδύνου στους ασθενείς των ομάδων του belatacept έναντι των ασθενών που λάμβαναν κυκλοσπορίνη.

Μετάβαση από σχήμα με αναστολέα της καλσινευρίνης (CNI) σε σχήμα με belatacept

Μελέτη μετάβασης 1:

Συνολικά, 173 λήπτες νεφρικού μοσχεύματος υπό θεραπεία με σχήμα συντήρησης με CNI (κυκλοσπορίνη, CsA: 76 ασθενείς ή tacrolimus, TAC: 97 ασθενείς), που είχαν λάβει νεφρικό αλλομόσχευμα από ζώντα ή πτωματικό δότη 6 έως 36 μήνες πριν από τη συμμετοχή στη μελέτη, εντάχθηκαν σε μία πολυκεντρική, προοπτική, τυχαιοποιημένη, ανοιχτή μελέτη. Οι ασθενείς με ιστορικό θεραπείας για επιβεβαιωμένη δια βιοψίας οξεία απόρριψη (BPAR) εντός 3 μηνών πριν από τη συμμετοχή στη μελέτη, υποτροπιάζουσα BPAR, κυτταρική απόρριψη βαθμού Banff II ή μεγαλύτερου, ή επαγόμενη από αντισώματα απόρριψη με το υφιστάμενο αλλομόσχευμα, απώλεια προηγούμενου αλλομοσχεύματος λόγω BPAR ή θετική διασταύρωση λεμφοκυτταροτοξικού T-κυττάρου τη στιγμή της τρέχουσας μεταμόσχευσης, θεωρήθηκε ότι διατρέχουν υψηλότερο ανοσολογικό κίνδυνο και αποκλείστηκαν από τη μελέτη. Οι ασθενείς τυχαιοποιήθηκαν με αναλογία 1:1 σε συνέχιση του σχήματος με CNI ή σε μετάβαση σε σχήμα με belatacept. Κατά τη φάση μετάβασης, χορηγήθηκε δόση συντήρησης belatacept την Ημέρα 1 και κάθε δύο εβδομάδες για τις πρώτες 8 εβδομάδες (βλέπε Παράγραφο 4.2). Η δόση του CNI μειώθηκε σταδιακά μεταξύ της Ημέρας 1 και της Ημέρας 29: Την ημέρα 1 οι ασθενείς έλαβαν το 100% της δόσης του CNI, ακολουθούμενη από το 40-60% της δόσης την ημέρα 15, το 20-30% της δόσης την ημέρα 23 και καθόλου χορήγηση δόσης την ημέρα 29. Μετά την αρχική φάση μετάβασης διάρκειας 8 εβδομάδων, χορηγήθηκε μία δόση συντήρησης belatacept κάθε 4 εβδομάδες μετέπειτα, ξεκινώντας στις 12 εβδομάδες μετά την πρώτη δόση (βλέπε Παράγραφο 4.2). Η διάρκεια της μελέτης ήταν 12 μήνες, με μία περίοδο μακροχρόνιας επέκτασης (LTE) από τον Μήνα 12 έως τον Μήνα 36. Το κύριο (περιγραφικό) καταληκτικό σημείο ήταν η νεφρική λειτουργία (μεταβολή του eGFR από την έναρξη της μελέτης) στους 12 μήνες.

Τον Μήνα 12, και οι 84 ασθενείς (100%) στην ομάδα μετάβασης σε belatacept και το 98,9% (88/89) των ασθενών στην ομάδα συνέχισης του CNI είχαν επιβιώσει με λειτουργικό μόσχευμα. BPAR αναφέρθηκε στο 7,1% (6/84) των ασθενών στην ομάδα μετάβασης σε belatacept και σε κανένα ασθενή στην ομάδα συνέχισης του CNI. Από τους 81 ασθενείς σε κάθε ομάδα που εντάχθηκαν στην περίοδο LTE (υποπληθυσμός ITT-LT), το 97% (79/81) στην ομάδα μετάβασης σε belatacept και το 98,8% (80/81) στην ομάδα συνέχισης του CNI είχαν επιβιώσει με λειτουργικό μόσχευμα έως τον Μήνα 36. Μία περίπτωση BPAR αναφέρθηκε στην ομάδα μετάβασης σε belatacept και τρεις περιπτώσεις BPAR αναφέρθηκαν στην ομάδα συνέχισης του CNI κατά τη διάρκεια της περιόδου LTE. Στον υποπληθυσμό ITT-LT έως τους 36 μήνες, BPAR αναφέρθηκε στο 6,2% (5/81) έναντι 3,7% (3/81) των ασθενών στην ομάδα μετάβασης σε belatacept έναντι της ομάδας συνέχισης του CNI, αντίστοιχα. Κανέναν από τα συμβάντα BPAR δεν ήταν βαθμού Banff III σε βαρύτητα. Ένας ασθενής σε κάθε ομάδα με BPAR εμφάνισε επακόλουθη απώλεια μοσχεύματος. Τον Μήνα 12, η μέση (SD) μεταβολή του cGFR από την έναρξη της μελέτης ήταν +7,0 (12,0) mL/min/1,73 m² στην ομάδα μετάβασης σε belatacept (N=84) σε σύγκριση με +2,1 (10,3) mL/min/1,73 m² στην ομάδα συνέχισης του CNI (N=89). Τον Μήνα 36, η μέση μεταβολή του cGFR από την έναρξη της μελέτης ήταν +8,2 (16,1) mL/min/1,73 m² στην ομάδα μετάβασης σε belatacept (N=72) και +1,4 (16,9) mL/min/1,73 m² στην ομάδα συνέχισης του CNI (N=69).

Μελέτη μετάβασης 2:

Συνολικά, 446 ασθενείς με νεφρικό μόσχευμα υπό θεραπεία συντήρησης με σχήμα με CNI (CsA: 48 ασθενείς ή TAC: 398 ασθενείς), οι οποίοι είχαν λάβει νεφρικό αλλομόσχευμα από ζώντα ή πτωματικό δότη 6 έως 60 μήνες πριν από τη συμμετοχή στη μελέτη, εντάχθηκαν σε μία πολυκεντρική, προοπτική, τυχαιοποιημένη, ανοιχτή μελέτη. Οι ασθενείς με ιστορικό θεραπείας για επιβεβαιωμένη δια βιοψίας οξεία απόρριψη (BPAR) εντός 3 μηνών πριν από τη συμμετοχή στη μελέτη,

υποτροπιάζουσα BPAR, κυτταρική απόρριψη βαθμού Banff ΙΑ ή μεγαλύτερου, ή επαγόμενη από αντισώματα απόρριψη με το υφιστάμενο αλλομόσχευμα, απώλεια προηγούμενου αλλομοσχεύματος λόγω BPAR ή θετική διασταύρωση λεμφοκυτταροτοξικού T-κυττάρου τη στιγμή της τρέχουσας μεταμόσχευσης, θεωρήθηκε ότι διατρέχουν υψηλότερο ανοσολογικό κίνδυνο και αποκλείστηκαν από τη μελέτη. Οι ασθενείς τυχαιοποιήθηκαν με αναλογία 1:1 σε συνέχιση του σχήματος με CNI ή σε μετάβαση σε σχήμα με belatacept. Στη φάση σταδιακής μείωσης του CNI και μετάβασης στο belatacept ακολουθήθηκε παρόμοιο σχήμα με τη Μελέτη Μετάβασης 1 (βλέπε παραπάνω). Η διάρκεια της μελέτης ήταν 24 μήνες. Το κύριο (περιγραφικό) σύνθετο καταληκτικό σημείο ήταν το ποσοστό των συμμετεχόντων που επιβίωσαν με λειτουργικό μόσχευμα τον Μήνα 24.

Το ποσοστό των ασθενών που επιβίωσαν με λειτουργικό μόσχευμα ήταν παρόμοιο στις ομάδες μετάβασης σε belatacept (98,2%, 219/223) και συνέχισης του CNI (97,3%, 217/223) τον Μήνα 24. Τέσσερις ασθενείς (1,8%) σε κάθε ομάδα κατέληξαν και δύο (0,9%) στην ομάδα συνέχισης του CNI εμφάνισαν απώλεια του μοσχεύματος. Τον Μήνα 12, BPAR αναφέρθηκε σε 18/223 ασθενείς (8,1%) στην ομάδα μετάβασης σε belatacept και σε 4/223 ασθενείς (1,8%) στην ομάδα συνέχισης του CNI. Τον Μήνα 24, δεν αναφέρθηκαν περαιτέρω περιπτώσεις BPAR στην ομάδα μετάβασης σε belatacept, ενώ στην ομάδα συνέχισης του CNI αναφέρθηκαν 5 επιπλέον περιπτώσεις (συνολικά 9/223 (4%) τον Μήνα 24). Η πλειοψηφία των περιπτώσεων BPAR που αναφέρθηκαν στην ομάδα μετάβασης σε belatacept εμφανίστηκαν κατά τη διάρκεια των πρώτων 6 μηνών. Όλες αντιμετωπίστηκαν επιτυχώς χωρίς επακόλουθη απώλεια του μοσχεύματος. Η συνολική βαρύτητα των συμβάντων BPAR ήταν μεγαλύτερη μετά τη μετάβαση σε belatacept σε σύγκριση με τα συμβάντα στην ομάδα συνέχισης του CNI. Κατά την ανάλυση με καταλογισμό μηδενικής τιμής στα περιστατικά θανάτου και απώλεια του μοσχεύματος, οι τιμές του προσαρμοσμένου μέσου cGFR τον Μήνα 24 ήταν 55,5 και 48,5 mL/min/1,73 m² στην ομάδα μετάβασης σε belatacept και στην ομάδα συνέχισης του CNI, αντίστοιχα. Η αντίστοιχη προσαρμοσμένη μεταβολή των τιμών του cGFR από την έναρξη της μελέτης ήταν +5,2 και -1,9 mL/min/1,73 m², αντίστοιχα.

Μελέτη ηπατικού μοσχεύματος Φάσης 2

Πραγματοποιήθηκε μια μονή, τυχαιοποιημένη, πολυκεντρική, ελεγχόμενη δοκιμή Φάσης 2 με belatacept σε λήπτες με *de novo* ορθοτοπική μεταμόσχευση ήπατος. Ένα σύνολο 250 ατόμων τυχαιοποιήθηκαν σε 1 από τις 5 θεραπευτικές ομάδες (3 ομάδες belatacept και 2 ομάδες tacrolimus). Η δοσολογία belatacept που χρησιμοποιήθηκε σε αυτή τη μελέτη ήπατος ήταν υψηλότερη και στις 3 ομάδες belatacept από τη δοσολογία belatacept που χρησιμοποιήθηκε στη Φάση 2 και 3 των μελετών νεφρικής μεταμόσχευσης.

Παρατηρήθηκε αυξημένη θνησιμότητα και απώλεια μοσχεύματος στην ομάδα belatacept LI+MMF και αυξημένη θνησιμότητα στην ομάδα belatacept MI+MMF. Δεν εντοπίστηκε καμία συσχέτιση στις αιτίες των θανάτων. Υπήρξε μια αύξηση στις λοιμώξεις από ιούς και μύκητες στις ομάδες belatacept έναντι των ομάδων tacrolimus, παρόλα αυτά η συχνότητα σοβαρών λοιμώξεων δεν διέφερε ανάμεσα στις θεραπευτικές ομάδες (βλέπε παράγραφο 4.4).

Ηλικιωμένοι

Διακόσιοι δεκαεπτά (217) ασθενείς ηλικίας 65 ετών και άνω έλαβαν belatacept σε μια νεφρική μελέτη Φάσης 2 και σε δύο νεφρικές μελέτες Φάσης 3.

Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα όπως αξιολογήθηκε βάσει της επιβίωσης ασθενούς και μοσχεύματος, της νεφρικής λειτουργίας και της οξείας απόρριψης ήταν παρόμοια σε ηλικιωμένους σε σχέση με το συνολικό πληθυσμό μελέτης.

Παιδιατρικός πληθυσμός

Ο Ευρωπαϊκός Οργανισμός Φαρμάκων έχει δώσει αναβολή από την υποχρέωση υποβολής των αποτελεσμάτων των μελετών με belatacept σε μια ή περισσότερες υποκατηγορίες του παιδιατρικού πληθυσμού στην μεταμόσχευση νεφρού (βλέπε παράγραφο 4.2 για πληροφορίες σχετικά με την παιδιατρική χρήση).

5.2 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες

Απορρόφηση

Η φαρμακοκινητική του belatacept σε ασθενείς με νεφρικό μόσχευμα και σε υγιή άτομα ήταν φαινομενικά συγκρίσιμη. Η φαρμακοκινητική του belatacept ήταν γραμμική και η έκθεση σε belatacept αυξήθηκε αναλογικά σε υγιή άτομα μετά από ενδοφλέβια έγχυση μιας εφάπαξ δόσης από 1 έως 20 mg/kg. Ο γεωμετρικός μέσος (CV%) των φαρμακοκινητικών παραμέτρων του belatacept κατόπιν πολλαπλών ενδοφλέβιων εγχύσεων σε δόσεις 6 mg/kg σε λήπτες νεφρικού μοσχεύματος προσομιωμένος από το φαρμακοκινητικό μοντέλο του πληθυσμού ήταν: τελική ημίσεια ζωής 9,6 (27) ημέρες, συστηματική κάθαρση 0,59 (22) ml/ώρα/kg, και όγκος κατανομής σε σταθερή κατάσταση 0,15 (21) l/kg. Στο συνιστώμενο δοσολογικό σχήμα, η συγκέντρωση στον ορό έφθασε γενικά σε σταθερή κατάσταση έως την Εβδομάδα 8 στην αρχική φάση της θεραπείας μετά τη μεταμόσχευση και έως το Μήνα 6 κατά τη διάρκεια της φάσης συντήρησης. Τους Μήνες 1, 4 και 6 μετά τη μεταμόσχευση, ο γεωμετρικός μέσος (CV%) των προβλεπόμενων κατώτατων συγκεντρώσεων belatacept ήταν 24 (31), 5,3 (50) και 3,1 (49) µg/ml, αντίστοιχα.

Κατανομή

Βάσει της φαρμακοκινητικής ανάλυσης του πληθυσμού σε 944 λήπτες νεφρικού μοσχεύματος έως και 1 έτος μετά τη μεταμόσχευση, η φαρμακοκινητική του belatacept ήταν παρόμοια σε διαφορετικές χρονικές περιόδους μετά τη μεταμόσχευση. Η κατώτατη συγκέντρωση belatacept διατηρήθηκε σταθερή έως και 5 έτη μετά τη μεταμόσχευση. Χρησιμοποιήθηκε φαρμακοκινητική ανάλυση πληθυσμού ασθενών με μεταμόσχευση νεφρού για τον προσδιορισμό της συστηματικής συσσώρευσης belatacept κατόπιν πολλαπλών εγχύσεων δόσεων 6 ή 10 mg/kg κάθε 4 εβδομάδες. Η συστηματική συσσώρευση ήταν αμελητέα, με δείκτη συσσώρευσης σε σταθερή κατάσταση 1,1.

Αποβολή

Η φαρμακοκινητική ανάλυση του πληθυσμού σε λήπτες νεφρικού μοσχεύματος αποκάλυψε ότι υπήρχε τάση προς μεγαλύτερη κάθαρση του belatacept με αυξανόμενο σωματικό βάρος. Δεν βρέθηκαν κλινικές επιδράσεις σχετικές με την ηλικία, το φύλο, τη φυλή, τη νεφρική λειτουργία (βάσει του υπολογιζόμενου GFR), το διαβήτη ή την παράλληλη διάλυση στην κάθαρση του belatacept.

Δεν υπάρχουν διαθέσιμα στοιχεία σε ασθενείς με ηπατική δυσλειτουργία.

5.3 Προκλινικά δεδομένα για την ασφάλεια

Το belatacept είναι λιγότερο δραστικό σε τρωκτικά σε σύγκριση με το abatacept, μια πρωτεΐνη σύντηξης που διαφέρει από το belatacept κατά δύο αμινοξέα στα δύο πεδία πρόσδεσης CD80/86. Λόγω της ομοιότητας του abatacept με το belatacept ως προς τη δομή και το μηχανισμό δράσης και της ισχυρότερης δράσης σε τρωκτικά, το abatacept χρησιμοποιήθηκε ως δραστικότερο ομόλογο του belatacept σε τρωκτικά. Ως εκ τούτου, οι προκλινικές μελέτες που διεξήχθησαν με abatacept χρησιμοποιήθηκαν για να υποστηριχθεί η ασφάλεια του belatacept, επιπροσθέτως των μελετών που διεξήχθησαν με belatacept.

Δεν παρατηρήθηκε μεταλλαξιογόνος ή κλαστογόνος δράση με το abatacept σε μια σειρά *in vitro* μελετών. Σε μελέτη καρκινογένεσης ποντικών, υπήρξαν αυξήσεις στη συχνότητα εμφάνισης κακοηθών λεμφωμάτων και όγκων του μαστικού αδένου (στα θήλα). Η αυξημένη συχνότητα εμφάνισης λεμφωμάτων και όγκων του μαστού που παρατηρήθηκε σε ποντικούς που έλαβαν abatacept, μπορεί να έχει συσχετισθεί με μειωμένο έλεγχο του ιού της λευχαιμίας των ποντικών και του ιού των μαστικών όγκων των ποντικών, αντίστοιχα, παρουσία παρατεταμένης ανοσοτροποποίησης. Σε μια μελέτη τοξικότητας διάρκειας έξι μηνών και ενός έτους σε κυνομόλους πιθήκους με belatacept και abatacept, αντίστοιχα, δεν παρατηρήθηκε σημαντική τοξικότητα. Οι αναστρέψιμες φαρμακολογικές επιδράσεις συνιστούσαν σε ελάχιστες μειώσεις της IgG ορού και σε ελάχιστη έως σοβαρή λεμφοειδή εξασθένιση βλαστικών κέντρων στο σπλήνα και/ή στους λεμφαδένες. Δεν παρατηρήθηκε ένδειξη λεμφωμάτων ή προνεοπλαστικών μορφολογικών μεταβολών,

παρά την παρουσία στη μελέτη του abatacept ενός ιού, του λεμφοκρυπτοϊού, που είναι γνωστό ότι προκαλεί τέτοιες βλάβες σε ανοσοκατεσταλμένους πιθήκους, εντός του χρονοδιαγράμματος αυτών των μελετών. Η ιική κατάσταση δεν προσδιορίστηκε στη μελέτη του belatacept αλλά, καθώς ο συγκεκριμένος ιός επικρατεί σε πιθήκους, ήταν πιθανώς παρών και σε αυτούς τους πιθήκους. Σε αρουραίους, το belatacept δεν είχε ανεπιθύμητες επιδράσεις στην αρσενική ή θηλυκή γονιμότητα. Το belatacept δεν είχε τερατογόνο δράση όταν χορηγήθηκε σε εγκύους αρουραίους και κουνέλια σε δόσεις έως 200 mg/kg και 100 mg/kg ημερησίως, αντίστοιχα, που αντιπροσωπεύουν έκθεση 16 και 19 φορές υψηλότερη της μέγιστης συνιστώμενης ανθρώπινης δόσης (MRHD) των 10 mg/kg με βάση την AUC. Η καθημερινή χορήγηση belatacept σε θηλυκούς αρουραίους στη διάρκεια της κυοφορίας και καθ' όλη τη διάρκεια της περιόδου γαλουχίας συνδέθηκε με λοιμώξεις σε ένα μικρό ποσοστό των μητέρων σε όλες τις δόσεις (≥ 20 mg/kg, \geq έκθεση 3 φορές επί τη MRHD με βάση την AUC) και δεν προκάλεσε ανεπιθύμητες ενέργειες σε απογόνους με δόσεις έως 200 mg/kg, που αντιπροσωπεύουν έκθεση υψηλότερη κατά 19 φορές της MRHD βάσει της AUC. Το belatacept αποδείχθηκε ότι διαπερνά τον πλακούντα σε αρουραίους και κουνέλια. Η χορήγηση abatacept σε θηλυκούς αρουραίους κάθε τρεις ημέρες στη διάρκεια της κυοφορίας και καθ' όλη τη διάρκεια της περιόδου γαλουχίας δεν προκάλεσε ανεπιθύμητες ενέργειες σε απογόνους σε δόσεις έως 45 mg/kg, που αντιπροσωπεύουν έκθεση τριπλάσια της MRHD των 10 mg/kg με βάση την AUC. Όμως, στα 200 mg/kg, που αντιστοιχεί σε δόση 11 φορές επί την MRHD, παρατηρήθηκαν μεταβολές στην ανοσιακή λειτουργία που συνιστούνταν σε αύξηση κατά 9 φορές της αντισωματικής T-κυτταρικής εξαρτώμενης απόκρισης σε θήλα νεογνά και φλεγμονή του θυρεοειδούς ενός θήλεος νεογνού. Δεν είναι γνωστό κατά πόσο αυτά τα ευρήματα υποδεικνύουν κίνδυνο ανάπτυξης αυτοάνοσων νοσημάτων σε ανθρώπους που εκτίθενται *in utero* σε abatacept ή belatacept.

Μελέτες σε αρουραίους που εκτέθηκαν στο abatacept έδειξαν ανωμαλίες του ανοσοποιητικού συστήματος, συμπεριλαμβανομένης χαμηλής συχνότητας εμφάνισης λοιμώξεων που οδήγησαν σε θάνατο (νέοι αρουραίοι), καθώς και φλεγμονή του θυρεοειδούς και του παγκρέατος (νέοι και ενήλικοι αρουραίοι). Μελέτες σε ενήλικους ποντικούς και πιθήκους δεν κατέδειξαν παρόμοια ευρήματα. Είναι πιθανό ότι η αυξημένη ευαισθησία σε ευκαιριακές λοιμώξεις που παρατηρείται σε νέους αρουραίους σχετίζεται με την έκθεση σε abatacept πριν την ανάπτυξη των αναμνηστικών αποκρίσεων.

6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

6.1 Κατάλογος εκδόχων

Σακχαρόζη
Μονοϋδρικό δισόξινο φωσφορικό νάτριο
Νάτριο χλωριούχο
Νατρίου υδροξείδιο (για ρύθμιση του pH)
Υδροχλωρικό οξύ (για ρύθμιση του pH)

6.2 Ασυμβατότητες

Αυτό το φαρμακευτικό προϊόν δεν πρέπει να αναμειγνύεται με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα, εκτός αυτών που αναφέρονται στην παράγραφο 6.6.

Το NULOJIX δεν πρέπει να χρησιμοποιείται με σιλικονιωμένες σύριγγες ώστε να αποφεύγεται το ενδεχόμενο σχηματισμού συσσωματώματος (βλέπε παράγραφο 6.6).

6.3 Διάρκεια ζωής

Μη ανοιγμένα φιαλίδια

3 χρόνια

Μετά την ανασύσταση

Το ανασυσταμένο διάλυμα πρέπει να μεταφέρεται αμέσως από το φιαλίδιο στο σάκο ή στη φιάλη έγχυσης.

Μετά την αραίωση

Η χημική και φυσική σταθερότητα του προς χρήση διαλύματος προς έγχυση έχει αποδειχθεί για 24 ώρες όταν φυλάσσεται σε ψυγείο (2°C - 8°C). Από μικροβιολογικής άποψης, το προϊόν πρέπει να χρησιμοποιηθεί αμέσως. Αν δεν χρησιμοποιηθεί αμέσως, το διάλυμα προς έγχυση μπορεί να φυλάσσεται σε ψυγείο (2°C - 8°C) έως 24 ώρες. Από αυτές τις 24 ώρες, το διάλυμα προς έγχυση μπορεί να φυλάσσεται σε θερμοκρασία μικρότερη των 25 °C για μέγιστο διάστημα 4 ωρών. Μην καταψύχετε.

Η έγχυση με NULOJIX πρέπει να ολοκληρώνεται μέσα σε 24 ώρες από την ανασύσταση της κόνεως.

6.4 Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά τη φύλαξη του προϊόντος

Φυλάσσετε σε ψυγείο (2°C – 8°C).

Φυλάσσετε στην αρχική συσκευασία για να προστατεύεται από το φως.

Για τις συνθήκες φύλαξης μετά την ανασύσταση ή τη διάλυση του φαρμακευτικού προϊόντος, βλέπε παράγραφο 6.3.

6.5 Φύση και συστατικά του περιέκτη

Το NULOJIX παρέχεται σε φιαλίδιο από αδιαφανές γυαλί τύπου I με πώμα (γκρι ελαστικό βουτυλίου) και καπάκι τύπου flip off (αλουμινίου). Στη συσκευασία κάθε φιαλιδίου παρέχεται μιας χρήσης σύριγγα πολυπροπυλενίου.

Συσκευασίες: 1 φιαλίδιο και 1 σύριγγα ή 2 φιαλίδια και 2 σύριγγες.

Μπορεί να μην κυκλοφορούν όλες οι συσκευασίες.

6.6 Ιδιαίτερες προφυλάξεις απόρριψης και άλλος χειρισμός

- Εφαρμόζετε άσηπτη τεχνική για την ανασύσταση των φιαλιδίων και την αραίωση του διαλύματος προς χορήγηση.
- Χρησιμοποιείτε τη σύριγγα ελεύθερη σιλικόνης μιας χρήσης για την ανασύσταση των φιαλιδίων και την προσθήκη του διαλύματος στην έγχυση. Έτσι θα αποφευχθεί ο σχηματισμός συσσωματώματος (βλέπε παράγραφο 6.2).
- Μην ανακινείτε τα φιαλίδια. Έτσι θα αποφευχθεί ο σχηματισμός αφρού.
- Το διάλυμα προς έγχυση πρέπει να χρησιμοποιείται σε συνδυασμό με στείρο, μη πυρετογόνο φίλτρο χαμηλής πρωτεϊνικής σύνδεσης (μέγεθος πόρων 0,2 μm έως 1,2 μm).

Επιλογή δόσης και ανασύσταση των φιαλιδίων

Υπολογίστε τη δόση και τον αριθμό των φιαλιδίων NULOJIX που απαιτούνται. Κάθε φιαλίδιο NULOJIX παρέχει 250 mg belatacept.

- Η συνολική δόση belatacept σε mg ισοδυναμεί με το σωματικό βάρος του ασθενούς σε χιλιόγραμμα επί τη δόση belatacept σε mg/kg (6 ή 10 mg/kg, βλέπε παράγραφο 4.2).
- Δεν συνιστάται τροποποίηση της δόσης NULOJIX λόγω μεταβολής στο βάρος σώματος μικρότερης από 10%.
- Ο απαιτούμενος αριθμός φιαλιδίων ισοδυναμεί με τη δόση belatacept σε mg διαιρούμενη με 250 και στρογγυλοποιώντας στον επόμενο αριθμό φιαλιδίων.
- Κάντε την ανασύσταση κάθε φιαλιδίου με 10,5 ml διαλύματος ανασύστασης.
- Ο απαιτούμενος όγκος ανασυσταμένου διαλύματος (ml) ισοδυναμεί με τη συνολική δόση belatacept σε mg διαιρεμένη με 25.

Πρακτικές λεπτομέρειες για την ανασύσταση των φιαλιδίων

Υπό άσηπτες συνθήκες, κάνετε ανασύσταση κάθε φιαλιδίου με 10,5 ml ενός διαλύτη (αποστειρωμένο ύδωρ για ενέσιμα, διάλυμα χλωριούχου νατρίου 9 mg/ml (0,9%) για ενέσιμα ή διάλυμα γλυκόζης 5% για ενέσιμα), χρησιμοποιώντας τη σύριγγα μιας χρήσης που περιέχεται στη συσκευασία (αυτό είναι απαραίτητο για να αποτραπεί το ενδεχόμενο σχηματισμού συσσωματώματος) και μια βελόνα διαμετρήματος 18-21 gauge. Οι σύριγγες φέρουν ένδειξη μονάδων των 0,5 ml. Ως εκ τούτου, η υπολογιζόμενη δόση θα πρέπει να στρογγυλοποιείται στο πλησιέστερο 0,5 ml.

Αφαιρέστε το flip off κάλυμμα από το φιαλίδιο και σκουπίστε το επάνω μέρος, χρησιμοποιώντας μάκτρο με αλκοόλη. Βυθίστε τη βελόνα της σύριγγας μέσα στο φιαλίδιο μέσω του κέντρου του ελαστικού πώματος του φιαλιδίου. Κατευθύνετε τη ροή του διαλύματος για ενέσιμα στο γυάλινο τοίχωμα του φιαλιδίου και όχι στη σκόνη. Αφαιρέστε τη σύριγγα και τη βελόνα αφού έχουν προστεθεί 10,5 ml διαλύματος για ενέσιμα στο φιαλίδιο.

Για την ελαχιστοποίηση της δημιουργίας αφρού, περιστρέψτε το φιαλίδιο με απαλή περιστροφή και αναστρέψτε επί τουλάχιστον 30 δευτερόλεπτα ή μέχρι να διαλυθεί πλήρως η κόνις. Μην ανακινείτε. Αν και μπορεί να παραμένει κάποια ποσότητα αφρού στην επιφάνεια του ανασυσταμένου διαλύματος, κάθε φιαλίδιο περιέχει επαρκή περίσσεια belatacept για να αναπληρωθούν οι απώλειες κατά την εισρόφηση. Επομένως, μπορούν να εισροφηθούν 10 ml διαλύματος 25 mg/ml belatacept από κάθε φιαλίδιο.

Το ανασυσταμένο διάλυμα πρέπει να είναι διαυγές έως ελαφρώς ιριδίζον και άχρωμο έως υποκίτρινο. Μην χρησιμοποιείτε το διάλυμα αν υπάρχουν αδιαφανή σωματίδια, αποχρωματισμός ή άλλα ξένα σώματα. Συνιστάται να μεταφέρετε αμέσως το ανασυσταμένο διάλυμα από το φιαλίδιο στο σάκο ή στη φιάλη έγχυσης.

Πρακτικές λεπτομέρειες για την προετοιμασία του διαλύματος προς έγχυση

Μετά την ανασύσταση, αραιώστε το προϊόν έως τα 100 ml με διάλυμα χλωριούχου νατρίου 9 mg/ml (0,9%) για ενέσιμα ή με διάλυμα γλυκόζης 5% για ενέσιμα. Από ένα σάκο ή φιάλη έγχυσης των 100 ml (κατά κανόνα, ένας όγκος έγχυσης 100 ml είναι κατάλληλος για τους περισσότερους ασθενείς και δόσεις, αλλά μπορεί να χρησιμοποιηθεί συνολικός όγκος έγχυσης από 50 ml έως 250 ml), αφαιρέστε όγκο ενέσιμου διαλύματος χλωριούχου νατρίου 9 mg/ml (0,9%) ή ενέσιμου διαλύματος γλυκόζης 5% ίσο προς τον όγκο (ml ίσα με τη συνολική δόση σε mg διαιρεμένη με 25) του ανασυσταμένου διαλύματος belatacept που απαιτείται για την παροχή της δόσης και απορρίψτε το. Προσθέστε αργά την απαιτούμενη ποσότητα ανασυσταμένου διαλύματος belatacept από κάθε φιαλίδιο στο σάκο ή στη φιάλη έγχυσης χρησιμοποιώντας την ίδια σύριγγα μιας χρήσης που χρησιμοποιήσατε για την ανασύσταση της κόνεως. Αναμιξτε απαλά το περιεχόμενο του περιέκτη του διαλύματος έγχυσης. Η συγκέντρωση του belatacept στην έγχυση θα πρέπει να είναι από 2 mg έως 10 mg belatacept ανά ml διαλύματος.

Κάθε ποσότητα στα φιαλίδια που δεν έχει χρησιμοποιηθεί πρέπει να απορριφθεί σύμφωνα με τις κατά τόπους ισχύουσες σχετικές διατάξεις.

Χορήγηση

Όταν η ανασύσταση και η αραιώση διενεργούνται υπό άσηπτες συνθήκες, η έγχυση του NULOJIX πρέπει να αρχίσει αμέσως ή πρέπει να ολοκληρωθεί εντός 24 ωρών από την ανασύσταση της κόνεως. Αν δεν χρησιμοποιηθεί αμέσως, το διάλυμα προς έγχυση μπορεί να φυλάσσεται στο ψυγείο (2°C - 8°C) έως 24 ώρες. Μην καταψύχετε. Το διάλυμα προς έγχυση μπορεί να φυλάσσεται το μέγιστο για 4 ώρες από το σύνολο των 24 ωρών σε θερμοκρασία μικρότερη των 25 °C. Η έγχυση πρέπει να ολοκληρώνεται μέσα σε 24 ώρες από την ανασύσταση της κόνεως. Πριν από τη χορήγηση, το διάλυμα προς έγχυση πρέπει να εξετάζεται οπτικά για την παρουσία σωματιδίων ή αποχρωματισμό. Απορρίψτε το διάλυμα αν παρατηρηθεί οποιοδήποτε σωματίδιο ή αποχρωματισμός. Η συνολική ποσότητα του πλήρως αραιωμένου διαλύματος προς έγχυση πρέπει να χορηγηθεί σε χρόνο 30 λεπτών με σετ έγχυσης και στείρο, μη πυρετογόνο φίλτρο χαμηλής πρωτεϊνικής σύνδεσης (μέγεθος πόρων

0,2 µm έως 1,2 µm). Μετά τη χορήγηση, συνιστάται η ενδοφλέβια γραμμή να αποπλένεται με διάλυμα για ενέσιμα ώστε να εξασφαλιστεί η χορήγηση όλης της δόσης.

Μην φυλάσσετε μη χρησιμοποιημένη ποσότητα του διαλύματος έγχυσης για νέα χρήση.

Το NULOJIX δεν πρέπει να εγχέεται συγχρόνως στην ίδια ενδοφλέβια γραμμή με άλλους παράγοντες. Δεν έχουν διεξαχθεί μελέτες φυσικής ή βιοχημικής συμβατότητας για την αξιολόγηση της συγχορήγησης του NULOJIX με άλλους παράγοντες.

Απόρριψη

Κάθε προϊόν που δεν έχει χρησιμοποιηθεί ή υπόλειμμα πρέπει να απορριφθεί σύμφωνα με τις κατά τόπους ισχύουσες σχετικές διατάξεις.

7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

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

8. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

EU/1/11/694/001-002

9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ / ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ

Ημερομηνία πρώτης έγκρισης : 17 Ιουνίου 2011

Ημερομηνία τελευταίας ανανέωσης: 18 Φεβρουαρίου 2016

10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ

Λεπτομερείς πληροφορίες για το παρόν φαρμακευτικό προϊόν είναι διαθέσιμες στην ιστοσελίδα του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων <http://www.ema.europa.eu>.

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ ΙΙ

- Α. ΠΑΡΑΣΚΕΥΑΣΤΗΣ ΤΗΣ ΒΙΟΛΟΓΙΚΩΣ ΔΡΑΣΤΙΚΗΣ ΟΥΣΙΑΣ ΚΑΙ ΠΑΡΑΣΚΕΥΑΣΤΗΣ, ΥΠΕΥΘΥΝΟΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΔΕΣΜΕΥΣΗ ΤΩΝ ΠΑΡΤΙΔΩΝ**
- Β. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ ΚΑΙ ΤΗ ΧΡΗΣΗ**
- Γ. ΑΛΛΟΙ ΟΡΟΙ ΚΑΙ ΑΠΑΙΤΗΣΕΙΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**
- Δ. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗΝ ΑΣΦΑΛΗ ΚΑΙ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΙΚΗ ΧΡΗΣΗ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

A. ΠΑΡΑΣΚΕΥΑΣΤΕΣ ΤΗΣ ΒΙΟΛΟΓΙΚΩΣ ΔΡΑΣΤΙΚΗΣ ΟΥΣΙΑΣ ΚΑΙ ΠΑΡΑΣΚΕΥΑΣΤΗΣ ΥΠΕΥΘΥΝΟΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΔΕΣΜΕΥΣΗ ΤΩΝ ΠΑΡΤΙΔΩΝ

Όνομα και διεύθυνση των παρασκευαστών της βιολογικώς δραστικής ουσίας

Lotte Biologics USA, LLC
6000 Thompson Road, East Syracuse
New York 13057 – Η.Π.Α.

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

Όνομα και διεύθυνση του παρασκευαστή που είναι υπεύθυνος για την αποδέσμευση των παρτίδων

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

B. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ ΚΑΙ ΤΗ ΧΡΗΣΗ

Φαρμακευτικό προϊόν για το οποίο απαιτείται περιορισμένη ιατρική συνταγή (βλ. Παράρτημα I: Περίληψη των Χαρακτηριστικών του Προϊόντος, παράγραφος 4.2).

Γ. ΑΛΛΟΙ ΟΡΟΙ ΚΑΙ ΑΠΑΙΤΗΣΕΙΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

- Εκθέσεις περιοδικής παρακολούθησης της ασφάλειας (PSURs)

Οι απαιτήσεις για την υποβολή των PSURs για το εν λόγω φαρμακευτικό προϊόν ορίζονται στον κατάλογο με τις ημερομηνίες αναφοράς της Ένωσης (κατάλογος EURD) που παρατίθεται στην παράγραφο 7, του άρθρου 107γ, της οδηγίας 2001/83/ΕΚ και κάθε επακόλουθης επικαιροποίησης όπως δημοσιεύεται.

Δ. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗΝ ΑΣΦΑΛΗ ΚΑΙ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΙΚΗ ΧΡΗΣΗ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

- Σχέδιο διαχείρισης κινδύνου (ΣΔΚ)

Ο κάτοχος άδειας κυκλοφορίας (ΚΑΚ) θα διεξαγάγει τις απαιτούμενες δραστηριότητες και παρεμβάσεις φαρμακοεπαγρύπνησης όπως παρουσιάζονται στο συμφωνηθέν ΣΔΚ που παρουσιάζεται στην ενότητα 1.8.2 της άδειας κυκλοφορίας και οποιεσδήποτε επακόλουθες εγκεκριμένες αναθεωρήσεις του ΣΔΚ.

Ένα επικαιροποιημένο ΣΔΚ θα πρέπει να κατατεθεί:

- Μετά από αίτημα του Ευρωπαϊκού οργανισμού Φαρμάκων,
- Οποτεδήποτε τροποποιείται το σύστημα διαχείρισης κινδύνου, ειδικά ως αποτέλεσμα λήψης νέων πληροφοριών που μπορούν να επιφέρουν σημαντική αλλαγή στη σχέση οφέλους-κινδύνου ή ως αποτέλεσμα της επίτευξης ενός σημαντικού οροσήμου (φαρμακοεπαγρύπνηση ή ελαχιστοποίηση κινδύνου).

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ ΙΙΙ
ΕΠΙΣΗΜΑΝΣΗ ΚΑΙ ΦΥΛΛΟ ΟΔΗΓΙΩΝ ΧΡΗΣΗΣ

A. ΕΠΙΣΗΜΑΝΣΗ

ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗΝ ΕΞΩΤΕΡΙΚΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ

ΕΞΩΤΕΡΙΚΟ ΚΟΥΤΙ

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

NULOJIX 250 mg κόνις για πυκνό σκεύασμα για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση
belatacept

2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ(ΕΣ) ΟΥΣΙΑ(ΕΣ)

Κάθε φιαλίδιο περιέχει 250 mg belatacept.
Μετά την ανασύσταση, κάθε ml πυκνού διαλύματος περιέχει 25 mg belatacept.

3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ

Έκδοχα: σακχαρόζη, μονοϋδρικό δισόξινο φωσφορικό νάτριο, νάτριο χλωριούχο, και για τη ρύθμιση του pH νατρίου υδροξείδιο και υδροχλωρικό οξύ Διαβάστε το φύλλο οδηγιών πριν από τη χορήγηση.

4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ

Κόνις για πυκνό σκεύασμα για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση

1 φιαλίδιο
1 σύριγγα

2 φιαλίδια
2 σύριγγες

5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

Μόνο για μια χρήση.
Διαβάστε το φύλλο οδηγιών πριν από τη χρήση.
Ενδοφλέβια χρήση.

6. ΕΙΔΙΚΗ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ ΠΡΟΪΟΝ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΣΕ ΘΕΣΗ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΔΕΝ ΒΛΕΠΟΥΝ ΚΑΙ ΔΕΝ ΠΡΟΣΕΓΓΙΖΟΥΝ ΤΑ ΠΑΙΔΙΑ

Να φυλάσσεται σε θέση την οποία δεν βλέπουν και δεν προσεγγίζουν τα παιδιά.

7. ΑΛΛΗ(ΕΣ) ΕΙΔΙΚΗ(ΕΣ) ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ(ΕΙΣ), ΕΑΝ ΕΙΝΑΙ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΗ(ΕΣ)

Για την ανασύσταση και την αραίωση χρησιμοποιήστε μόνο τη σύριγγα που συσκευάζεται μαζί.

ΣΗΜΑΝΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

Νέα δόση συντήρησης, βλέπε φύλλο οδηγιών

8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

ΛΗΞΗ

Για τη διάρκεια ζωής μετά την ανασύσταση και την αραίωση ανατρέξτε στο φύλλο οδηγιών.

9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ

Φυλάσσετε σε ψυγείο.

Φυλάσσετε στην αρχική συσκευασία για να προστατεύεται από το φως.

10. ΙΔΙΑΙΤΕΡΕΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΡΡΙΨΗ ΤΩΝ ΜΗ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΘΕΝΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ Ή ΤΩΝ ΥΠΟΛΕΙΜΜΑΤΩΝ ΠΟΥ ΠΡΟΕΡΧΟΝΤΑΙ ΑΠΟ ΑΥΤΑ, ΕΦΟΣΟΝ ΑΠΑΙΤΕΙΤΑΙ

Απορρίψτε τυχόν αχρησιμοποίητο διάλυμα.

11. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

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

12. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

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

13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Παρτίδα

14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ**15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ****16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE**

Η αιτιολόγηση για να μην περιληφθεί η γραφή Braille είναι αποδεκτή

17. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΙΣΔΙΑΣΤΑΤΟΣ ΓΡΑΜΜΩΤΟΣ ΚΩΔΙΚΑΣ (2D)

Δισδιάστατος γραμμωτός κώδικας (2D) που φέρει τον περιληφθέντα μοναδικό αναγνωριστικό κωδικό.

18. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΕΛΟΜΕΝΑ ΑΝΑΓΝΩΣΙΜΑ ΑΠΟ ΤΟΝ ΑΝΘΡΩΠΟ

PC:
SN:
<NN:>

**ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗ ΣΤΟΙΧΕΙΩΔΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ
ΕΤΙΚΕΤΑ ΦΙΑΛΙΔΙΟΥ**

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

NULOJIX 250 mg κόνις για πυκνό διάλυμα
belatacept

2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ(ΕΣ) ΟΥΣΙΑ(ΕΣ)

Κάθε φιαλίδιο περιέχει 250 mg belatacept.
Μετά την ανασύσταση, κάθε ml πυκνού διαλύματος περιέχει 25 mg belatacept.

3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ

Έκδοχα: σακχαρόζη, μονοϋδρικό δισόξινο φωσφορικό νάτριο, νάτριο χλωριούχο, και για τη ρύθμιση του pH νατρίου υδροξειδίου και υδροχλωρικό οξύ Διαβάστε το φύλλο οδηγιών πριν από τη χορήγηση.

4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ

Κόνις για πυκνό διάλυμα
250 mg

5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

Μόνο για μια χρήση.
Διαβάστε το φύλλο οδηγιών πριν από τη χορήγηση.
Ενδοφλέβια χρήση.

**6. ΕΙΔΙΚΗ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ
ΠΡΟΪΟΝ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΣΕ ΘΕΣΗ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΔΕΝ ΒΛΕΠΟΥΝ ΚΑΙ
ΔΕΝ ΠΡΟΣΕΓΓΙΖΟΥΝ ΤΑ ΠΑΙΔΙΑ**

Να φυλάσσεται σε θέση την οποία δεν βλέπουν και δεν προσεγγίζουν τα παιδιά.

7. ΑΛΛΗ(ΕΣ) ΕΙΔΙΚΗ(ΕΣ) ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ(ΕΙΣ), ΕΑΝ ΕΙΝΑΙ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΗ(ΕΣ)

Για την ανασύσταση και την αραίωση χρησιμοποιήστε μόνο τη σύριγγα που συσκευάζεται μαζί.

8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

ΛΗΞΗ
Διαβάστε το φύλλο οδηγιών πριν από τη χρήση.

9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ

Φυλάσσετε σε ψυγείο.

Φυλάσσετε στην αρχική συσκευασία για να προστατεύεται από το φως.

10. ΙΔΙΑΙΤΕΡΕΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΡΡΙΨΗ ΤΩΝ ΜΗ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΘΕΝΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ Ή ΤΩΝ ΥΠΟΛΕΙΜΜΑΤΩΝ ΠΟΥ ΠΡΟΕΡΧΟΝΤΑΙ ΑΠΟ ΑΥΤΑ, ΕΦΟΣΟΝ ΑΠΑΙΤΕΙΤΑΙ

Απορρίψτε τυχόν αχρησιμοποίητο διάλυμα.

11. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG

Dublin 15, D15 T867

Ιρλανδία

12. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

EU/1/11/694/001

EU/1/11/694/002

13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Παρτίδα

14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ

15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ

16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE

17. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΙΣΔΙΑΣΤΑΤΟΣ ΓΡΑΜΜΩΤΟΣ ΚΩΔΙΚΑΣ (2D)

18. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΕΛΟΜΕΝΑ ΑΝΑΓΝΩΣΙΜΑ ΑΠΟ ΤΟΝ ΑΝΘΡΩΠΟ

B. ΦΥΛΛΟ ΟΔΗΓΙΩΝ ΧΡΗΣΗΣ

Φύλλο οδηγιών χρήσης: Πληροφορίες για τον χρήστη

NULOJIX 250 mg κόνιες για πυκνό σκεύασμα για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση belatacept

Διαβάστε προσεκτικά ολόκληρο το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν αρχίσετε να χρησιμοποιείτε αυτό το φάρμακο, διότι περιλαμβάνει σημαντικές πληροφορίες για εσάς.

- Φυλάξτε αυτό το φύλλο οδηγιών χρήσης. Ίσως χρειαστεί να το διαβάσετε ξανά.
- Εάν έχετε περαιτέρω απορίες, ρωτήστε το γιατρό ή το φαρμακοποιό σας.
- Εάν παρατηρήσετε κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια, μιλήστε με το γιατρό ή το φαρμακοποιό σας. Αυτό ισχύει και για κάθε πιθανή ανεπιθύμητη ενέργεια που δεν αναφέρεται στο παρόν φύλλο οδηγιών. Βλέπε παράγραφο 4.

Τι περιέχει το παρόν φύλλο οδηγιών :

1. Τι είναι το NULOJIX και ποια είναι η χρήση του
2. Τι πρέπει να γνωρίζετε πριν χρησιμοποιήσετε το NULOJIX
3. Πώς να χρησιμοποιήσετε το NULOJIX
4. Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες
5. Πώς να φυλάσσετε το NULOJIX
6. Περιεχόμενα της συσκευασίας και λοιπές πληροφορίες

1. Τι είναι το NULOJIX και ποια είναι η χρήση του

Το NULOJIX περιέχει τη δραστική ουσία belatacept, η οποία ανήκει σε μια κατηγορία φαρμάκων που ονομάζονται ανοσοκατασταλτικά. Τα φάρμακα αυτά μειώνουν την δραστηριότητα του ανοσοποιητικού συστήματος, τις φυσικές άμυνες του σώματος.

Το NULOJIX χρησιμοποιείται σε ενήλικες για να αποτραπεί η επίθεση του ανοσοποιητικού σας συστήματος στο μεταμοσχευμένο νεφρό σας και η πρόκληση απόρριψης του μοσχεύματος. Χρησιμοποιείται μαζί με άλλα ανοσοκατασταλτικά φάρμακα, όπως είναι το μυκοφαινολικό οξύ και τα κορτικοστεροειδή.

2. Τι πρέπει να γνωρίζετε πριν χρησιμοποιήσετε το NULOJIX

Μην χρησιμοποιήσετε το NULOJIX

- Σε περίπτωση αλλεργίας στο belatacept ή σε οποιοδήποτε άλλο συστατικό αυτού του φαρμάκου (αναφέρονται στην παράγραφο 6). Αλλεργικές αντιδράσεις που σχετίζονται με belatacept έχουν αναφερθεί σε κλινικές μελέτες.
- Σε περίπτωση που δεν έχετε εκτεθεί στον ιό Epstein-Barr (EBV) ή υπάρχει αβεβαιότητα προηγούμενης έκθεσης, δεν πρέπει να ακολουθήσετε θεραπεία με NULOJIX. Ο EBV είναι ο ιός που προκαλεί αδενικό πυρετό. Αν δεν έχετε εκτεθεί σε αυτόν, διατρέχετε υψηλότερο κίνδυνο να εμφανίσετε μια μορφή καρκίνου που ονομάζεται μετα-μεταμοσχευτικό λεμφοϋπερπλαστικό σύνδρομο (PTLD). Εάν δεν είστε βέβαιοι ότι έχετε μολυνθεί με τον ιό στο παρελθόν, ρωτήστε το γιατρό σας.

Προειδοποιήσεις και προφυλάξεις

Μετα-μεταμοσχευτική λεμφοϋπερπλαστική διαταραχή

Η θεραπεία με NULOJIX αυξάνει τον κίνδυνο για εμφάνιση μιας μορφής καρκίνου που ονομάζεται μετα-μεταμοσχευτική λεμφοϋπερπλαστική διαταραχή (PTLD). Με την θεραπεία με NULOJIX, αυτός ο καρκίνος αναπτύσσεται συχνότερα στον εγκέφαλο και μπορεί να οδηγήσει στο θάνατο. Τα άτομα διατρέχουν υψηλότερο κίνδυνο εμφάνισης PTLD στις ακόλουθες περιπτώσεις:

- Αν δεν έχετε εκτεθεί στον EBV πριν την μεταμόσχευσή σας
- Αν έχετε μολυνθεί από ένα ιό που ονομάζεται κυτταρομεγαλοϊός (CMV)

- Αν σας έχει δοθεί θεραπεία για την αντιμετώπιση οξείας απόρριψης, όπως αντιθυμοκυτταρική ανοσοσφαιρίνη για τη μείωση των Τ-κυττάρων. Τα Τ-κύτταρα είναι υπεύθυνα για τη διατήρηση της ικανότητας του οργανισμού να ανθίσταται σε νόσους και λοιμώξεις. Αυτά μπορεί να προκαλέσουν απόρριψη του νεφρικού μοσχεύματος.
- Αν δεν είστε βέβαιοι για κάποια από τις παραπάνω καταστάσεις, ρωτήστε το γιατρό σας.

Σοβαρές λοιμώξεις

Με τη χρήση του NULOJIX, μπορεί να επέλθουν σοβαρές λοιμώξεις, που μπορεί να οδηγήσουν στο θάνατο.

Το NULOJIX εξασθενεί την ικανότητα του οργανισμού να καταπολεμά τις λοιμώξεις. Αυτές οι σοβαρές λοιμώξεις μπορεί να είναι

- Φυματίωση
- Κυτταρομεγαλοϊός (CMV), ένας ιός που μπορεί να προκαλέσει σοβαρές λοιμώξεις των ιστών και του αίματος
- Έρπης ζωστήρας
- Άλλες λοιμώξεις από τον ιό του έρπητα.

Έχουν αναφερθεί περιστατικά ενός σπάνιου τύπου εγκεφαλικής λοίμωξης που ονομάζεται προϊούσα πολυεστιακή λευκοεγκεφαλοπάθεια (PML) που εμφανίζονται σε ασθενείς που είχαν λάβει NULOJIX. Η PML οδηγεί συχνά σε βαριά αναπηρία ή θάνατο.

Ενημερώστε την οικογένεια σας ή αυτούς που σας φροντίζουν σχετικά με τη θεραπεία σας. Ίσως εμφανίσετε συμπτώματα χωρίς να το αντιληφθείτε εσείς οι ίδιοι. Ο γιατρός σας χρειάζεται πιθανώς να ερευνήσει τα συμπτώματά σας για να αποκλειστεί το ενδεχόμενο PML, PTLD ή άλλων λοιμώξεων. Για κατάλογο των συμπτωμάτων, ανατρέξτε στην παράγραφο 4, «Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες».

Καρκίνος του δέρματος

Περιορίστε την έκθεσή σας στην ηλιακή και υπεριώδη (UV) ακτινοβολία ενώ χρησιμοποιείτε NULOJIX. Να φοράτε προστατευτικά ενδύματα και να χρησιμοποιείτε αντηλιακό με υψηλό δείκτη προστασίας. Τα άτομα που χρησιμοποιούν NULOJIX διατρέχουν μεγαλύτερο κίνδυνο να εμφανίσουν κάποιες άλλες μορφές καρκίνου, ιδίως καρκίνο του δέρματος.

Θρόμβωση στο μεταμοσχευμένο νεφρό σας

Ανάλογα με τον τύπο του νεφρικού μοσχεύματος που έχετε λάβει, μπορεί να διατρέχετε μεγαλύτερο κίνδυνο θρόμβωσης στο μεταμοσχευμένο νεφρό σας.

Χρήση κατά τη μετάβαση από άλλον τύπο ανοσοκατασταλτικής θεραπείας συντήρησης

Εάν ο επαγγελματίας υγείας σας αλλάξει τη θεραπεία συντήρησης που λαμβάνετε σε ανοσοκατασταλτικό σχήμα με βάση το NULOJIX, ενδέχεται να ελέγχει πιο συχνά τη νεφρική σας λειτουργία για ένα χρονικό διάστημα μετά την αλλαγή, για να παρακολουθεί για απόρριψη.

Χρήση σε μεταμοσχεύσεις ήπατος

Η χρήση του NULOJIX δεν συνιστάται εάν έχετε κάνει ηπατική μεταμόσχευση.

Χρήση με άλλα ανοσοκατασταλτικά φάρμακα

Το NULOJIX δίνετε συνήθως με στεροειδή. Η πολύ γρήγορη μείωση της λήψης στεροειδών μπορεί να αυξήσει τον κίνδυνο της απόρριψης του μεταμοσχευμένου νεφρού σας από το σώμα σας. Παρακαλώ πάρετε την ακριβή δόση στεροειδών όπως καθορίστηκε από τον γιατρό σας.

Παιδιά και έφηβοι

Το NULOJIX δεν έχει μελετηθεί σε παιδιά και εφήβους κάτω των 18 ετών, επομένως, δεν συνιστάται σε αυτή την ηλικιακή ομάδα.

Άλλα φάρμακα και NULOJIX

Παρακαλείσθε να ενημερώσετε το γιατρό ή το φαρμακοποιό σας εάν παίρνετε ή έχετε πάρει πρόσφατα άλλα φάρμακα.

Ζητήστε τη συμβουλή του γιατρού ή του φαρμακοποιού σας προτού πάρετε οποιοδήποτε άλλο φάρμακο ενώ χρησιμοποιείτε το NULOJIX.

Η χρήση ζωντανών εμβολίων πρέπει να αποφεύγεται με τη χρήση του NULOJIX. Να ενημερώστε το γιατρό σας αν πρέπει να σας γίνει εμβολιασμός. Ο γιατρός θα σας συμβουλευθεί τι να κάνετε.

Κύηση και θηλασμός

Εάν είστε έγκυος ή θηλάζετε, νομίζετε ότι μπορεί να είστε έγκυος ή σχεδιάζετε να αποκτήσετε παιδί, ζητήστε τη συμβουλή του γιατρού σας προτού πάρετε αυτό το φάρμακο.

Αν μείνετε έγκυος ενώ λαμβάνετε NULOJIX, ενημερώστε το γιατρό σας.

Μην χρησιμοποιείτε NULOJIX αν είστε έγκυος, εκτός και εάν σας το συστήσει συγκεκριμένα ο γιατρός σας. Οι επιδράσεις του NULOJIX σε εγκύους δεν είναι γνωστές. Δεν πρέπει να μείνετε έγκυος ενώ χρησιμοποιείτε NULOJIX. Αν είστε σε αναπαραγωγική ηλικία, θα πρέπει να χρησιμοποιείτε αποτελεσματική μέθοδο αντισύλληψης κατά τη διάρκεια της θεραπείας με NULOJIX και για μέχρι 8 εβδομάδες μετά την τελευταία δόση θεραπείας, καθώς ο δυνητικός κίνδυνος για την εμβρυϊκή ανάπτυξη είναι άγνωστος. Ο γιατρός σας θα σας συμβουλευθεί σχετικά με τη χρήση αξιόπιστης μεθόδου αντισύλληψης.

Πρέπει να διακόπτετε το θηλασμό αν ακολουθείτε θεραπεία με NULOJIX. Δεν είναι γνωστό κατά πόσο η δραστική ουσία, το belatacept, απεκκρίνεται στο ανθρώπινο γάλα.

Οδήγηση και χειρισμός μηχανημάτων

Το belatacept έχει μικρή επίδραση στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων. Όμως δεν θα πρέπει να οδηγήσετε ή να χειριστείτε μηχανήματα εάν νιώθετε κουρασμένοι ή αδιάθετοι μετά τη λήψη NULOJIX.

Το NULOJIX περιέχει νάτριο

Ενημερώστε το γιατρό σας αν είστε σε χαμηλή σε νάτριο (αλάτι) διαίτα πριν λάβετε NULOJIX.

Το φάρμακο αυτό περιέχει 0,55 mmol (ή 13 mg) νατρίου ανά φιαλίδιο. Αυτό ισοδυναμεί με το 0,64% της συνιστώμενης μέγιστης ημερήσιας διατροφικής πρόσληψης νατρίου για έναν ενήλικα.

3. Πώς να χρησιμοποιήσετε το NULOJIX

Η θεραπεία με NULOJIX θα συνταγογραφείται και θα επιβλέπεται από γιατρό εξειδικευμένο στη μεταμόσχευση νεφρού.

Το NULOJIX θα σας χορηγείται από επαγγελματία του τομέα υγειονομικής περίθαλψης.

Θα σας δοθεί μέσω έγχυσης (στάγδην) σε μια φλέβα σας επί 30 λεπτά περίπου.

Η συνιστώμενη δόση βασίζεται στο σωματικό σας βάρος (σε χιλιόγραμμα) και θα υπολογίζεται από επαγγελματία υγείας. Η δόση και η συχνότητα θεραπείας παρέχονται παρακάτω.

Αρχική Φάση	Δόση
Ημέρα μεταμόσχευσης, πριν από τη μεταμόσχευση (Ημέρα 1) Ημέρα 5, Ημέρα 14 και Ημέρα 28 Τέλος Εβδομάδας 8 και Εβδομάδας 12 μετά τη μεταμόσχευση	10 mg/kg
Φάση Συντήρησης	Δόση
Κάθε 4 εβδομάδες (\pm 3 ημέρες), ξεκινώντας στο τέλος της εβδομάδας 16 μετά τη μεταμόσχευση	6 mg/kg

Κατά τη στιγμή της μεταμόσχευσης νεφρού, μπορεί να σας χορηγηθεί το NULOJIX σε συνδυασμό με άλλους τύπους ανοσοκατασταλτικής φαρμακευτικής αγωγής για να αποτρέψει την απόρριψη του μεταμοσχευμένου νεφρού από τον οργανισμό.

Ο γιατρός μπορεί να αποφασίσει να αλλάξει την ανοσοκατασταλτική σας αγωγή σε αγωγή με NULOJIX κατά τη διάρκεια της φάσης συντήρησης μετά τη μεταμόσχευση νεφρού.

Πληροφορίες για ιατρούς και επαγγελματίες του τομέα υγειονομικής περίθαλψης για τον υπολογισμό της δόσης, προετοιμασία και χορήγηση του NULOJIX παρέχονται στο τέλος του φύλλου οδηγιών.

Εάν σας χορηγηθεί μεγαλύτερη δόση NULOJIX από την κανονική

Αν συμβεί αυτό, ο γιατρός θα σας παρακολουθήσει για σημεία ή συμπτώματα ανεπιθύμητων ενεργειών και θα αντιμετωπίσει αυτά τα συμπτώματα, αν απαιτείται.

Εάν ξεχάσετε να χρησιμοποιήσετε το NULOJIX

Είναι πολύ σημαντικό για εσάς να πηγαίνετε σε όλες τις συναντήσεις για χορήγηση του NULOJIX. Αν δεν λάβετε μια δόση NULOJIX όταν πρέπει, ρωτήστε το γιατρό σας πότε να προγραμματίσετε την επόμενη δόση.

Εάν σταματήσετε να χρησιμοποιείτε το NULOJIX

Εάν σταματήσετε να χρησιμοποιείτε το NULOJIX, ο οργανισμός σας ενδέχεται να απορρίψει το μεταμοσχευμένο νεφρό. Η απόφαση διακοπής της χρήσης NULOJIX θα πρέπει να συζητηθεί με το γιατρό σας και, γενικά, θα ξεκινήσει άλλη θεραπεία.

Εάν σταματήσετε τη θεραπεία με το NULOJIX για μια μεγάλη χρονική περίοδο, χωρίς να λαμβάνετε κάποια άλλα φάρμακα για να αποτρέψετε την απόρριψη, και μετά ξαναρχίσετε, δεν είναι γνωστό εάν το belatacept θα έχει το ίδιο αποτέλεσμα με πριν.

Εάν έχετε περισσότερες ερωτήσεις σχετικά με τη χρήση αυτού του φαρμάκου, ρωτήστε το γιατρό ή το φαρμακοποιό σας.

4. Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες

Όπως όλα τα φάρμακα, έτσι και αυτό το φάρμακο μπορεί να προκαλέσει ανεπιθύμητες ενέργειες αν και δεν παρουσιάζονται σε όλους τους ανθρώπους. Ωστόσο, το NULOJIX μπορεί να προκαλέσει σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες που χρήζουν πιθανώς θεραπευτικής αντιμετώπισης.

Ενημερώστε την οικογένειά σας ή αυτούς που σας φροντίζουν σχετικά με τη θεραπεία σας καθώς μπορεί να εμφανίσετε συμπτώματα χωρίς να το αντιληφθείτε εσείς οι ίδιοι.

Ενημερώστε αμέσως το γιατρό σας εάν εσείς ή η οικογένειά σας παρατηρήσετε κάποιο από τα συμπτώματα που απαριθμούνται παρακάτω:

Συμπτώματα του νευρικού συστήματος που μπορεί να περιλαμβάνουν παροδικά κενά μνήμης, δυσχέρεια στην ομιλία και στην επικοινωνία, αλλαγή στη διάθεση ή στη συμπεριφορά σας, σύγχυση ή ανικανότητα να ελέγξετε τους μύες σας, αδυναμία στη μια πλευρά του σώματος, μεταβολές της όρασης ή πονοκέφαλος.

Συμπτώματα λοίμωξης που μπορεί να περιλαμβάνουν πυρετό, ανεξήγητη απώλεια σωματικού βάρους, πρησμένους αδένες, συμπτώματα κρυολογήματος, όπως καταρροή ή πονόλαιμο, βήχα με φλέγμα, αίμα στο φλέγμα, ωταλγία, κοψίματα ή εκδορές που είναι ερυθρά, θερμά και πυώδη.

Συμπτώματα νεφρού ή ουροδόχου κύστης που μπορεί να περιλαμβάνουν ευαισθησία στο σημείο του μεταμοσχευμένου νεφρού, δυσκολία στην ούρηση, αλλαγές στην ποσότητα ούρων που παράγετε, αίμα στα ούρα, πόνο ή τσουξίμο κατά την ούρηση.

Συμπτώματα του γαστρεντερικού συστήματος που μπορεί να περιλαμβάνουν πόνο κατά την κατάποση, επώδυνα στοματικά έλκη, λευκές κηλίδες στο στόμα ή στο λαιμό, στομαχική διαταραχή, στομαχόπονο, έμετο ή διάρροια.

Μεταβολές του δέρματος που μπορεί να περιλαμβάνουν μη αναμενόμενους μώλωπες ή αιμορραγία, βλάβη δέρματος καστανής ή μαύρης απόχρωσης με ακανόνιστα όρια ή ένα μέρος της βλάβης να μην μοιάζει με το άλλο, αλλαγή στο μέγεθος και στο χρώμα ελίας ή νέα βλάβη δέρματος ή καρούμπαλο.

Αλλεργικές αντιδράσεις που μπορεί να περιλαμβάνουν, αλλά δεν περιορίζονται σε αυτά, εξάνθημα, ερυθρό δέρμα, κνίδωση, κνησμό, οίδημα χειλέων, οίδημα γλώσσας, οίδημα προσώπου, οίδημα σε ολόκληρο το σώμα, θωρακικός πόνος, λαχάνιασμα, συριγμό ή ζάλη.

Πολύ συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες (μπορεί να επηρεάσουν περισσότερα από 1 στα 10 άτομα) είναι:

- Ουρολοίμωξη ή λοίμωξη των νεφρών, λοίμωξη του ανώτερου αναπνευστικού συστήματος, λοίμωξη από CMV (μπορεί να προκαλέσει σοβαρές λοιμώξεις του αίματος και ιστών), πυρετός, βήχας, βρογχίτιδα
- Λαχάνιασμα
- Δυσκοιλιότητα, διάρροια, ναυτία, έμετος, κοιλιακός πόνος
- Υψηλή αρτηριακή πίεση, χαμηλή αρτηριακή πίεση
- Πονοκέφαλος, δυσκολία στον ύπνο, αίσθημα νευρικότητας ή ανησυχίας, οίδημα των χεριών και των ποδιών
- Πόνος στις αρθρώσεις, οσφυαλγία, πόνος στα άκρα
- Πόνος κατά την ούρηση, αίμα στα ούρα

Οι εξετάσεις μπορεί να δείχνουν:

- Χαμηλό αριθμό ερυθρών αιμοσφαιρίων ή αναιμία, χαμηλό αριθμό λευκών αιμοσφαιρίων
- Αυξημένη ποσότητα κρεατινίνης στο αίμα σας (για την μέτρηση της νεφρικής λειτουργίας χρησιμοποιήθηκαν εξετάσεις αίματος), αυξημένη ποσότητα πρωτεΐνης στα ούρα σας
- Μεταβολές στα επίπεδα αλάτων ή ηλεκτρολυτών στο αίμα
- Αυξημένα επίπεδα χοληστερόλης και τριγλυκεριδίων (λίπη αίματος)
- Υψηλά επίπεδα σακχάρου στο αίμα

Συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες (μπορεί να επηρεάσουν έως 1 στα 10 άτομα) είναι:

- Καρκίνος και μη καρκινικοί όγκοι του δέρματος
- Επικίνδυνη μείωση της αρτηριακής πίεσης, που αν δεν αντιμετωπισθεί, μπορεί να οδηγήσει σε κατέρρευση, κόμα και θάνατο
- Εγκεφαλικό επεισόδιο
- Νέκρωση των ιστών λόγω διακοπής της παροχής αίματος
- Φλεγμονή ήπατος (κυτταρολυτική ηπατίτιδα)
- Νεφρική βλάβη
- Υγρό στον πνεύμονα, συριγμός, θωρακικό άλγος ή στηθάγχη, αύξηση μεγέθους του καρδιακού μυός (κάτω μέρος της καρδιάς)
- Λοίμωξη του αίματος ή των ιστών, αναπνευστικές λοιμώξεις, πνευμονία, γρίπη, ιγμορίτιδα, καταρροή, πονόλαιμος, πόνος στην περιοχή του στόματος/λαιμού, λοιμώξεις από τον ιό του έρπητα, έρπης ζωστήρας και άλλες ιογενείς λοιμώξεις, έλκη στόματος, άφτρα, νεφρική λοίμωξη, δερματικές λοιμώξεις από μύκητες, μυκητιάσεις ονύχων και άλλες λοιμώξεις από μύκητες, δερματική λοίμωξη, λοίμωξη των μαλακών μορίων, λοίμωξη τραύματος, λοίμωξη εστιασμένη σε μια περιοχή, αργή επούλωση, αιματηρή εκχύμωση, συσσώρευση λεμφικού υγρού γύρω από το μεταμοσχευμένο νεφρό
- Ταχύς καρδιακός ρυθμός, βραδύς καρδιακός ρυθμός, μη φυσιολογικός και ανώμαλος καρδιακός παλμός, αδύναμη καρδιά
- Διαβήτης
- Αφυδάτωση
- Φλεγμονή του στομάχου και των εντέρων, συνήθως λόγω ιογενούς λοίμωξης
- Στομαχική διαταραχή
- Ασυνήθιστο αίσθημα τσιμπήματος από καρφίτσες και βελόνες, μούδιασμα ή αδυναμία των χεριών και ποδιών
- Εξάνθημα, κνησμός
- Μυϊκός πόνος, μυϊκή αδυναμία, πόνος στα οστά, οίδημα άρθρωσης, μη φυσιολογικός χόνδρος μεταξύ των οστών της σπονδυλικής στήλης, ξαφνική ανικανότητα λύγισης αρθρώσεων, μυϊκοί σπασμοί, αρθρίτιδα
- Απόφραξη των νεφρικών αιμοφόρων αγγείων, διόγκωση του νεφρού λόγω παρεμπόδισης της ροής των ούρων από το νεφρό, παλινδρόμηση των ούρων από την ουροδόχο κύστη στα νεφρικά σωληνάκια, ακράτεια των ούρων, αδυναμία πλήρους αποβολής των ούρων από την ουροδόχο κύστη, ούρηση τη νύχτα, σάκχαρο στα ούρα

- Αύξηση του σωματικού βάρους, μείωση του σωματικού βάρους
- Καταρράκτης, αυξημένη συμφορήση αίματος στο μάτι, θαμπή όραση
- Ρίγη ή τρέμουλο, ζάλη, λιποθυμία, πόνος αυτιού, βόμβος, βουητό ή άλλος επίμονος θόρυβος στα αυτιά
- Ακμή, τριχόπτωση, μη φυσιολογικές μεταβολές του δέρματος, υπερβολική εφίδρωση, νυκτερινοί ιδρώτες
- Αδυναμία/κένος στους κοιλιακούς μύες και δερματικοί θύλακες πάνω στην επουλωμένη τομή, κήλη στο στομαχικό τοίχωμα
- Κατάθλιψη, κόπωση, αίσθημα κούρασης, υπνηλία ή έλλειψη ενέργειας, γενικό αίσθημα αδιαθεσίας, δυσκολία στην αναπνοή κατά την κατάκλιση, αίμα από τη μύτη
- Τυπική εμφάνιση ατόμου με υψηλά επίπεδα στεροειδών, όπως πανσεληνοειδές προσωπείο, εναπόθεση λίπους στην πλάτη (ύβωση), παχυσαρκία άνω κορμού
- Μη φυσιολογική συγκέντρωση υγρών

Οι εξετάσεις μπορεί να δείχνουν:

- Χαμηλό αριθμό αιμοπεταλίων στο αίμα σας, μεγάλο αριθμό λευκών αιμοσφαιρίων, μεγάλο αριθμό ερυθρών αιμοσφαιρίων
- Μεταβολές στα επίπεδα διοξειδίου του άνθρακα στο αίμα, κατακράτηση υγρών, χαμηλά επίπεδα πρωτεΐνης στο αίμα
- Παθολογικές τιμές ηπατικής λειτουργίας, παραθορμόνη αίματος αυξημένη
- Αυξημένα επίπεδα πρωτεϊνών (c-αντιδρώσα πρωτεΐνη) στο αίμα, που σημαίνει ότι υπάρχει φλεγμονή
- Μείωση των αντισωμάτων (πρωτεΐνες που καταπολεμούν τη λοίμωξη) στο αίμα σας

Όχι συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες (μπορεί να επηρεάσουν έως 1 στα 100 άτομα) είναι:

- Καρκίνος του πνεύμονα, καρκίνος του ορθού, καρκίνος του μαστού, μια μορφή καρκίνου των οστών, μυών, ή του λιπώδη ιστού, του δέρματος και της εντερικής οδού που προκαλείται από ένα ιό του έρπητα και συναντιέται σε ασθενείς με εξασθενημένο ανοσοποιητικό σύστημα, καρκίνος του προστάτη, καρκίνος του τραχήλου μήτρας, καρκίνος του φάρυγγα, καρκίνος των λεμφαδένων, καρκίνος του μυελού των οστών, καρκίνος των νεφρών, των νεφρικών σωληναρίων ή της ουροδόχου κύστης
- Εγκεφαλική μυκητίαση, εγκεφαλική φλεγμονή, σοβαρή εγκεφαλική λοίμωξη που ονομάζεται PML (προϊούσα πολυεστιακή λευκοεγκεφαλοπάθεια)
- Μη φυσιολογικό οίδημα του εγκεφάλου, αυξημένη πίεση στο κρανίο και στον εγκέφαλο, επιληπτικές κρίσεις, αδυναμία που προκαλεί την απώλεια της κίνησης στην μια πλευρά του σώματος, απώλεια της επικάλυσης γύρω από τα νεύρα, ανικανότητα κίνησης των μυών του προσώπου
- Οποιαδήποτε ασθένεια του εγκεφάλου που προκαλεί πονοκέφαλο, πυρετό, ψευδαισθήσεις, σύγχυση, μη φυσιολογικό λόγο και κίνηση του σώματος
- Χαμηλή ροή αίματος στην καρδιά, διακεκομμένοι καρδιακοί παλμοί, μη φυσιολογική αορτική βαλβίδα καρδιάς, μη φυσιολογική ταχεία καρδιακή συχνότητα
- Αιφνίδια προβλήματα στην αναπνοή που οδηγούν σε πνευμονική κάκωση, αυξημένη αρτηριακή πίεση στους πνεύμονες, φλεγμονή στους πνεύμονες, βήχας με αίμα, μη φυσιολογική μεταφορά του αέρα από τους αεραγωγούς, υγρό στο περίβλημα των πνευμόνων, άπνοια κατά τη διάρκεια του ύπνου, μη φυσιολογικό ήχο ομιλίας
- Έρπης γεννητικών οργάνων
- Φλεγμονή του παχέος εντέρου που προκαλείται από τον κυτταρομεγαλοϊό, φλεγμονή του παγκρέατος, έλκος στο στομάχι, στο λεπτό έντερο ή στο παχύ έντερο, απόφραξη του λεπτού εντέρου, μαύρα κόπρανα σαν πίσσα, αιμορραγία ορθού, μη φυσιολογικό χρώμα κοπράνων
- Βακτηριακές λοιμώξεις, φλεγμονή ή λοίμωξη του εσωτερικού στρώματος της καρδιάς, φυματίωση, λοίμωξη των οστών, φλεγμονή των λεμφαδένων, χρόνια διαστολή των αεραγωγών στους πνεύμονες με συχνές λοιμώξεις των πνευμόνων
- Λοίμωξη με στρογγυλοειδή σκώληκα, διαρροϊκή λοίμωξη με το παράσιτο Giardia
- Νεφροπάθεια που προκαλείται από ιό (νεφροπάθεια σχετιζόμενη με ιό polyoma), φλεγμονή των νεφρών, ουλώδης ιστός στα νεφρά, συρρίκνωση των μικρών σωληναρίων στα νεφρά, φλεγμονή της ουροδόχου κύστης με αιμορραγία
- Θρόμβος σε νεφρική αρτηρία
- Σύνδρομο Guillian-Barré (μια κατάσταση που προκαλεί μυϊκή αδυναμία ή παράλυση)

- Λεμφοϋπερπλαστικό σύνδρομο από EBV (ιός Epstein-Barr)
- Θρόμβοι σε φλέβες, φλεβίτιδα, περιοδικές κράμπες των ποδιών
- Μη φυσιολογικές αρτηρίες, ουλώδης ιστός στις αρτηρίες, θρόμβωση στις αρτηρίες, στένωση των αρτηριών, προσωρινή ερυθρότητα του προσώπου/δέρματος, οίδημα προσώπου
- Πέτρες στη χοληδόχο κύστη, θύλακες με υγρό στο ήπαρ, λιπώδες ήπαρ
- Δερματική νόσος με παχιά μπαλώματα ερυθρού δέρματος, συχνά με ασημί φολίδες, μη φυσιολογική ανάπτυξη τριχών, υπερβολική θραύση τριχών, σπάσιμο νυχιών, έλκη στο πέος
- Διαταραχή της φυσιολογικής ισορροπίας των μετάλλων στο σώμα που προκαλεί προβλήματα οστών, φλεγμονή οστών, μη φυσιολογική εξασθένιση των οστών που οδηγεί σε προβλήματα οστών, φλεγμονή της επικάλυψης των αρθρώσεων, σπάνια νόσος των οστών
- Φλεγμονή των όρχεων, μια αφύσικα παρατεταμένη στύση πέους, μη φυσιολογικά κύτταρα του τραχήλου, όγκος στο μαστό, πόνος στους όρχεις, έλκη στη γυναικεία γεννητική περιοχή, λέπτυνση κοιλιακών τοιχωμάτων, στειρότητα ή ανικανότητα εγκυμοσύνης, οίδημα οσχέου
- Εποχική αλλεργία
- Μειωμένη όρεξη, απώλεια γεύσης, μειωμένη ακοή
- Ασυνήθιστα όνειρα, διακυμάνσεις της συναισθηματικής διάθεσης, μη φυσιολογική έλλειψη ικανότητας συγκέντρωσης και ακινησίας, δυσκολία κατανόησης ή σκέψης, μειωμένη μνήμη, ημικρανίες, ευερεθιστότητα
- Μούδιασμα ή αδυναμία λόγω μη ελεγχόμενου διαβήτη, μεταβολές στο πόδι από διαβήτη, ανικανότητα διατήρησης των ποδιών ακίνητων
- Οίδημα στο πίσω μέρος του ματιού προκαλώντας μεταβολές στην όραση, φλεγμονή ματιού, δυσάρεστη/αυξημένη ευαισθησία στο φως, οίδημα στο βλέφαρο
- Σχίσσιμο στις γωνίες του στόματος, πρησμένα ούλα, πόνος στο σιελογόνο αδένα
- Αυξημένη σεξουαλική επιθυμία
- Αίσθηση καύσου
- Αντίδραση στην έγχυση, ουλώδης ιστός, φλεγμονή, υποτροπή της νόσου, εξάψεις, έλκος
- Μη παραγωγή επαρκών ούρων
- Ανεπάρκεια λειτουργίας του μεταμοσχευμένου οργάνου, προβλήματα κατά τη διάρκεια ή μετά τη μετάγγιση, άνοιγμα της χειρουργικής τομής πριν την επούλωση, κάταγμα οστών, πλήρης ρήξη ή αποχωρισμός του τένοντα, χαμηλή αρτηριακή πίεση κατά τη διάρκεια ή μετά από ιατρικό χειρισμό, υψηλή αρτηριακή πίεση κατά τη διάρκεια ή μετά από ιατρικό χειρισμό, εκχύμωση/συγκέντρωση του αίματος μέσα στα μαλακά μόρια μετά από ιατρικό χειρισμό, πόνος σχετιζόμενος με ιατρικό χειρισμό, πονοκέφαλος σχετιζόμενος με ιατρικό χειρισμό, εκχύμωση των μαλακών μορίων

Οι εξετάσεις μπορεί να δείχνουν:

- Επικίνδυνα χαμηλός αριθμός ερυθροκυττάρων, επικίνδυνα μειωμένος αριθμός λευκοκυττάρων, καταστροφή ερυθροκυττάρων, προβλήματα θρόμβωσης αίματος, οξύ στο αίμα από διαβήτη, έλλειψη οξέος στο αίμα
- Εσφαλμένη παραγωγή ορμονών από τα επινεφρίδια
- Χαμηλά επίπεδα βιταμίνης D
- Αυξημένα παγκρεατικά ένζυμα στο αίμα, αυξημένα επίπεδα τροπονίνης στο αίμα, ειδικό προστατικό αντιγόνο (PSA) αυξημένο, υψηλά επίπεδα ουρικού οξέος στο αίμα, CD-4 λεμφοκύτταρα μειωμένα, χαμηλό σάκχαρο αίματος

Αναφορά ανεπιθύμητων ενεργειών

Εάν κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια γίνεται σοβαρή, ενημερώσετε το γιατρό ή το φαρμακοποιό σας. Αυτό ισχύει και για κάθε πιθανή ανεπιθύμητη ενέργεια που δεν αναφέρεται στο παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης. Μπορείτε επίσης να αναφέρετε ανεπιθύμητες ενέργειες απευθείας, μέσω **του εθνικού συστήματος αναφοράς που αναγράφεται στο Παράρτημα V**. Μέσω της αναφοράς ανεπιθύμητων ενεργειών μπορείτε να βοηθήσετε στη συλλογή περισσότερων πληροφοριών σχετικά με την ασφάλεια του παρόντος φαρμάκου.

5. Πώς να φυλάσσετε το NULOJIX

Να φυλάσσεται αυτό το φάρμακο σε μέρη που δεν το βλέπουν και δεν το φθάνουν τα παιδιά.

Να μη χρησιμοποιείτε αυτό το φάρμακο μετά την ημερομηνία λήξης που αναφέρεται στην επισήμανση του φιαλιδίου και στο κουτί μετά από τη ΛΗΞΗ. Η ημερομηνία λήξης είναι η τελευταία ημέρα του μήνα που αναφέρεται.

Αυτό το φάρμακο θα φυλάσσεται στην μονάδα υγείας όπου αυτό χορηγείται.

Φυλάσσετε σε ψυγείο (2°C – 8°C).

Φυλάσσετε στην αρχική συσκευασία για να προστατεύεται από το φως.

Μετά την ανασύσταση, το ανασυσταμένο διάλυμα πρέπει να μεταφέρεται αμέσως από το φιαλίδιο στο σάκο ή φιάλη έγχυσης.

Μετά την αραιώση και από μικροβιολογικής άποψης, το προϊόν πρέπει να χρησιμοποιηθεί αμέσως. Αν δεν χρησιμοποιηθεί αμέσως, το διάλυμα προς έγχυση μπορεί να φυλάσσεται σε ψυγείο (2°C - 8°C) έως 24 ώρες. Το διάλυμα προς έγχυση μπορεί να φυλάσσεται το μέγιστο για 4 ώρες από το σύνολο των 24 ωρών σε θερμοκρασία μικρότερη των 25 °C. Μην καταψύχετε. Η έγχυση με NULOJIX πρέπει να ολοκληρώνεται μέσα σε 24 ώρες από την ανασύσταση της κόνεως.

Μην χρησιμοποιείτε το NULOJIX αν παρατηρήσετε σωματίδια ή αποχρωματισμό του ανασυσταμένου ή αραιωμένου διαλύματος.

Μην πετάτε φάρμακα στο νερό της αποχέτευσης ή στα σκουπίδια. Ρωτήστε το φαρμακοποιό σας για το πώς να πετάξετε τα φάρμακα που δεν χρησιμοποιείτε πια. Αυτά τα μέτρα θα βοηθήσουν στην προστασία του περιβάλλοντος.

6. Περιεχόμενα της συσκευασίας και λοιπές πληροφορίες

Τι περιέχει το NULOJIX

- Η δραστική ουσία είναι το belatacept. Κάθε φιαλίδιο περιέχει 250 mg belatacept. Μετά την ανασύσταση, κάθε ml πυκνού διαλύματος περιέχει 25 mg belatacept.
- Τα άλλα συστατικά είναι νάτριο χλωριούχο, μονοϋδρικό δισόξινο φωσφορικό νάτριο, σακχαρόζη, νατρίου υδροξειδίου (για ρύθμιση του pH) και υδροχλωρικό οξύ (για ρύθμιση του pH) (Βλέπε παράγραφο 2).

Εμφάνιση του NULOJIX και περιεχόμενα της συσκευασίας

Η κόνις για πυκνό σκεύασμα για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση NULOJIX (κόνις για στείρο πυκνό διάλυμα) είναι μια λευκή έως υπόλευκη σκόνη που φαίνεται συμπαγής ή θρυμματισμένη σε κομμάτια.

Κάθε φιαλίδιο περιέχει 250 mg belatacept.

Συσκευασίες 1 γυάλινου φιαλιδίου και 1 σύριγγα ή 2 γυάλινων φιαλιδίων και 2 σύριγγες.

Μπορεί να μην κυκλοφορούν όλες οι συσκευασίες.

Κάτοχος Άδειας Κυκλοφορίας και παρασκευαστής

Κάτοχος Άδειας Κυκλοφορίας:
Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG
Plaza 254
Blanchardstown Corporate Park 2
Dublin 15, D15 T867
Ιρλανδία

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

Το παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης αναθεωρήθηκε για τελευταία φορά στις .

Λεπτομερείς πληροφορίες για το φάρμακο αυτό είναι διαθέσιμες στο δικτυακό τόπο του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων: <http://www.ema.europa.eu>.

Οι πληροφορίες που ακολουθούν απευθύνονται μόνο σε επαγγελματίες υγείας:

- Εφαρμόζετε άσηπτη τεχνική για την ανασύσταση των φιαλιδίων και την αραίωση του διαλύματος προς χορήγηση.
- Χρησιμοποιείτε την παρεχόμενη σύριγγα ελεύθερη σιλικόνης μιας χρήσης για την προετοιμασία των φιαλιδίων και την προσθήκη του διαλύματος στην έγχυση. Έτσι θα αποφευχθεί ο σχηματισμός συσσωματώματος.
- Μην ανακινείτε τα φιαλίδια. Έτσι θα αποφευχθεί η δημιουργία αφρού.
- Το διάλυμα προς έγχυση πρέπει να χρησιμοποιείται με στείρο, μη πυρετογόνο φίλτρο χαμηλής πρωτεϊνικής σύνδεσης (μέγεθος πόρων 0,2 μm έως 1,2 μm).

Επιλογή δόσης και ανασύσταση των φιαλιδίων

Υπολογίστε τη δόση και τον αριθμό των φιαλιδίων NULOJIX που απαιτούνται. Κάθε φιαλίδιο NULOJIX παρέχει 250 mg belatacept.

- Η συνολική δόση belatacept σε mg ισοδυναμεί με το σωματικό βάρος του ασθενούς σε χιλιόγραμμα επί τη δόση belatacept σε mg/kg (6 ή 10 mg/kg, βλέπε παράγραφο 3)
- Δεν συνιστάται τροποποίηση της δόσης NULOJIX λόγω μεταβολής στο βάρος σώματος μικρότερης από 10%.
- Ο απαιτούμενος αριθμός φιαλιδίων ισοδυναμεί με τη δόση belatacept σε mg διαιρούμενη με 250 και στρογγυλοποιώντας στον επόμενο αριθμό φιαλιδίων.
- Κάντε την ανασύσταση κάθε φιαλιδίου με 10,5 ml διαλύματος ανασύστασης.
- Ο απαιτούμενος όγκος ανασυσταμένου διαλύματος (ml) ισοδυναμεί με τη συνολική δόση belatacept σε mg διαιρεμένη με 25.

Πρακτικές λεπτομέρειες για την ανασύσταση των φιαλιδίων

Υπό άσηπτες συνθήκες, κάνετε ανασύσταση κάθε φιαλιδίου με 10,5 ml ενός από τους ακόλουθους διαλύτες (αποστειρωμένο ύδωρ για ενέσιμα, ενέσιμο διάλυμα χλωριούχου νατρίου 9 mg/ml (0,9%) ή ενέσιμο διάλυμα γλυκόζης 5%), χρησιμοποιώντας τη σύριγγα μιας χρήσης που περιέχεται στη συσκευασία (αυτό είναι απαραίτητο για να αποφευχθεί το ενδεχόμενο σχηματισμού συσσωματώματος) και μια βελόνα διαμετρήματος 18-21 gauge. Οι σύριγγες φέρουν ένδειξη μονάδων των 0,5 ml. Ως εκ τούτου, η υπολογιζόμενη δόση θα πρέπει να στρογγυλοποιείται στο πλησιέστερο 0,5 ml.

Αφαιρέστε το flip off κάλυμμα από το φιαλίδιο και σκουπίστε το επάνω μέρος, χρησιμοποιώντας μάκτρο με αλκοόλη. Βυθίστε τη βελόνα της σύριγγας μέσα στο φιαλίδιο μέσω του κέντρου του ελαστικού πώματος του φιαλιδίου. Κατευθύνετε τη ροή του διαλύματος για ενέσιμα στο γυάλινο τοίχωμα του φιαλιδίου και όχι στη σκόνη. Αφαιρέστε τη σύριγγα και τη βελόνα αφού έχουν προστεθεί 10,5 ml ανασυσταμένου διαλύματος στο φιαλίδιο.

Για την ελαχιστοποίηση του σχηματισμού αφρού, περιστρέψτε απαλά και αναστρέψτε το φιαλίδιο επί 30 δευτερόλεπτα τουλάχιστον ή μέχρι να διαλυθεί πλήρως η σκόνη. Μην ανακινείτε. Αν και μπορεί να παραμένει κάποια ποσότητα αφρού στην επιφάνεια του ανασυσταμένου διαλύματος, κάθε φιαλίδιο περιέχει επαρκή περίσσεια belatacept για να αναπληρωθούν οι απώλειες κατά την εισρόφηση. Επομένως, μπορούν να εισροφηθούν 10 ml διαλύματος belatacept 25 mg/ml από κάθε φιαλίδιο.

Το ανασυσταμένο διάλυμα πρέπει να είναι διαυγές έως ελαφρώς ιριδίζον και άχρωμο έως υποκίτρινο. Μη χρησιμοποιείτε το διάλυμα αν υπάρχουν αδιαφανή σωματίδια, αποχρωματισμός ή άλλα ξένα σώματα. Συνιστάται να μεταφέρετε αμέσως το ανασυσταμένο διάλυμα από το φιαλίδιο στο σάκο ή στη φιάλη έγχυσης.

Πρακτικές λεπτομέρειες για την προετοιμασία του διαλύματος προς έγχυση

Μετά την ανασύσταση, αραιώστε το προϊόν μέχρι τα 100 ml με διάλυμα χλωριούχου νατρίου 9 mg/ml (0,9%) για ενέσιμα ή με διάλυμα γλυκόζης 5% για ενέσιμα. Από ένα σάκο ή φιάλη έγχυσης των 100 ml (κατά κανόνα, ένας όγκος έγχυσης 100 ml είναι κατάλληλος για τους περισσότερους ασθενείς και δόσεις, αλλά μπορεί να χρησιμοποιηθεί συνολικός όγκος έγχυσης από 50 ml έως 250 ml), αφαιρέστε όγκο ενέσιμου διαλύματος χλωριούχου νατρίου 9 mg/ml (0,9%) ή ενέσιμου διαλύματος γλυκόζης 5% ίσο προς τον όγκο (ml ίσα με τη συνολική δόση σε mg διαιρεμένη με 25) του ανασυσταμένου διαλύματος NULOJIX που απαιτείται για την παροχή της δόσης και απορρίψτε το. Προσθέστε αργά την απαιτούμενη ποσότητα ανασυσταμένου διαλύματος NULOJIX από κάθε φιαλίδιο στο σάκο ή στη φιάλη έγχυσης χρησιμοποιώντας την ίδια σύριγγα μιας χρήσης που χρησιμοποιήσατε για την ανασύσταση της σκόνης. Αναμίξτε απαλά τα περιεχόμενα του περιέκτη της έγχυσης. Η συγκέντρωση του belatacept στην έγχυση θα πρέπει να είναι από 2 mg έως 10 mg belatacept ανά ml διαλύματος.

Κάθε ποσότητα στα φιαλίδια που δεν έχει χρησιμοποιηθεί πρέπει να απορριφθεί σύμφωνα με τις κατά τόπους ισχύουσες σχετικές διατάξεις.

Χορήγηση

Όταν η ανασύσταση και η αραιώση διενεργούνται υπό άσηπτες συνθήκες, η έγχυση του NULOJIX πρέπει να αρχίσει αμέσως ή πρέπει να ολοκληρωθεί εντός 24 ωρών από την ανασύσταση της σκόνης. Αν δεν χρησιμοποιηθεί αμέσως, το διάλυμα προς έγχυση μπορεί να φυλάσσεται στο ψυγείο (2°C - 8°C) για έως 24 ώρες. Μην καταψύχετε. Το διάλυμα προς έγχυση μπορεί να φυλάσσεται το μέγιστο για 4 ώρες από το σύνολο των 24 ωρών σε θερμοκρασία μικρότερη των 25 °C. Η έγχυση πρέπει να ολοκληρώνεται μέσα σε 24 ώρες από την ανασύσταση της κόνεως. Πριν από τη χορήγηση, το διάλυμα προς έγχυση πρέπει να εξετάζεται οπτικά για την παρουσία σωματιδίων ή αποχρωματισμό. Απορρίψτε το διάλυμα αν παρατηρηθεί οποιοδήποτε σωματίδιο ή αποχρωματισμός. Η συνολική ποσότητα του πλήρως αραιωμένου διαλύματος προς έγχυση πρέπει να χορηγηθεί σε χρόνο 30 λεπτών με σετ έγχυσης και στείρο, μη πυρετογόνο φίλτρο χαμηλής πρωτεϊνικής σύνδεσης (μέγεθος πόρων 0,2 μm έως 1,2 μm). Μετά τη χορήγηση, συνιστάται η ενδοφλέβια γραμμή να αποπλένεται με διάλυμα έγχυσης ώστε να εξασφαλιστεί η χορήγηση όλης της δόσης.

Το NULOJIX δεν πρέπει να εγχέεται συγχρόνως στην ίδια ενδοφλέβια γραμμή με άλλους παράγοντες. Δεν έχουν διεξαχθεί μελέτες φυσικής ή βιοχημικής συμβατότητας για την αξιολόγηση της συγχορήγησης του NULOJIX με άλλους παράγοντες.

Μη φυλάσσετε μη χρησιμοποιημένη ποσότητα του διαλύματος έγχυσης για νέα χρήση.

Απόρριψη

Κάθε προϊόν που δεν έχει χρησιμοποιηθεί ή υπόλειμμα πρέπει να απορριφθεί σύμφωνα με τις κατά τόπους ισχύουσες σχετικές διατάξεις.