

**I PRIEDAS**  
**PREPARATO CHARAKTERISTIKŲ SANTRAUKA**

## 1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

NULOJIX 250 mg milteliai infuzinio tirpalo koncentratui

## 2. KOKYBINĖ IR KIEKYBINĖ SUDĖTIS

Kiekviename flakone yra 250 mg belatacepto.

Ištirpinus miltelius, kiekviename ml koncentrato yra 25 mg belatacepto.

Belataceptas yra chimerinis baltymas, gaminamas kininio žiurkėnuko kiaušidžių ląstelėse rekombinantinės DNR technologijos būdu.

Pagalbinė medžiaga, kurios poveikis žinomas

Kiekviename flakone yra 0,55 mmol natrio.

Visos pagalbinės medžiagos išvardytos 6.1 skyriuje.

## 3. FARMACINĖ FORMA

Milteliai infuzinio tirpalo koncentratui (milteliai koncentratui).

Milteliai yra balti arba balkšvi, vientiso arba subirusio gumulėlio pavidalo.

## 4. KLINIKINĖ INFORMACIJA

### 4.1 Terapinės indikacijos

NULOJIX kartu su kortikosteroidais ir mikofenolio rūgštimi (MFR) skiriama suaugusiesiems pacientams transplantuoto inksto recipientams atmetimo profilaktikai (inkstų funkcijos duomenys pateikiami 5.1 skyriuje).

### 4.2 Dozavimas ir vartojimo metodas

Gydymą turi skirti ir stebėti gydytojas specialistas, turintis imunosupresinės terapijos ir pacientų, kuriems transplantuotas inkstas, gydymo patirties.

Belatacepto poveikis pacientams, kurie turi daugiau kaip 30 % grupinių reaktyvių antikūnų (panel-reactive antibody, PRA), netirtas (tokių pacientų imunitetą dažnai reikia slopinti stipriau).

Atsižvelgiant į imuniteto stipraus bendro slopinimo riziką, belatacepto tokiems pacientams skiriama tik įvertinus kitokio gydymo galimybę (žr. 4.4 skyrių).

#### Dozavimas

##### *Vartojimo pradėjimas po persodinimo*

Transplantantų recipientams, kurie pradeda vartoti NULOJIX po persodinimo (naujai atliktos transplantacijos), rekomenduojama papildomai skirti interleukino-2 (IL-2) receptorių antagonistą.

Rekomenduojama dozė apskaičiuojama pagal paciento kūno svorį (kg). Dozė ir vartojimo dažnis nurodomi žemiau.

**1 lentelė. Belatacepto dozė inksto transplantato recipientams**

<b>Pradinė fazė</b>	<b>Dozė</b>
Transplantacijos diena, prieš implantavimą (pirmoji diena)	10 mg/kg
5-oji, 14-oji ir 28-oji dienos	10 mg/kg
8-osios savaitės ir 12-osios savaitės po transplantacijos pabaiga	10 mg/kg
<b>Palaikomoji fazė</b>	<b>Dozė</b>
Kas 4 savaites ( $\pm$ 3 dienos), pradedant 16-osios savaitės (po transplantacijos) pabaiga	6 mg/kg

Kaip apskaičiuoti dozę, išsamiau žr. 6.6 skyrių.

Premedikacijos prieš belatacepto infuziją nereikia.

Transplantacijos metu NULOJIX reikia vartoti kartu su baziliksimabo indukcinė terapija, mikofenolato mofetiliu ir kortikosteroidais. Belataceptą vartojantiems pacientams kortikosteroido dozę reikia mažinti atsargiai, ypač jeigu neatitinka žmogaus leukocitų 4 ir 6 antigenai (ŽLA) (žr. 4.4 ir 5.1 skyrius).

*Derinio kalcineurino inhibitoriaus (angl. calcineurin inhibitor, CNI) pagrindu keitimas praėjus bent 6 mėn. po transplantacijos*

Derinį CNI pagrindu keičiant į palaikomąjį derinį NULOJIX pagrindu praėjus bent 6 mėn. po transplantacijos, pirmąsias 8 savaites rekomenduojama skirti 6 mg/kg NULOJIX kas 2 savaites, o paskui tą pačią dozę – kas 4 savaites. Po pirmosios NULOJIX infuzijos kalcineurino inhibitoriaus dozė mažinama palaipsniui bent 4 savaites (žr. 5.1 skyrių). CNI pakeitus į NULOJIX, bent 6 mėn. vietinėmis įprastinėmis priemonėmis rekomenduojama dažniau tikrinti, ar nėra ūminio atmetimo (žr. 4.4 skyrių).

Vartojant belatacepto klinikinių tyrimų metu gauta pranešimų apie su infuzija susijusias reakcijas. Pasireiškus sunkiai alerginei arba anafilaksinei reakcijai, reikia nedelsiant nutraukti belatacepto vartojimą ir pradėti tinkamą gydymą (žr. 4.4 skyrių).

Vartojant belatacepto terapinio monitoringo nereikia.

Klinikinių tyrimų metu belatacepto dozė nebuvo koreguojama kūno svoriui pakitus mažiau kaip 10 %.

#### Ypatingos populiacijos

##### *Senyviems pacientams*

Dozės koreguoti nereikia (žr. 5.1 ir 5.2 skyrius).

##### *Sutrikusi inkstų funkcija*

Dėl sutrikusios inkstų funkcijos arba dializių dozės koreguoti nerekomenduojama (žr. 5.2 skyrių).

##### *Sutrikusi kepenų funkcija*

Pacientų, kurių kepenų funkcija sutrikusi, į inkstų transplantacijos tyrimus nebuvo įtraukta, todėl belatacepto dozės koregavimo rekomendacijų pacientams, kurių kepenų funkcija sutrikusi, pateikti negalima.

##### *Vaikams*

Belatacepto saugumas ir veiksmingumas vaikams ir paaugliams nuo 0 iki 18 metų dar nenustatytas. Duomenų nėra.

## Vartojimo metodas

NULOJIX skirtas tik leisti į veną.

Praskiestą tirpalą reikia suleisti į veną infuzijos būdu maždaug vienodu greičiu per 30 min. Pirmąją dozę reikia infuzuoti prieš pat operaciją arba jos metu prieš darant transplantato kraujagyslių anastomozes.

Nurodymai, kaip paruošti ir praskiesti vaistinį preparatą, prieš jį skiriant pateikti 6.6 skyriuje.

### **4.3 Kontraindikacijos**

Transplanto recipientai, kurie yra serologiškai neigiami Epstein-Barr viruso (EBV) požiūriu, arba kurių serologinė būklė nežinoma.

Padidėjęs jautrumas veikliajai arba bet kuriai 6.1 skyriuje nurodytai pagalbinei medžiagai (žr. 4.4 skyrių).

### **4.4 Specialūs įspėjimai ir atsargumo priemonės**

#### Atsekamumas

Siekiant pagerinti biologinių vaistinių preparatų atsekamumą, reikia aiškiai užrašyti paskirto vaistinio preparato pavadinimą ir serijos numerį.

#### Potransplancinis limfoproliferacinis sutrikimas (PTLS)

Trijų 2 ir 3 fazių tyrimų metu vartojant belataceptą pacientams, kuriems naujai atlikta transplantacija, PTLS pasireiškė dažniau negu vartojusiems ciklosporiną (žr. 4.8 skyrių). Belataceptą vartojusiems EBV serologiškai neigiamiems transplantatų recipientams PTLS rizika buvo didesnė negu EBV serologiškai teigiamiems (žr. 4.8 skyrių). Prieš skiriant belatacepto reikia iširti EBV serologinę būklę. Transplantato recipientams, kurie yra serologiškai neigiami Epstein-Barr viruso (EBV) požiūriu, arba kurių serologinė būklė nežinoma, belatacepto vartoti negalima (žr. 4.3 skyrių).

Kiti žinomi PTLS rizikos veiksniai šalia serologiškai neigiamos EBV būklės yra citomegalijos viruso (CMV) infekcija ir T ląstelių skaičių mažinanti terapija, kuri ūminiam atmetimui gydyti 3 fazės klinikinių tyrimų metu dažniau buvo skiriama belatacepto vartojantiems pacientams (žr. 5.1 skyrių).

Belataceptą vartojantiems pacientams PTLS dažniausiai pasireiškėdavo centrinėje nervų sistemoje (CNS). Nustatydamas naujų ar pasunkėjusių neurologinių, pažintinės funkcijos arba elgesio sutrikimų požymių ar simptomų diferencinę diagnozę, gydytojas turi atsižvelgti į PTLS galimybę.

#### Infekcijos

Imunosupresantų, įskaitant belataceptą, vartojimas gali padidinti jautrumą infekcijoms, tarp jų mirtinoms, oportunistinėms, tuberkuliozei ir pūslelinei (žr. įspėjimą dėl progresuojančios daugiažidininės leukoencefalopatijos [PDL] žemiau ir 4.8 skyriuje).

Bent 3 mėn. po transplantacijos rekomenduojama taikyti CMV infekcijos profilaktiką, ypač jeigu jos rizika yra padidėjusi. Bent 6 mėn. po transplantacijos rekomenduojama taikyti *Pneumocystis* sukeltos pneumonijos profilaktiką.

Klinikinių tyrimų metu vartojant belataceptą tuberkuliozė pasireiškė dažniau negu vartojant ciklosporino (žr. 4.8 skyrių), dauguma atvejų pacientams, tyrimo metu arba anksčiau gyvenusiems valstybėse, kuriose sergamumas šia liga yra didelis. Prieš skiriant belatacepto, būtina iširti pacientą dėl tuberkuliozės ir latentinės infekcijos bei, jei reikia, pradėti atitinkamą latentinės tuberkuliozės infekcijos gydymą.

## Progresuojanti daugiažidininė leukoencefalopatija

PDL yra reta oportunistinė John Cunningham (JC) viruso sukeliama CNS infekcija, kuri dažniais atvejais greitai progresuoja ir nulemia mirtį. Belatacepto klinikinių tyrimų metu pranešta apie 2 PDL atvejus, pasireiškusius vartojant didesnes belatacepto dozes negu rekomenduojama. Belatacepto inkstų transplantacijos tyrimų metu gautas pranešimas apie vieną PDL atvejį, įvykusį kartu vartojant IL-2 receptorių antagonistą, mikofenolato mofetilio (MMF) ir kortikosteroidų. Kepenų transplantacijos tyrimų metu PDL susirgęs pacientas kartu vartojo MMF ir kortikosteroidų. Padidėjusi PDL ir kitų infekcijų rizika yra susijusi su stipriu bendru imuniteto slopinimu, todėl negalima viršyti rekomenduojamų belatacepto ir kartu vartojamų imunosupresantų (MMF arba MFR) dozių (žr. 4.5 skyrių).

PDL pasekmes gali palengvinti ankstyva diagnozė ir gydymas. Nustatydamas naujų ar pasunkėjusių neurologinių, pažintinės funkcijos arba elgesio sutrikimų požymių ar simptomų diferencinę diagnozę, gydytojas turi atsižvelgti į PDL galimybę. PDL dažniausiai diagnozuojama atliekant smegenų vizualizaciją (magnetinio rezonanso tomografiją [*magnetic resonance imaging*, MRI] arba kompiuterinę tomografiją [CT]) ir tiriant smegenų skystį (*cerebrospinal fluid*, CSF) dėl JC viruso DNR polimerazės grandinės reakcijos (*polymerase chain reaction*, PCR) būdu. Jeigu kliniškas PDL įtarimas yra didelis, tačiau CSF PCR ir nervų sistemos vizualizacijos būdais diagnozės nustatyti negalima, tai svarstytinas smegenų biopsijos tikslingumas. Įtarus ar patvirtinus PDL diagnozę, rekomenduojama neurologo konsultacija.

Diagnozavus PDL, rekomenduojama sumažinti imunosupresantų dozes arba nutraukti jų vartojimą atsižvelgiant į transplantatui kylančią riziką. Belatacepto šalinimą gali pagreitinti plazmaferezė.

## Piktybiniai navikai

Vartojant imunosupresantus, įskaitant belataceptą, padidėja ne tik PTLS, bet ir piktybinių navikų, ypač odos vėžio rizika (žr. 4.8 skyrių). Reikia sumažinti ekspoziciją saulės šviesai ir ultravioletiniams (UV) spinduliams apsauginiais drabužiais ir kremu nuo saulės, turinčiu didelį apsaugos faktorių.

## Transplantato trombozė

Klinikinių tyrimų metu, transplantato trombozė potransplantaciniu periodu dažniau užfiksuota išplėstinius kriterijus atitikusių donorų alotransplantatų recipientams. Vaisto buvimo rinkoje patirtis parodė, kad pacientams, kuriems yra kitų inkstų alotransplantato trombozės rizikos veiksnių, skiriant pirmą antitimocitino globulino dozę, imuniteto slopinimo sukėlimui, kartu arba beveik tuo pat metu su pirmą belatacepto doze, pasireiškė inkstų alotransplantato trombozė. (žr. 4.8 skyrių).

## Derinio CNI pagrindu keitimas

Kliniškai stabilios būklės pacientams keičiant palaikomąjį derinį CNI pagrindu į derinį belatacepto pagrindu, iš pradžių gali padidėti ūminio atmetimo rizika. CNI pakeitus į belataceptą, bent 6 mėn. vietinėmis įprastinėmis priemonėmis rekomenduojama dažniau tikrinti, ar nėra ūminio atmetimo. Į keitimo tyrimus neįtraukta pacientų, kurių imunologinė rizika laikyta didesne pagal protokolo numatytus atmetimo anamnezėje kriterijus (žr. 5.1 skyrių). Derinį CNI pagrindu jiems keičiant į belataceptą, ūminio atmetimo rizika iš pradžių gali padidėti dar labiau negu tirtiems asmenims. Pacientams su didele imunologine rizika keitimo tikslingumą galima svarstyti tik tikintis, kad potenciali nauda viršija galimą riziką.

## Kepenų transplantacija

Belatacepto saugumas ir veiksmingumas pacientams, kuriems transplantuotos kepenys, nenustatytas, todėl jiems šio vaistinio preparato vartoti nerekomenduojama. 2 fazės kliniško tyrimo metu po *de novo* kepenų transplantacijos taikant 2 iš 3 gydymo schemų, kurių sudėtyje yra belataceptas, pacientų

mirė daugiau. Šios belatacepto dozavimo schemos skyrėsi nuo tirtų inksto transplantato recipientams (žr. 5.1 skyrių).

### Vartojimas kartu su kitais imunosupresantais

Klinikinių tyrimų metu belataceptas buvo vartojamas kartu su šiais imunosupresantais: baziliksimabu, MFR ir kortikosteroidais.

Limfocitų kiekį mažinantys vaistiniai preparatai ir MFR. Bendras imuniteto slopinimas yra piktybinių navikų ir oportunistinių infekcijų rizikos veiksnys, todėl negalima viršyti kartu vartojamų imunosupresantų rekomenduojamų dozių. Limfocitų skaičių mažinanti terapija ūminiam atmetimui gydyti taikoma atsargiai.

Pacientams, turintiems daug PRA, dažnai reikia stipresnio imuniteto slopinimo. Belatacepto poveikis pacientams, turintiems daugiau kaip 30 % PRA, netirtas (žr. 4.2 skyrių).

Kortikosteroido dozės mažinimas. Belataceptą vartojantiems pacientams kortikosteroido dozę reikia mažinti atsargiai, ypač jeigu yra didelė imunologinė rizika, pvz., dėl žmogaus leukocitų 4 ir 6 antigenų (ŽLA) neatitikimo. Vartojant į rinką pateiktą belataceptą ir kartu baziliksimabą indukciniai terapijai, mikofenolato mofetilį ir kortikosteroido dozę sumažinus iki 5 mg per parą per 6 savaites po transplantacijos, padaugėjo ūminio atmetimo atvejų, ypač III laipsnio. Šie III laipsnio atmetimai užfiksuoti pacientams, kurių 4 ir 6 ŽLA neatitiko (žr. 4.2 ir 5.1 skyrius).

Norint išvengti per silpno ar per stipraus imuniteto slopinimo nutraukus belatacepto vartojimą, keičiant jį kitu imunosupresantu reikia atsižvelgti į tai, kad belatacepto pusinis laikas yra 9-10 dienų.

### Alerginės reakcijos

Vartojant belatacepto klinikinių tyrimų metu gauta pranešimų apie su infuzija susijusias reakcijas. Premedikacijos norint išvengti alerginių reakcijų nereikia (žr. 4.8 skyrių). Ypatingas atsargumas būtinas, jei pacientui yra buvę alerginių reakcijų belataceptui arba bet kuriai šio vaistinio preparato pagalbinei medžiagai. Anafilaksija buvo pranešta vaistui esant rinkoje (žr. 4.8 skyrių). Pasireiškus sunkiai alerginei arba anafilaksinei reakcijai, reikia nedelsiant nutraukti NULOJIX vartojimą ir pradėti atitinkamą gydymą.

### Vakcinacijos

Imunosupresantai gali paveikti atsaką į vakcinaciją, todėl vartojant belataceptą vakcinų veiksmingumas gali būti mažesnis (klinikinių tyrimų metu tai netirta). Skiepyti gyvomis vakcinomis negalima (žr. 4.5 skyrių).

### Autoimuniniai procesai

Yra teorinė galimybė, kad belataceptas gali padidinti autoimuninių procesų riziką (žr. 4.8 skyrių).

### Imunogeniškumas

Keliems pacientams rasta antikūnų, tačiau koreliacijos tarp jų susidarymo ir klinikinio atsako ar nepageidaujamų reiškinių nenustatyta, duomenų išvadoms nepakanka (žr. 4.8 skyrių). Pakartotinio gydymo belataceptu saugumas ir veiksmingumas netirti. Svarstant pakartotinio belatacepto vartojimo po ilgos pertraukos tikslingumą reikia atsižvelgti į galimą esamų antikūnų poveikį, ypač jeigu netaikytas nuolatinis imuniteto slopinimas.

### Natrio kiekis

Viename šio vaistinio preparato flakone yra 0,55 mmol (13 mg) natrio, tai atitinka 0,64 % didžiausios PSO rekomenduojamos paros normos suaugusiems, kuri yra 2 g natrio. Būtina atsižvelgti, jei kontroliuojamas natrio kiekis maiste.

#### **4.5 Sąveika su kitais vaistiniais preparatais ir kitokia sąveika**

Belataceptas yra chimerinis baltymas, kurio metabolizme nereikėtų tikėtis citochromo P450 (CYP) fermentų ir UDF-gliukuronosiltransferazių (UGT) dalyvavimo. Belataceptas nesukelia jokio svarbaus tiesioginio poveikio citokinų kiekiui pacientams, kuriems transplantuotos kepenys, ar sveikiems savanoriams. Dėl šios priežasties nėra tikėtina, kad dėl poveikio citokinams pasireikštų belatacepto poveikis citochromo P450 fermentams.

Nėra tikėtina, kad belataceptas nutrauktų MFR enterohepatinę recirkuliaciją. Vartojant tam tikrą MMF dozę ir kartu belataceptą, MFR ekspozicija būna maždaug 40 % didesnė negu kartu vartojant ciklosporino.

Imunosupresantų vartojimas gali turėti įtakos reakcijai į vakcinaciją. Dėl to vartojant belataceptą vakcinų veiksmingumas gali būti mažesnis, nors klinikiniuose tyrimuose tai netirta. Gyvų vakcinų nereikėtų vartoti (žr. 4.4 skyrių).

#### **4.6 Vaisingumas, nėštumo ir žindymo laikotarpis**

##### Vaisingo amžiaus moterys / vyrų ir moterų kontracepcija

Vaisingo amžiaus moterys turi naudoti veiksmingą kontracepcijos metodą gydymo belataceptu metu ir iki 8 savaičių po paskutinės dozės, kadangi galimas pavojus embriono ar vaisiaus vystymuisi yra nežinomas.

##### Nėštumas

Adekvaičių belatacepto vartojimo nėštumo metu duomenų nėra. Tyrimai su gyvūnais tiesioginio ar netiesioginio kenksmingo poveikio embriono ar vaisiaus vystymuisi neparodė (skaičiuojant pagal AUC jiems buvo skiriamos iki 16 kartų ir 19 kartų didesnės dozės negu 10 mg/kg dozė žmogui). Tiriant poveikį žiurkių prenataliniam ir postnataliniam vystymuisi, nustatyta ribotų imuninės funkcijos pokyčių, kai dozė buvo 19 kartų (skaičiuojant pagal AUC) didesnė negu 10 mg/kg dozė žmogui (žr. 5.3 skyrių). Nėščioms moterims belatacepto vartoti negalima, išskyrus neabejotinai būtinus atvejus.

##### Žindymas

Tyrimų su žiurkėmis duomenys rodo, kad belatacepto išskiriama į pieną. Ar belatacepto išskiriama į moters pieną, nežinoma (žr. 5.3 skyrių). Vaistinių preparatų derinius, kurių pagrindą sudaro belataceptas, vartojančioms moterims žindyti negalima.

##### Vaisingumas

Duomenų apie belatacepto poveikį žmonių vaisingumui nėra. Nepageidaujamo poveikio žiurkių patinų ir patelių vaisingumui belataceptas nesukelia (žr. 5.3 skyrių).

#### **4.7 Poveikis gebėjimui vairuoti ir valdyti mechanizmus**

Belataceptas gebėjimą vairuoti ir valdyti mechanizmus veikia silpnai, kadangi gali sukelti nuovargį, bendrą negalavimą ir (arba) pykinimą. Pacientą reikia perspėti, kad pajutęs tokių simptomų nedirbtų pavojingų darbų, pvz., nevairuotų ir nevaldytų mechanizmų.

#### **4.8 Nepageidaujamas poveikis**

##### Saugumo duomenų santrauka

Nustatyti su imunosupresantais susijusių nepageidaujamų reakcijų pobūdį dažnai būna sunku dėl gretutinių ligų ir daugelio kartu vartojamų vaistinių preparatų.

Tyrimų, skirtų vartojimui po naujai atliktos transplantacijos pagrįsti, metu dažniausios sunkios nepageidaujamos reakcijos ( $\geq 2\%$ ), apie kurių pasireiškimą taikant abi belatacepto dozavimo schemas (didesnio intensyvumo – DI ir mažesnio intensyvumo – MI) pranešta per 3 metus, buvo šlapimo takų infekcija, CMV infekcija, karščiavimas, padidėjusi kreatinino koncentracija kraujyje, pielonefritas, viduriavimas, gastroenteritas, transplantato disfunkcija, leukopenija, pneumonija, bazinių ląstelių karcinoma, anemija ir dehidratacija.

Dažniausios nepageidaujamos reakcijos ( $\geq 20\%$ ), apie kurių pasireiškimą taikant abi belatacepto dozavimo schemas (DI ir MI) pranešta per 3 metus, buvo viduriavimas, anemija, šlapimo takų infekcija, periferinė edema, vidurių užkietėjimas, hipertenzija, karščiavimas, pykinimas, transplantato disfunkcija, kosulys, vėmimas, leukopenija, hipofosfatemija ir galvos skausmas.

Nepageidaujamos reakcijos, dėl kurių per 3 metus teko laikinai arba visam laikui nutraukti belatacepto vartojimą  $\geq 1\%$  pacientų, buvo inkstų venų trombozė ir CMV infekcija.

#### Nepageidaujamų reakcijų santrauka lentelėje

2 lentelėje pagal organų sistemų klases ir dažnį pateikiamas nepageidaujamų reakcijų, užfiksuotų 3 metus vartojus belataceptą pagal abi schemas (DI ir MI) po naujai atliktos transplantacijos klinikiniuose tyrimuose, sąrašas. Nepageidaujamos reakcijos į šį sąrašą įtrauktos, jeigu tyrėjai bent įtarė jų ryšį su šio vaistinio preparato vartojimu.

Dažnis apibūdinamas taip: labai dažni ( $\geq 1/10$ ), dažni (nuo  $\geq 1/100$  iki  $< 1/10$ ), nedažni (nuo  $\geq 1/1000$  iki  $< 1/100$ ). Kiekvienoje dažnio grupėje nepageidaujamos reakcijos pateikiamos mažėjančio sunkumo tvarka.

#### **2 lentelė. Nepageidaujamos reakcijos klinikinių tyrimų metu po naujai atliktų transplantacijų**

<b>Infekcijos ir infestacijos</b>	
Labai dažni	šlapimo takų infekcija, viršutinių kvėpavimo takų infekcija, citomegalijos viruso infekcija *, bronchitas
Dažni	sepsis, pneumonija, gripas, gastroenteritas, juostinė pūslelinė, sinusitas, paprastoji pūslelinė, burnos kandidozė, pielonefritas, onichomikozė, BK viruso infekcija, kvėpavimo takų infekcija, kandidozė, rinitas, celiulitas, žaizdos infekcija, lokalizuota infekcija, pūslelinės viruso infekcija, grybelinė infekcija, odos grybelinė infekcija
Nedažni	PDL *, smegenų grybelinė infekcija, CMV sukeltas kolitas, su poliomos virusu susijusi nefropatija, genitalijų pūslelinė, stafilokokų infekcija, endokarditas, tuberkuliozė *, bronchektazės, osteomielitas, strongiloidozė, blastocistų infekcija, giardiazė, limfangitas
<b>Gerybiniai, piktybiniai ir nepatikslinti navikai (tarp jų cistos ir polipai)*</b>	
Dažni	odos žvyninių ląstelių karcinoma, bazalinių ląstelių karcinoma, odos papiloma
Nedažni	su EBV susijęs limfoproliferacinis sutrikimas **, plaučių vėžys, tiesiosios žarnos vėžys, krūties vėžys, sarkoma, Kapoši sarkoma, prostatos vėžys, gimdos kaklelio vėžys, gerklų vėžys, limfoma, dauginė mieloma, pereinamųjų ląstelių karcinoma
<b>Kraujo ir limfinės sistemos sutrikimai</b>	
Labai dažni	anemija, leukopenija
Dažni	trombocitopenija, neutropenija, leukocitozė, policitemija, limfopenija
Nedažni	monocitopenija, gryna eritrocitų aplazija, agranulocitozė, hemolizė, hiperkoaguliacija



<b>Imuninės sistemos sutrikimai</b>	
Dažni	sumažėjusi imunoglobulino G koncentracija kraujyje, sumažėjusi imunoglobulino M koncentracija kraujyje
Nedažni	hipogamaglobulinemija, sezoninė alergija
<b>Endokrininiai sutrikimai</b>	
Dažni	kušingoidas
Nedažni	antinksčių nepakankamumas
<b>Metabolizmo ir mitybos sutrikimai</b>	
Labai dažni	hipofosfatemija, hipokalemija, dislipidemija, hiperkalemija, hiperglikemija, hipokalcemija
Dažni	svorio prieaugis, cukrinis diabetas, dehidratacija, svorio netekimas, acidozė, skysčių susilaikymas, hiperkalcemija, hipoproteinemija
Nedažni	diabetinė ketoacidozė, diabetinė pėda, alkalozė, sumažėjęs apetitas, vitamino D stoka
<b>Psichikos sutrikimai</b>	
Labai dažni	nemiga, nerimas
Dažni	depresija
Nedažni	sapnų anomalijos, nuotaikos kitimai, dėmesio stokos ir hiperaktyvumo sutrikimas, padidėjęs lytinis potraukis
<b>Nervų sistemos sutrikimai</b>	
Labai dažni	galvos skausmas
Dažni	drebulys, parestezija, smegenų kraujotakos katastrofa, galvos svaigimas, sinkopė, letargija, periferinė neuropatija
Nedažni	encefalitas, <i>Guillain-Barré</i> sindromas *, smegenų edema, padidėjęs vidinis galvos spaudimas, encefalopatija, traukuliai, hemiparezė, demielinizacija, veido paralyžius, disgeuzija, sutrikusi pažintinė funkcija, sutrikusi atmintis, migrena, deginimo pojūtis, diabetinė neuropatija, neramių kojų sindromas
<b>Akių sutrikimai</b>	
Dažni	katarakta, akių hiperemija, neryškus matymas
Nedažni	retinitas, konjunktyvitas, akių uždegimas, keratitas, šviesos baimė, akių vokų edema
<b>Ausų ir labirintų sutrikimai</b>	
Dažni	vertigas, ausų skausmas, triukšmas ausyse
Nedažni	hipoakuzija
<b>Širdies sutrikimai</b>	
Dažni	tachikardija, bradikardija, prieširdžių virpėjimas, širdies nepakankamumas, krūtinės angina, kairiojo skilvelio hipertrofija
Nedažni	ūminis koronarinis sindromas, II laipsnio atrioventrikulinė blokada, aortos vožtuvo liga, supraventrikulinė aritmija
<b>Kraujagyslių sutrikimai</b>	
Labai dažni	hipertenzija, hipotenzija
Dažni	šokas, infarktas, hematoma, limfocelė, angiopatija, arterijų fibrozė
Nedažni	venų trombozė, arterijų trombozė, tromboflebitas, arterijų stenozė, protarpinis šlubumas, paraudimas pripūdus kraujo

<b>Kvėpavimo sistemos, krūtinės ląstos ir tarpuplaučio sutrikimai</b>	
Labai dažni	dusulys, kosulys
Dažni	plaučių edema, švokštimas, hipokapnija, ortopnėja, epistaksė, burnos ir ryklės skausmas
Nedažni	ūminis kvėpavimo distreso sindromas, plaučių hipertenzija, pneumonitas, hemoptizė, bronchopneumopatija, skausmingas kvėpavimas, pleuros efuzija, miego apnėjos sindromas, disfonija, burnos ertmės ir ryklės pūslės
<b>Virškinimo trakto sutrikimai</b>	
Labai dažni	viduriavimas, vidurių užkietėjimas, pykinimas, vėmimas, pilvo skausmas
Dažni	dispepsija, aftinis stomatitas, pilvo išvarža
Nedažni	virškinimo trakto sutrikimas, pankreatitas, storosios žarnos opa, melena, skrandžio ir dvylikapirštės žarnos opa, kraujavimas iš tiesiosios žarnos, plonosios žarnos užsikimšimas, cheilitas, dantenų hiperplazija, seilių liaukų skausmas, pakitusi išmatų spalva
<b>Kepenų, tulžies pūslės ir latakų sutrikimai</b>	
Dažni	citolizinis hepatitas, kepenų funkcijos tyrimų anomalijos
Nedažni	cholelitiazė, kepenų cista, kepenų steatozė
<b>Odos ir poodinio audinio sutrikimai</b>	
Dažni	spuogai, niežulys, alopecija, odos žaizda, išbėrimas, naktinis prakaitavimas, hiperhidrozė
Nedažni	psoriazė, plaukų augimo anomalijos, nagų lūžinėjimas, varpos išopėjimas, veido patinimas, plaukų lūžumas
<b>Skeleto, raumenų ir jungiamojo audinio sutrikimai</b>	
Labai dažni	artralgija, nugaros skausmas, galūnių skausmas
Dažni	mialgija, raumenų silpnumas, kaulų skausmas, sąnarių patinimas, tarpslankstelių diskų sutrikimai, sąnario užstrigimas, raumenų spazmai, osteoartritas
Nedažni	sutrikęs kaulų metabolizmas, osteitas, osteolizė, sinovitas
<b>Inkstų ir šlapimo takų sutrikimai</b>	
Labai dažni	proteinurija, padidėjusi kreatinino koncentracija kraujyje, dizurija, hematurija
Dažni	inksto kanalėlių nekrozė, inksto venų trombozė *, inksto arterijos stenozė, gliukozurija, hidronefrozė, refluksas iš šlapimo pūslės į šlapimtakį, šlapimo nelaikymas, šlapimo susilaikymas, naktinis šlapinimasis
Nedažni	inksto arterijos trombozė *, nefritas, nefrosklerozė, inksto kanalėlių atrofija, hemoraginis cistitas, inksto fibrozė
<b>Lytinės sistemos ir krūties sutrikimai</b>	
Nedažni	epididimitas, priapizmas, gimdos kaklelio displazija, darinys krūtyje, sėklidžių skausmas, vulvos išopėjimas, atrofinis vulvovaginitas, nevaisingumas, kapšelio edema
<b>Įgimti, šeiminiai ir genetiniai sutrikimai</b>	
Dažni	hidrocelė
Nedažni	hipofosfatazija
<b>Bendrieji sutrikimai ir vartojimo vietos pažeidimai</b>	
Labai dažni	periferinė edema, karščiavimas
Dažni	krūtinės skausmas, nuovargis, bendras negalavimas, sutrikęs gijimas
Nedažni	su infuzija susijusi reakcija *, irzlumas, fibrozė, uždegimas, ligos atkrytis, karščio pojūtis, opa

<b>Tyrimai</b>	
Dažni	padidėjusi C reaktyviojo baltymo koncentracija, padidėjusi parathormono koncentracija kraujyje
Nedažni	padidėjusi kasos fermentų koncentracija, padidėjusi troponino koncentracija, sutrikusi elektrolitų pusiausvyra, padidėjusi prostatai specifinio antigeno koncentracija, padidėjusi šlapimo rūgšties koncentracija kraujyje, sumažėjęs šlapimo kiekis, sumažėjusi gliukozės koncentracija kraujyje, sumažėjęs CD4 limfocitų kiekis
<b>Sužalojimai, apsinuodijimai ir procedūrų komplikacijos</b>	
Labai dažni	transplantato disfunkcija
Dažni	lėtinė alotransplantato nefropatija (LAN), pjūvio išvarža
Nedažni	transplantato nepakankamumas, su transfuzija susijusi reakcija, žaizdos iširimai, lūžis, sausgyslės plyšimas, su procedūra susijusi hipotenzija, su procedūra susijusi hipertenzija, hematoma po procedūros, su procedūra susijęs skausmas, su procedūra susijęs galvos skausmas, sumušimas

\* Žr. skyrių „Atskirų nepageidaujamų reakcijų apibūdinimas“.

\*\* Apima visus reiškinius, užfiksuotus po naujai atliktų transplantacijų per 3,3 metų medianos laikotarpį 3 fazės tyrimų metu ir po naujai atliktų transplantacijų per maždaug 7 metų medianos laikotarpį 2 fazės tyrimų metu.

#### *Ilgalaikiai tyrimų Nr. 1 ir Nr. 2 tęsiniai*

761 iš 1209 randomizuotų pacientų, kuriems naujai atlikta transplantacija dviejų 3 fazės tyrimų metu (žr. 5.1 skyrių), po pirmųjų 3 metų vėliau dar iki 4 metų vartojo iš pradžių paskirtą tiriamąjį vaistinį preparatą ilgalaikio tęstinio tyrimo periodo metu. Naujų nepageidaujamų reakcijų arba nepageidaujamų reakcijų padažnėjimo (nurodytų anksčiau, per pirmąjį 3 metų laikotarpį), palyginus su pirmųjų 3 metų duomenimis, 4 metų ilgalaikio atviro tyrimo tęsinio metu nenustatyta.

#### *Keitimo tyrimai Nr. 1 ir 2*

Dviejų keitimo tyrimo metu nustatytas bendras belatacepto saugumo pobūdis buvo panašus kaip esamai klinikinei populiacijai po naujai atliktos transplantacijos (žr. 2 lentelę aukščiau).

#### Atskirų nepageidaujamų reakcijų apibūdinimas

#### *Piktybiniai navikai ir potransplantacinė limfoproliferacinė liga*

3 lentelėje pateikiamas piktybinių navikų nustatymo dažnis per 1 ir 3 metus, tik PTLS – per 1 ir daugiau kaip 3 metus po naujai atliktos transplantacijos (belatacepto DI grupės pacientų stebėjimo trukmės mediana buvo 1199 dienos, belatacepto MI – 1206 dienos, ciklosporino – 1139 dienos). Piktybinių navikų, išskyrus ne melanomos pobūdžio odos vėžį, pasireiškimo dažnis per 3 metus belatacepto MI ir ciklosporino grupėse buvo panašus, o belatacepto DI – didesnis. PTLS abiejų belatacepto grupių pacientams pasireiškė dažniau negu ciklosporino grupės (žr. 4.4 skyrių). Ne melanomos pobūdžio odos vėžys vartojant belatacepto MI pasireiškė rečiau negu vartojant belatacepto DI arba ciklosporino.

**3 lentelė. Pasireiškę piktybiniai navikai pagal gydymo grupes (%)**

	Iki 1 metų			Iki 3 metų <sup>*,**</sup>		
	Belataceptas DI N = 477	Belataceptas MI N = 472	Ciklosporinas N = 476	Belataceptas DI N = 477	Belataceptas MI N = 472	Ciklosporinas N = 476
Bet kuris piktybinis navikas	3,4	1,9	3,4	8,6	5,7	7,1
Odos vėžys, išskyrus melanomą	1,0	0,2	1,5	4,2	1,5	3,6

	Iki 1 metų			Iki 3 metų <sup>*,**</sup>		
	Belataceptas DI N = 477	Belataceptas MI N = 472	Ciklosporinas N = 476	Belataceptas DI N = 477	Belataceptas MI N = 472	Ciklosporinas N = 476
Piktybiniai navikai, išskyrus ne melanomos pobūdžio odos vėžį	2,3	1,7	1,9	4,4	4,2	3,6
PTLS	0,8	0,8	0,2	1,7	1,3	0,6
Piktybiniai navikai, išskyrus ne melanomos pobūdžio odos vėžį ir PTLS	1,5	0,8	1,7	2,7	3,2	3,4

\* Vidutinis kiekvienos grupės stebėjimo laikotarpis, išskyrus bendrus PTLS tyrimus, buvo 1092 dienos.

\*\* Vidutinis stebėjimo laikotarpis bendrų PTLS tyrimų metu buvo: belatacepto DI grupės – 1199, belatacepto MI – 1206, ciklosporino – 1139 dienos.

Šių 3 vartojimo po naujai atliktos transplantacijos tyrimų (vieno 2 fazės bei dviejų 3 fazės – tyrimų Nr. 1 ir Nr. 2) metu kumuliacinis PTLS dažnis vartojant belatacepto MI (pagal rekomenduojamą schemą) buvo didesnis (1,3 %, 6/472) negu vartojant ciklosporino (0,6 %, 3/476), o didžiausias jis buvo vartojant belatacepto DI (1,7 %, 8/477). 9 iš 14 atvejų belatacepto vartojusiems pacientams PTLS lokalizavosi CNS, stebėjimo laikotarpiu 8 iš 14 pacientų mirė (6 mirties atvejais buvo pažeista CNS). 3 iš 6 PTLS atvejų, pasireiškusių taikant MI schemą, buvo pažeista CNS ištikio mirtis.

Ypač didelė PTLS rizika kyla imunosupresantus vartojantiems EBV serologiškai neigiamiems pacientams (žr. 4.3 ir 4.4 skyrius). Klinikinių tyrimų metu belatacepto vartojusiems transplantatų recipientams, kurių EBV serologinė būklė buvo neigiama, PTLS rizika buvo didesnė negu tiems, kurių EBV serologinė būklė buvo teigiama (atitinkamai 7,7 %, 7/91 ir 0,7 %, 6/810). Rekomenduojamomis dozėmis belataceptą vartojo 404 EBV serologiškai teigiami recipientai, jiems užfiksuoti 4 PTLS atvejai (1,0 %) iš kurių 2 buvo pažeista CNS.

Tyrimo Nr. 1 ilgalaikio tęstinio periodo metu piktybinių navikų (įskaitant PTLS) nustatyta 10,3 % belatacepto DI, 8,4 % belatacepto MI ir 14,7 % ciklosporino grupės pacientų, o tyrimo Nr. 2 ilgalaikio tęstinio periodo metu – atitinkamai 19,2 %, 13,3 % ir 16,1 % pacientų. PTLS atvejų skaičius skyrėsi priklausomai nuo serologinės būklės. Tyrimo Nr. 1 metu užfiksuotas vienas papildomas PTLS atvejis (ciklosporino grupės pacientui, kuris transplantacijos metu buvo EBV serologiškai teigiamas). Tyrimo Nr. 2 metu PTLS užfiksuota vienam pacientui kiekvienoje iš trijų grupių (visi jie transplantacijos metu buvo EBV serologiškai teigiami). Tyrimo Nr. 2 metu užfiksuoti 3 PTLS atvejai belatacepto MI grupės pacientams, kurie transplantacijos metu buvo EBV serologiškai neigiami (jiems belatacepto vartoti nerekomenduojama), o belatacepto DI ir ciklosporino grupių pacientams PTLS neužfiksuota.

### Infekcijos

Per 1 ir per 3 metus po naujai atliktų transplantacijų pasireiškusių infekcijų dažnis pagal gydymo grupes pateikiamas 4 lentelėje. Tuberkuliozė ir nesunki pūslelinė iš viso dažniau pasireiškė vartojant belatacepto (pagal abi schemas) negu vartojant ciklosporino. Tuberkuliozė dauguma atvejų pasireiškė pacientams, tyrimo metu arba anksčiau gyvenusiems valstybėse, kuriose sergamumas šia liga yra didelis (žr. 4.4 skyrių). Bendras poliomos viruso infekcijų ir grybelių infekcijų skaičius belatacepto MI grupės pacientams buvo mažesnis negu belatacepto DI ir ciklosporino grupių.

Atliekant belatacepto klinikinių tyrimų programą, 2 pacientams diagnozuota PDL. Vienu atveju mirė PDL susirgęs inksto transplantato recipientas, 3 fazės tyrimo metu 2 metus gydytas belataceptu DI, IL-2 receptorių antagonistu, MMF ir kortikosteroidais. Kitas PDL atvejis užfiksuotas kepenų transplantato recipientą 2 fazės tyrimo metu 6 mėn. gydžius belataceptu DI, didesnėmis negu rekomenduojama MMF dozėmis ir kortikosteroidais (žr. 4.4 skyrių).

CNS pažeidusių infekcijų dažniau pasitaikė belatacepto DI grupės pacientams (8 atvejai, įskaitant aukščiau aprašytą PDL, 1,7 %) negu belatacepto MI (2 atvejai, 0,4 %) ir ciklosporino (1 atvejis, 0,2 %). Dažniausia CNS infekcija buvo kriptokokų sukeltas meningitas.

**4 lentelė. Po naujai atliktų transplantacijų pasireiškusios infekcijos pagal gydymo grupes (%)**

	Iki 1 metų			Iki 3 metų *		
	Belataceptas DI N = 477	Belataceptas MI N = 472	Ciklosporinas N = 476	Belataceptas DI N = 477	Belataceptas MI N = 472	Ciklosporinas N = 476
Infekcijos ir infestacijos	70,7	71,8	73,7	79,2	82,0	80,6
Sunkios infekcijos	26,8	23,3	27,3	35,8	33,5	37,8
Virusinės infekcijos	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
Poliomos virusas	4,8	2,3	4,8	6,3	3,8	5,7
Pūslelinė	8,0	6,6	6,1	15,5	14,2	10,7
Grybelių infekcijos	13,8	11,0	15,1	22,9	16,7	20,6
Tuberkuliozė	0,4	0,4	0,2	1,3	1,3	0,2

\* Vidutinė kiekvienos gydymo grupės pacientų ekspozicijos trukmė bendrais tyrimų duomenimis yra 1092 dienos.

Tyrimo Nr. 1 ilgalaikio tęstinio periodo metu po naujai atliktų transplantacijų sunkių infekcijų pasireiškė 30,3 % belatacepto DI, 23,5 % belatacepto MI ir 27,2 % ciklosporino grupės pacientų, o tyrimo Nr. 2 ilgalaikio tęstinio periodo metu – atitinkamai 35,6 %, 38,1 % ir 37,9 % pacientų. Tyrimo Nr. 1 metu užfiksuotas vienas PDL atvejis, pasireiškęs ciklosporino grupės pacientui praėjus 82 mėn. po transplantacijos ir daugiau kaip 56 dienoms po paskutinės vaistinio preparato dozės.

#### *Transplantato trombozė*

3 fazės tyrimo (Nr. 2) metu pacientams, kurių inkstų donoriai atitiko išplėstinius kriterijus, po naujai atliktų transplantacijų transplantantų trombozė dažniau įvyko vartojant belataceptą (DI ir MI – atitinkamai 4,3 % ir 5,1 %) negu ciklosporiną (2,2 %). Kito 3 fazės tyrimo (Nr. 1) metu pacientams, kurių inkstų donoriai buvo gyvi arba standartinius kriterijus atitikę mirusieji, po naujai atliktų transplantacijų transplantantų trombozė įvyko atitinkamai 2,3 % ir 0,4 % belatacepto DI ir MI bei 1,8 % ciklosporiną vartojusių pacientų. 2 fazės tyrimo metu pacientams po naujai atliktos transplantacijos užfiksuoti 2 transplantato trombozės atvejai: po vieną belatacepto DI ir MI grupėse (dažnis abejuose po 1,4 %) ir nė vieno – ciklosporino grupėje. Dauguma tokių reiškinių įvyko ankstyvuojau laikotarpiu ir lėmė transplantato netekimą. Vaisto buvimo rinkoje patirtis parodė, kad pacientams, kuriems yra kitų inkstų alotransplantanto trombozės rizikos faktorių, skiriant pirmą antitimocitinio globulino dozę kartu arba beveik tuo pat metu su pirma belatacepto doze, buvo gauta inkstų alotransplantato trombozės pranešimų. (žr. 4.4 skyrių).

#### *Su infuzija susijusios reakcijos*

Anafilaksija buvo pranešta vaistui patekus į rinką (žr. 4.4 skyrių).

Pacientams po naujai atliktų transplantacijų ūminių su infuzija susijusių (pasireiškiančių infuzijos metu ar per valandą po jos) reakcijų per 3 metus užfiksuota 5,5 % belatacepto DI ir 4,4 % belatacepto MI grupės pacientų. Ūminės su infuzija susijusios reakcijos, apie kurių pasireiškimą taikant abi belatacepto dozavimo schemas gauta daugiausia pranešimų, buvo hipotenzija, hipertenzija, paraudimas priplūdus kraujo ir galvos skausmas. Dauguma tokių reiškinių buvo nesunkūs, lengvo arba vidutinio intensyvumo ir nesikartoję. Su belatacepto ir placebo infuzijomis susijusių tokių reiškinių dažnis nesiskyrė (placebo buvo infuzuojama 6-os ir 10-os belatacepto MI vartojimo savaitės pabaigoje DI ir MI schemų maskavimui).

### *Imunogeniškas*

Antikūnai prieš belatacepto molekulę po naujai atliktos transplantacijos tirti dviejų 3 fazės tyrimų metu 796 inksto transplantato recipientų organizme (551 iš jų buvo gydytas bent 3 metus). Dar 51 pacientas po naujai atliktos transplantacijos gydytas vidutiniškai 7 metus ilgalaikio 2 fazės tyrimo tęsinio metu. Antikūnų prieš belataceptą susidarymas nebuvo susijęs su pakitusiu belatacepto klirensu.

Antikūnų susidarė 45 iš 847 (5,3 %) belatacepto vartojusių pacientų. Procentas pacientų, kuriems susidarė antikūnų, 3 fazės tyrimų metu svyravo nuo 4,5 % iki 5,2 %, ilgalaikio 2 fazės tyrimo tęsinio metu – iki 11,8 %. Vis dėlto imunogeniško pasireišimo dažnis, normalizuotas pagal ekspozicijos trukmę, buvo pastovus ir visų trijų tyrimų metu sudarė 2,0-2,1 per 100 paciento metų. Praėjus bent 56 dienoms (atitinka maždaug 6 pusinius laikus) po belatacepto vartojimo baigimo dėl antikūnų ištyrus 153 pacientus, jų rasta dar 10 (6,5 %) pacientų organizme. Paprastai antikūnų titrai būdavo maži, dažniausiai nepersistuojantys ir tęsiant gydymą dažnai pasidarydavo nebuvo nustatomi.

Neutralizuojančių antikūnų buvimui įvertinti *in vitro* ištirti mėginiai 29 pacientų, kurių organizme nustatytas jungimosi prie modifikuoto su citotoksinais T limfocitais susijusio antigeno 4 (CTLA-4) molekulės regiono aktyvumas. Neutralizuojančių antikūnų rasta 8 (27,6 %) pacientų organizme. Jų klinikinė reikšmė neaiški.

### *Autoimuniniai reiškiniai*

Pagrindinių klinikinių tyrimų metu po naujai atliktų transplantacijų autoimuninių reiškinų pasireiškė nedažnai (jų dažnis per 3 metus belatacepto DI, belatacepto MI ir ciklosporino grupėse buvo atitinkamai 1,7 %, 1,7 % ir 1,9 %). Vienam belatacepto DI vartojusiam pacientui pasireiškė Guillian-Barré sindromas, dėl kurio teko nutraukti šio vaistinio preparato vartojimą (vėliau sutrikimai praėjo). Bendrai paėmus tai, kad klinikinių tyrimų metu gauti tik keli pranešimai, leidžia manyti, kad ilgalaikė belatacepto ekspozicija autoimuninių reiškinų rizikos nedidina.

Tyrimo Nr. 1 ilgalaikio tęsinio periodo metu autoimuninių reiškinų užfiksuota 2,6 % belatacepto DI, 3 % belatacepto MI ir 3,7 % ciklosporino grupės pacientų, o tyrimo Nr. 2 ilgalaikio tęsinio periodo metu – atitinkamai 5,8 %, 3,5 % ir 0 % pacientų.

### Pranešimas apie įtariamą nepageidaujamą reakciją

Svarbu pranešti apie įtariamą nepageidaujamą reakciją po vaistinio preparato registracijos, nes tai leidžia nuolat stebėti vaistinio preparato naudos ir rizikos santykį. Sveikatos priežiūros specialistai turi pranešti apie bet kokias įtariamą nepageidaujamą reakcijas naudodamiesi [V priede nurodyta nacionaline pranešimo sistema](#).

## **4.9 Perdozavimas**

Vartotos vienkartinės iki 20 mg/kg dozės nepasireiškiant aiškaus toksinio poveikio. Perdozavus rekomenduojama stebėti, ar nėra nepageidaujamų reakcijų požymių ar simptomų ir skirti atitinkamą simptominių gydymą.

## **5. FARMAKOLOGINĖS SAVYBĖS**

### **5.1 Farmakodinaminės savybės**

Farmakoterapinė grupė – imunosupresantai, selektyvūs imunosupresantai, ATC kodas – L04AA28.

Belataceptas – tai selektyvus kostimuliacijos blokatorius, tirpus chimerinis baltymas, kurį sudaro modifikuotas ekstraląstelinis su žmogaus citotoksinais T limfocitais susijusio antigeno 4 (CTLA-4) domenais, chimerizuotas su dalimi žmogaus imunoglobulino G1 Fc domeno (linkio-CH2-CH3 domenais). Belataceptas gaminamas rekombinacinės DNR technologijos būdu žinduolių ląstelių ekspresijos sistemoje. Ligandą prijungiančiame CTLA-4 regione pakeistos dvi aminorūgštys (L104 į E ir A29 į Y).

## Veikimo mechanizmas

Belataceptas prisijungia antigenus pateikiančių ląstelių paviršiuje prie CD80 ir CD86, todėl blokuoja per CD28 perduodamą T ląstelių kostimuliaciją ir slopina jų aktyvaciją. Suaktyvėjusios T ląstelės yra pagrindiniai imunologinio atsako į transplantuotą inkstą mediatoriai. Belataceptas – tai modifikuota citotoksinių limfocitų T antigeno 4, priklausančio imunoglobulinų grupei, (CTLA4-Ig) forma, prie CD80 ir CD86 besijungianti intensyviau už natūralią CTLA4-Ig molekulę, kurios darinys jis yra. Šis intensyvesnis jungimasis užtikrina tokio lygio imuninių reakcijų slopinimą, kuris būtinas norint išvengti nuo imuninių reakcijų priklausomo alotransplantato nepakankamumo ir disfunkcijos.

## Farmakodinaminis poveikis

Klinikinio tyrimo metu po pirmojo belatacepto vartojimo nustatytas CD86 receptorių antigenus pateikiančių ląstelių paviršiuje įsotinimas periferiniame kraujyje buvo apie 90 %, pirmą mėnesį po transplantacijos išliko 85 % CD86 receptorių įsotinimas. Vartojant rekomenduojamas dozes 3 mėn. po transplantacijos išliko maždaug 70 % ir 12 mėn. – maždaug 65 % CD86 receptorių įsotinimas.

## Klinikinis veiksmingumas ir saugumas

### *Tyrimai Nr. 1 ir Nr. 2 (3 fazės pacientų po naujai atliktų transplantacijų tyrimai)*

Belatacepto kaip vieno iš imuninėms reakcijoms slopinti vartojamų vaistinių preparatų saugumas ir veiksmingumas transplantavus inkstą buvo vertinami atliekant du atsitiktinės atrankos, iš dalies maskuotus, daugelio centrų, 3 metų trukmės klinikinius tyrimus, kurių pagrindinė baigtis buvo vertinama po 1 metų. Šių tyrimų metu lygintas dviejų belatacepto dozavimo schemų (DI, MI) ir ciklosporino poveikis recipientams, kurių donoras atitiko standartinius (tyrimas Nr. 1) arba išplėstinius (tyrimas Nr. 2) kriterijus. Kartu visi pacientai vartojo baziliksimabo, MMF ir kortikosteroidų. Taikant DI schemą pirmuosius 6 mėn. po transplantacijos belatacepto buvo skiriama dažniau ir didesnėmis dozėmis, o jo ekspozicija nuo antro iki septinto mėnesio po transplantacijos buvo 2 kartus didesnė negu taikant MI schemą. DI ir MI veiksmingumas buvo panašus, tačiau bendras MI saugumo pobūdis – geresnis. Dėl to belataceptą rekomenduojama dozuoti taikant MI schemą.

### *Tyrimas Nr. 1 (dalyvavo recipientai, kurių inksto donoriai buvo gyvieji arba standartinius kriterijus atitinkę mirusieji)*

Standartinių kriterijų donorų organai buvo apibrėžti kaip organai, paimti iš gyvų donorų arba iš mirusių donorų tuo atveju, jeigu turėjo < 24 val. numanomą šalčio išemijos trukmę ir neatitiko išplėstinių kriterijų. Į tyrimą Nr. 1 nebuvo įtraukta: 1) recipientų, kuriems buvo atliekama pirmoji transplantacija, o PRA buvo  $\geq 50\%$ , 2) recipientų, kuriems buvo atliekama pakartotinė transplantacija, o PRA buvo  $\geq 30\%$ , 3) recipientų, kurie neteko ankstesnio transplantato dėl ūminio atmetimo, ir turėjo teigiamą T ląstelių limfocitotoksiinį kryžminį atitikimą.

Į šį tyrimą buvo įtraukti 666 pacientai, jiems transplantuotas inkstas. 219 buvo atsitiktine tvarka atrinkti vartoti belatacepto DI, 226 – belatacepto MI ir 221 – ciklosporino. Amžiaus mediana buvo 45 metai, 58 % donorinių organų buvo paimti iš gyvų pacientų, 3 % transplantacijų buvo pakartotinės, 69 % tirtos populiacijos sudarė vyrai, 61 % pacientų buvo baltieji, 8 % – juodieji ar afroamerikiečiai, 31 % priskirtas kitoms rasėms, 16 % PRA buvo  $\geq 10\%$ , 41 % neatitiko 4 ir 6 ŽLA.

Kortikosteroidų dozė visų gydymo grupių pacientams pirmuosius 6 mėn. po transplantacijos buvo mažinama. Kortikosteroidų dozių, vartotų kartu su rekomenduojamu deriniu belatacepto pagrindu, dozių medianos iki pirmo, trečio ir šešto mėnesio pabaigos buvo atitinkamai 20 mg, 12 mg ir 10 mg.

### *Tyrimas Nr. 2 (dalyvavo recipientai, kurių inksto donoriai atitiko išplėstinius kriterijus)*

Išplėstinių kriterijų donoriai buvo apibrėžti kaip mirę donoriai, atitinkantys bent vieną iš šių sąlygų: 1) donoro amžius  $\geq 60$  metų, 2) donoro amžius  $\geq 50$  metų ir gretutinė donoro liga (bent 2 iš šių: insultas, hipertenzija, kreatinino koncentracija serume  $> 1,5$  mg/dl), 3) donacija po mirties nuo širdies ligos arba 4) numanoma šalčio išemijos trukmė  $\geq 24$  val. Į tyrimą Nr. 2 nebuvo įtraukta recipientų, kurių

PRA tuo metu buvo  $\geq 30\%$ , kuriems buvo atliekama pakartotinė transplantacija, ir kurie turėjo teigiamą T ląstelių limfocitotoksinį kryžminį atitikimą

Į šį tyrimą įtraukti 543 pacientai, jiems transplantuotas inkstas. 184 buvo atsitiktine tvarka atrinkti vartoti belatacepto DI, 175 – belatacepto MI ir 184 – ciklosporino. Amžiaus mediana buvo 58 metai, 67 % tirtos populiacijos sudarė vyrai, 75 % pacientų buvo baltieji, 13 % – juodieji ar afroamerikiečiai, 12 % priskirti kitoms rasėms, 3 % PRA buvo  $\geq 10\%$ , 53 % neatitiko 4 ir 6 ŽLA.

Kortikosteroidų dozė visų gydymo grupių pacientams pirmuosius 6 mėn. po transplantacijos buvo mažinama. Kortikosteroidų dozių, vartotų kartu su rekomenduojama belatacepto schema, medianos 1, 3 ir 6 mėn. pabaigoje buvo atitinkamai 21 mg, 13 mg ir 10 mg.

5 lentelėje apibendrinti duomenys lyginant belatacepto LI ir ciklosporino poveikį pagal veiksmingumo gretutines pagrindines vertinamąsias baigtis: mirtį, transplantato netekimą, sudėtinę sutrikusios inkstų funkcijos vertinamąją baigtį ir ūminį atmetimą (apibūdinamas kaip kliniškai įtartas ir biopsijos būdu patvirtintas ūminis atmetimas). Belatacepto ir ciklosporino grupių pacientų ir transplantatų išgyvenimas buvo panašus. Tarp belatacepto vartojusių pacientų sudėtinės sutrikusios inkstų funkcijos vertinamosios baigties kriterijus atitiko mažiau negu vartojusių ciklosporino, jų vidutinis GFR buvo didesnis.

Tyrimo Nr. 1 metu ūminis atmetimas (ŪA) vartojant belatacepto įvyko dažniau negu vartojant ciklosporino, o tyrimo Nr. 2 metu jo dažnis vartojant belatacepto ir ciklosporino buvo panašus. Maždaug 80 % ŪA epizodų įvyko iki trečiojo mėn. pabaigos, o pasibaigus šeštajam mėn. jų būdavo nedažnai. Atliekant tyrimą Nr. 1 per 3 metus 11/39 ŪA vartojant belatacepto ir 3/21 ŪA vartojant ciklosporino buvo Banff 97  $\geq$  IIb laipsnio. Atliekant tyrimą Nr. 2 per 3 metus 9/33 ŪA vartojant belatacepto ir 5/29 ŪA vartojant ciklosporino buvo Banff 97  $\geq$  IIb laipsnio. Belatacepto grupės pacientų ŪA buvo dažniau gydomas taikant limfocitų kiekį mažinančią terapiją negu ciklosporino grupės (ši terapija yra PTLS rizikos veiksnys, žr. 4.4 skyrių). Skaičiuojant abiejų tyrimų pacientus, kuriems per 2 metus pasireiškė ŪA, donorui specifiskų antikūnų (vienas atmetimo, kurio mediatoriai antikūnai, diagnozės kriterijų) per 3 metus rasta nuo 6 % (2 iš 32 tyrimo Nr. 2 metu) iki 8 % (3 iš 39 tyrimo Nr. 1 metu) belatacepto grupės pacientų organizme bei nuo 20 % (4 iš 20 tyrimo Nr. 1 metu) iki 26 % (7 iš 27 tyrimo Nr. 2 metu) ciklosporino grupės pacientų organizme. Per 3 metus atsinaujinusio ŪA dažnis grupėse buvo panašus ( $< 3\%$ ), o po 1 metų atliekant tyrimo protokolo nustatytą biopsiją subklinikinis ŪA identifikuotas po 5 % abiejų grupių pacientų. Tyrimo Nr. 1 metu 5/39 belatacepto ir 1/21 ciklosporino vartojusių pacientų, kuriems pasireiškė ŪA, neteko transplantato; per 3 metus mirė 5/39 belatacepto vartojusių pacientų ir nė vieno vartojusio ciklosporino. Tyrimo Nr. 2 metu 5/33 belatacepto ir 6/29 ciklosporino vartojusių pacientų, kuriems pasireiškė ŪA, neteko transplantato; 5/33 belatacepto ir 5/29 ciklosporino vartojusių pacientų, kuriems pasireiškė ŪA, mirė per 3 metus. Abiejų tyrimų metu vidutinis GFG po ŪA belataceptą ir ciklosporiną vartojusiems pacientams buvo panašus.

**5 lentelė. Pagrindinės veiksmingumo vertinamosios baigtys po 1 ir 3 metų**

Rodiklis	Tyrimas Nr. 1 (gyvieji arba standartinių kriterijų mirę donorai)		Tyrimas Nr. 2 (išplėstinių kriterijų donorai)	
	Belataceptas MI	Ciklosporinas	Belataceptas MI	Ciklosporinas
	N = 226	N = 221	N = 175	N = 184
<b>Paciento ir transplantato išgyvenimas (%)</b>				
1 metai [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]
3 metai [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]



Rodiklis	Tyrimas Nr. 1 (gyvieji arba standartinių kriterijų mirę donorai)		Tyrimas Nr. 2 (išplėstinių kriterijų donorai)	
	Belataceptas MI	Ciklosporinas	Belataceptas MI	Ciklosporinas
	N = 226	N = 221	N = 175	N = 184
<b>Mirtys (%)</b>				
1 metai	1,8	3,2	2,9	4,3
3 metai	4,4	6,8	8,6	9,2
<b>Transplantato atmetimas (%)</b>				
1 metai	2,2	3,6	9,1	10,9
3 metai	4,0	4,5	12,0	12,5
<b>Dalis pacientų, po 1 metų atitikusių sutrikusios inkstų funkcijos sudėtinės vertinamosios baigties kriterijus<sup>a</sup></b>	54,2	77,9	76,6	84,8
<b>P reikšmė</b>	< 0,0001	-	< 0,07	-
<b>Ūminis atmetimas (%)</b>				
1 metai (%) [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]
3 metai (%) [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]
<b>Vidutinis išmatuotas GFR<sup>b</sup></b> <i>ml/min/1,73 m<sup>2</sup></i>				
1 metai	63,4	50,4	49,6	45,2
2 metai	67,9	50,5	49,7	45,0
<b>Vidutinis apskaičiuotas GFR<sup>c</sup></b> <i>ml/min/1,73 m<sup>2</sup></i>				
1 mėn.	61,5	48,1	39,6	31,8
1 metai	65,4	50,1	44,5	36,5
2 metai	65,4	47,9	42,8	34,9
3 metai	65,8	44,4	42,2	31,5

<sup>a</sup> Dalis pacientų, kuriems apskaičiuotas GFR buvo < 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> arba kuriems po 3 mėn. apskaičiuotas GFR sumažėjo ≥ 10 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> iki 12-o mėn. pabaigos.

<sup>b</sup> GFR buvo matuojamas jotalamatu tik po 1 ir 2 metų.

<sup>c</sup> GFR apskaičiuotas pagal MDRD formulę po 1 mėn., 1, 2 ir 3 metų

#### *Lėtinės inkstų ligos (LIL) stadijos progresavimas*

Tyrimo Nr. 1 metu po 3 metų vidutinis apskaičiuotasis GFR vartojant belatacepto buvo 21 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> didesnis, 10 % belatacepto ir 20 % ciklosporino vartojusių pacientų LIL buvo pasiekęs 4/5 stadiją (GFR < 30 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>). Tyrimo Nr. 2 metu po 3 metų vidutinis apskaičiuotasis GFR vartojant belatacepto buvo 11 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> didesnis, 27 % belatacepto ir 44 % ciklosporino vartojusių pacientų LIL buvo pasiekęs 4/5 stadiją (GFR < 30 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>).

#### *Lėtinė alotransplantato nefropatija / intersticinė fibrozė ir kanalėlių atrofija*

Tyrimų Nr. 1 ir Nr. 2 metu lėtinė alotransplantato nefropatija / intersticinė fibrozė ir kanalėlių atrofija 1 metus vartojus belatacepto pasireiškė rečiau negu vartojus ciklosporino (atitinkamai apie 9,4 % ir 5 %).

#### *Naujai pasireiškęs cukrinis diabetas ir kraujospūdis*

Atliekant iš anksto numatytą tyrimų Nr. 1 ir Nr. 2 duomenų bendrą analizę, per 1 metus naujai pasireiškęs cukrinis diabetas užfiksuotas 5 % belatacepto ir 10 % ciklosporino vartojusių pacientų (ši diagnozė buvo nustatoma po transplantacijos bent 30 dienų vartojus vaistinio preparato nuo cukrinio

diabeto arba bent 2 kartus nustačius gliukozės koncentraciją plazmoje nevalgius > 126 mg/dl [7 mmol/l]), per 3 metus – 8 % belatacepto ir 10 % ciklosporino vartojusių pacientų.

Atliekant tyrimus Nr. 1 ir Nr. 2 po 1 ir 3 metų belatacepto vartojusių pacientų vidutinis sistolinis kraujospūdis buvo 6-9 mmHg, o vidutinis diastolinis – maždaug 2-4 mmHg žemesnis negu vartojusių ciklosporino, jiems reikėjo vartoti mažiau antihipertenzinių vaistinių preparatų.

#### *Ilgalaikiai tyrimų Nr. 1 ir Nr. 2 tęsiniai*

Tyrimo Nr. 1 metu 3 metų gydymo kursą baigė ir į 4 metų ilgalaikį tęstinį periodą buvo įtraukti (t.y. iš viso gydyti iki 7 metų) iš viso 321 belataceptą (DI – 155 ir MI – 166) bei 136 ciklosporiną vartoję pacientai. Ilgalaikio tęstinio tyrimo periodo metu ciklosporino grupėje nutraukusių gydymą buvo daugiau (32,4 %) negu bet kurioje belatacepto (DI – 17,4 %, MI – 18,1 %). Tyrimo Nr. 2 metu 3 metų gydymo kursą baigė ir į 4 metų ilgalaikį tęstinį periodą buvo įtraukti (t.y. iš viso gydyti iki 7 metų) iš viso 217 belataceptą (DI – 104 ir MI – 113) bei 87 ciklosporiną vartoję pacientai. Ilgalaikio tęstinio tyrimo periodo metu gydymą nutraukė daugiau ciklosporino (34,5 %) negu bet kurios belatacepto grupės pacientų (DI – 28,8 %, MI – 25,7 %).

Palyginus su ciklosporinu bei įvertinus mirties ir transplantato atmetimo santykinę riziką (angl. hazard ratio, HR) ad hoc Cox regresinės analizės būdu, tyrimo Nr. 1 metu nustatytas didesnis bendras išgyvenimas ir transplantanto išlikimas belataceptą vartojusiems pacientams – DI grupės HR buvo 0,588 (95 % PI – 0,356-0,972), MI grupės HR – 0,585 (95 % PI – 0,356-0,961). Tyrimo Nr. 2 metu šie duomenys buvo panašūs: DI grupės pacientams HR 0,932 (95 % PI – 0,635-1,367), MI grupės – 0,944 (95 % PI – 0,644-1,383). Tyrimo Nr. 1 metu bendras procentas mirusių arba persodinto organo netekusių pacientų visose grupėse buvo panašus (DI – 29,3 %, MI – 11,4 %, ciklosporino – 11,9 %). Tyrimo Nr. 2 metu bendras procentas mirusių arba persodinto organo netekusių pacientų visose grupėse buvo panašus (DI – 29,3 %, MI – 30,9 %, ciklosporino – 28,3 %). Tyrimo Nr. 1 metu mirė atitinkamai 7,8 %, 7,5 % ir 11,3 % DI, MI ir ciklosporino grupės pacientų, o transplantato neteko atitinkamai 4,6 %, 4,9 % ir 7,7 %. Tyrimo Nr. 2 metu mirė atitinkamai 20,1 %, 21,1 % ir 15,8 % DI, MI ir ciklosporino grupės pacientų, o transplantato neteko atitinkamai 11,4 %, 13,1 % ir 15,8 %. Tyrimo Nr. 2 metu dažnesnes MI grupės pacientų mirtis daugiausiai nulėmė navikai (DI grupėje – 3,8 %, MI – 7,1 %, ciklosporino – 2,3 %).

Apskaičiuotas belataceptą vartojusių pacientų (palyginus su vartojusiais ciklosporiną) GFG buvo didesnis pirmuosius 3 metus ir išliko didesnis ilgalaikio tęstinio tyrimo periodo metu. Po septynerių pirmojo tyrimo metų vidutinis apskaičiuotas belatacepto DI grupės pacientų GFG buvo 74 ml/min./1,73 m<sup>2</sup>, belatacepto MI – 77,9 ml/min./1,73 m<sup>2</sup>, ciklosporino – 50,7 ml/min./1,73 m<sup>2</sup>, o po septynerių antrojo tyrimo metų – atitinkamai 57,6 ml/min./1,73 m<sup>2</sup>, 59,1 ml/min./1,73 m<sup>2</sup> ir 44,6 ml/min./1,73 m<sup>2</sup>. Taip pat išanalizuotas laikotarpis iki mirties, transplantato netekimo arba GFG sumažėjimo iki < 30 ml/min./1,73 m<sup>2</sup> per šiuos 7 metus. Tyrimas Nr. 1 parodė maždaug 60 % mažesnę mirties, transplantato netekimo ir GFG sumažėjimo iki < 30 ml/min./1,73 m<sup>2</sup> riziką belatacepto grupių pacientams (negu ciklosporino). Tyrimo Nr. 2 metu ši rizika belatacepto grupių pacientams buvo mažesnė negu ciklosporino grupės maždaug 40 %.

#### *Derinio kalcineurino inhibitoriaus (angl. calcineurin inhibitor, CNI) pagrindu keitimas į derinį belatacepto pagrindu*

##### Keitimo tyrimas Nr. 1

Iš viso 173 alograftinio gyvo arba mirusio donoro inksto recipientai, kuriems jis persodintas prieš 6-36 mėn. ir taikytas palaikomasis gydymas CNI pagrindu (76 vartojo ciklosporiną ir 97 – takrolimužą), buvo įtraukti į daugelio centrų perspektyvinį randomizuotą atvirą tyrimą. Imunologinė rizika laikyta didesne, o pacientai neįtraukti į tyrimą, jeigu per paskutinius 3 mėn. iki tyrimo taikytas gydymas dėl biopsijos būdu patvirtinto ūminio atmetimo (angl. *biopsy proven acute rejection*, BPAR), jeigu BRAP užfiksuotas kelis kartus, jeigu užfiksuotas Banff IIA ar didesnio laipsnio ląstelinis atmetimas arba antikūnų nulemtas esamo alografto atmetimas; jeigu ankstesnis alograftas buvo prarastas dėl BPAR; jeigu persodinant dabar turimą inkstą T ląstelių limfocitotoksiškumo kryžminis testas buvo teigiamas. Pacientai buvo randomizuoti santykiu 1:1 toliau vartoti derinį CNI pagrindu arba jį pakeisti į derinį belatacepto pagrindu. Pirmą keitimo fazės dieną ir paskui pirmas 8 savaites kas 2 savaites pacientai vartojo palaikomąją belatacepto dozę. (žr. 4.2 skyrių). CNI dozė palaipsniui

mažinta nuo pirmos iki 29-os dienos: pirmą dieną pacientai vartojo 100 % CNI dozę, 15-ą – 40-60 %, 23-ią dieną – 20-30 %, o 29 dieną jo nebevarėjo. Pasibaigus pradinei 8 savaitių keitimo fazei, pacientai vartojo palaikomąją belatacepto dozę kas 4 savaites (pradedant 12 savaitių po pirmosios dozės) (žr. 4.2 skyrių). Tyrimas truko 12 mėn. ir turėjo ilgą tęstinį (angl. *long term extension*, LTE) periodą, prasidėjusį po 12 mėn. ir pasibaigusį po 36 mėn. Pagrindinė (aprašomoji) vertinamoji baigtis buvo inkstų funkcija (aGFG pokytis, palyginus su pradiniu) po 12 mėn.

Po 12 mėn. visi 84 keitimo belataceptu grupės pacientai (100 %) ir 88 iš 89 (98,9 %) CNI toliau vartojusių pacientų buvo gyvi ir turėjo veikiančią alograftą. BRAP užfiksuotas 7,1 % (6 iš 84) keitimo belataceptu grupės pacientų, o toliau vartojusiems CNI tokių atvejų nebuvo. Po 81 abiejų grupių pacientų įtraukta į LTE periodą (ITT LT subpopuliacija). 97 % (79 iš 81) keitimo belataceptu grupės pacientų ir 98,8 % (80 iš 81) toliau CNI vartojusių pacientų po 36 mėn. buvo gyvi ir turėjo veikiančią alograftą. LTE periodo metu BPAR užfiksuotas vienas keitimo belataceptu grupės pacientui ir trims toliau vartojusiems CNI; iki 36 mėn. stebėjus ITT LT subpopuliaciją, BPAR užfiksuotas 6,2 % (5 iš 81) keitimo belataceptu grupės pacientų ir 3,7 % (3 iš 81) toliau vartojusių CNI. Nė vienas BPAR nebuvo Banff III laipsnio. Po vienos abiejų grupių pacientų, patyrusių BPAR, vėliau neteko persodinto inksto. aGFG, palyginus su pradiniu, vidutinis pokytis (SD) po 12 mėn. buvo +7,0 (12,0) ml/min./1,73 m<sup>2</sup> keitimo belataceptu grupės pacientams (N = 84) ir +2,1 (10,3) ml/min./1,73 m<sup>2</sup> (N = 89) – toliau vartojusiems CNI. aGFG, palyginus su pradiniu, vidutinis pokytis po 36 mėn. buvo +8,2 (16,1) ml/min./1,73 m<sup>2</sup> keitimo belataceptu grupės pacientams (N = 72) ir +1,4 (16,9) ml/min./1,73 m<sup>2</sup> – toliau vartojusiems CNI (N = 69).

### Keitimo tyrimas Nr. 2

Iš viso 446 alograftinio gyvo arba mirusio donoro inksto recipientai, kuriems jis persodintas prieš 6-60 mėn. ir taikytas palaikomasis gydymas CNI pagrindu (48 vartojo ciklosporiną ir 398 – takrolimužą), buvo įtraukti į daugelio centrų perspektyvinį randomizuotą atvirą tyrimą. Imunologinė rizika laikyta didesne, o pacientai neįtraukti į tyrimą, jeigu per paskutinius 3 mėn. iki jo taikytas gydymas dėl BPAR, jeigu BRAP užfiksuotas kelis kartus, jeigu užfiksuotas Banff IIA ar didesnio laipsnio ląstelinis atmetimas arba antikūnų nulemtas esamo alografto atmetimas; prarastas ankstesnis alograftas dėl BPAR; jeigu persodinant dabar turimą inkstą T ląstelių limfocitotoksiškumo kryžminis testas buvo teigiamas. Pacientai buvo randomizuoti santykiu 1:1 toliau vartoti derinį CNI pagrindu arba jį pakeisti į derinį belatacepto pagrindu. CNI dozės mažinimo ir keitimo belataceptu fazėje vaistai buvo vartojami panašiai kaip tyrimo Nr. 1 metu (žr. aukščiau). Tyrimas truko 24 mėn. Pagrindinė (aprašomoji) vertinamoji baigtis buvo dalis tiriamųjų, kurie buvo gyvi ir turėjo veikiančią alograftą.

Po 24 mėn. gyvų ir turėjusių veikiančią alograftą pacientų dalis keitimo belataceptu (98,2 %, 219 iš 223) ir toliau vartojusių CNI grupėje (97,3 %, 217 iš 223) buvo panaši. Po 4 abiejų grupių pacientų (po 1,8 %) buvo mirę, 2 toliau CNI vartoję (0,9 %) buvo praradę persodintą inkstą. Per 12 mėn. BPAR užfiksuotas 18 iš 223 (8,1 %) keitimo belataceptu grupės pacientams ir 4 iš 223 (1,8 %) toliau CNI vartojusiems pacientams. Per tolesnį laikotarpį, kol praėjo 24 mėn., daugiau BPAR atvejų keitimo belataceptu grupės pacientams neužfiksuota; toliau CNI vartojusiems pacientams užfiksuoti 5 nauji BPAR atvejai (iš viso per 24 mėn. susidarė 9 iš 223, t.y. 4 %). Dauguma BPAR atvejų keitimo belataceptu grupės pacientams užfiksuota per pirmuosius 6 mėn., visi jie buvo sėkmingai išgydyti, vėlesnio persodinto inksto praradimo atvejų nebuvo. Apskritai BPAR reiškiniai po keitimo belataceptu buvo sunkesni negu toliau vartojant CNI. Mirties ar persodinto inksto netekimo atveju reikšmės prilyginus nuliui, koreguotas vidutinis aGFG po 24 mėn. keitimo belataceptu grupės ir toliau CNI vartojusiems pacientams buvo atitinkamai 55,5 ir 48,5 ml/min./1,73 m<sup>2</sup> Koreguotos aGFG, palyginus su pradiniu, pokyčio reikšmės buvo atitinkamai +5,2 ir 1,9 ml/min./1,73 m<sup>2</sup>.

### 2 fazės kepenų transplantacijos tyrimas

Atliktas vienas atsitiktinės atrankos, daugelio centrų, kontroliuojamas 2 fazės belatacepto poveikio ortotopinių *de novo* kepenų transplantatų recipientams tyrimas. Iš viso 250 asmenų buvo atsitiktinai parinkti į 1 iš 5 gydymo grupių (3 belatacepto ir 2 takrolimuso). Šio kepenų transplantacijos tyrimo metu belatacepto dozės visose trijose jo grupėse buvo didesnės negu 2 ir 3 fazių inkstų transplantacijos tyrimuose.

Belatacepto MI ir MMF derinio grupės pacientų daugiau mirė ir daugiau neteko transplantuotų kepenų, DI ir MMF derinio grupės pacientų taip pat mirė daugiau. Mirties priežasčių dėsningumą nenustatyta. Belatacepto grupių pacientams dažniau negu takrolimuso pasireiškė virusinių ir grybelinių infekcijų, tačiau bendras sunkių infekcijų dažnis tarp visų gydymo grupių nesiskyrė (žr. 4.4 skyrių).

### Senyvi pacientai

Vieno 2 fazės ir dviejų 3 fazės inkstų transplantacijos tyrimų metu belatacepto vartojo du šimtai septyniolika (217) pacientų, kurių amžius buvo 65 metai ar vyresnis. Nustatyta, kad pagal pacientų ir transplantatų išgyvenimą, inkstų funkciją ir ūminius atmetimus šio vaistinio preparato saugumas ir veiksmingumas senyviems pacientams yra panašūs kaip jaunesniems.

### Vaikų populiacija

Europos vaistų agentūra atidėjo išsipareigojimą pateikti belatacepto tyrimų su viena ar daugiau vaikų po inksto transplantacijos populiacijos pogrupių rezultatus (žr. 4.2 skyriuje informaciją apie vartojimą vaikams).

## **5.2 Farmakokinetinės savybės**

### Absorbicija

Nustatyta, kad belatacepto farmakokinetika inksto transplantato recipientų ir sveikų asmenų organizme yra panaši. Sveikiems asmenims infuzavus vieną 1-20 mg/kg belatacepto dozę į veną, jo farmakokinetika buvo tiesinė, o ekspozicija didėjo proporcingai dozei. Belatacepto farmakokinetinių rodiklių geometrinis vidurkis (CV%) kartotinai infuzuojant 6 mg/kg dozes inkstų transplantatų recipientams modeliuotiems pagal populiacijos farmakokinetinį modelį buvo: terminalinis pusinis laikas – 9,6 (27) dienos, sisteminis klirensas – 0,59 (22) ml/val./kg, pasiskirstymo tūris esant pusiausvyrinei būklei – 0,15 (21) l/kg. Taikant rekomenduojamą dozavimo schemą, koncentracija serume pradinėje fazėje po transplantacijos paprastai pasiekdavo pusiausvyrinę per 8 savaites, o palaikomojoje – per 6 mėn. Praėjus 1, 4 ir 6 mėn. po transplantacijos numatomos minimalios belatacepto koncentracijos geometrinis vidurkis (CV%) buvo atitinkamai 24 (31), 5,3 (50) ir 3,1, (49) µg/ml.

### Pasiskirstymas

Populiacinės farmakokinetikos 944 inkstų transplantato recipientų iki 1 metų po transplantacijos organizme analizės duomenimis, belatacepto farmakokinetika įvairiu laiku po transplantacijos yra panaši. Minimali belatacepto koncentracija išlikdavo stabili iki 5 metų po transplantacijos. Pacientų, kuriems persodintas inkstas, populiacijos farmakokinetikos analizė buvo naudojama siekiant nustatyti sisteminę belatacepto akumuliaciją po kartotinių 6 arba 10 mg/kg dozių infuzijų kas 4 savaites. Minimali sisteminė akumuliacija pasireiškė su akumuliacijos indeksu esant pusiausvyrinei būklei – 1,1.

### Eliminacija

Populiacinė farmakokinetikos inkstų transplantato recipientų organizme analizė parodė belatacepto klirenso didėjimo didėjant kūno svoriui tendenciją. Kliniškai reikšmingos amžiaus, lyties, rasės, inkstų funkcijos (apskaičiuoto GFR), diabeto ir dializės įtakos belatacepto klirensui nenustatyta.

Duomenų apie pacientus, kurių kepenų funkcija sutrikusi, nėra.

## **5.3 Ikiklinikinių saugumo tyrimų duomenys**

Belatacepto aktyvumas graužikų organizme yra mažesnis negu abatacepto – chimerinio baltymo, kuris nuo belatacepto skiriasi dviem aminorūgštimis CD80/86 prijungiančiuose domenuose. Dėl abatacepto

struktūros ir veikimo mechanizmo panašumo į belatacepto ir didesnio jo aktyvumo graužikų organizme abatacepto buvo skiriama graužikams kaip aktyvesnio belatacepto homologo. Dėl to belatacepto saugumui pagrįsti naudojami ne tik jo paties tyrimų, bet taip pat ir abatacepto ikiklinikinių tyrimų duomenys.

Tyrimų *in vitro* rinkinys mutageninio ar klastogeninio abatacepto poveikio neparodė. Tiriant abatacepto kancerogeninį poveikį pelėms nustatytas piktybinių limfomų ir (patelėms) pieno liaukų navikų padažnėjimas, kuris gali būti susijęs su atitinkamai graužikų leukemijos viruso ir pelių pieno liaukų navikų viruso kontrolės susilpnėjimu dėl ilgalaikės imunomoduliacijos. 6 mėn. belatacepto ir 1 metų abatacepto toksinio poveikio tyrimai, atlikti su *cynomolgus* beždžionėmis, reikšmingo toksinio poveikio neparodė. Nustatyti laikini farmakologiniai poveikiai buvo minimalus IgG koncentracijos serume sumažėjimas bei limfoidinio audinio kiekio germinaciniuose centruose blužnyje ir (ar) limfmazgiuose sumažėjimas (nuo minimalaus ir sunkaus). Nė vieno tyrimo metu limfomų ar priešneoplazinių morfologinių pokyčių nenustatyta, nors abatacepto tyrimo metu gyvūnų organizme buvo virusas (limfokriptovirusas), kuris sukelia tokių pažeidimų susilpnėjusį imunitetą turinčioms beždžionėms per laikotarpį, kurį šie tyrimai vyko. Belatacepto tyrimo metu virusinė būklė netirta, tačiau žinant, kad šis virusas paplitęs tarp beždžionių, yra tikėtina, kad jo buvo ir šių tirtų beždžionių organizme.

Kenksmingo poveikio žiurkių patinų ir patelių vaisingumui belataceptas nesukėlė. Belatacepto iki 200 mg/kg paros dozės vaikingoms žiurkėms ir iki 100 mg/kg paros dozės vaikingoms triušėms teratogeninio poveikio nesukėlė (skaičiuojant pagal AUC ekspozicija buvo atitinkamai 16 kartų ir 19 kartų didesnė už tą, kurią sukelia žmogui didžiausia rekomenduojama 10 mg/kg dozė [ŽDRD]). Belatacepto kasdien duodant žiurkių patelėms gestacijos ir laktacijos laikotarpiais, nedideliame visų dozių grupių ( $\geq 20$  mg/kg, pagal AUC apskaičiuota ekspozicija  $\geq 3$  kartus didesnė už sukeliama ŽDRD]) patelių skaičiui pasireiškė infekcijų; kenksmingo poveikio palikuonims nuo iki 200 mg/kg dozių (apskaičiavus pagal AUC atitinka 19 ŽDRD]) nepasireiškė. Nustatyta, kad belatacepto patenka per žiurkių ir triušių placentą. Iki 45 mg/kg abatacepto dozės (pagal AUC apskaičiuota ekspozicija buvo 3 kartus didesnė už sukeliama ŽDRD] 10 mg/kg), duotos žiurkių patelėms kas 3 dienas gestacijos laikotarpiu ir taip pat laktacijos laikotarpiu, kenksmingo poveikio palikuonims nesukėlė. Vis dėlto 200 mg/kg dozės (pagal AUC apskaičiuota ekspozicija buvo 11 kartų didesnė už sukeliama ŽDRD] 10 mg/kg) grupės žiurkių palikuonims nustatyta imuninės funkcijos pokyčių: nuo T ląstelių priklausomas antikūnų atsakas moteriškos lyties palikuonių organizme buvo 9 kartus stipresnis, vienai jauniklei rastas skyd liaukės uždegimas. Ar šie radiniai rodo didesnę autoimuninių ligų riziką žmonėms, paveiktiems abatacepto arba belatacepto *in utero*, nėra žinoma.

Abatacepto paveiktų žiurkių tyrimai parodė imuninės sistemos anomalijų, tarp jų nedažnų letalių infekcijų (žiurkių jaunikliams) bei skyd liaukės ir kasos uždegimą (jauniklėms ir suaugusioms žiurkėms). Su suaugusiomis pelėmis ir beždžionėmis atlikti tyrimai panašių duomenų neparodė. Tikėtina, kad pastebėtas didesnis žiurkių jauniklių jautrumas oportunistinėms infekcijoms yra susijęs su abatacepto ekspozicija iki išsivystant su imunine atmintimi susijusiam atsakui.

## **6. FARMACINĖ INFORMACIJA**

### **6.1 Pagalbinių medžiagų sąrašas**

Sacharozė  
Natrio-divandenilio fosfatas monohidratas  
Natrio chloridas  
Natrio hidroksidas (pH koregavimui)  
Vandenilio chlorido rūgštis (pH koregavimui)

### **6.2 Nesuderinamumas**

Šio vaistinio preparato negalima maišyti su kitais, išskyrus išvardytus 6.6 skyriuje.

NULOJIX negalima vartoti švirkštais, kurių sudėtyje yra silikono, kad nepasireikštų agregacija (žr. 6.6 skyrių).

### **6.3 Tinkamumo laikas**

#### Neatidaryti flakonai

3 metai.

#### Ištirpinus

Ištirpinus miltelius gautą tirpalą reikia nedelsiant perkelti iš flakono į infuzinį maišelį arba infuzinį buteliuką.

#### Praskiedus

Nustatyta, kad infuzinio tirpalo cheminės ir fizinės savybės šaldytuve (2 °C – 8 °C) išlieka stabilios 24 val. Mikrobiologiniu požiūriu vaistinis preparatas turi būti vartojamas nedelsiant. Nedelsiant nesuvartotą infuzinį tirpalą galima laikyti šaldytuve (2 °C – 8 °C) iki 24 val., iš tų 24 val. ne ilgiau kaip 4 val. infuzinį tirpalą galima laikyti temperatūroje iki 25 °C. Negalima užšaldyti. Ištirpinus miltelius gautą NULOJIX infuzinį tirpalą reikia suleisti per 24 val.

### **6.4 Specialios laikymo sąlygos**

Laikyti šaldytuve (2 °C – 8 °C).

Flakoną laikyti išorinėje dėžutėje, kad vaistinis preparatas būtų apsaugotas nuo šviesos. Ištirpinto ar praskiesto vaistinio preparato laikymo sąlygos nurodytos 6.3 skyriuje.

### **6.5 Talpyklės pobūdis, jos turinys**

NULOJIX tiekiamas I tipo flintstiklo flakone su pilku butilo gumos kamščiu ir nuplėsiama aliuminine plomba. Kiekvienas flakonas supakuotas kartu su vienkartinio polipropilenu švirkštu.

Pakuotės dydžiai. 1 flakonas ir 1 švirkštas arba 2 flakonai ir 2 švirkštai.

Gali būti tiekiamos ne visų dydžių pakuotės.

### **6.6 Specialūs reikalavimai atliekoms tvarkyti ir vaistiniam preparatui ruošti**

- Ruošiant koncentratą iš flakonuose esančių miltelių ir jį skiedžiant reikia laikytis aseptikos reikalavimų.
- Koncentratui iš flakonuose esančių miltelių ir infuziniam tirpalui ruošti naudokite vienkartinį švirkštą be silikono, kuris yra pakuotėje (tai padės išvengti agregacijos) (žr. 6.2 skyrių).
- Nekratykite flakonų, kad nesusidarytų putų.
- Infuzinį tirpalą reikia vartoti su steriliu, nepirogeniniu, mažai baltymų prijungiančiu filtru, kurio porų dydis nuo 0,2 µm iki 1,2 µm.

#### Dozės parinkimas ir koncentrato ruošimas (miltelių tirpinimas) flakonuose

Apskaičiuokite dozę ir reikiamą NULOJIX flakonų skaičių. Kiekviename NULOJIX flakone yra 250 mg belatacepto.

- Suminė belatacepto dozė (mg) apskaičiuojama padauginus paciento svorį (kg) iš 4.2 skyriuje nurodytos belatacepto dozės mg/kg (6 arba 10 mg/kg).
- Kūno svoriui pakitus mažiau kaip 10 %, NULOJIX dozės koreguoti nerekomenduojama.
- Reikalingas flakonų skaičius yra lygus belatacepto dozei (mg), padalintai iš 250 (reikia suapvalinti iki pilno flakonų skaičiaus į didesnę pusę).

- Į kiekvieną flakoną įpilkite po 10,5 ml koncentratui ruošti skirto tirpalo.
- Reikiamas ištirpinus miltelius gautino tirpalo tūris (ml) apskaičiuojamas belatacepto dozė (mg) padalinus iš 25.

### Koncentrato praktinis ruošimas flakonuose

Laikydami aseptikos reikalavimų, į kiekvieną flakoną sušvirškite po 10,5 ml kurio nors iš šių tirpiklių: sterilus injekcinio vandens, 9 mg/ml (0,9 %) injekcinio natrio chlorido tirpalo arba 5 % injekcinio gliukozės tirpalo. Tam naudokite vienkartinį švirškštą (kad nebūtų agregacijos) iš tos pačios pakuotės ir 18-21 dydžio adatą. Švirškštai sugraduoti kas 0,5 ml, todėl apskaičiuotą dozę reikia suapvalinti iki artimiausio iš 0,5 ml besidalijančio tūrio.

Nuplėšę flakono plombą, nuvalykite jo viršūnę alkoholiu sudrėkintu tamponu. Įdurkite švirškšto adatą į flakoną per guminio kamščio vidurį. Nukreipkite skysčio srovę į stiklinę flakono sienelę (ne į miltelius). Sušvirškstę į flakoną 10,5 ml tirpinimui skirto skysčio, švirškštą su adata nuimkite.

Kad mažiau susidarytų putų, flakoną švelniai pasukiokite ir pavartykite bent 30 sek. arba kol milteliai visai ištirps. Nekratykite. Nors ant ištirpinus miltelius gauto tirpalo paviršiaus gali likti šiek tiek putų, tačiau kiekviename flakone yra pakankamas belatacepto perteklius, kad į švirškštą būtų ištraukta reikiama dozė. Dėl to iš kiekvieno flakono galima ištraukti 10 ml 25 mg/ml belatacepto tirpalo.

Ištirpinus miltelius gautas tirpalas turi būti nuo skaidraus iki truputį opalescuojančio, nuo bespalvio iki blyškiai gelsvo. Jo vartoti negalima pastebėjus pakitusią spalvą, matinių ar kitokių dalelių. Ištirpinus miltelius gautą tirpalą rekomenduojama nedelsiant perkelti iš flakono į infuzinį maišelį arba infuzinį buteliuką.

### Infuzinio tirpalo praktinis ruošimas

Ištirpinus miltelius gautą tirpalą praskieskite, kad susidarytų 100 ml, 9 mg/ml (0,9 %) injekciniu natrio chlorido tirpalu arba 5 % injekciniu gliukozės tirpalu. Iš 100 ml (daugumai pacientų ir dozių tinka 100 ml, tačiau prireikus gali būti nuo 50 ml iki 250 ml) 9 mg/ml (0,9 %) injekcinio natrio chlorido tirpalo arba 5 % injekcinio gliukozės tirpalo infuzinio maišelio arba buteliuko ištraukite tūrį, lygų ištirpinus miltelius gauto tirpalo, kuriame yra reikiama belatacepto dozė, tūriui, ir išpilkite (mililitrų kiekis atitinka suminę dozę miligramais, padalintą iš 25). Lėtai sušvirškite reikiamą ištirpinus miltelius gauto belatacepto tirpalo tūrį iš kiekvieno flakono į infuzinį maišelį arba infuzinį buteliuką, naudodami tą patį vienkartinį švirškštą kaip ir milteliams tirpinti. Švelniai sumaišykite infuzinės talpyklės turinį. Belatacepto koncentracija infuziniame tirpale turi būti nuo 2 mg iki 10 mg mililitre.

Flakonuose likusią nesuvalytą tirpalo dalį reikia sunaikinti laikantis vietinių reikalavimų.

### Infuzavimas

Aseptikos sąlygomis ištirpinus miltelius ir praskiedus gautą koncentratą, NULOJIX infuziją reikia pradėti nedelsiant arba ją būtina baigti per 24 val. po miltelių ištirpinimo. Nedelsiant nesuvalytą infuzinį tirpalą galima laikyti šaldytuve (2 °C – 8 °C) iki 24 val. Negalima užšaldyti. Iš 24 val. ne ilgiau kaip 4 val. infuzinį tirpalą galima laikyti temperatūroje iki 25 °C. Ištirpinus miltelius gautą infuzinį tirpalą reikia suvartoti per 24 val. Prieš vartojant reikia apžiūrėti infuzinį tirpalą ir patikrinti, ar jame nėra dalelių, nepakitusi spalva. Pastebėjus dalelių ar pakitusią spalvą, tirpalą reikia išpilti. Visą pilnai praskiestą infuzinį tirpalą reikia suvartoti per 30 min. naudojant infuzinę sistemą su steriliu, nepirogeniniu, mažai baltymų prijungiančiu filtru, kurio porų dydis yra nuo 0,2 μm iki 1,2 μm. Baigus infuziją, intraveninę sistemą rekomenduojama praplauti infuziniu skysčiu, kad į organizmą patektų visa dozė.

Dalies infuzinio tirpalo palikti kitam kartui negalima.

NULOJIX negalima infuzuoti kartu su kitais vaistiniais preparatais į tą patį intraveninį vamzdelį. Tam, kad būtų įvertintas NULOJIX suderinamumas su kitais vaistiniais preparatais, fizikinio ar biocheminio suderinamumo tyrimų atlikta nebuvo.

## Atliekų tvarkymas

Nesuvartotą vaistinį preparatą ar atliekas reikia tvarkyti laikantis vietinių reikalavimų.

### **7. REGISTRUOTOJAS**

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

### **8. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)**

EU/1/11/694/001-002

### **9. REGISTRAVIMO / PERREGISTRAVIMO DATA**

Registravimo data 2011 m. birželio mėn. 17 d.  
Paskutinio perregistravimo data 2016 m. vasario 28 d.

### **10. TEKSTO PERŽIŪROS DATA**

Išsami informacija apie šį vaistinį preparatą pateikiama Europos vaistų agentūros tinklalapyje  
<http://www.ema.europa.eu>.



## **II PRIEDAS**

- A. BIOLOGINĖS (-IŲ) VEIKLIOSIOS (-IŲJŲ) MEDŽIAGOS (-Ų) GAMINTOJAS (-AI) IR GAMINTOJAS (-AI), ATSAKINGAS (-I) UŽ SERIJŲ IŠLEIDIMĄ**
- B. TIEKIMO IR VARTOJIMO SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI**
- C. KITOS SĄLYGOS IR REIKALAVIMAI REGISTRUOTOJUI**
- D. SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI, SKIRTI SAUGIAM IR VEIKSMINGAM VAISTINIO PREPARATO VARTOJIMUI UŽTIKRINTI**

**A. BIOLOGINĖS VEIKLIOSIOS MEDŽIAGOS GAMINTOJAI IR GAMINTOJAS, ATSAKINGAS UŽ SERIJŲ IŠLEIDIMĄ**

Biologinės veikliosios medžiagos gamintojų pavadinimai ir adresai

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

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

Gamintojo (-ų), atsakingo (-ų) už serijų išleidimą, pavadinimas (-ai) ir adresas (-ai)

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

**B. TIEKIMO IR VARTOJIMO SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI**

Riboto išrašymo receptinis vaistinis preparatas (žr. I priedo [preparato charakteristikų santraukos] 4.2 skyrių).

**C. KITOS SĄLYGOS IR REIKALAVIMAI REGISTRUOTOJUI**

- Periodiškai atnaujinami saugumo protokolai (PASP)

Šio vaistinio preparato periodiškai atnaujinamo saugumo protokolo pateikimo reikalavimai išdėstyti Direktyvos 2001/83/EB 107c straipsnio 7 dalyje numatytame Sąjungos referencinių datų sąrašė (EURD sąrašė), kuris skelbiamas Europos vaistų tinklalapyje.

**D. SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI, SKIRTI SAUGIAM IR VEIKSMINGAM VAISTINIO PREPARATO VARTOJIMUI UŽTIKRINTI**

- Rizikos valdymo planas (RVP)

Registruotojas atlieka reikalaujamą farmakologinio budrumo veiklą ir veiksmus, kurie išsamiai aprašyti registracijos bylos 1.8.2 modulyje pateiktame RVP ir suderintose tolesnėse jo versijose.

Atnaujintas rizikos valdymo planas turi būti pateiktas:

- pareikalavus Europos vaistų agentūrai;
- kai keičiama rizikos valdymo sistema, ypač gavus naujos informacijos, kuri gali lemti didelį naudos ir rizikos santykio pokytį arba pasiekus svarbų (farmakologinio budrumo ar rizikos mažinimo) etapą.

**III PRIEDAS**  
**ŽENKLINIMAS IR PAKUOTĖS LAPELIS**

## **A. ŽENKLINIMAS**

## INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS

### IŠORINĖ DĖŽUTĖ

#### 1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

NULOJIX 250 mg milteliai infuzinio tirpalo koncentratui  
belataceptas

#### 2. VEIKLIOJI MEDŽIAGA IR JOS KIEKIS

Kiekviename flakone yra 250 mg belatacepto.  
Ištirpinus miltelius, kiekviename ml koncentrato yra 25 mg belatacepto.

#### 3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

Pagalbinės medžiagos: sacharozė, natrio-divandenilio fosfatas monohidratas, natrio chloridas, pH koregavimui – natrio hidroksidas ir vandenilio chlorido rūgštis. Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.

#### 4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

Milteliai infuzinio tirpalo koncentratui

1 flakonas  
1 švirkštas

2 flakonai  
2 švirkštai

#### 5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)

Tik vienkartiniam vartojimui.  
Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.  
Leisti į veną.

#### 6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

#### 7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)

Milteliams tirpinti ir koncentratui skiesti naudokite tik švirkštą, kuris yra pakuotėje.

#### SVARBI INFORMACIJA

Nauja palaikomoji dozė, žr. pakuotės lapelį.

**8. TINKAMUMO LAIKAS**

Tinka iki  
Apie tirpinimą ir skiedimą žr. pakuotės lapelyje.

**9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS**

Laikyti šaldytuve.  
Flakoną laikyti išorinėje dėžutėje, kad vaistas būtų apsaugotas nuo šviesos.

**10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)**

Nesuvartotą tirpalą išpilkite.

**11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS**

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

**12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)**

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

**13. SERIJOS NUMERIS**

Serija

**14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA****15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA****16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU**

Priimtas paaiškinimas nenurodyti informacijos Brailio raštu.

**17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS - 2D BRŪKŠNINIS KODAS**

2D brūkšninis kodas su nurodytu unikaliu identifikatoriumi.

**18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS - ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS**

PC:  
SN:  
<NN:>

**INFORMACIJA ANT VIDINĖS PAKUOTĖS  
FLAKONO ETIKETĖ**

**1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS**

NULOJIX 250 mg milteliai infuzinio tirpalo koncentratui  
belataceptas

**2. VEIKLIOJI MEDŽIAGA IR JOS KIEKIS**

Kiekviename flakone yra 250 mg belatacepto.  
Ištirpinus miltelius, kiekviename ml koncentrato yra 25 mg belatacepto.

**3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS**

Pagalbinės medžiagos: sacharozė, natrio-divandenilio fosfatas monohidratas, natrio chloridas, pH koregavimui – natrio hidroksidas ir vandenilio chlorido rūgštis. Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.

**4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE**

Milteliai koncentratui  
250 mg

**5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)**

Tik vienkartiniam vartojimui.  
Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.  
Leisti į veną.

**6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI  
VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE**

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

**7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)**

Milteliams tirpinti ir koncentratui skiesti naudokite tik švirkštą, kuris yra pakuotėje.

**8. TINKAMUMO LAIKAS**

Tinka iki  
Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.



**9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS**

Laikyti šaldytuve.

Flakoną laikyti išorinėje dėžutėje, kad vaistas būtų apsaugotas nuo šviesos.

**10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)**

Nesuvartotą tirpalą išpilkite.

**11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS**

Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG

Dublin 15, D15 T867

Airija

**12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)**

EU/1/11/694/001

EU/1/11/694/002

**13. SERIJOS NUMERIS**

Serijs

**14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA****15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA****16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU****17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS - 2D BRŪKŠNINIS KODAS****18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS - ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS**

## **B. PAKUOTĖS LAPELIS**

## Pakuotės lapelis: informacija vartotojui

### NULOJIX 250 mg milteliai infuzinio tirpalo koncentratui belataceptas

**Atidžiai perskaitykite visą šį lapelį, prieš pradėdami vartoti vaistą, nes jame pateikiama Jums svarbi informacija.**

- Neišmeskite šio lapelio, nes vėl gali prireikti jį perskaityti.
- Jeigu kiltų daugiau klausimų, kreipkitės į gydytoją arba vaistininką.
- Jeigu pasireiškė šalutinis poveikis (net jeigu jis šiame lapelyje nenurodytas), kreipkitės į gydytoją arba vaistininką. Žr. 4 skyrių.

#### Apie ką rašoma šiame lapelyje?

1. Kas yra NULOJIX ir kam jis vartojamas
2. Kas žinotina prieš vartojant NULOJIX
3. Kaip vartoti NULOJIX
4. Galimas šalutinis poveikis
5. Kaip laikyti NULOJIX
6. Pakuotės turinys ir kita informacija

#### 1. Kas yra NULOJIX ir kam jis vartojamas

NULOJIX sudėtyje yra veikliosios medžiagos belatacepto, kuri priklauso vaistų, vadinamų imunosupresantais, grupei. Tokie vaistai mažina imuninės sistemos (natūralios organizmo apsaugos) aktyvumą.

NULOJIX skiriama suaugusiems pacientams, kad jų imuninė sistema nepultų persodinto inksto ir jo neatmestų. NULOJIX vartojamas kartu su kitais imunitetą slopinančiais vaistais – mikofenolio rūgštimi ir kortikosteroidais.

#### 2. Kas žinotina prieš vartojant NULOJIX

##### **NULOJIX vartoti negalima:**

- **jeigu yra alergija** belataceptui arba bet kuriai pagalbinei šio vaisto medžiagai (jos išvardytos 6 skyriuje). Klinikinių tyrimų metu gauta pranešimų apie su belataceptu susijusias alergines reakcijas;
- **jeigu į Jūsų organizmą nebuvo patekęs Epstein-Barr virusas (EBV)** arba jeigu tai neaišku. Šis virusas sukelia infekcinę mononukleozę. Jeigu jis nebuvo patekęs į Jūsų organizmą, Jums kiltų didesnė tam tikro vėžio, vadinamo potransplanciniu limfoproliferaciniu sutrikimu, rizika. Jeigu nežinote, ar šis virusas buvo patekęs į Jūsų organizmą, klauskite gydytojo.

##### **Įspėjimai ir atsargumo priemonės**

###### Potransplancinis limfoproliferacinis sutrikimas

Vartojant NULOJIX, padidėja rizika susirgti tam tikru vėžiu, vadinamu potransplanciniu limfoproliferaciniu sutrikimu (PTLS), kuris dažniau pažeidžia smegenis ir gali nulemti mirtį. PTLS rizika būna didesnė šiais atvejais:

- jeigu iki inksto persodinimo į Jūsų organizmą nebuvo patekęs EBV;
- jeigu esate infekuotas (infekuota) CMV (citomegalijos viruso);
- taikant ūminio atmetimo gydymą (pvz., antitimocitiniu globulinu) T ląstelių skaičiui sumažinti. T ląstelės yra atsakingos už organizmo gebėjimą gintis nuo ligų ir infekcijų, tačiau jos gali sukelti ir persodinto inksto atmetimą.
- Jeigu dėl kurios nors iš išvardytų būklių abejojate, klauskite gydytojo.

### Sunkios infekcijos

Vartojant NULOJIX, gali pasireikšti sunki ir net mirtina infekcija, kadangi šis vaistas silpnina organizmo atsparumą infekcijoms. Gali pasireikšti šių sunkių infekcijų:

- tuberkuliozė;
- CMV (citomegalijos viruso) infekcija (šis virusas gali sukelti sunkių audinių ir kraujų infekcijų);
- juostinė pūslelinė;
- kitų pūslelinės viruso infekcijų.

Gauta pranešimų apie retą smegenų infekciją, vadinamą PDL (progresuojančia daugiažidinine leukoencefalopatija), pasireiškusią vartojant NULOJIX. PDL dažnai sukelia sunkų neįgalumą ir mirtį.

**Pasakykite savo šeimos nariams arba globėjams apie Jums taikomą gydymą**, kadangi Jums gali pasireikšti simptomų, kurių patys galite nepastebėti. Gydytojui gali tekti Jums pasireiškusių simptomus iširti, kad galėtų įsitikinti, ar nėra PDL, PTLIS arba kitos infekcijos. Šių simptomų sąrašas pateikiamas 4 skyriuje „Galimas šalutinis poveikis“.

### Odos vėžys

Vartojant NULOJIX būtina apriboti saulės ir ultravioletinių (UV) spindulių poveikį. Dėvėkite apsauginius drabužius ir naudokite didelio apsauginio faktoriaus kremą nuo saulės. Vartojant NULOJIX padidėja rizika susirgti kai kurių rūšių vėžiu, ypač odos.

### Kraujo krešėjimas Jums persodintame inkste

Priklausomai nuo to, koks inkstas Jums buvo persodintas, kraujo krešėjimo jame rizika gali būti didesnė.

### Vartojimas keičiant kitus palaikomajam gydymui vartotus imunitetą slopinančius vaistus

Gydytojas, pakeitęs kitokį palaikomąjį gydymą į imuniteto slopinimą NULOJIX pagrindu, tam tikrą laiką gali dažniau tirti Jūsų inkstų funkciją, norėdamas patikrinti, ar nevyksta atmetimas.

### Vartojimas persodinus kepenis

Persodinus kepenis NULOJIX vartoti nerekomenduojama.

### Vartojimas kartu su kitais imunitetą slopinančiais vaistais

NULOJIX paprastai vartojamas kartu su steroidais. Per greitai mažinant steroidų dozes, gali padidėti persodinto inksto atmetimo rizika. Vartokite tikslią steroido dozę, kurią nurodė gydytojas.

### **Vaikams ir paaugliams**

NULOJIX poveikis jaunesniems kaip 18 metų vaikams ir paaugliams netirtas, todėl jiems šio vaisto vartoti nerekomenduojama.

### **Kiti vaistai ir NULOJIX**

Jeigu vartojate arba neseniai vartojote kitų vaistų, pasakykite gydytojui arba vaistininkui.

Jeigu vartojate NULOJIX, tai pasikonsultuokite su gydytoju arba vaistininku, prieš pradėdami vartoti bet kurį kitą vaistą.

Vartojant NULOJIX, negalima skiepytis gyvomis vakcinomis. Jeigu Jums reikia skiepytis, apie tai pasakykite gydytojui, kuris patars ką daryti.

### **Nėštumas ir žindymo laikotarpis**

Jeigu esate nėščia, žindote kūdikį, manote, kad galbūt esate nėščia arba planuojate pastoti, tai prieš vartodama šį vaistą pasitarkite su gydytoju.

Jeigu pastojote NULOJIX vartojimo laikotarpiu, apie tai pasakykite gydytojui.

Nevartokite NULOJIX, jeigu esate nėščia, nebent, tą žinodamas, šio vaisto Jums skirtų gydytojas.

NULOJIX poveikis nėščioms moterims nežinomas. Be to, NULOJIX vartojimo laikotarpiu negalima pastoti. Jeigu esate vaisinga, naudokite veiksmingą kontracepciją, kol vartojate NULOJIX ir iki

8 savaitių po paskutinės šio vaisto dozės (galimas šio vaisto keliamas pavojus embriono / vaisiaus vystymuisi nežinomas). Patikimą kontraceptiką Jums patars gydytojas.

Vartojant NULOJIX, žindymą reikia nutraukti. Ar šio vaisto veikliosios medžiagos belatacepto patenka į moters pieną, nėra žinoma.

### **Vairavimas ir mechanizmų valdymas**

Gebėjimą vairuoti ir valdyti mechanizmus belataceptas veikia silpnai. Vis dėlto nevairuokite ir nevaldykite mechanizmų, jeigu sulašinus NULOJIX jaučiate nuovargį arba blogai jaučiatės

### **NULOJIX sudėtyje yra natrio**

Jeigu kontroliuojamas natrio (druskos) kiekis Jūsų maiste, apie tai pasakykite gydytojui, prieš pradėdami vartoti NULOJIX.

Šio vaisto flakone yra 0,55 mmol (13 mg) natrio. Tai atitinka 0,64% didžiausios rekomenduojamos natrio paros normos suaugusiesiems.

## **3. Kaip vartoti NULOJIX**

NULOJIX skirs ir gydymą šiuo vaistu stebės inkstų persodinimo specialistas.

NULOJIX Jums infuzuos (sulašins) sveikatos priežiūros specialistas.

Šio vaisto dozė sulašinama į veną per maždaug 30 min.

Rekomenduojama dozė priklauso nuo Jūsų kūno svorio (kg). Ją apskaičiuos sveikatos priežiūros specialistas. Dozė ir vartojimo laikai nurodomi žemiau.

Pradinė fazė	Dozė
Transplantacijos diena, prieš implantavimą (pirma diena)	
5-oji diena, 14-oji diena ir 28-oji diena	10 mg/kg
8-osios savaitės ir 12-osios savaitės po transplantacijos pabaiga	
Palaikomoji fazė	Dozė
Kas 4 savaites (± 3 dienos), pradedant 16-osios savaitės po transplantacijos pabaiga	6 mg/kg

Persodinant inkstą Jums gali būti skirtas NULOJIX kartu su kitais imunitetą slopinančiais vaistais, kad organizmas neatmestų persodinto inksto.

Palaikomojoje fazėje po inksto persodinimo gydytojas gali nuspręsti pakeisti imunitetą slopinančius vaistus į NULOJIX.

Informacija gydytojams ir kitiems sveikatos priežiūros specialistams apie NULOJIX dozės apskaičiavimą, ruošimą ir vartojimą pateikiama šio lapelio pabaigoje.

### **Ką daryti sulašinus per didelę NULOJIX dozę?**

Jei taip atsitiktų, gydytojas stebės, ar nėra šalutinio poveikio požymių ar simptomų ir prireikus skirs atitinkamą gydymą jiems palengvinti.

### **Pamiršus pavartoti NULOJIX**

Labai svarbu visada laiku apsilankyti eilinės NULOJIX dozės sulašinimui. Jeigu NULOJIX dozė Jums nebuvo sulašinta laiku, tai paklauskite gydytojo, kada turi būti lašinama kita.

### **Nustojus vartoti NULOJIX**

Nutraukus NULOJIX vartojimą Jūsų organizmas gali atmesti persodintą inkstą. Sprendimą nutraukti NULOJIX vartojimą būtina aptarti su gydytoju (tokiu atveju dažniausiai skiriama kito vaisto ar vaistų).

Jeigu ilgai nevartojote NULOJIX ir tuo metu nesigydytė kitais vaistais, kurie saugo nuo persodinto inksto atmetimo, tai nėra aišku, ar vėl pradėtas vartoti NULOJIX veiks taip kaip anksčiau.

Jeigu kiltų daugiau klausimų dėl šio vaisto vartojimo, kreipkitės į gydytoją arba vaistininką.

#### **4. Galimas šalutinis poveikis**

Šis vaistas, kaip ir visi kiti, gali sukelti šalutinį poveikį, nors jis pasireiškia ne visiems žmonėms. Vis dėlto NULOJIX gali sukelti sunkų šalutinį poveikį, dėl kurio gali prireikti gydymo.

Pasakykite savo šeimos nariams ar globėjams, kad vartojate šio vaisto, kadangi Jums gali pasireikšti simptomų kurių pats (pati) galite nepastebėti.

Nedelsdami pasakykite gydytojui, jeigu Jūs arba Jūsų šeimos nariai pastebėtumėte ar pajustumėte kurį nors iš šių simptomų:

Nervų sistemos sutrikimų simptomai gali būti atminties spragos, kalbos ir bendravimo sutrikimai, nuotaikos ar elgesio pokyčiai, sutrikusi orientacija ar negalėjimas kontroliuoti raumenis, vienos kūno pusės silpnumas, regos pokyčiai ar galvos skausmas.

Infekcijos simptomai gali būti karščiavimas, svorio netekimas be aiškios priežasties, padidėjusios tonzilės, peršalimo simptomai (pvz., nosies varvėjimas ar gerklės perštėjimas), kosulys su skrepliais, kraujas skrepliuose, ausies skausmas, įpjovimai ar nubrodinimai, kurie yra raudoni, šilti, su besisunkiančiais pūliais.

Inkstų ar šlapimo pūslės sutrikimų simptomai gali būti skausmingumas persodinto inksto vietoje, pasunkėjęs šlapinimasis, pakitęs šlapimo kiekis, kraujas šlapime, skausmas ar deginimas šlapinimosi metu.

Virškinimo trakto sutrikimų simptomai gali būti skausmas rijimo metu, skausmingos burnos ertmės opelės, baltos dėmelės burnos ertmėje ar gerklėje, skrandžio sutrikimai, skrandžio skausmas, vėmimas ar viduriavimas.

Galimi odos pokyčiai yra netikėtai susidariusios mėlynės ar netikėtas kraujavimas, ruda ar juoda nelygiais kraštais žaizda, kurios viena dalis nepanaši į kitą, pakitę apgamo dydis ir spalva, naujas odos pažeidimas ar guzas.

Galimos alerginės reakcijos yra išbėrimas ar paraudusi oda, dilgėlinė, niežulys, lūpų patinimas, liežuvio patinimas, veido patinimas, viso kūno patinimas, krūtinės skausmas, dusulys, švokštimas ar galvos svaigimas.

**Labai dažnas šalutinis poveikis** (gali pasireikšti daugiau kaip 1 iš 10 žmonių):

- šlapimo pūslės ar inkstų infekcija, viršutinių kvėpavimo takų infekcija, citomegalijos viruso infekcija (šis virusas gali sukelti sunkių kraujo ir audinių infekcijų), karščiavimas, kosulys, bronchitas;
- dusulys;
- vidurių užkietėjimas, viduriavimas, pykinimas, vėmimas, pilvo skausmas;
- padidėjęs kraujospūdis, sumažėjęs kraujospūdis;
- galvos skausmas, pasunkėjęs miegas, nervingumas ar nerimas, plaštakų ir pėdų patinimas;
- sąnarių skausmas, nugaros skausmas, galūnių skausmas;
- skausmas šlapinantis, kraujas šlapime.

Tyrimai gali rodyti:

- sumažėjusį raudonųjų kraujo kūnelių skaičių (mažakraujystę), sumažėjusį baltųjų kraujo kūnelių skaičių;
- padidėjusį kreatinino kiekį kraujyje (šis tyrimas rodo inkstų funkciją) ir padidėjusį baltymo kiekį šlapime;
- pakitusį įvairių druskų ar elektrolitų kiekį kraujyje;
- padidėjusį cholesterolio ir trigliceridų (kraujo riebalų) kiekį;
- padidėjusį cukraus kiekį kraujyje.

**Dažnas šalutinis poveikis** (gali pasireikšti ne daugiau kaip 1 iš 10 žmonių):

- odos vėžys ar jos nepiktybinės išaugos;
- pavojingas kraujospūdžio sumažėjimas, dėl kurio negydant gali ištikti kolapsas, koma ir mirtis;
- insultas;
- audinio žuvimas dėl nutrūkusios kraujotakos;
- kepenų uždegimas (citolizinis hepatitas);
- inksto pažeidimas;
- skystis plaučiuose, švokštimas, krūtinės skausmas ar angina, padidėjęs širdies raumuo (širdies dugnas);
- kraujo ar audinių infekcija, kvėpavimo takų infekcijos, plaučių uždegimas, gripas, prienosinių ančių (sinusų) uždegimas, nosies varvėjimas, gerklės uždegimas, skausmas burnos ertmės ar gerklės srityje, pūslelinės viruso infekcijos, juostinė pūslelinė ir kitos virusų sukeltos infekcijos, burnos opelės, pienligė, inksto infekcija, grybelių sukelta odos infekcija, grybelių sukeltos nagų ir kitokios infekcijos, odos infekcija, minkštųjų audinių infekcija, žaizdos infekcija, vienos srities infekcija, lėtas gijimas, kraujingos kraujosruvos, limfinio skysčio sankaupa prie persodinto inksto;
- dažni širdies susitraukimai, reti širdies susitraukimai, nenormalūs ir nereguliarūs širdies susitraukimai, silpna širdis;
- diabetas;
- dehidratacija;
- skrandžio ir žarnų uždegimas, dažniausiai sukeltas virusų;
- skrandžio sutrikimai;
- neįprastas dilgčiojimo pojūtis, rankų ar kojų nejautra ar silpnumas;
- išbėrimas, niežulys;
- raumenų skausmas, raumenų silpnumas, kaulų skausmas, sąnarių patinimas, tarpslankstelinio kremzlių pokyčiai, staiga dingęs gebėjimas sulenkti sąnarį, raumenų spazmai, sąnarių uždegimas;
- inksto kraujagyslių užsikimšimas, inksto padidėjimas užsikimšus šlapimo nutekėjimo takams, šlapimo grįžimas iš pūslės į šlapimtakius, šlapimo nelaikymas, nevisiškas šlapimo pūslės ištuštinimas, šlapinimasis naktį, cukrus šlapime;
- kūno svorio priaugis, kūno svorio netekimas;
- katarakta, akių pilnakraujystė, neryškus matymas;
- stambus ar smulkus drebulys, galvos svaigimas, silpnumas ar alpimas, ausų skausmas, žyzimas, skambėjimas ar kitoks nuolatinis triukšmas ausyse;
- spuogai, plaukų slinkimas, nenormalūs odos pokyčiai, gausus prakaitavimas, prakaitavimas naktimis;
- pilvo raumenų silpnumas ar išvarža, odos kišenė užgijusio pjūvio vietoje, pilvo sienelės išvarža;
- depresija, nuovargis, mieguistumas, energijos stoka, bendras negalavimas, pasunkėjęs kvėpavimas gulint, kraujavimas iš nosies;
- dideliam steroidų kiekiui būdinga išvaizda (mėnulio formos veidas, „buivalo“ kupra, viršutinės kūno dalies nutukimas);
- nenormalus skysčio susikaupimas.

Tyrimai gali rodyti:

- sumažėjusį trombocitų, padidėjusį baltųjų ir raudonųjų kraujo kūnelių skaičių;
- pakitusį anglies dioksido kiekį kraujyje, skysčio susilaikymą, sumažėjusį baltymo kiekį kraujyje;
- pakitusius kepenų funkcijos rodiklius, padidėjusį parathormono kiekį kraujyje;
- padidėjusį C reaktyvaus baltymo kiekį kraujyje (rodo uždegimą);
- sumažėjusį antikūnų (baltymų, kurie kovoja su infekcijomis) kiekį kraujyje.

**Nedažnas šalutinis poveikis** (gali pasireikšti ne daugiau kaip 1 iš 100 žmonių):

- plaučių vėžys, tiesiosios žarnos vėžys, krūties vėžys, sarkoma (kaulų, raumenų ar riebalinio audinio vėžys), Kapoši sarkoma (pūslelinės viruso sukeltas odos ir žarnyno navikas, kuris atsiranda susilpnėjus imuninei sistemai), prostatos vėžys, gimdos kaklelio vėžys, gerklų vėžys, limfmazgių vėžys, kaulų čiulpų vėžys, inkstų, inkstų kanalėlių vėžys, šlapimo pūslės vėžys;

- smegenų grybelinė infekcija, smegenų uždegimas ir sunki smegenų infekcija - progresuojanti daugiažidininė leukoencefalopatija;
- smegenų patinimas, padidėjęs spaudimas kaukolėje ir smegenyse, traukuliai, silpnumas, vienos kūno pusės nejudrumas, nervų apvalkalų sunykimas, negalėjimas judinti veido raumenų;
- smegenų liga, dėl kurios pasireiškia galvos skausmas, karščiavimas, haliucinacijos (matoma ar girdima ko nėra), sutrinka orientacija, kalba ir judesiai;
- pablogėjusi širdies kraujotaka, dalies širdies susitraukimų blokada, pakitęs širdies aortinis vožtuvas, nenormaliai dažni širdies susitraukimai;
- staiga sutrikęs kvėpavimas, plaučių pažeidimas, padidėjęs kraujospūdis plaučiuose, plaučių uždegimas, kraujo atkosėjimas; plaučių ir oro takų, kuriais oras patenka į plaučius ir iš jų išeina, sutrikimai; kraujas maiše apie plaučius, kvėpavimo pauzės miegant, pakitę kalbos garsai;
- lytinių organų pūslelinė;
- citomegalijos viruso sukeltas storosios žarnos uždegimas, kasos uždegimas; skrandžio, plonosios žarnos ar storosios žarnos opa; plonosios žarnos užsikimšimas, juodos panašios į degutą išmatos, kraujavimas iš tiesiosios žarnos, nenormali išmatų spalva;
- bakterijų sukeltos infekcijos, vidinio širdies sluoksnio uždegimas ar infekcija, tuberkuliozė, kaulų infekcija, limfmazgių uždegimas, plaučiuose esančių kvėpavimo takų lėtinis išsiplėtimas ir dažnos plaučių infekcijos;
- strongiloidų rūšies kirmėlių infekcija, lamblijų sukeltas infekcinis viduriavimas;
- viruso sukelta inksto liga (su poliomos virusu susijusi nefropatija), inksto uždegimas, inksto randėjimas, inksto smulkiųjų kanalėlių sumažėjimas, šlapimo pūslės uždegimas su kraujavimu; kraujo krešėjimas inksto arterijoje;
- Guillian-Barré sindromas (liga, kuri sukelia raumenų silpnumą ar paralyžių);
- EBV (Epstein-Barr viruso) sukelta limfoproliferacinė liga;
- kraujo krešuliai venose, venų uždegimas, periodiškai besikartojantis kojų mėšlungis;
- arterijų anomalijos, arterijų randėjimas, kraujo krešuliai arterijose, arterijų susiaurėjimas, laikinas veido odos paraudimas, veido patinimas;
- tulžies pūslės akmenys, ertmė su skysčiu kepenyse, kepenų suriebėjimas;
- odos liga, dėl kurios atsiranda raudonų sustorėjusios odos lopinėlių, dažnai su sidabro spalvos žvynais; nenormalus plaukų augimas, plaučių lūžumas, nagų lūžumas, varpos opa;
- sutrikusi mineralinių medžiagų pusiausvyrą organizme, dėl kurios pasireiškia kaulų sutrikimų, kaulų uždegimas, nenormalus kaulų išplonėjimas ir susilpnėjimas, sąnarių dangalų uždegimas, reta kaulų liga;
- sėklidžių uždegimas, nenormaliai pailgėjusi erekcija, nenormalios gimdos kaklelio ląstelės, darinys krūtyje, sėklidžių skausmas, opos moters lytinių organų srityje, makšties sienelių išplonėjimas, nevaisingumas ar negalėjimas pastoti, kapšelio patinimas;
- sezoninė alergija;
- pablogėjęs apetitas, skonio netekimas, susilpnėjusi klausa;
- nenormalūs sapnai, besikeičianti nuotaika, sutrikęs gebėjimas sukaupti dėmesį ir ramiai sėdėti, pablogėjęs gebėjimas suprasti ir galvoti, pablogėjusi atmintis, migrena, irzlumas;
- nejautra ar silpnumas dėl prastai kontroliuojamo diabeto, pėdos pokyčiai dėl diabeto, negalėjimas laikyti kojas nejudinant;
- akies užpakalinės dalies patinimas, dėl kurio pakinta regėjimas; akies uždegimas, nemaloniai padidėjęs jautrumas šviesai, akies voko patinimas;
- burnos kampo įtrūkimas, dantenų patinimas, seilių liaukų skausmas;
- padidėjęs lytinis potraukis;
- deginimo pojūtis;
- su infuzija (vaisto lašiniu) susijusi reakcija, audinių randėjimas, uždegimas, ligos atkrytis, karščio pojūtis, opa;
- sumažėjęs šlapimo kiekis;
- sutrikusi persodinto organo veikla, sutrikimai kraujo perpylimo metu ar po jo, žaizdos kraštų atsiskyrimas prieš sugyjant, kaulų lūžiai, visiškas sausgyslės plyšimas ar išsisluoksniavimas, žemas kraujospūdis procedūros metu ar po jos, aukštas kraujospūdis procedūros metu ar po jos, kraujosruvos ar kraujo sankaupos minkštuosiuose audiniuose po procedūros, su procedūra susijęs skausmas, su procedūra susijęs galvos skausmas, minkštųjų audinių kraujosruvos.



Tyrimai gali rodyti:

- pavojingai sumažėjusį raudonųjų kraujo kūnelių skaičių, pavojingai sumažėjusį baltųjų kraujo kūnelių skaičių, raudonųjų kraujo kūnelių irimą, sutrikusį krešėjimą, kraujo parūgštėjimą dėl diabeto, rūgščių stoką kraujyje;
- sutrikusią antinksčių hormonų gamybą;
- sumažėjusį vitamino D kiekį;
- padidėjusį kasos fermentų kiekį kraujyje, padidėjusį troponino kiekį kraujyje, padidėjusį prostatos specifinio antigeno kiekį, padidėjusį šlapimo rūgšties kiekį kraujyje, sumažėjusį CD4 limfocitų kiekį, sumažėjusį cukraus kiekį kraujyje.

### **Pranešimas apie šalutinį poveikį**

Jeigu pasireiškė sunkus šalutinis poveikis, įskaitant šiame lapelyje nenurodytą, pasakykite gydytojui arba vaistininkui. Apie šalutinį poveikį taip pat galite pranešti tiesiogiai **naudodamiesi nacionaline pranešimo sistema, nurodyta priede V**. Pranešdami apie šalutinį poveikį galite mums padėti gauti daugiau informacijos apie šio vaisto saugumą.

## **5. Kaip laikyti NULOJIX**

Šį vaistą laikykite vaikams nepasiekiamoje ir nepasiekiamoje vietoje.

Ant flakono etiketės ir dėžutės po „EXP“ nurodytam tinkamumo laikui pasibaigus, šio vaisto vartoti negalima. Vaistas tinkamas vartoti iki paskutinės nurodyto mėnesio dienos.

Šis vaistas bus laikomas sveikatos priežiūros įstaigoje, kurioje vartojamas.

Laikyti šaldytuve (2 °C – 8 °C).

Laikyti gamintojo pakuotėje, kad vaistas būtų apsaugotas nuo šviesos.

Ištirpinus miltelius gautą tirpalą reikia nedelsiant sušvirkšti iš flakono į infuzinį maišelį arba infuzinį buteliuką.

Ištirpinus miltelius ir praskiedus gautą koncentratą, mikrobiologiniu požiūriu vaistas turi būti vartojamas nedelsiant. Nedelsiant nesuvertotą infuzinį tirpalą galima laikyti šaldytuve (2 °C – 8 °C) iki 24 val. Infuzinį tirpalą iš tų 24 val. ne ilgiau kaip 4 val. galima laikyti temperatūroje iki 25 °C. Negalima užšaldyti.

Ištirpinus miltelius gautą NULOJIX infuzinį tirpalą reikia suleisti per 24 val.

Pastebėjus, kad ištirpinus miltelius gautame arba praskiestame tirpale yra dalelių arba pakitusi spalva, NULOJIX vartoti negalima.

Vaistų negalima išmesti į kanalizaciją arba su buitinėmis atliekomis. Kaip išmesti nereikalingus vaistus, klauskite vaistininko. Šios priemonės padės apsaugoti aplinką.

## **6. Pakuotės turinys ir kita informacija**

### **NULOJIX sudėtis**

- Veiklioji medžiaga yra belataceptas. Kiekviename flakone yra 250 mg belatacepto. Ištirpinus miltelius, kiekviename ml koncentrato yra 25 mg belatacepto.
- Pagalbinės medžiagos yra natrio chloridas, natrio-divandenilio fosfatas monohidratas, sacharozė, natrio hidroksidas (pH koregavimui) ir vandenilio chlorido rūgštis (pH koregavimui) (žr. 2 skyrių).

## **NULOJIX išvaizda ir kiekis pakuotėje**

NULOJIX milteliai infuzinio tirpalo koncentratui (milteliai koncentratui) – tai balti arba balkšvi milteliai, kurie gali atrodyti kaip vientisas arba subyrėjęs gumulėlis.

Kiekviename flakone yra 250 mg belatacepto.

Pakuotėje yra 1 stiklinis flakonas ir 1 švirkštas arba 2 stikliniai flakonai ir 2 švirkštai.

Gali būti tiekiamos ne visų dydžių pakuotės.

## **Registruotojas ir gamintojas**

Registruotojas

Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG

Plaza 254

Blanchardstown Corporate Park 2

Dublin 15, D15 T867

Airija

Gamintojas

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

Cruiserath Road, Mulhuddart

Dublin 15, D15 H6EF

Airija

**Šis pakuotės lapelis paskutinį kartą peržiūrėtas <{MMMM-mm}>.**

Išsami informacija apie šį vaistą pateikiama Europos vaistų agentūros tinklalapyje:

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

-----

## **Toliau pateikta informacija skirta tik sveikatos priežiūros specialistams:**

- Ruošiant koncentratą iš flakonuose esančių miltelių ir jį skiedžiant reikia laikytis aseptikos reikalavimų.
- Koncentratui iš flakonuose esančių miltelių ir infuziniam tirpalui ruošti naudokite vienkartinį švirkštą be silikono, kuris yra pakuotėje (tai padės išvengti agregacijos).
- Nekratykite flakonų, kad nesusidarytų putų.
- Infuzinį tirpalą reikia vartoti su steriliu, nepirogeniniu, mažai baltymų prijungiančiu filtru, kurio porų dydis nuo 0,2 µm iki 1,2 µm.

## **Dozės parinkimas ir koncentrato ruošimas (miltelių tirpinimas) flakonuose**

Apskaičiuokite dozę ir reikiamą NULOJIX flakonų skaičių. Kiekviename NULOJIX flakone yra 250 mg belatacepto.

- Suminė belatacepto dozė (mg) apskaičiuojama padauginus paciento svorį (kg) iš 3 skyriuje nurodytos belatacepto dozės mg/kg (6 arba 10 mg/kg).
- Kūno svoriui pakitus mažiau kaip 10 %, NULOJIX dozės koreguoti nerekomenduojama.
- Reikiamas flakonų skaičius yra lygus belatacepto dozei (mg), padalintai iš 250 (reikia suapvalinti iki pilno flakonų skaičiaus į didesnę pusę).
- Į kiekvieną flakoną įpilkite po 10,5 ml koncentratui ruošti skirtą tirpalą.
- Reikiamas ištirpinus miltelius gautino tirpalo tūris (ml) apskaičiuojamas belatacepto dozę (mg) padalinus iš 25.

## **Koncentrato praktinis ruošimas flakonuose**

Laikydami aseptikos reikalavimų, į kiekvieną flakoną sušvirkškite po 10,5 ml kurio nors iš šių tirpiklių: sterilus injekcinio vandens, 9 mg/ml (0,9 %) injekcinio natrio chlorido tirpalo arba 5 % injekcinio gliukozės tirpalo. Tam naudokite vienkartinį švirkštą (kad nebūtų agregacijos) iš tos pačios

pakuotės ir 18-21 dydžio adata. Švirkštai sugraduoti kas 0,5 ml, todėl apskaičiuotą dozę reikia suapvalinti iki artimiausio iš 0,5 ml besidalijančio tūrio.

Nuplėšę flakono plombą, nuvalykite jo viršūnę alkoholiu sudrėkintu tamponu. Įdurkite švirkšto adatą į flakoną per guminio kamščio vidurį. Nukreipkite skysčio srovę į stiklinę flakono sienelę (ne į miltelius). Sušvirkštę į flakoną 10,5 ml tirpinimui skirtą skysčio, švirkštą su adata nuimkite.

Kad mažiau susidarytų putų, flakoną švelniai pasukiokite ir pavartykite bent 30 sek. arba kol milteliai visai ištirps. Nekratykite. Nors ant ištirpinus miltelius gauto tirpalo paviršiaus gali likti šiek tiek putų, tačiau kiekviename flakone yra pakankamas belatacepto perteklius, kad į švirkštą būtų ištraukta reikiama dozė. Dėl to iš kiekvieno flakono galima ištraukti 10 ml 25 mg/ml belatacepto tirpalo.

Ištirpinus miltelius gautas tirpalas turi būti nuo skaidraus iki truputį opalescuojančio, nuo bespalvio iki blyškiai gelsvo. Jo vartoti negalima pastebėjus pakitusią spalvą, matinių ar kitokių dalelių. Ištirpinus miltelius gautą tirpalą rekomenduojama nedelsiant perkelti iš flakono į infuzinį maišelį arba infuzinį buteliuką.

### **Infuzinio tirpalo praktinis ruošimas**

Ištirpinus miltelius gautą tirpalą praskieskite, kad susidarytų 100 ml, 9 mg/ml (0,9 %) injekciniu natrio chlorido tirpalu arba 5 % injekciniu gliukozės tirpalu. Iš 100 ml (daugumai pacientų ir dozių tinka 100 ml, tačiau prireikus gali būti nuo 50 ml iki 250 ml) 9 mg/ml (0,9 %) injekcinio natrio chlorido tirpalo arba 5 % injekcinio gliukozės tirpalo infuzinio maišelio arba buteliuko ištraukite tūrį, lygų ištirpinus miltelius gauto tirpalo, kuriame yra reikiama belatacepto dozė, tūriui, ir išpilkite (mililitrų kiekis atitinka suminę dozę miligramais, padalintą iš 25). Lėtai sušvirkškite reikiamą ištirpinus miltelius gauto belatacepto tirpalo tūrį iš kiekvieno flakono į infuzinį maišelį arba infuzinį buteliuką, naudodami tą patį vienkartinį švirkštą kaip ir milteliams tirpinti. Švelniai sumaišykite infuzinės talpyklės turinį. Belatacepto koncentracija infuziniame tirpale turi būti nuo 2 mg iki 10 mg mililitre.

Flakonuose likusią nesuvartotą tirpalo dalį reikia sunaikinti laikantis vietinių reikalavimų.

### **Infuzavimas**

Aseptikos sąlygomis ištirpinus miltelius ir praskiedus gautą koncentratą, NULOJIX infuziją reikia pradėti nedelsiant arba ją būtina baigti per 24 val. po miltelių ištirpinimo. Nedelsiant nesuvartotą infuzinį tirpalą galima laikyti šaldytuve (2 °C – 8 °C) iki 24 val. Negalima užšaldyti. Iš 24 val. ne ilgiau kaip 4 val. infuzinį tirpalą galima laikyti temperatūroje iki 25 °C. Ištirpinus miltelius gautą infuzinį tirpalą reikia suvartoti per 24 val. Prieš vartojant reikia apžiūrėti infuzinį tirpalą ir patikrinti, ar jame nėra dalelių, nepakitusi spalva. Pastebėjus dalelių ar pakitusią spalvą, tirpalą reikia išpilti. Visą pilnai praskiestą infuzinį tirpalą reikia suvartoti per 30 min. naudojant infuzinę sistemą su steriliu, nepirogeniniu, mažai baltymų prijungiančiu filtru, kurio porų dydis yra nuo 0,2 µm iki 1,2 µm. Baigus infuziją, intraveninę sistemą rekomenduojama praplauti infuziniu skysčiu, kad į organizmą patektų visa dozė.

NULOJIX negalima infuzuoti kartu su kitais vaistiniaisiais preparatais į tą patį intraveninį vamzdelį. Tam, kad būtų įvertintas NULOJIX suderinamumas su kitais vaistiniaisiais preparatais, fizikinio ar biocheminio suderinamumo tyrimų atlikta nebuvo.

Dalies infuzinio tirpalo palikti kitam kartui negalima.

### **Atliekų tvarkymas**

Nesuvartotą vaistinį preparatą ar atliekas reikia tvarkyti laikantis vietinių reikalavimų.