

I PIELIKUMS
ZĀĻU APRAKSTS

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

NULOJIX 250 mg pulveris infūziju šķīduma koncentrāta pagatavošanai

2. KVALITATĪVAIS UN KVANTITATĪVAIS SASTĀVS

Katrs flakons satur 250 mg belatacepta (Belatacept).

Pēc sagatavošanas katrs koncentrāta ml satur 25 mg belatacepta.

Belatacept ir sapludināts proteīns, kas iegūts Ķīnas kāmjā olnīcu šūnās, izmantojot rekombinanto DNS tehnoloģiju.

Palīgviela ar zināmu iedarbību

Katrs flakons satur 0,55 mmol nātrija.

Pilnu palīgvielu sarakstu skatīt 6.1. apakšpunktā.

3. ZĀĻU FORMA

Pulveris infūziju šķīduma koncentrāta pagatavošanai (pulveris koncentrāta pagatavošanai).

Pulveris ir baltā līdz pelēkbaltā krāsā, viengabalainas vai fragmentētas liofilizētas masas veidā.

4. KLĪNISKĀ INFORMĀCIJA

4.1. Terapeitiskās indikācijas

NULOJIX kombinācijā ar kortikosteroīdiem un mikofenolskābi (MFS) ir paredzēts transplantāta atgrūšanas profilaksei pieaugušajiem, kuriem ir veikta nieru transplantācija (datus par nieru darbību skatīt 5.1. apakšpunktā).

4.2. Devas un lietošanas veids

Ārstēšana jānozīmē un jāuzrauga ārstiem-speciālistiem ar pieredzi imūnsupresīvas terapijas lietošanā un nieru transplantācijas pacientu aprūpē.

Belatacept nav pētīts pacientiem arPRA (*Panel Reactive Antibody* – antivielu veidošanās pret HLA antigēnu grupu) > 30% (kuriem bieži nepieciešama spēcīgāka imūnsupresija). Ņemot vērā augsto pilnīgas imūnsupresijas risku, šiem pacientiem belatacept jāizmanto tikai pēc alternatīvas terapijas apsvēršanas (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Devas

Terapijas uzsākšana transplantācijas laikā

Pacientiem, kuriem veikta transplantācija un kuri NULOJIX saņem kopš transplantācijas brīža (“pacientiem, kuriem tikko veikta transplantācija”), terapijā ieteicams pievienot interleikīna-2 (IL-2) receptoru antagonistu.

Ieteicamo devu aprēķina, pamatojoties uz pacienta ķermeņa masu (kg). Devas un zāļu nozīmēšanas biežums minēts turpmāk.

1. tabula. Belatacepta devas nieres transplantāta recipientiem

Sākotnējā fāze	Deva
Transplantācijas diena, pirms implantācijas (1. diena)	10 mg/kg
5. diena, 14. diena un 28. diena	10 mg/kg
8. nedēļas beigas un 12. nedēļa pēc transplantācijas	10 mg/kg
Uzturošā fāze	Deva
Reizi 4 nedēļās (\pm 3 dienas), sākot ar 16. nedēļas beigām pēc transplantācijas	6 mg/kg

Sīkāku informāciju par devas aprēķināšanu skatīt 6.6. apakšpunktā.

Pirms belatacepta ievadīšanas pacientiem nav nepieciešama premedikācija.

Transplantācijas laikā NULOJIX jālieto kombinācijā ar baziliksīmaba indukcijas terapiju, mikofenolāta mofetilu un kortikosteroīdiem. Pacientiem, kas saņem belataceptu, pakāpeniska kortikosteroīdu devas samazināšana jāveic piesardzīgi. Tas īpaši attiecas uz pacientiem ar četrus līdz sešiem cilvēka leikocītu antigēnu (HLA) neatbilstību (skatīt 4.4. un 5.1. apakšpunktu).

Terapijas maiņa no kalcineirīna inhibitoru (CNI) saturošas shēmas vismaz 6 mēnešus pēc transplantācijas

Lai pacientiem, kuriem kopš transplantācijas pagājuši vismaz 6 mēneši, CNI saturošu terapijas shēmu nomainītu uz NULOJIX saturošu terapijas shēmu, pirmās 8 nedēļas ieteicams lietot 6 mg/kg NULOJIX ik pēc 2 nedēļām, pēc tam turpinot lietot tādu pašu devu ik pēc 4 nedēļām. Pēc NULOJIX terapijas uzsākšanas kalcineirīna inhibitora lietošana, pakāpeniski samazinot tā devu, jāturpina vismaz 4 nedēļas pēc NULOJIX sākumdevas infūzijas (skatīt 5.1. apakšpunktu). Vismaz 6 mēnešus pēc terapijas maiņas uz NULOJIX ieteicama biežāka kontrole attiecībā uz akūtu agrūšanu atbilstoši vietējam aprūpes standartam (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Klīniskajos pētījumos ziņots par ar infūziju saistītām reakcijām belatacepta ievadīšanas laikā. Ja attīstās nopietna alerģiska vai anafilaktiska reakcija, belatacepta terapija nekavējoties jāpārtrauc un jāuzsāk atbilstoša ārstēšana (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Belatacepta koncentrācijas kontrole nav nepieciešama.

Klīnisko pētījumu laikā belatacepta deva netika mainīta, ja ķermeņa masas izmaiņas bija mazākas nekā 10%.

Īpašas pacientu grupas

Gados vecāki pacienti

Devas pielāgošana nav nepieciešama (skatīt 5.1. un 5.2. apakšpunktu).

Nieru darbības traucējumi

Pacientiem, kuriem ir nieru darbības traucējumi vai kuriem tiek veikta dialīze, devas pielāgošana nav ieteicama (skatīt 5.2. apakšpunktu).

Aknu darbības traucējumi

Nieru transplantācijas protokolos netika pētīti pacienti ar aknu darbības traucējumiem, tādēļ aknu darbības traucējumu gadījumā belatacepta devas izmaiņas nevar ieteikt.

Pediātriskā populācija

Belatacepta drošums un efektivitāte, lietojot bērniem un pusaudžiem vecumā no 0 līdz 18 gadiem, līdz šim nav pierādīti. Dati nav pieejami.

Lietošanas veids

NULOJIX paredzēts tikai intravenozai lietošanai.

Atšķaidīts šķīdums jāievada intravenozas infūzijas veidā 30 minūšu laikā ar relatīvi nemainīgu ātrumu. Pirmā deva infūzijas veidā jāievada preoperatīvā periodā tieši pirms operācijas vai operācijas laikā, bet pirms transplantāta asinsvadu anastomožu izveidošanas.

Ieteikumus par zāļu sagatavošanu un atšķaidīšanu pirms lietošanas skatīt 6.6. apakšpunktā.

4.3. Kontrindikācijas

Transplantāta recipienti, kuri ir Epšteina-Barra vīrusa (EBV) seronegatīvi vai kuriem nav veiktas seroloģiskās analīzes.

Paaugstināta jutība pret aktīvo vielu vai jebkuru no 6.1. apakšpunktā uzskaitītajām palīgvielām (skatīt 4.4. apakšpunktu).

4.4. Īpaši brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Izsekojamība

Lai uzlabotu bioloģisko zāļu izsekojamību, ir skaidri jāreģistrē lietoto zāļu nosaukums un sērijas numurs.

Pēctransplantācijas limfoproliferatīvie traucējumi (PTLT)

2. fāzes un 3. fāzes pētījumos (3 pētījumi) pacientiem, kuriem tikko veikta transplantācija, PTLT sastopamība bija augstāka pacientiem, kuri ārstēšanā saņēma belataceptu, salīdzinājumā ar pacientiem, kuri ārstēšanā saņēma ciklosporīnu (skatīt 4.8. apakšpunktu). Augstāks PTLT risks ir EBV seronegatīviem transplantāta recipientiem nekā EBV pozitīviem recipientiem, kuri ārstēšanā saņēma belataceptu (skatīt 4.8. apakšpunktu). EBV seroloģiskās analīzes jāveic pirms belatacepta lietošanas. EBV seronegatīviem transplantāta recipientiem vai recipientiem, kuriem nav veiktas EBV seroloģiskās analīzes, belataceptu nedrīkst nozīmēt (skatīt 4.3. apakšpunktu).

Papildus EBV seronegatīvajam statusam citi zināmi PTLT riska faktori ietver citomegalovīrusa (CMV) infekciju un T šūnas nomācošu terapiju, ko biežāk lietoja akūtas atgrūšanas reakcijas ārstēšanai 3. fāzes klīniskajos pētījumos pacientiem, kuri ārstēšanā saņēma belataceptu (skatīt 5.1. apakšpunktu).

Pacientiem, kuri lietoja belataceptu, PTLT visbiežāk attīstījās centrālajā nervu sistēmā (CNS). Ārstiem diferenciāldiagnozē jāapsver PTLT pacientiem, kuriem parādās jauni neiroloģiski, kognitīvi vai uzvedības traucējumu simptomi vai arī šādi simptomi pasliktinās.

Infekcijas

Imūnsupresantu, tai skaitā belatacepta, lietošana var palielināt uzņēmību pret infekcijām, tai skaitā letālām infekcijām, oportunistiskām infekcijām, tuberkulozi un herpes infekciju (skatīt brīdinājumu par progresīvu multifokālu leukoencefalopātiju (PML) turpmāk tekstā un arī 4.8. apakšpunktu).

CMV profilaksi ieteicams turpināt vismaz 3 mēnešus pēc transplantācijas, īpaši pacientiem, kuriem pastāv paaugstināts CMV infekcijas risks. *Pneumocystis* pneimonijas profilaksi ieteicams turpināt vismaz 6 mēnešus pēc transplantācijas.

Klīniskajos pētījumos tuberkulozi biežāk novēroja pacientiem, kuri saņēma belataceptu, salīdzinājumā ar pacientiem, kuri saņēma ciklosporīnu (skatīt 4.8. apakšpunktu). Vairums tuberkulozes gadījumu novēroja pacientiem, kuri attiecīgajā brīdī dzīvoja vai iepriekš bija dzīvojuši valstīs ar augstu

tuberkulozes izplatību. Pirms belatacepta lietošanas uzsākšanas pacienti jāizmeklē – jāpārbauda, vai viņiem nav tuberkuloze vai latentā infekcija. Atbilstoša latentas tuberkulozes ārstēšana jāuzsāk pirms belatacepta lietošanas.

Progresīva multifokāla leikoencefalopātija

PML ir reta, bieži strauji progresējoša un letāla CNS oportūnistiskā infekcija, ko izraisa Džona Kaningema (JC) vīruss. Belatacepta klīniskajos pētījumos ziņots par 2 PML gadījumiem pacientiem, kuri lietoja belataceptu lielākās devās nekā ieteicams. Belatacepta nieru transplantācijas pētījumos ziņots par vienu PML gadījumu pacientam, kas vienlaicīgi saņēma IL-2 receptoru antagonistu, mikofenolāta mofetilu (MMF) un kortikosteroīdus. Aknu transplantācijas pētījumā pacients vienlaicīgi saņēma MMF un kortikosteroīdus. Tā kā vispārēja izteikta imūnsupresija palielina PML un citu infekciju risku, nedrīkst pārsniegt ieteicamās belatacepta un vienlaicīgi lietoto imūnsupresantu, tai skaitā MMF vai MFS, devas (skatīt 4.5. apakšpunktu).

Agrīna PML diagnosticēšana un ārstēšana var padarīt vieglāku PML gaitu. Ārstiem diferenciāldiagnozē jāapsver PML pacientiem, kuriem parādās jauni neiroloģiski, kognitīvi vai uzvedības traucējumu simptomi vai arī šādi simptomi pasliktinās. PML parasti diagnosticē, veicot galvas smadzeņu attēlveidošanas izmeklējumus, tai skaitā magnētiskās rezonanses izmeklēšanu (MRI) vai datortomogrāfiju (DT), un nosakot cerebrospinālajā šķidrumā (CSS) JC vīrusa DNS, izmantojot polimerāzes ķēdes reakciju (PĶR). Ja klīniski pastāv izteiktas aizdomas par PML un PML diagnozi nav iespējams noteikt, izmeklējot CSS ar PĶR un veicot galvas smadzeņu attēlveidošanas izmeklējumus, jāapsver galvas smadzeņu biopsijas paņemšana. Ja pastāv aizdomas par PML vai arī šī diagnoze tiek apstiprināta, ieteicama neirologa konsultācija.

PML gadījumā ieteicams samazināt vai pārtraukt imūnsupresiju, ņemot vērā risku transplantātam. Belatacepta izvadīšanu no organisma var paātrināt plazmaferēze.

Ļaundabīgi audzēji

Papildus PTLT riskam pacienti, kuri saņem imūnsupresīvu līdzekli, tai skaitā belatacepta shēmas, ir pakļauti augstākam ļaundabīgu audzēju, tai skaitā ādas vēža riskam (skatīt 4.8. apakšpunktu). Jāsamazina uzturēšanās saulē un ultravioletajā (UV) starojumā, nēsājot aizsargājošu apģērbu un lietojot saules aizsarglīdzekļus ar augstu aizsardzības faktoru.

Transplantāta tromboze

Klīniskajos pētījumos recipientiem, kas alotransplantātu saņēma no donora, kas atbilst paplašinātiem kritērijiem, pēctransplantācijas periodā biežāk novēroja transplantāta trombozi. Pēcreģistrācijas periodā pacientiem ar citiem predisponējošiem nieru alotransplantāta trombozes riska faktoriem ir novērota nieru alotransplantāta tromboze, kad sākotnējā antitimocītu globulīna deva indukcijas imūnsupresijas terapijai tika lietota vienlaicīgi vai gandrīz vienā un tajā pašā laikā ar pirmo belatacepta devu (skatīt 4.8. apakšpunktu).

Terapijas maiņa no CNI uzturošās terapijas shēmas

Klīniski stabiliem pacientiem, nomainot CNI uzturošās terapijas shēmu uz belataceptu saturošu shēmu, sākotnēji var paaugstināties akūtas atgrūšanas risks. Vismaz 6 mēnešus pēc terapijas maiņas uz belataceptu ieteicama stingrāka kontrole attiecībā uz akūtu atgrūšanu saskaņā ar vietējo aprūpes standartu. Datu par terapijas maiņu pacientiem ar augstāku imunoloģisko risku nav, jo šie pacienti tika izslēgti no terapijas maiņas pētījumiem atbilstoši protokolā definētajiem kritērijiem saistībā ar šiem pacientiem iepriekš konstatētajiem transplantāta atgrūšanas gadījumiem (skatīt 5.1. apakšpunktu). Šādiem pacientiem pēc terapijas maiņas uz belataceptu akūtas atgrūšanas risks sākotnēji var būt augstāks nekā faktiski pētītajiem pacientiem. Individīdiem ar augstu imunoloģisko risku terapijas maiņu drīkst apsvērt tikai tad, kad paredzams, ka iespējamie ieguvumi pārsniegs risku.

Aknu transplantācija

Belatacepta drošums un efektivitāte aknu transplantācijas pacientiem nav noteikti, un tādēļ tā lietošana nav ieteicama. Vienā 2. fāzes klīniskajā pētījumā *de novo* aknu transplantācijas pacientiem 2 no 3 pētītajām belatacepta shēmas grupām tika novērots nāves gadījumu skaita palielināšanās. Belatacepta devas shēmas atšķirās no shēmām, kuras izmantoja nieru transplantāta recipientiem (skatīt 5.1. apakšpunktu).

Vienlaicīga lietošana ar citiem imūnsupresīviem līdzekļiem

Klīniskajos pētījumos belataceptu lietoja kopā ar tādiem imūnsupresīvajiem līdzekļiem kā baziliksīmabs, MFS un kortikosteroīdi.

Limfocītu skaitu samazinošas zāles un MFS: tā kā izteikta imūnsupresija ir riska faktors ļaundabīgu audzēju un oportūnistisku infekciju attīstībai, jāizvairās vienlaicīgi lietot lielākas imūnsupresīvo līdzekļu devas nekā ieteikts. Limfocītus nomācoša terapija akūtas atgrūšanas reakcijas ārstēšanai jāizmanto piesardzīgi.

Pacientiem ar augstu PRA bieži nepieciešama spēcīgāka imūnsupresija. Belatacepts nav pētīts pacientiem ar PRA > 30% (skatīt 4.2. apakšpunktu).

Kortikosteroīdu devas pakāpeniska samazināšana: pacientiem, kas saņem belataceptu, pakāpeniska kortikosteroīdu devas samazināšana jāveic piesardzīgi. Tas īpaši attiecas uz pacientiem ar augstu imunoloģisku risku, piemēram, ar četru līdz sešu cilvēka leikocītu antigēnu (HLA) neatbilstību. Pēcregistrācijas periodā belatacepta lietošana kopā ar baziliksīmaba indukcijas terapiju, mikofenolāta mofetilu un kortikosteroīdu dienas devas pakāpenisku samazināšanu līdz 5 mg dienā sestajā nedēļā pēc transplantācijas bija saistīta ar akūtas transplantāta atgrūšanas (īpaši III pakāpes) rādītāja palielināšanos. Šie III pakāpes atgrūšanas gadījumi bija pacientiem ar četru līdz sešu cilvēka leikocītu antigēnu (HLA) neatbilstību (skatīt 4.2. un 5.1. apakšpunktu).

Ja ārsts pacientam nomaina belataceptu ar citu imūnsupresantu, jāņem vērā belatacepta 9-10 dienas ilga eliminācijas pusperiods, lai pēc belatacepta terapijas pārtraukšanas izvairītos no iespējamās pārāk mazas vai pārāk lielas imūnsupresijas.

Alerģiskas reakcijas

Klīniskajos pētījumos ziņots par ar infūziju saistītām reakcijām belatacepta ievadīšanas laikā. Pacientiem nav nepieciešama premedikācija alerģisko reakciju profilaksei (skatīt 4.8. apakšpunktu). Īpaša piesardzība jāievēro pacientiem, kuriem anamnēzē ir alerģiskas reakcijas pret belataceptu vai jebkuru no palīgvielām. Pēcregistrācijas uzraudzības periodā ziņots par anafilaksi (skatīt 4.8. apakšpunktu). Ja attīstās nopietna alerģiska vai anafilaktiska reakcija, NULOJIX terapija nekavējoties jāpārtrauc un jāuzsāk atbilstoša ārstēšana.

Vakcinācijas

Imūnsupresantu terapija var ietekmēt atbildes reakciju uz vakcināciju. Tādēļ belatacepta terapijas laikā vakcinācijas var būt mazāk efektīvas, lai gan klīniskajos pētījumos tas nav pētīts. Jāizvairās no dzīvu vakcīnu lietošanas (skatīt 4.5. apakšpunktu).

Autoimūni procesi

Pastāv teorētiska iespējamība, ka ārstēšana ar belataceptu var paaugstināt autoimūnu procesu risku (skatīt 4.8. apakšpunktu).

Imūngenitāte

Lai gan dažiem pacientiem veidojās antivielas un netika novērota acīmredzama antivielu veidošanās un klīniskās atbildes reakcijas vai nevēlamo blakusparādību korelācija, datu ir pārāk maz, lai izdarītu konkrētus secinājumus (skatīt 4.8. apakšpunktu).

Atkārtotas belatacepta lietošanas drošums un efektivitāte nav pētīti. Ja pēc ilgstoša pārtraukuma tiek apsvērta atkārtota belatacepta lietošana, īpaši pacientiem, kuri nav saņēmuši pastāvīgu imūnsupresiju, jāņem vērā iespējamā antivielu pret belataceptu ietekme.

Nātrija saturs

Zāles satur 0,55 mmol jeb 13 mg nātrija flakonā, kas atbilst 0,64 % no PVO ieteiktā pieaugušajam dienā uzņemamā maksimālā nātrija daudzuma (2 g). Tas jāņem vērā, ārstējot pacientus, kuri ievēro diētu ar samazinātu nātrija daudzumu.

4.5. Mijiedarbība ar citām zālēm un citi mijiedarbības veidi

Belatacepti ir sapludināts proteīns, kura metabolismā nav paredzama citohroma P450 enzīmu (CYP) un UDP-glikuronoziltransferāzes (UGT) iesaistīšanās. Belataceptam nepiemīt nekāda būtiska tieša ietekme uz citokīnu līmeni aknu transplantāta recipientiem vai veseliem brīvprātīgiem. Tādēļ nav sagaidāms, ka belatacepti ietekmēs citohroma P450 enzīmus, ietekmējot citokīnus.

Nav paredzams, ka belatacepta lietošana pārtrauks enterohepātisko MFS recirkulāciju. Lietojot norādīto MMF devu, MFS iedarbība palielinās par aptuveni 40% salīdzinājumā ar vienlaicīgu MMF un ciklosporīna lietošanu.

Imūnsupresīva terapija var ietekmēt atbildes reakciju uz vakcināciju. Tādēļ belatacepta terapijas laikā vakcinācija var nebūt pietiekami efektīva, lai gan tas nav pētīts klīniskajos pētījumos. Jāizvairās no dzīvu vakcīnu ievadīšanas (skatīt 4.4. apakšpunktu).

4.6. Fertilitāte, grūtniecība un barošana ar krūti

Sievietes reproduktīvā vecumā/kontracepcija vīriešiem un sievietēm

Sievietēm reproduktīvā vecumā (SRV) belatacepta terapijas laikā un līdz 8 nedēļām pēc pēdējās devas lietošanas jālieto efektīva kontracepcijas metode, jo nav zināma iespējamā ietekme uz embrija/augļa attīstību.

Grūtniecība

Dati par belatacepta lietošanu grūtniecības laikā nav pietiekami. Pētījumos ar dzīvniekiem lietojot devas, kas līdz 16 reizēm un 19 reizēm pārsniedz cilvēka devu 10 mg/kg, pamatojoties uz AUC, netika konstatēta tieša vai netieša kaitīga ietekme uz embrija/augļa attīstību. Prenatālās un postnatālās attīstības pētījumā žurkām lietojot devas, kas 19 reizes pārsniedz cilvēka devu 10 mg/kg, pamatojoties uz AUC, tika novērotas nelielas imūnās sistēmas funkcijas izmaiņas (skatīt 5.3. apakšpunktu). Belataceptu grūtniecības laikā nedrīkst lietot, ja vien tas nav absolūti nepieciešams.

Barošana ar krūti

Pētījumos ar žurkām konstatēta belatacepta izdalīšanās pienā. Nav zināms, vai belatacepti izdalās cilvēka pienā (skatīt 5.3. apakšpunktu). Sievietes, lietojot belatacepta shēmu, nedrīkst barot bērnu ar krūti.

Fertilitāte

Dati par belatacepta lietošanu un ietekmi uz cilvēka fertilitāti nav pieejami. Žurkām nenovēroja belatacepta nelabvēlīgu ietekmi uz tēviņu vai mātišu fertilitāti (skatīt 5.3. apakšpunktu).

4.7. Ietekme uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus

Belatacepts maz ietekmē spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus, jo tas var izraisīt nogurumu, sliktu pašsajūtu un/vai sliktu dūšu. Pacienti jāapmāca, ka šādu simptomu gadījumā viņiem jāizvairās veikt potenciāli bīstamus uzdevumus, piemēram, vadīt transportlīdzekļus vai apkalpot mehānismus.

4.8. Nevēlamās blakusparādības

Drošuma profila kopsavilkums

Imūnsupresīvo līdzekļu izraisīto blakusparādību profilu bieži ir grūti noteikt pamatslimības un vienlaicīgas vairāku zāļu lietošanas dēļ.

Pētījumos, kas veikti, lai atbalstītu lietošanu pacientiem, kuriem tikko veikta transplantācija, visbiežāk novērotās nopietnās blakusparādības ($\geq 2\%$), par kurām līdz 3. gadam ziņoja abās belatacepta shēmas grupās (intensīvās [I] shēmas un mazāk intensīvās [MI] shēmas), bija urīnceļu infekcijas, CMV infekcija, drudzis, palielināta kreatinīna koncentrācija asinīs, pielonefrīts, caureja, gastroenterīts, transplantāta disfunkcija, leukopēnija, pneimonija, bazālo šūnu karcinoma, anēmija, dehidratācija.

Visbiežāk novērotās blakusparādības ($\geq 20\%$), par kurām līdz 3. gadam ziņoja pacientiem, kuri ārstēšanā saņēma abas belatacepta shēmas (I shēmu un MI shēmu), bija caureja, anēmija, urīnceļu infekcija, perifēra tūska, aizcietējumi, hipertensija, drudzis, slikta dūša, transplantāta disfunkcija, klepus, vemšana, leukopēnija, hipofosfatēmija un galvassāpes.

Blakusparādības, kuru dēļ belatacepta terapiju līdz 3. gadam vajadzēja īslaicīgi vai pilnīgi pārtraukt $\geq 1\%$ pacientu, bija nieres vēnas tromboze un CMV infekcija.

Nevēlamo blakusparādību saraksts tabulas veidā

2. tabulā atbilstoši orgānu sistēmu klasifikācijai un sastopamības biežumam sakārtotas blakusparādības, kurām konstatēta vismaz iespējama cēloniska saistība ar zāļu lietošanu un par kurām ziņots pacientiem, kuriem tikko veikta transplantācija, klīniskajos pētījumos līdz 3. gadam abās belatacepta shēmu (I shēmas un MI shēmas) grupās.

Sastopamības biežums ir definēts šādi: ļoti bieži ($\geq 1/10$); bieži ($\geq 1/100$ līdz $< 1/10$); retāk ($\geq 1/1\ 000$ līdz $< 1/100$). Katrā sastopamības biežuma grupā nevēlamās blakusparādības sakārtotas to nopietnības samazinājuma secībā.

2. tabula. Nevēlamās blakusparādības klīniskajos pētījumos, kuros piedalījušies pacienti, kuriem tikko veikta transplantācija

Infekcijas un infestācijas	
Ļoti bieži	urīnceļu infekcija, augšējo elpceļu infekcija, citomegalovīrusa infekcija*, bronhīts
Bieži	sepsē, pneimonija, gripa, gastroenterīts, <i>herpes zoster</i> , sinusīts, <i>herpes simplex</i> , mutes dobuma kandidoze, pielonefrīts, onihomikoze, BK vīrusa infekcija, elpceļu infekcija, kandidoze, rinīts, celulīts, brūces infekcija, lokalizēta infekcija, <i>herpes</i> vīrusa infekcija, sēnīšu infekcija, ādas sēnīšu infekcija
Retāk	PML progresīva multifokāla leukoencefalopātija*, galvas smadzeņu sēnīšu infekcija, citomegalovīrusa (CMV) kolīts, ar poliomas vīrusu saistīta nefropātija, dzimumorgānu <i>herpes</i> infekcija, stafilokoku infekcija, endokardīts, tuberkuloze*, bronhektāzes, osteomielīts, strongiloidāze, blastocistu infekcija, žirardiāze, limfangīts
Labdabīgi, ļaundabīgi un neprecizēti audzēji (ieskaitot cistas un polipus)*	
Bieži	plakanšūnu ādas vēzis, bazālo šūnu karcinoma, ādas papiloma
Retāk	ar EBV saistīti limfoproliferatīvi traucējumi**, plaušu vēzis, taisnās zarnas vēzis, krūts vēzis, sarkoma, Kapoši sarkoma, prostatas vēzis, dzemdes kakla vēzis, balseņu vēzis, limfoma, multiplā mieloma, pārejas šūnu karcinoma
Asins un limfātiskās sistēmas traucējumi	
Ļoti bieži	anēmija, leukopēnija
Bieži	trombocitopēnija, neitropēnija, leukocitoze, policitēmija, limfopēnija
Retāk	monocitopēnija, izolēta sarkanās rindas šūnu aplāzija, agranulocitoze, hemolīze, hiperkoagulācija
Imūnās sistēmas traucējumi	
Bieži	samazināta G imūnglobulīna koncentrācija asinīs, samazināta M imūnglobulīna koncentrācija asinīs
Retāk	hipogammaglobulinēmija, sezonālā alergija
Endokrīnās sistēmas traucējumi	
Bieži	kušingoīds
Retāk	virsnieru mazspēja
Vielmaiņas un uztures traucējumi	
Ļoti bieži	hipofosfatēmija, hipokaliēmija, dislipidēmija, hiperkaliēmija, hiperglikēmija, hipokalcēmija
Bieži	ķermeņa masas palielināšanās, cukura diabēts, dehidratācija, ķermeņa masas samazināšanās, acidoze, šķidruma aizture, hiperkalcēmija, hipoproteinēmija
Retāk	diabētiskā ketoacidoze, diabētiskā pēda, alkaloze, samazināta ēstgriba, D vitamīna deficīts
Psihiskie traucējumi	
Ļoti bieži	bezmiegs, trauksme
Bieži	depresija
Retāk	patoloģiski sapņi, garastāvokļa svārstības, uzmanības deficīts/hiperaktivitātes traucējumi, paaugstināts libido

Nervu sistēmas traucējumi	
Ļoti bieži	galvassāpes
Bieži	trīce, parestēzijas, cerebrovaskulārs notikums, reibonis, sinkope, letarģija, perifēra neiropātija
Retāk	encefalīts, Gijēna-Barē sindroms*, galvas smadzeņu tūska, paaugstināts intrakraniālais spiediens, encefalopātija, krampji, hemiparēze, demielinizācija, sejas nerva paralīze, disgeizija, kognitīvi traucējumi, atmiņas traucējumi, migrēna, dedzināšanas sajūta, diabētiska neiropātija, „nemierīgo kāju” sindroms
Acu bojājumi	
Bieži	katarakta, acu apsārtums, neskaidra redze
Retāk	retinīts, konjunktivīts, acs iekaisums, keratīts, fotofobija, plakstiņu tūska
Ausu un labirinta bojājumi	
Bieži	vertigo, sāpes ausīs, troksnis ausīs
Retāk	pavājināta dzirde
Sirds funkcijas traucējumi	
Bieži	tahikardija, bradikardija, priekškambaru fibrilācija, sirds mazspēja, stenokardija, kreisā kambara hipertrofija
Retāk	akūts koronārais sindroms, II pakāpes atrioventrikulārā blokāde, aortas vārstuļa slimība, supraventrikulāra aritmija
Asinsvadu sistēmas traucējumi	
Ļoti bieži	hipertensija, hipotensija
Bieži	šoks, infarkts, hematoma, limfocēle, angiopātija, artēriju fibroze
Retāk	vēnu tromboze, artēriju tromboze, tromboflebīts, artēriju stenoze, mijklibošana, piesarkums
Elpošanas sistēmas traucējumi, krūšu kurvja un videnes slimības	
Ļoti bieži	aizdusa, klepus
Bieži	plaušu tūska, sēkšana, hipokapnija, ortopnoja, deguna asiņošana, orofaringeālas sāpes
Retāk	akūts respiratorā distresa sindroms, pulmonāla hipertensija, pneimonīts, asins atklepošana, bronhopneimopātija, sāpīga elpošana, izsvīdums pleiras dobumā, miega apnojas sindroms, disfonija, čūlu veidošanās orofaringeālajā rajonā
Kuņģa zarnu trakta traucējumi	
Ļoti bieži	caureja, aizcietējumi, slikta dūša, vemšana, sāpes vēderā
Bieži	dispepsija, aftozs stomatīts, vēdera sienas trūce
Retāk	kuņģa-zarnu trakta traucējumi, pankreatīts, čūla resnajā zarnā, melēna, čūla kuņģī/diņpadsmitpirkstu zarnā, asiņošana no taisnās zarnas, tievo zarnu nosprostošanās, heilīts, smaganu hiperplāzija, sāpes siekalu dziedzeros, izmainīta fēču krāsa
Aknu un/vai žults izvades sistēmas traucējumi	
Bieži	citolītisks hepatīts, aknu funkcionālo testu novirzes no normas
Retāk	holelitiāze, aknu cista, aknu steatoze
Ādas un zemādas audu bojājumi	
Bieži	akne, nieze, alopēcija, ādas bojājumi, izsitumi, svīšana naktī, hiperhidroze
Retāk	psoriāze, matu augšanas anomālijas, onihoklāze, čūlu veidošanās uz dzimumlocekļa, sejas pietūkums, <i>trichorrhexis</i>

Skeleta muskuļu un saistaudu sistēmas bojājumi	
Ļoti bieži	artralģija, muguras sāpes, ekstremitāšu sāpes
Bieži	mialģija, muskuļu vājums, sāpes kaulos, locītavu pietūkums, starpskriemeļu disku bojājumi, locītavu „iekūlšanās”, muskuļu spazmas, osteoartrīts
Retāk	kaulu metabolisma traucējumi, ostīts, osteolīze, sinovīts
Nieru un urīnizvades sistēmas traucējumi	
Ļoti bieži	proteīnūrija, palielināta kreatinīna koncentrācija asinīs, dizūrija, hematūrija
Bieži	tubulāra nekroze, nierēs vēnas tromboze*, nierēs artērijas stenoze, glikozūrija, hidronefroze, vezikouretrālais reflukss, urīna nesaturēšana, urīna aizture, niktūrija
Retāk	nierēs artērijas tromboze*, nefrīts, nefroskleroze, renāla tubulāra atrofija, hemorāģisks cistīts, nieru fibroze
Reproduktīvās sistēmas traucējumi un krūts slimības	
Retāk	epididimīts, priapisms, dzemdes kakla displāzija, veidojums krūtī, sāpes sēkliniekos, čūlu veidošanās uz vulvas, atrofisks vulvovaginīts, neauglība, sēklinieku maisiņu tūska
Iedzimtas, pārmantotas un ģenētiskas izcelsmes traucējumi	
Bieži	hidrocēle
Retāk	hipofosfatāzija
Vispārēji traucējumi un reakcijas ievadīšanas vietā	
Ļoti bieži	perifēra tūska, drudzis
Bieži	sāpes krūtīs, nogurums, slikta pašsajūta, dzīšanas traucējumi
Retāk	ar infūziju saistīta reakcija*, aizkaitināmība, fibroze, iekaisums, slimības recidīvs, karstuma sajūta, čūla
Izmeklējumi	
Bieži	palielināta C reaktīvā proteīna koncentrācija, palielināta parathormona koncentrācija asinīs
Retāk	palielināta aizkuņģa dziedzera enzīmu koncentrācija, palielināta troponīna koncentrācija, elektrolītu līdzsvara traucējumi, palielināta prostatas specifiskā antigēna koncentrācija, palielināta urīnskābes koncentrācija asinīs, samazināta urīna izdale, samazināta glikozes koncentrācija asinīs, samazināts CD4 limfocītu skaits
Traumas, saindēšanās un ar manipulācijām saistītas komplikācijas	
Ļoti bieži	transplantāta disfunkcija
Bieži	hroniska alotransplantāta nefropātija (HAN), trūce incīzijas vietā
Retāk	transplantāta mazspēja, transfūzijas reakcija, brūces atvēršanās, lūzums, cīpslas pārrāvums, hipotensija procedūras laikā, hipertensija procedūras laikā, hematoma pēc procedūras, sāpes procedūras laikā, galvassāpes procedūras laikā, sasitums

* Skatīt apakšpunktu „Atsevišķu blakusparādību apraksts”.

** Ietver visus notikumus, par kuriem ziņots mediāni 3,3 gadu laikā 3. fāzes pētījumos pacientiem, kuriem transplantācija veikta pirmo reizi, un mediāni aptuveni 7 gadu laikā 2. fāzes pētījumā pacientiem, kuriem transplantācija veikta pirmo reizi.

Ilgstošs 1. un 2. pētījuma pagarinājums

No 1209 randomizētajiem un transplantātu tikko saņēmušajiem abu 3. fāzes pētījumu pacientiem (skatīt 5.1 apakšpunktu), 761 pacients pēc 3. gada terapiju turpināja ilgstošā pētījuma pagarinājuma periodā līdz pat vēl 4 gadiem un turpināja saņemt pētījuma zāles atbilstīgi sākotnēji piešķirtajai terapijai. Salīdzinot ar pirmajos 3 gados iegūtajiem rezultātiem, 4 gadus garajā ilgstošā atklātā pētījuma pagarinājumā jaunas nevēlamas blakusparādības un nevēlamu blakusparādību (uzskaitītas iepriekš tekstā, no sākotnējā 3 gadu perioda) biežuma pieaugums netika konstatēts.

1. un 2. pētījums par terapijas maiņu

Belatacepta kopējais drošuma profils abos terapijas maiņas pētījumos bija tāds pats kā zināmais drošuma profils aktuālajā klīniskajā populācijā, kas aprakstīts iepriekš 2. tabulā saistībā ar pētījumiem pacientiem, kuriem tikko veikta transplantācija.

Atsevišķu blakusparādību apraksts

Ļaundabīgi audzēji un pēctransplantācijas limfoproliferatīvie traucējumi

Pētījumos pacientiem, kuriem tikko veikta transplantācija, ļaundabīgo audzēju sastopamības biežums 1. un 3. gadā ir norādīts 3. tabulā, izņēmums ir PTLT gadījumi, kuriem norādīts sastopamības biežums 1. gadā un periodā, kas ilgāks par 3 gadiem (novērošanas perioda ilguma mediāna belatacepta I shēmas grupā bija 1 199 dienas, belatacepta MI shēmas grupā – 1 206 dienas un ciklosporīna grupā – 1 139 dienas). Ļaundabīgu jaunveidojumu, izņemot nemelanomas tipa ādas vēzi, sastopamības biežums 3. gadā bija līdzīgs belatacepta MI shēmas grupā un ciklosporīna grupā un lielāks – belatacepta I shēmas grupā. PTLT sastopamības biežums abās belatacepta grupās bija lielāks salīdzinājumā ar ciklosporīna grupu (skatīt 4.4. apakšpunktu). Nemelanomas tipa vēzis retāk radās belatacepta MI shēmas grupā salīdzinājumā ar ciklosporīna grupu vai belatacepta I shēmas grupu.

3. tabula. Ļaundabīgo audzēju sastopamības biežums ārstēšanas grupās (%)

	Līdz 1. gadam			Līdz 3. gadam*,**		
	Belatacepta MI shēma N = 477	Belatacepts MI shēma N = 472	Ciklosporīns N = 476	Belatacepts I shēma N = 477	Belatacepts MI shēma N = 472	Ciklosporīns N = 476
Jebkāds ļaundabīgs jaunveidojums	3,4	1,9	3,4	8,6	5,7	7,1
Nemelanomas tipa ādas vēzis	1,0	0,2	1,5	4,2	1,5	3,6
Ļaundabīgi jaunveidojumi, izņemot nemelanomas tipa ādas vēzi	2,3	1,7	1,9	4,4	4,2	3,6
PTLT	0,8	0,8	0,2	1,7	1,3	0,6
Ļaundabīgi jaunveidojumi, izņemot nemelanomas tipa ādas vēzi un PTLT	1,5	0,8	1,7	2,7	3,2	3,4

* Novērošanas perioda mediāna apvienotos pētījumos visām patoloģijām, izņemot PTLT, bija 1 092 dienas katrā terapijas grupā.

** PTLT novērošanas perioda mediāna apvienotos pētījumos bija 1199 dienas MI shēmas grupā, 1206 dienas LI shēmas grupā un 1139 dienas ciklosporīna grupā.

3 pētījumos pacientiem, kuriem tikko veikta transplantācija (viens 2. fāzes pētījums un divi 3. fāzes pētījumi – 1. pētījums un 2. pētījums), kumulatīvais PTLT sastopamības biežums bija lielāks belatacepta grupā, kurā lietoja ieteicamās devas shēmu (MI) (1,3%; 6/472), nekā ciklosporīna grupā (0,6%; 3/476), un tas bija vislielākais belatacepta I shēmas grupā (1,7%; 8/477). Deviņos gadījumos no 14 PTLT ar belataceptu ārstētiem pacientiem lokalizējās CNS; novērošanas perioda laikā 8 gadījumi no 14 beidzās letāli (6 no letālajiem gadījumiem bija skarta CNS). 3 no 6 PTLT gadījumiem, kas attīstījās MI shēmas grupā, bija skarta CNS, un tie beidzās letāli.

Ja imūnsupresantus nozīmē EBV seronegatīviem pacientiem, pastāv īpaši augsts PTLT risks (skatīt 4.3 un 4.4. apakšpunktu). Klīniskajos pētījumos transplantācijas pacientiem, kuri bija EBV seronegatīvi un kuri ārstēšanā saņēma belataceptu, bija paaugstināts PTLT risks salīdzinājumā ar EBV pozitīviem pacientiem (attiecīgi 7,7%; 7/91 salīdzinājumā ar 0,7%; 6/810). Ieteikto belatacepta devas shēmu

lietoja 404 EBV pozitīviem recipientiem, un novēroja 4 PTLT gadījumus (1,0%); 2 gadījumos bija skarta CNS.

Ilgstošā pētījuma pagarinājuma periodā tika ziņots par ļaundabīgajiem audzējiem (ieskaitot PTLT) 10,3%, 8,4% un 14,7% pacientu attiecīgi belatacepta MI shēmas, belatacepta LI shēmas un ciklosporīna grupās 1. pētījumā, un 19,2%, 13,3% un 16,1% pacientu attiecīgi belatacepta MI shēmas, belatacepta LI shēmas un ciklosporīna grupās 2. pētījumā. PTLT gadījumu skaits bija atkarīgs no seroloģiskā statusa. 1. pētījumā ziņoja par vēl vienu PTLT gadījumu ciklosporīna grupā pacientam, kas bija EBV seropozitīvs transplantācijas brīdī. 2. pētījumā pacientiem, kas bija EBV seropozitīvi transplantācijas brīdī, novēroja pa vienam PTLT gadījumam katrā no trim terapijas grupām. 2. pētījuma pacientiem, kas bija EBV seronegatīvi transplantācijas brīdī (kam belatacepta lietošana nav ieteicama), novēroja trīs PTLT gadījumus belatacepta LI shēmas grupā, un nevienu gadījumu belatacepta MI shēmas un ciklosporīna grupās.

Infekcijas

Pētījumos par pacientiem, kuriem tikko veikta transplantācija, infekciju sastopamības biežums 1. gadā un 3. gadā atbilstoši ārstēšanas grupai ir norādīts 4. tabulā. Kopējais tuberkulozes un vieglu herpes infekciju sastopamības biežums bija lielāks belatacepta shēmu grupās salīdzinājumā ar ciklosporīna grupu. Vairums tuberkulozes gadījumu novēroja pacientiem, kuri attiecīgajā brīdī dzīvoja vai iepriekš bija dzīvojuši valstīs ar augstu tuberkulozes izplatību (skatīt 4.4. apakšpunktu). Kopējais poliomas vīrusa infekciju un sēnīšu infekciju sastopamības biežums skaitliski bija mazāks belatacepta MI shēmas grupā salīdzinājumā ar belatacepta I shēmas grupu un ciklosporīna grupu.

Belatacepta klīniskās programmas ietvaros 2 pacientiem tika diagnosticēta PML. Par vienu letālu PML gadījumu ziņoja nieres transplantāta recipientam, kurš 3. fāzes pētījumā 2 gadus ārstēšanā saņēma belatacepta I shēmu, IL-2 receptora antagonistu, MMF un kortikosteroīdus. Par otru PML gadījumu ziņoja 2. fāzes pētījumā aknu transplantācijas pacientam, kurš 6 mēnešus saņēma ārstēšanu ar pastiprinātu belatacepta I shēmu, MMF lielākās devās nekā ieteikts un kortikosteroīdus (skatīt 4.4. apakšpunktu).

CNS infekcijas biežāk novēroja belatacepta I shēmas grupā (8 gadījumi, tai skaitā iepriekš aprakstītais PML gadījums; 1,7%) salīdzinājumā ar belatacepta MI shēmas grupu (2 gadījumi; 0,4%) un ciklosporīna grupu (viens gadījums; 0,2%). Visbiežāk sastopamā CNS infekcija bija kriptokoku meningīts.

4. tabula. Infekciju sastopamības biežums ārstēšanas grupās pētījumos par pacientiem, kuriem tikko veikta transplantācija (%)

	Līdz 1. gadam			Līdz 3. gadam*		
	Belatacepts I shēma N = 477	Belatacepts MI shēma N = 472	Ciklosporīns N = 476	Belatacepts I shēma N = 477	Belatacepts MI shēma N = 472	Ciklosporīns N = 476
Infekcijas un infestācijas	70,7	71,8	73,7	79,2	82,0	80,6
Nopietnas infekcijas	26,8	23,3	27,3	35,8	33,5	37,8
Vīrusu infekcijas	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
Poliomas vīruss	4,8	2,3	4,8	6,3	3,8	5,7
Herpes vīruss	8,0	6,6	6,1	15,5	14,2	10,7
Sēnīšu infekcijas	13,8	11,0	15,1	22,9	16,7	20,6
Tuberkuloze	0,4	0,4	0,2	1,3	1,3	0,2

* Iedarbības laika mediāna katrā ārstēšanas grupā apvienotiem pētījumiem bija 1 092 dienas.

Ilgstošā pētījumu pagarinājuma periodā par pacientiem, kuriem tikko veikta transplantācija, nopietnas infekcijas attīstījās 30,3% un 23,5% pacientu attiecīgi belatacepta MI shēmas un LI shēmas grupās un

27,2% pacientu ciklosporīna grupā 1. pētījumā, kā arī 35,6% un 38,1% pacientu attiecīgi belatacepta MI shēmas un LI shēmas grupās, un 37,9% pacientu ciklosporīna grupās 2. pētījumā. Tika ziņots par vienu PML gadījumu (1. pētījums) ciklosporīna grupā 82 mēnešus pēc transplantācijas (vairāk nekā 56 dienas pēc terapijas pārtraukšanas).

Transplantāta tromboze

3. fāzes pētījumā recipientiem, kuri tikko nieri saņēmuši no donora, kas atbilst paplašinātiem kritērijiem (DPK) (2. pētījums), transplantāta trombozi biežāk novēroja belatacepta grupās (4,3% un 5,1% attiecīgi I shēmas un MI shēmas grupās) salīdzinājumā ar 2,2% ciklosporīna grupā. Citā 3. fāzes pētījumā recipientiem, kuri tikko nieri saņēmuši no dzīva donora un standarta kritērijiem atbilstoša miruša donora (1. pētījums), transplantāta trombozes sastopamība bija 2,3% un 0,4% attiecīgi I shēmas un MI shēmas grupās salīdzinājumā ar 1,8% ciklosporīna grupā. 2. fāzes pētījumā pacientiem, kuriem tikko veikta transplantācija, tika reģistrēti 2 transplantāta trombozes gadījumi – viens I shēmas grupā un otrs MI shēmas grupā (abām sastopamība 1,4%) salīdzinājumā ar 0 gadījumiem ciklosporīna grupā. Kopumā šie gadījumi attīstījās agrīni, un vairumā gadījumu transplantāts tika zaudēts. Pēc reģistrācijas periodā pacientiem ar citiem predisponējošiem nieru alotransplantāta trombozes riska faktoriem tika ziņots par nieru alotransplantāta trombozi, kad sākotnējā antitimocītu globulīna deva indukcijas imūnsupresijas terapijai tika lietota vienlaicīgi vai gandrīz vienā un tajā pašā laikā ar pirmo belatacepta devu (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Ar infūziju saistītas reakcijas

Pēc reģistrācijas uzraudzības periodā ziņots par anafilaksi (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Pētījumos par pacientiem, kuriem tikko veikta transplantācija, līdz 3. gadam akūtas, ar infūziju saistītas reakcijas (reakcijas, kas attīstās vienas stundas laikā pēc infūzijas) novēroja 5,5% pacientu belatacepta I shēmas grupā un 4,4% pacientu belatacepta MI shēmas grupā. Kombinētu belatacepta shēmu grupās visbiežāk ziņoja par šādām akūtām, ar infūziju saistītām reakcijām: hipotensiju, hipertensiju, piesarkumu un galvassāpēm. Vairums notikumu nebija nopietni – tie bija viegli vai vidēji smagi un neatkārtojās. Salīdzinot belatacepta ievadīšanu ar placebo infūzijām, atšķirības notikumu rādītājos nebija (placebo infūzijas ievadīja belatacepta MI shēmas 6. nedēļā un 10. nedēļā, lai maskētu I shēmas un MI shēmas lietošanu).

Imūngenitāte

Antivielas pret belatacepta molekulu tika noteiktas divos 3. fāzes pētījumos par pacientiem, kuriem tikko veikta transplantācija, 796 nierēs transplantāta recipientiem (551 no tiem ārstēšanu saņēma vismaz 3 gadus). Vēl 51 pacients ārstēšanu saņēma vidēji 7 gadus ilgstošā 2. fāzes pētījuma par pacientiem, kuriem tikko veikta transplantācija, pagarinājumā. Antivielu veidošanās pret belataceptu nav saistīta ar izmaiņām belatacepta klīrensā.

Belatacepta terapijas laikā kopumā 45 pacientiem no 847 (5,3%) veidojās antivielas. Atsevišķos pētījumos pacientu, kuriem veidojās antivielas, procentuālais īpatsvars svārstījās no 4,5% un 5,2% 3. fāzes pētījumos līdz 11,8% ilgstošā 2. fāzes pētījuma pagarinājumā. Tomēr pēc iedarbības ilguma standartizētais imūngenitātes rādītājs visos trīs pētījumos bija nemainīgs – 2,0 līdz 2,1 uz 100 pacientgadiem. No 153 pacientiem, kuriem antivielas tika noteiktas vismaz 56 dienas (aptuveni 6 pusperiodi) pēc belatacepta lietošanas pārtraukšanas, antivielas atklāja vēl 10 (6,5%) pacientiem. Kopumā antivielu titri bija zemi, ne vienmēr pastāvīgi un bieži, turpinot ārstēšanu, tie bieži samazinājās līdz nenosakāmam līmenim.

Lai noteiktu neitralizējošo antivielu klātbūtni, *in vitro* tika analizēti 29 pacientu paraugi, kuriem bija apstiprināta spēja piesaistīties molekulas modificētā citotoksiskā T limfocīta antigēna 4 (CTLA-4) reģionam; 8 (27,6%) pacientiem tika atklātas neitralizējošās antivielas. Šo antivielu klīniskā nozīme nav skaidra.

Autoimunitāte

Galvenajos klīniskajos pētījumos par pacientiem, kuriem tikko veikta transplantācija, autoimūni notikumi novēroti reti – līdz 3. gadam 1,7%, 1,7% un 1,9% pacientu attiecīgi I shēmas, MI shēmas un ciklosporīna grupās. Vienam pacientam belatacepta I shēmas grupā attīstījās Gijēna-Barē sindroms,

kurš pēc ārstēšanas pārtraukšanas izzuda. Kopumā daži ziņojumi no klīniskajiem pētījumiem liecina, ka ilgstoša belatacepta iedarbība nepaaugstina autoimūnu notikumu attīstības risku.

Ilgstošā pētījuma pagarinājuma periodā autoimūni notikumi attīstījās 2,6% un 3,0% pacientu attiecīgi belatacepta MI shēmas un LI shēmas grupās, un 3,7% pacientu ciklosporīna grupā 1. pētījumā, kā arī 5,8 un 3,5% pacientu attiecīgi belatacepta MI shēmas un LI shēmas grupās, un 0% pacientu ciklosporīna grupā 2. pētījumā.

Ziņošana par iespējamām nevēlamām blakusparādībām

Ir svarīgi ziņot par iespējamām nevēlamām blakusparādībām pēc zāļu reģistrācijas. Tādējādi zāļu ieguvumu/riska attiecība tiek nepārtraukti uzraudzīta. Veselības aprūpes speciālisti tiek lūgti ziņot par jebkādam iespējamām nevēlamām blakusparādībām, izmantojot [V pielikumā](#) minēto nacionālās ziņošanas sistēmas kontaktinformāciju.

4.9. Pārdozēšana

Lietojot vienreizējas devas līdz 20 mg/kg, toksiska iedarbība netika novērota. Pārdozēšanas gadījumā pacientu ieteicams novērot – vai neparādās blakusparādību pazīmes vai simptomi, un uzsākt atbilstošu simptomātisku terapiju.

5. FARMAKOLOĢISKĀS ĪPAŠĪBAS

5.1. Farmakodinamiskās īpašības

Farmakoterapeitiskā grupa: imūnsupresanti, selektīvi imūnsupresanti, ATĶ kods: L04AA28.

Belatacepts – selektīvs papildstimulācijas blokators, ir šķīstošs sapludināts proteīns, kas sastāv no cilvēka citotoksiskā T limfocīta antigēna 4 (CTLA-4) modificēta ekstracelulārā domēna, kas sapludināts ar cilvēka imūnglobulīna G1 antivielas Fc domēna daļu (eņģes-CH2-CH3 domēniem). Belatacepts ir iegūts zīdītāju šūnu ekspresijas sistēmā, izmantojot rekombinanto DNS tehnoloģiju. CTLA-4 reģionā, pie kura piesaistās ligands, aizvietotas divas aminoskābes (L104 ar E; A29 ar Y).

Darbības mehānisms

Belatacepts piesaistās pie CD80 un CD86 receptoriem uz antigēnu prezentējošām šūnām. Rezultātā belatacepts bloķē CD28 mediēto T šūnu papildstimulāciju, inhibējot to aktivizāciju. Aktivētas T šūnas ir galvenie imunoloģiskās atbildes reakcijas nodrošinātāji nieres transplantācijas gadījumā. Belatacepts – modificēta CTLA4 Ig forma, piesaistās CD80 un CD86 receptoriem daudz aktīvāk nekā oriģinālā CTLA4 Ig molekula, no kuras tas ir atvasināts. Šī palielinātā aktivitāte nodrošina pietiekamu imūnsupresiju, lai novērstu imunoloģisku alotransplantāta mazspēju un disfunkciju.

Farmakodinamiskā iedarbība

Klīniskajā pētījumā pēc sākotnējas belatacepta ievadīšanas perifērajās asinīs konstatēja aptuveni 90% CD86 receptoru piesātinājumu uz antigēnu prezentējošo šūnu virsmas. Pirmajā mēnesī pēc transplantācijas saglabājās 85% CD86 piesātinājums. Laika periodā līdz 3 mēnešiem pēc transplantācijas, lietojot ieteikto devas shēmu, CD86 piesātinājums saglabājās aptuveni 70% līmenī un pēc 12 mēnešiem – aptuveni 65% līmenī.

Klīniskā efektivitāte un drošums

1. un 2. pētījums: 3. fāzes pētījumi pacientiem, kuriem tikko veikta transplantācija

Belatacepta drošums un efektivitāte, lietojot to imūnsupresīvas shēmas ietvaros pēc nieres transplantācijas, tika izvērtēti divos randomizētos, daļēji aklos, daudzcentru 3 gadu pētījumos ar definētu primāro mērķa kritēriju pēc 1 gada. Šajos pētījumos divas belatacepta devas shēmas (I shēma

un MI shēma) tika salīdzinātas ar ciklosporīnu donora orgānu recipientiem, kas atbilda standarta kritērijiem (1. pētījums) vai paplašinātiem kritērijiem (2. pētījums). Visi pacienti saņēma baziliksimumu, MMF un kortikosteroīdus. Lietojot intensīvāko shēmu (I shēmu), kuras ietvaros zāles pirmajos 6 mēnešos pēc transplantācijas tika nozīmētas lielākā devā un biežāk nekā MI shēmā, laika posmā no 2. līdz 7. mēnesim pēc transplantācijas novēroja 2 reizes lielāku belatacepta iedarbību nekā mazāk intensīvā shēmā (MI shēmā). I shēmas un MI shēmas grupā efektivitāte bija līdzīga, bet kopējais drošuma profils bija labāks MI shēmas grupā. Tādēļ ieteicamā belatacepta deva atbilst MI shēmā izmantotajai devai.

1. pētījums: recipienti, kuri nieri saņēmuši no dzīva donora un miruša donora, kas atbilst standarta kritērijiem

Donora orgāni, kas atbilst standarta kritērijiem, tiek definēti kā orgāni no dzīva donora vai miruša donora, ja paredzamais aukstās išēmijas laiks ir < 24 stundas un orgāns neatbilst paplašinātiem donora orgāna kritērijiem. No pirmā pētījuma tika izslēgti: 1) pirmo transplantātu saņēmušie recipienti, kuriem šai laikā PRA bija $\geq 50\%$; 2) recipienti, kuriem tika veikta atkārtota transplantācija un šai laikā PRA bija $\geq 30\%$; 3) recipienti, kuriem iepriekšējā transplantāta bojāeju bija izraisījuši akūta atgrūšana, kā arī pozitīvas krustotas T šūnu limfocitotoksiskas atbilstības gadījumos.

Šajā pētījumā iekļāva, randomizēja un transplantāciju veica 666 pacientiem; 219 pacienti tika iekļauti belatacepta I shēmas grupā, 226 pacienti – belatacepta MI shēmas grupā un 221 pacients – ciklosporīna grupā. Vecuma mediāna bija 45 gadi, 58% donoru orgānu bija ņemti no dzīviem pacientiem, 3% atkārtotas transplantācijas gadījumu, 69% pētījuma populācijas bija vīrieši, 61% pacientu bija baltās rases, 8% bija melnās/afroamerikāņu rases, 31% piederēja pie citām rasēm, 16% pacientu PRA bija $\geq 10\%$ un 41% pacientu bija četru līdz sešu HLA neatbilstība.

Visās terapijas grupās pirmajos sešos mēnešos pēc transplantācijas pakāpeniski samazināja lietoto kortikosteroīdu devu. Vidējās kortikosteroīdu devas, kuras pirmajā, trešajā un sestajā mēnesī lietoja kopā ar ieteikto belatacepta shēmu, bija attiecīgi 20, 12 un 10 mg.

2. pētījums: recipienti, kuri nieri saņēmuši no paplašinātajiem kritērijiem atbilstoša donora
Donora orgāni, kas atbilst paplašinātajiem kritērijiem, tiek definēti kā miruši donori, kas atbilst vismaz vienam no turpmāk minētajiem kritērijiem: 1) donora vecums ≥ 60 gadi; 2) donora vecums ≥ 50 gadi un pastāv kāda blakusslimība (≥ 2 no turpmāk minētajām: insults, hipertensija, kreatinīna koncentrācija serumā $> 1,5$ mg/dl); 3) orgāns ziedots pēc kardiālas nāves vai 4) paredzamais aukstās išēmijas laiks ≥ 24 stundas. No 2. pētījuma tika izslēgti recipienti, kuriem šajā laikā PRA bija $\geq 30\%$ un pacienti pēc atkārtotas transplantācijas, kā arī pozitīvas krustotas T šūnu limfocitotoksiskas atbilstības gadījumos.

Šajā pētījumā iekļāva, randomizēja un transplantāciju veica 543 pacientiem; 184 pacienti tika iekļauti belatacepta I shēmas grupā, 175 pacienti – belatacepta MI shēmas grupā un 184 pacienti – ciklosporīna grupā. Vecuma mediāna bija 58 gadi, 67% pētījuma populācijas bija vīrieši, 75% pacientu bija baltās rases, 13% bija melnās/afroamerikāņu rases, 12% piederēja pie citām rasēm, 3% pacientu PRA bija $\geq 10\%$, un 53% pacientu bija četru līdz sešu HLA neatbilstība.

Visās terapijas grupās pirmajos sešos mēnešos pēc transplantācijas pakāpeniski samazināja lietoto kortikosteroīdu devu. Kopā ar ieteikto belatacepta shēmu līdz 1., 3. un 6. mēnesim lietoto kortikosteroīdu devu mediāna bija attiecīgi 21 mg, 13 mg un 10 mg.

5. tabulā apkopots belatacepta MI shēmas grupas un ciklosporīna grupas salīdzinājums attiecībā pret līdzvērtīgajiem primārajiem efektivitātes mērķa kritērijiem – nāvi un transplantāta zaudēšanu, nieru darbības traucējumu salikto mērķa kritēriju un akūtu atgrūšanu (definēta kā akūta atgrūšanas reakcija, par kuru liecina klīniskie simptomi un kas ir pierādīta biopsijā). Belatacepta un ciklosporīna grupās pacienta un transplantāta dzīvildze bija līdzīga. Nieru darbības traucējumu salikto mērķa kritēriju sasniedza mazāk pacientu belatacepta grupā nekā ciklosporīna grupā, arī vidējais GFĀ belatacepta grupā bija augstāks.

1. pētījumā akūtu atgrūšanu (AA) novēroja daudz biežāk belatacepta grupā nekā ciklosporīna grupā, un 2. pētījumā – vienādi bieži belatacepta un ciklosporīna grupā. Aptuveni 80% AA epizožu notika līdz 3. mēnesim, un pēc 6. mēneša tās novēroja reti. 1. pētījumā līdz 3. gadam 11/39 akūtas atgrūšanas gadījumu belatacepta grupā un 3/21 gadījuma ciklosporīna grupā atbilda \geq IIb pakāpei pēc *Banff 97* klasifikācijas. 2. pētījumā līdz 3. gadam 9/33 akūtas atgrūšanas gadījumu belatacepta grupā un 5/29 gadījumiem ciklosporīna grupā atbilda \geq IIb pakāpei pēc *Banff 97* klasifikācijas. AA ārstēšanai belatacepta grupā salīdzinājumā ar ciklosporīna grupu biežāk izmantoja limfocītus nomācošu terapiju (PTLT riska faktors, skatīt 4.4 apakšpunktu). Abos pētījumos līdz 2. gadam AA pacientiem donoram specifiskās antivielas – vienu no antivielu medītētās atgrūšanas diagnostiskajiem kritērijiem, konstatēja 6% (2/32, 2. pētījums)-8% (3/39, 1. pētījums) un 20% (4/20, 1. pētījums)-26% (7/27, 2. pētījums) pacientu attiecīgi belatacepta un ciklosporīna grupās līdz 3. gadam. Līdz 3. gadam AA recidīvu skaits abās grupās bija līdzīgs ($< 3\%$), un 1. gadā protokola biopsijā konstatētais subklīniskas AA biežums bija 5% abas grupās. 1. pētījumā transplantātu zaudēja 5/39 pacientiem ar AA belatacepta grupā salīdzinājumā ar 1/21 pacienta ar AA ciklosporīna grupā, un līdz 3. gadam bija miruši 5/39 pacientiem ar AA belatacepta grupā un neviens pacients ciklosporīna grupā. 2. pētījumā transplantātu zaudēja 5/33 pacientiem ar AA belatacepta grupā salīdzinājumā ar 6/29 pacientiem ar AA ciklosporīna grupā, un līdz 3. gadam bija miruši 5/33 pacientiem ar AA belatacepta grupā un 5/29 pacientiem ciklosporīna grupā. Abos pētījumos vidējais GFĀ pēc AA ar belataceptu un ciklosporīnu ārstētajiem pacientiem bija līdzīgs.

5. tabula. Galvenie efektivitātes rādītāji 1. un 3. gadā

Parametrs	1. pētījums: dzīvi donori un miruši donori, kas atbilst standarta kritērijiem		2. pētījums: donori, kas atbilst paplašinātiem kritērijiem	
	Belatacepta MI shēma	Ciklosporīns	Belatacepta MI shēma	Ciklosporīns
	N = 226	N = 221	N = 175	N = 184
Pacienta un transplantāta dzīvildze (%)				
1. gads [95% TI]	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. gads [95% TI]	92,0 [88,5-95,6]	88,7 [84,5-92,9]	82,3 [76,6-87,9]	79,9 [74,1-85,7]
Nāve (%)				
1. gads	1,8	3,2	2,9	4,3
3. gads	4,4	6,8	8,6	9,2
Transplantāta zaudēšana (%)				
1. gads	2,2	3,6	9,1	10,9
3. gads	4,0	4,5	12,0	12,5
Pacienti (%), kuri sasniedza nieru darbības traucējumu salikto mērķa kritēriju 1. gadā^a	54,2	77,9	76,6	84,8
p vērtība	< 0,0001	-	< 0,07	-
AA (%)				
1. gads (%) [95% TI]	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. gads (%) [95% TI]	17,3 [12,3-22,2]	9,5 [5,6-13,4]	18,9 [13,1-24,7]	15,8 [10,5-21,0]
Vidējais noteiktais GFĀ^b ml/min/1,73 m²				
1. gads	63,4	50,4	49,6	45,2
2. gads	67,9	50,5	49,7	45,0

Parametrs	1. pētījums: dzīvi donori un miruši donori, kas atbilst standarta kritērijiem		2. pētījums: donori, kas atbilst paplašinātiem kritērijiem	
	Belatacepta MI shēma	Ciklosporīns	Belatacepta MI shēma	Ciklosporīns
	N = 226	N = 221	N = 175	N = 184
Vidējais aprēķinātais GFĀ _c ml/min/1,73 m ²				
1. mēnesis	61,5	48,1	39,6	31,8
1. gads	65,4	50,1	44,5	36,5
2. gads	65,4	47,9	42,8	34,9
3. gads	65,8	44,4	42,2	31,5

^aPacientu procentuālais īpatsvars, kuriem noteiktais GFĀ bija < 60 ml/min/1,73 m², vai arī noteiktais GFĀ no 3. līdz 12. mēnesim samazinājās līdz ≥ 10 ml/min/1,73 m².

^bGFĀ noteica, izmantojot jotalamātu, tikai 1. un 2. gadā.

^cGFĀ aprēķināja, izmantojot MDRD formulu, 1. mēnesī, 1., 2. un 3. gadā.

Hroniskas nieru slimības (HNS) progresēšana

1. pētījumā līdz 3. gadam vidējais aprēķinātais GFĀ bija par 21 ml/min/1,73 m² augstāks belatacepta grupā, un 10% un 20% pacientu HNS progresēja līdz 4./5. stadijai (GFĀ < 30 ml/min/1,73 m²) attiecīgi belatacepta un ciklosporīna grupā. 2. pētījumā līdz 3. gadam vidējais aprēķinātais GFĀ bija par 11 ml/min/1,73 m² augstāks belatacepta grupā, un 27% un 44% pacientu HNS progresēja līdz 4./5. stadijai (GFĀ < 30 ml/min/1,73 m²) attiecīgi belatacepta un ciklosporīna grupā.

Hroniska alotransplantāta nefropātija/intersticiāla fibroze un tubulāra atrofija (IFTA)

1. un 2. pētījuma 1. gadā HAN/IFTA izplatība bija skaitliski mazāka belatacepta grupā salīdzinājumā ar ciklosporīna grupu (attiecīgi ~ 9,4% un 5%).

Jaunatklāts cukura diabēts un asinsspiediens

1. un 2. pētījuma 1. gadā veicot iepriekš definētu apkopoto datu analīzi, tika konstatēts, ka pēc transplantācijas jaunatklāta cukura diabēta (JCD), kas definēts kā pretidiabēta līdzekļa lietošana ≥ 30 dienas vai glikozes koncentrācija tukšā dūšā, kas ≥ 2 reizes pārsniedz 126 mg/dl (7,0 mmol/l), sastopamība bija 5% pacientu belatacepta grupā un 10% pacientu ciklosporīna grupā. 3. gadā JCD sastopamība bija 8% belatacepta grupā un 10% ciklosporīna grupā.

1. un 2. pētījuma 1. un 3. gadā belatacepta grupā novēroja par 6 - 9 mmHg zemāku vidējo sistolisko asinsspiedienu, par aptuveni 2 - 4 mmHg zemāku vidējo diastolisko asinsspiedienu un retāku antihipertensīvo līdzekļu lietošanu salīdzinājumā ar ciklosporīna grupu.

Ilgstošs pagarinājums 1. un 2. pētījumā

Kopā 321 belatacepta shēmu (MI: 155 un LI: 166) un 136 ciklosporīna grupas pacienti lietoja terapiju pilnus 3 gadus 1. pētījumā un uzsāka 4 gadus garu atklātu pētījuma pagarinājuma periodu (kopā līdz 7 gadiem). Ilgstošā pagarinājuma periodā ciklosporīna grupā terapiju pārtrauca lielāks skaits pacientu (32,4%), nekā katrā no belatacepta grupām (17,4% un 18,1% attiecīgi MI shēmas un LI shēmas grupās). Kopā 217 belatacepta shēmu (MI: 104 un LI: 113) un 87 ciklosporīna grupas pacienti lietoja terapiju pilnus 3 gadus 2. pētījumā un uzsāka 4 gadus garu atklātu pētījuma pagarinājuma periodu (kopā līdz 7 gadiem). Ilgstošā pagarinājuma periodā ciklosporīna grupā terapiju pārtrauca lielāks skaits pacientu (34,5%), nekā katrā no belatacepta grupām (28,8% un 25,7% attiecīgi MI shēmas un LI shēmas grupās).

Salīdzinot ar ciklosporīnu, un atbilstīgi risku attiecības (hazard ratio - HR) aprēķinu rezultātiem (nāvei un transplantāta zaudējumiem) no ad hoc Koksa regresijas analīzes, kopumā pacienta un transplantāta dzīvildze bija lielāka ar belataceptu ārstētiem pacientiem, HR 0,588 (95% TI: 0,356-0,972) MI shēmas grupai un HR 0,585 (95% TI: 0,356-0,961) LI shēmas grupai 1. pētījumā, un tā bija salīdzināma terapijas grupām 2. pētījumā, HR 0,932 (95% TI: 0,635-1,367) MI shēmas grupai un HR 0,944 (95% TI: 0,644-1,383) LI shēmas grupai. Kopējais mirušo pacientu un transplantātu zaudējušo pacientu īpatsvars 1. pētījumā bija salīdzināms visās terapijas grupās (29,3%, 11,4%, un 11,9%

attiecīgi MI, LI un ciklosporīnam). Kopējais mirušo pacientu un transplantātu zaudējušo pacientu īpatsvars 2. pētījumā bija salīdzināms visās terapijas grupās (29,3%, 30,9%, un 28,3% attiecīgi MI, LI un ciklosporīnam). 1. pētījumā MI shēmas, LI shēmas, un ciklosporīna grupās nāve iestājās attiecīgi 7,8%, 7,5%, bet 11,3% pacientu, un transplantātu zaudēja attiecīgi 4,6%, 4,9%, un 7,7% pacientu. 2. pētījumā MI, LI, un ciklosporīna grupās nāve iestājās attiecīgi 20,1%, 21,1%, un 15,8% pacientu, bet transplantāta zaudēja attiecīgi 11,4%, 13,1%, un 15,8% pacientu. Lielāku nāves gadījumu īpatsvaru LI shēmas grupā 2. pētījumā noteica galvenokārt jaunveidojumi (MI: 3,8%, LI: 7,1%, ciklosporīns: 2,3%).

Tas, ka ar belataceptu ārstētiem pacientiem pirmo 3 gadu laikā novēroja lielāku aprēķināto GFĀ, nekā ar ciklosporīnu ārstētiem pacientiem, saglabājās ilstošā pagarinājuma periodā. 1. pētījumā vidējais aprēķinātais GFĀ 7. gadā bija 74,0, 77,9 un 50,7 ml/min/1,73 m² attiecīgi belatacepta MI shēmas, belatacepta LI shēmas un ciklosporīna grupās. 2. pētījumā, vidējais aprēķinātais GFĀ 7. gadā šajās grupās bija attiecīgi 57,6, 59,1 un 44,6 ml/min/1,73 m². Laiks līdz nāvei, transplantāta zaudējumam vai GFĀ <30 ml/min/1,73 m² tika analizēts 7 gadu periodam: 1. pētījumā apmēram 60% nāves, transplantāta zaudējumam un GFĀ <30 ml/min/1,73 m² riska samazinājums tika novērots pacientiem belatacepta shēmu grupās, salīdzinot ar tiem, kas bija iedalīti ciklosporīna shēmas grupā. 2. pētījumā apmēram 40% šī riska samazinājums tika novērots pacientiem belatacepta shēmu grupās, salīdzinot ar tiem, kas bija iedalīti ciklosporīna grupā.

Terapijas maiņa no kalcineirīna inhibitoru (CNI) saturošas shēmas uz belataceptu saturošu shēmu *1. pētījums par terapijas maiņu*

Daudzcentru, prospektīvā, randomizētā atklātā pētījumā tika iekļauti pavisam 173 nieru transplantāta recipienti, kuri lietoja CNI saturošu uzturošo terapiju (ciklosporīns; CsA: 76 pacienti vai takrolims; TAC: 97 pacienti) un kuriem 6–36 mēnešus pirms dalības pētījumā bija transplantēts allotransplantāts no dzīva vai miruša donora. Tika uzskatīts, ka pacientiem, kuriem anamnēzē 3 mēnešu laikā pirms dalības pētījumā ir ārstēta ar biopsiju apstiprināta akūta atgrūšana (BAAA), recidivējoša BAAA, IIA vai augstākai pakāpei pēc Banff klasifikācijas atbilstoša celulāra atgrūšana vai antivielu mediēta pašreizējā allotransplantāta atgrūšana; iepriekš BAAA dēļ zaudēts allotransplantāts vai pozitīva T šūnu limfocitotoksicitātes krusteniskā reakcija pašreizējās transplantācijas laikā, ir augstāks imunoloģiskais risks un viņus izslēdza no pētījuma. Pacienti attiecībā 1:1 tika randomizēti CNI saturošās shēmas turpmākai izmantošanai vai terapijas maiņai uz belataceptu saturošu shēmu. Terapijas maiņas fāzē belatacepta uzturošo devu lietoja 1. dienā un ik pēc divām nedēļām pirmās 8 nedēļas (skatīt 4.2. apakšpunktu). CNI deva laikā no 1. līdz 29. dienai tika pakāpeniski samazināta: pirmajā dienā pacienti saņēma 100% CNI devas, 15. dienā – 40-60% devas, 23. dienā – 20-30% devas, un 29. dienā šo zāļu lietošana bija pārtraukta. Pēc sākotnējās 8 nedēļu terapijas maiņas fāzes turpmāk belatacepta uzturošo devu lietoja ik pēc 4 nedēļām, sākot ar 12. nedēļu pēc pirmās devas (skatīt 4.2. apakšpunktu). Pētījuma ilgums bija 12 mēneši ar ilgtermiņa pagarinājuma (IP) periodu no 12. līdz 36. mēnesim. Primārais (aprakstošais) mērķa kritērijs bija nieru darbība (aGFĀ izmaiņas salīdzinājumā ar pētījuma sākumu) pēc 12 mēnešiem.

12. mēnesī visi 84 pacienti (100%) grupā, kurā terapija bija nomainīta uz belataceptu, un 98,9% (88/89) pacientu grupā, kurā tika turpināta CNI lietošana, bija dzīvi un viņiem transplantētā niere funkcionēja. Par BAAA tika ziņots 7,1% (6/84) pacientu grupā, kurā terapija tika nomainīta uz belataceptu, un nevienam pacientam grupā, kurā tika turpināta CNI lietošana. No 81 pacienta katrā grupā, kurš tika iekļauts IP periodā (ITT-LT apakšpopulācijā), 36. mēnesī aizvien dzīvi ar funkcionējošu transplantātu bija 97% (79/81) pacientu grupā, kurā terapija tika nomainīta uz belataceptu, un 98,8% (80/81) pacientu grupā, kurā tika turpināta CNI lietošana. IP periodā grupā, kurā terapija bija nomainīta uz belataceptu, tika ziņots par vienu BAAA gadījumu, bet grupā, kurā tika turpināta CNI lietošana - par trim BAAA gadījumiem; ITT-LT apakšpopulācijā līdz 36. mēnesim grupā, kurā terapija tika nomainīta uz belataceptu, un grupā, kurā tika turpināta CNI lietošana, par BAAA tika ziņots attiecīgi 6,2% (5/81) un 3,7% (3/81) pacientu. Nevienam no BAAA gadījumiem neatbilda III pakāpei pēc Banff klasifikācijas. Katrā grupā vienam pacientam ar BAAA turpmāk tika konstatēta transplantāta zaudēšana. 12. mēnesī vidējās (SN) cGFĀ izmaiņas salīdzinājumā ar pētījuma sākumu bija +7,0 (12,0) ml/min/1,73 m² grupā, kurā terapija tika nomainīta uz belataceptu (N=84), salīdzinot ar +2,1 (10,3) ml/min/1,73 m² grupā, kurā tika turpināta CNI lietošana (N=89). 36. mēnesī vidējās cGFĀ izmaiņas salīdzinājumā ar pētījuma sākumu bija +8,2 (16,1) ml/min/1,73 m² grupā, kurā

terapija tika nomainīta uz belataceptu, un +1,4 (16,9) ml/min/1,73 m² grupā, kurā tika turpināta CNI lietošana (N=69).

2. pētījums par terapijas maiņu

Daudzcentru, prospektīvā, randomizētā, atklātā pētījumā tika iekļauti pavisam 446 pacienti ar tranplantētu nieri, kuriem tiek veikta CNI saturoša uzturošā terapija (CsA: 48 pacienti vai TAC: 398 pacienti) un kuri 6–60 mēnešus pirms dalības pētījumā ir saņēmuši nieres allotransplantātu no dzīva vai miruša donora. Tika uzskatīts, ka pacientiem, kuriem anamnēzē 3 mēnešu laikā pirms dalības pētījumā ir ārstēta ar biopsiju apstiprināta akūta atgrūšana (BAAA), recidivējoša BAAA, IIA vai augstākai pakāpei pēc Banff klasifikācijas atbilstoša celulāra atgrūšana vai pašreizējā allotransplantāta antivielu mediāta atgrūšana; iepriekš BAAA dēļ zaudēts allotransplantāts vai pozitīva T šūnu limfocitotoksicitātes krusteniskā reakcija pašreizējās transplantācijas laikā, ir augstāks imunoloģiskais risks un viņus izslēdza no pētījuma. Pacienti attiecībā 1:1 tika randomizēti CNI saturošas shēmas turpmākai lietošanai vai terapijas maiņai uz belataceptu saturošu shēmu. CNI deva tika pakāpeniski samazināta un pāreja uz belatacepta lietošanu notika pēc līdzīgas shēmas kā 1. pētījumā par terapijas maiņu (skatīt iepriekš). Pētījuma ilgums bija 24 mēneši. Primārais (aprakstošais) saliktais mērķa kritērijs bija tādu pētāmo personu īpatsvars, kuras 24. mēnesī bija dzīvas un tām transplantētā niere funkcionēja.

Tādu pacientu īpatsvars, kuri bija dzīvi un kuriem transplantētā niere funkcionēja, 24. mēnesī grupā, kurā terapija bija nomainīta uz belataceptu (98,2%; 219/223), un grupā, kurā tika turpināta CNI lietošana (97,3%; 217/223), bija līdzīgs. Četri pacienti (1,8%) katrā grupā bija miruši un divi (0,9%) pacienti grupā, kurā tika turpināta CNI lietošana, bija zaudējuši transplantātu. 12. mēnesī par BAAA tika ziņots 18/223 pacientiem (8,1%) grupā, kurā terapija tika nomainīta uz belataceptu, un 4/223 pacientiem (1,8%) grupā, kurā tika turpināta CNI lietošana. 24. mēnesī grupā, kurā terapija tikai nomainīta uz belataceptu, citu BAAA gadījumu nebija, bet grupā, kurā tika turpināta CNI lietošana, tika ziņots par vēl 5 gadījumiem (kopā 24. mēnesī 9/223 (4%)). Lielākā daļa BAAA gadījumu, par kuriem tika ziņots grupā, kurā terapija tika nomainīta uz belataceptu, radās pirmajos 6 mēnešos; visos gadījumos ārstēšana bija veiksmīga un transplantāts netika zaudēts. Kopumā BAAA gadījumi pēc terapijas maiņas uz belataceptu bija smagāki nekā grupā, kurā tika turpināta CNI lietošana. Analizējot ar pārvērtēšanu līdz nullei nāves un transplantāta zaudēšanas gadījumā, koriģētā vidējā cGFĀ vērtības 24. mēnesī grupā, kurā terapija tika nomainīta uz belataceptu, un grupā, kurā tika turpināta CNI lietošana, bija attiecīgi 55,5 un 48,5 ml/min/1,73 m². Atbilstošās koriģētās cGFĀ vērtību izmaiņas salīdzinājumā ar pētījuma sākumu bija attiecīgi +5,2 un 1,9 ml/min/1,73 m².

2. fāzes aknu transplantācijas pētījums

De novo ortotopiskiem aknu transplantācijas recipientiem tika veikts viens randomizēts, daudzcentru, kontrolēts 2. fāzes belatacepta pētījums. Vienā no 5 terapijas grupām (3 belatacepta un 2 takrolīma grupas) kopumā tika randomizētas 250 personas. Šajā aknu transplantācijas pētījumā visās 3 belatacepta grupās izmantoja augstākas belatacepta devas nekā tās, kuras lietoja 2. fāzes pētījumā un 3 nieru transplantācijas pētījumos.

Belatacepta MI shēmas + MMF grupā un I shēmas + MMF grupā novēroja lielāku mirstību un transplantāta zaudēšanu. Nāves cēloņiem netika atklāta savstarpēja saistība. Belatacepta grupās bija vairāk vīrusu un sēnīšu infekciju salīdzinājumā ar takrolīma grupām, tomēr kopējais nopietnu infekciju biežums visās ārstēšanas grupās neatšķīrās (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Gados vecāki pacienti

Vienā 2. fāzes pētījumā un divos 3. fāzes nieru transplantācijas pētījumos belataceptu saņēma divi simti septiņpadsmit (217) pacienti, kuri bija 65 gadus veci vai vecāki. Novērtējot pacienta un transplantāta dzīvildzi, nieru darbību un akūtu atgrūšanu, gados vecākiem pacientiem drošums un efektivitāte bija līdzvērtīga kā vispārējai pētījuma populācijai.

Pediatriskā populācija

Eiropas Zāļu aģentūra atliek pienākumu iesniegt pētījumu rezultātus belataceptam vienā vai vairākās pediatrikās populācijas apakšgrupās ar nieru transplantāciju (informāciju par lietošanu bērniem skatīt 4.2. apakšpunktā).

5.2. Farmakokinētiskās īpašības

Uzsūkšanās

Belatacepta farmakokinētika nieru transplantācijas pacientiem un veselām personām ir salīdzināma. Belatacepta farmakokinētika bija lineāra, un belatacepta iedarbība pēc vienreizējas devas intravenozas ievadīšanas diapazonā no 1 līdz 20 mg/kg veselām personām palielinājās proporcionāli. Belatacepta ģeometriski vidējie (CV %) farmakokinētikas parametri pēc 6 mg/kg devas vairākām intravenozām infūzijām, simulācijai izmantojot populācijas farmakokinētikas modeli, pētāmām personām, kurām veikta nieru transplantācija, bija šādi: terminālais pusperiods 6 (27) dienas, sistēmiskais klīrenss 0,59 (22) ml/h/kg un izkļedes tilpums līdzsvara koncentrācijā 0,15 (21) l/kg. Izmantojot ieteikto devas shēmu, seruma koncentrācija līdzsvara stāvokli parasti sasniedz līdz 8. nedēļai sākotnējā fāzē pēc transplantācijas un līdz 6. mēnesim uzturošās terapijas fāzē. 1., 4. un 6. mēnesī pēc transplantācijas belatacepta ģeometriski vidējā (CV %) prognozētā minimālā koncentrācija pirms nākamās devas lietošanas bija attiecīgi 24 (31), 5,3 (50) un 3,1 (49) µg/ml.

Izkļiede

Pamatojoties uz 944 nieru transplantācijas pacientu farmakokinētikas analīzi laika periodā līdz 1 gadam pēc transplantācijas, belatacepta farmakokinētika dažādos laika periodos pēc transplantācijas bija līdzīga. Belatacepta stabilā koncentrācija saglabājās nemainīga laika periodā līdz 5 gadiem pēc transplantācijas. Lai noteiktu belatacepta sistēmisko uzkrāšanos pēc vairāku 6 vai 10 mg/kg devu infūzijām ik pēc 4 nedēļām, izmantoja populācijas farmakokinētikas analīzi pacientiem, kuriem veikta nieru transplantācija. Tika konstatēta minimāla sistēmiska uzkrāšanās, un akumulācijas indekss līdzsvara stāvoklī bija 1,1.

Eliminācija

Populācijas farmakokinētikas analīzē nieru transplantāta pacientiem atklāja, ka pastāv belatacepta klīrensa palielināšanās tendence, palielinoties ķermeņa svaram. Klīniski nozīmīga vecuma, dzimuma, rases, nieru darbības (aprēķinātais GFĀ), diabēta vai vienlaicīgas dialīzes ietekmi uz belatacepta klīrensu neatklāja.

Datu par pacientiem ar aknu darbības traucējumiem nav.

5.3. Preklīniskie dati par drošumu

Belataceptam salīdzinājumā ar abataceptu, kas ir sapludināts proteīns un no belatacepta atšķiras ar divām aminoskābēm CD80/86 piesaistīšanās domēnos, piemīt mazāka aktivitāte grauzējiem. Tā kā abatacepta struktūra un darbības mehānisms ir līdzīgs belataceptam un tam piemīt lielāka aktivitāte grauzējiem, abataceptu grauzējiem izmanto kā aktīvāku belatacepta homologu. Tādēļ, preklīniskos belatacepta pētījumus izmantoja, lai papildus veiktajiem belatacepta pētījumiem atbalstītu belatacepta drošuma datus.

Vairākos *in vitro* pētījumos abataceptam nenovēroja mutagenitāti vai klastogenitāti. Kancerogenitātes pētījumā ar pelēm novēroja ļaundabīgu limfomu un krūts dziedzera audzēju (mātītēm) sastopamības palielināšanos. Pelēm novērotā limfomu un krūts dziedzera audzēju sastopamības palielināšanās, lietojot abataceptu, varētu būt saistīts ar attiecīgi Muridae dzimtas grauzēju leikozes vīrusa un peļu krūts dziedzera audzēja vīrusa pavājinātu kontroli ilgstošas imūnmodulācijas gadījumā. Sešus mēnešus un vienu gadu ilgā toksicitātes pētījumā ar *Macaca fascicularis* pērtiķiem, lietojot attiecīgi belataceptu un abataceptu, būtisku toksicitāti nenovēroja. Atgriezeniska farmakoloģiska iedarbība ietvēra nelielu

IgG koncentrācijas samazināšanos serumā un nelielu līdz smagu limfoīdo audu nomākumu liesas un/vai limfmezglu germinatīvajos centros. Nevienā pētījumā neatklāja norādes par limfomām vai preneoplastiskām morfoloģiskām izmaiņām. Šādi rezultāti tika iegūti, neskatoties uz vīrusa – limfokriptovīrusa, klātbūtni abatacepta pētījumā, kas, kā zināms, rada šādus bojājumus pērtiķiem ar nomāktu imūno sistēmu laika periodā, kas atbilda šiem pētījumiem. Belatacepta pētījumā vīrusa statuss netika noteikts, bet, tā kā šis vīruss pērtiķiem ir izplatīts, visticamāk, ar to bija inficēti arī šie pērtiķi.

Žurkām belatacepts nelabvēlīgi neietekmēja tēviņu vai mātīšu fertilitāti. Ievadot belataceptu grūsnām žurkām un trušiem devās attiecīgi līdz 200 mg/kg un 100 mg/kg, kas aptuveni atbilst 16 un 19 reizes lielākai iedarbībai, ievadot maksimālo ieteicamo devu cilvēkam (MIDC) – 10 mg/kg, pamatojoties uz AUC, belatacepts nebija teratogēns. Katru dienu ievadot belataceptu žurku mātītēm gestācijas un laktācijas perioda laikā, nelielai daļai mātīšu novēroja infekciju attīstību, lietojot jebkādu devu (≥ 20 mg/kg, ≥ 3 reizes pārsniedz MIDC iedarbību, pamatojoties uz AUC), un mazuļiem nenovēroja blakusparādības, lietojot devas līdz 200 mg/kg, kas atbilst 19 reizes lielākai MIDC iedarbībai, pamatojoties uz AUC. Belatacepts šķērso placentas barjeru žurkām un trušiem. Katru trešo dienu ievadot abataceptu žurku mātītēm gestācijas un laktācijas perioda laikā devās līdz 45 mg/kg, kas atbilst 3 reizes lielākai iedarbībai, ievadot MIDC 10 mg/kg, pamatojoties uz AUC, mazuļiem nenovēroja blakusparādības. Tomēr, lietojot devu 200 mg/kg, kas 11 reizes pārsniedz MIDC iedarbībai, novēroja imūnās sistēmas funkcijas traucējumus – T šūnu atkarīgā antivielu atbildes reakcija sievietes dzimtes mazuļiem pastiprinājās 9 reizes un vienam sievietes dzimtes mazulim attīstījās vairogdziedzera iekaisums. Nav zināms, vai šī atradne liecina par autoimūno slimību attīstības risku cilvēkiem, kas *in utero* ir pakļauti abatacepta vai belatacepta iedarbībai.

Pētījumos ar žurkām, kas bija pakļautas abatacepta iedarbībai, konstatēti imūnās sistēmas darbības traucējumi, tai skaitā neliels skaits letālu infekciju (jaunām žurkām), kā arī vairogdziedzera un aizkuņģa dziedzera iekaisums (gan jaunām, gan pieaugušām žurkām). Pētījumos ar pieaugušām pelēm un pērtiķiem līdzīga atradne nav konstatēta. Iespējams, ka palielinātā uzņēmība pret oportūnistiskajām infekcijām, ko novēroja jaunām žurkām, ir saistīta ar abatacepta iedarbību pirms atmiņas atbildes reakciju izveidošanās.

6. FARMACEITISKĀ INFORMĀCIJA

6.1. Palīgvielu saraksts

Saharoze
Nātrija dihidrogēnfosfāta monohidrāts
Nātrija hlorīds
Nātrija hidroksīds (pH korekcijai)
Sālsskābe (pH korekcijai).

6.2. Nesaderība

Šī zāles nedrīkst sajaukt (lietot maisījumā) ar citām zālēm (izņemot 6.6. apakšpunktā minētās).

NULOJIX nedrīkst lietot ar šļircēm, kas pārklātas ar silikonu, lai izvairītos no nogulšņu veidošanās (skatīt 6.6. apakšpunktu).

6.3. Uzglabāšanas laiks

Neatvērti flakoni

3 gadi

Pēc sagatavošanas

Sagatavoto šķīdumu no flakona nekavējoties jāpārvieta infūzijas maisā vai pudelē.

Pēc atšķaidīšanas

Šķīduma infūzijām ķīmiskā un fizikālā lietošanas stabilitāte ir pierādīta 24 stundas, ja tas tiek uzglabāts ledusskapī (2 °C - 8 °C). No mikrobioloģiskā viedokļa zāles jāizmanto nekavējoties. Ja šķīdums infūzijām netiek izmantots nekavējoties, to var uzglabāt ledusskapī (2 °C - 8 °C) līdz 24 stundām. Kopējā 24 stundu perioda laikā šķīdumu infūzijām maksimāli 4 stundas var uzglabāt temperatūrā līdz 25 °C. Nesasaldēt.

NULOJIX infūzija jāpabeidz 24 stundu laikā pēc pulvera izšķīdināšanas.

6.4. Īpaši uzglabāšanas nosacījumi

Uzglabāt ledusskapī (2 °C - 8 °C).

Uzglabāt oriģinālā iepakojumā, lai pasargātu no gaismas.

Uzglabāšanas nosacījumus pēc zāļu sagatavošanas vai atšķaidīšanas skatīt 6.3. apakšpunktā.

6.5. Iepakojuma veids un saturs

NULOJIX tiek piegādāts I klases optiskā stikla flakonā ar aizbāzni (pelēka butila gumija) un noņemamu vāciņu (alumīnijs). Katra flakona iepakojumā ir vienreizējas lietošanas polipropilēna šļirce.

Iepakojuma lielumi: 1 flakons un 1 šļirce vai 2 flakoni un 2 šļirces.

Visi iepakojuma lielumi tirgū var nebūt pieejami.

6.6. Īpaši norādījumi atkritumu likvidēšanai un citi norādījumi par rīkošanos

- Izmantojiet aseptisku tehniku, lai izšķīdinātu flakonu saturu un atšķaidītu ievadīšanai paredzēto šķīdumu.
- Lai uzpildītu flakonus un pievienotu šķīdumu infūzijām, izmantojiet iepakojumam pievienoto silikonu nesaturošo vienreizējās lietošanas šļirci. Šādi rīkojoties neveidosies nogulsnes (skatīt 6.2. apakšpunktu).
- Nekratiet flakonus. Tādējādi izvairīties no putu veidošanās.
- Šķīdums infūzijām jāizmanto kopā ar sterilu, apirogēnu filtru ar zemu proteīnu saistīšanas spēju (poru izmērs no 0,2 μm līdz 1,2 μm).

Devas izvēle un flakonu sagatavošana

Aprēķiniet NULOJIX devu un nepieciešamo flakonu skaitu. Katrs NULOJIX flakons satur 250 mg belatacepta.

- Kopējā belatacepta deva mg atbilst pacienta ķermeņa masai kg, kas reizināta ar belatacepta devu mg/kg (6 vai 10 mg/kg, skatīt 4.2. apakšpunktu).
- Ja ķermeņa masa mainās par mazāk nekā 10%, NULOJIX devu nav ieteicams mainīt.
- Nepieciešamais flakonu skaits atbilst belatacepta devai mg, kas dalīta ar 250 un noapaļota līdz nākamajam pilnajam flakonu skaitam.
- Iepildiet katrā flakonā 10,5 ml sagatavošanas šķīduma.
- Sagatavotā šķīduma nepieciešamais tilpums (ml) atbilst kopējai belatacepta devai mg, kas izdalīta ar 25.

Sīkāka praktiska informācija par flakonu sagatavošanu

Izmantojot aseptisku tehniku un iepakojumam pievienoto vienreizējās lietošanas šļirci (nepieciešama, lai izvairītos no nogulšņu veidošanās) un 18-21 G izmēra adatu, iepildiet katrā flakonā 10,5 ml šķīdinātāja (vai nu sterilu ūdeni injekcijām, vai 9 mg/ml (0,9%) nātrija hlorīda šķīdumu injekcijām, vai 5% glikozes šķīdumu injekcijām). Šļirces gradācijas vienība ir 0,5 ml, tādēļ aprēķinātā deva jānoapaļo līdz tuvākajiem 0,5 ml.

Noņemiet flakona vāciņu un noslaukiet aizbāžņa augšpusi ar spirtā samitrinātu plāksnīti. Izduriēt šļirces adatu cauri flakona gumijas aizbāžņa centram. Virziet šķidrums plūsmu uz flakona stikla sienu, nevis pulveri. Pēc tam, kad flakonam pievienots 10,5 ml sagatavošanas šķīduma, izņemiet šļirci un adatu.

Lai mazinātu putu veidošanos, uzmanīgi virpiniet un groziet flakonu vismaz 30 sekundes, kamēr pulveris ir pilnībā izšķīdis. Nekratiet. Lai gan uz sagatavotā šķīduma virsmas var saglabāties putas, katrā flakonā ir iekļauts pietiekošs belatacepta pārpalikums, lai kompensētu atvilkšanas laikā radušos zāļu zudumu. Tādējādi, no katra flakona var paņemt 10 ml 25 mg/ml belatacepta šķīdumu.

Sagatavotajam šķīdumam jābūt dzidram līdz viegli opalescējošam un bezkrāsainam līdz gaiši dzeltenam. Nelietojiet, ja redzamas necaurspīdīgas daļiņas, šķīdums mainījis krāsu vai tajā ir citi piemaisījumi. Sagatavotu šķīdumu no flakona ieteicams nekavējoties pārvietot infūzijas maisā vai pudelē.

Sīkāka praktiska informācija par šķīduma infūzijām sagatavošanu

Pēc sagatavošanas atšķaidiet zāles līdz 100 ml ar 9 mg/ml (0,9%) nātrija hlorīda šķīdumu injekcijām vai 5% glikozes šķīdumu injekcijām. No 100 ml infūziju maisa vai pudeles (parasti vairumam pacientu un devu ir piemērots infūzijas tilpums 100 ml, bet kopējais infūzijas tilpums var būt diapazonā no 50 ml līdz 250 ml) atvelciet tādu 9 mg/ml (0,9%) nātrija hlorīda šķīduma injekcijām vai 5% glikozes šķīduma injekcijām tilpumu, kas atbilst sagatavotā belatacepta šķīduma tilpumam, kas nepieciešams devas ievadīšanai (ml atbilst kopējai devai mg, kas izdalīta ar 25), un izlejiet to. Infūziju maisam vai pudelei lēnām pievienojiet nepieciešamo sagatavotā belatacepta šķīduma tilpumu no katra flakona, izmantojot to pašu vienreizējās lietošanas šļirci, kas tika izmantota pulvera atšķaidīšanai. Uzmanīgi samaisiet infūzijas konteineru. Belatacepta koncentrācijai infūzijā jābūt diapazonā no 2 mg līdz 10 mg belatacepta 1 ml šķīduma.

Neizlietotās zāles flakonos jāiznīcina atbilstoši vietējām prasībām.

Ievadīšana

Pēc tam, kad ir pabeigta sagatavošana un atšķaidīšana aseptiskos apstākļos, NULOJIX infūziju jāuzsāk nekavējoties vai tā jāpabeidz 24 stundu laikā pēc pulvera izšķīdināšanas. Ja šķīdums infūzijām netiek izmantots nekavējoties, to var uzglabāt ledusskapī (2 °C - 8 °C) līdz 24 stundām. Nesasaldēt. Kopējā 24 stundu perioda laikā šķīdumu infūzijām maksimāli 4 stundas var uzglabāt temperatūrā līdz 25 °C. Infūzija jāpabeidz 24 stundu laikā pēc pulvera izšķīdināšanas. Pirms ievadīšanas šķīdums infūzijām jāpārbauda, vai tas nesatur piemaisījumus vai arī nav mainījis krāsu. Iznīciniet šķīdumu, ja tajā redzami piemaisījumi vai ja tas ir mainījis krāsu. Visu pilnībā atšķaidīto šķīdumu infūzijām jāievada 30 minūšu laikā, un ievadīšanai jāizmanto infūzijas komplekts un sterils, apirogēns filtrs ar zemu proteīnu saistīšanas spēju (poru izmērs no 0,2 μm līdz 1,2 μm). Pēc ievadīšanas intravenozo sistēmu ieteicams izskalot ar infūziju šķīdumu, lai nodrošinātu visas devas ievadīšanu. Neuzglabājiet neizmantotu šķīdumu infūzijām, lai vēlāk to izmantotu vēlreiz.

NULOJIX nedrīkst ievadīt vienlaicīgi ar citām vielām tajā pašā intravenozās ievadīšanas sistēmā. Nav veikti fizikālie vai bioķīmiskie saderības pētījumi, lai novērtētu NULOJIX un citu līdzekļu vienlaikus lietošanu.

Iznīcināšana

Neizlietotās zāles vai izlietotie materiāli jāiznīcina atbilstoši vietējām prasībām.

7. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKS

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

8. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

EU/1/11/694/001-002

9. REĢISTRĀCIJAS / PĀRREĢISTRĀCIJAS DATUMS

Reģistrācijas datums: 2011. gada 17. jūnijs.
Pēdējās pārreģistrācijas datums: 2016. gada 18. februāris

10. TEKSTA PĀRSKATĪŠANAS DATUMS

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē
<http://www.ema.europa.eu/>.

II PIELIKUMS

- A. BIOLOĢISKI AKTĪVĀS VIELAS RAŽOTĀJS UN RAŽOTĀJS, KAS ATBILD PAR SĒRIJAS IZLAIDI**
- B. IZSNEGŠANAS KĀRTĪBAS UN LIETOŠANAS NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI**
- C. CITI REĢISTRĀCIJAS NOSACĪJUMI UN PRASĪBAS**
- D. NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI ATTIECĪBĀ UZ DROŠU UN EFEKTĪVU ZĀĻU LIETOŠANU**

A. BIOLOĢISKI AKTĪVĀS VIELAS RAŽOTĀJSI UN RAŽOTĀJS, KAS ATBILD PAR SĒRIJAS IZLAIDI

Bioloģiski aktīvās vielas ražotāju nosaukums un adrese

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

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

Ražotāja(-u), kas atbild par sērijas izlaidi, nosaukums un adrese

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

B. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBAS UN LIETOŠANAS NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI

Zāles ar parakstīšanas ierobežojumiem (skatīt I pielikumu: zāļu apraksts, 4.2 apakšpunkts).

C. CITI REĢISTRĀCIJAS NOSACĪJUMI UN PRASĪBAS

- Periodiski atjaunojamais drošuma ziņojums (PSUR)

Šo zāļu periodiski atjaunojamo drošuma ziņojumu iesniegšanas prasības ir norādītas Eiropas Savienības atsaucē datumu un periodisko ziņojumu iesniegšanas biežuma sarakstā (EURD sarakstā), kas sagatavots saskaņā ar Direktīvas 2001/83/EK 107.c panta 7. punktu un visos turpmākajos saraksta atjauninājumos, kas publicēti Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē.

D. NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI ATTIECĪBĀ UZ DROŠU UN EFEKTĪVU ZĀĻU LIETOŠANU

- Riska pārvaldības plāns (RPP)

Reģistrācijas apliecības īpašniekam jāveic nepieciešamās farmakovigilances darbības un pasākumi, kas sīkāk aprakstīti reģistrācijas pieteikuma 1.8.2. modulī iekļautajā apstiprinātajā RPP un visos turpmākajos atjaunotajos apstiprinātajos RPP.

Atjaunināts RPP jāiesniedz:

- pēc Eiropas Zāļu aģentūras pieprasījuma;
- ja ieviesti grozījumi riska pārvaldības sistēmā, jo īpaši gadījumos, kad saņemta jauna informācija, kas var būtiski ietekmēt ieguvumu/riska profilu, vai nozīmīgu (farmakovigilances vai riska mazināšanas) rezultātu sasniegšanas gadījumā.

III PIELIKUMS

MARKĒJUMA TEKSTS UN LIETOŠANAS INSTRUKCIJA

A. MARĶĒJUMA TEKSTS

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA

ĀRĒJĀ KASTĪTE

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

NULOJIX 250 mg pulveris infūziju šķīduma koncentrāta pagatavošanai
Belatacept

2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)

Katrs flakons satur 250 mg belatacepta.
Pēc sagatavošanas katrs koncentrāta ml satur 25 mg belatacepta.

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

Palīgvielas: saharoze, nātrijs dihidrogēnfosfāta monohidrāts, nātrijs hlorīds, pH korekcijai- nātrijs hidroksīds un sāļsskābe. Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

Pulveris infūziju šķīduma koncentrāta pagatavošanai

1 flakons
1 šļirce

2 flakoni
2 šļirces

5. LIETOŠANAS METODE UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Tikai vienreizējai lietošanai.
Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.
Intravenozai lietošanai.

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

Sagatavošanai un atšķaidīšanai lietojiet tikai iepakojumam pievienoto šļirci.

SVARĪGA INFORMĀCIJA

Jauna uzturošā deva, skatīt lietošanas instrukciju.

8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

Der. līdz

Skatīt lietošanas instrukciju, lai uzzinātu par uzglabāšanas laiku pēc sagatavošanas un atšķaidīšanas.

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

Uzglabāt ledusskapī.

Uzglabāt oriģinālā iepakojumā, lai pasargātu no gaismas.

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS

Neizmantoto šķīdumu izliet.

11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE

Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG

Plaza 254

Blanchardstown Corporate Park 2

Dublin 15, D15 T867

Īrija

12. REĢISTRĀCIJAS NUMURS(-I)

EU/1/11/694/001

EU/1/11/694/002

13. SĒRIJAS NUMURS

Sērija

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA**15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU****16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ**

Pamatojums Braila raksta nepiemērošanai ir apstiprināts.

17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS

2D svītrkods, kurā iekļauts unikāls identifikators.

18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA

PC:
SN:
<NN:>

**INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ TIEŠĀ IEPAKOJUMA
FLAKONA MARĶĒJUMS**

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

NULOJIX 250 mg pulveris koncentrāta pagatavošanai
Belatacept

2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)

Katrs flakons satur 250 mg belatacepta.
Pēc sagatavošanas katrs koncentrāta ml satur 25 mg belatacepta.

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

Palīgvielas: saharoze, nātrijs dihidrogēnfosfāta monohidrāts, nātrijs hlorīds, pH korekcijai- nātrijs hidroksīds un sālsskābe. Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

Pulveris koncentrāta pagatavošanai
250 mg

5. LIETOŠANAS METODE UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Tikai vienreizējai lietošanai.
Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.
Intravenozai lietošanai.

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

Sagatavošanai un atšķaidīšanai lietojiet tikai iepakojumam pievienoto šļirci.

8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

Der. līdz
Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

Uzglabāt ledusskapī.

Uzglabāt oriģinālā iepakojumā, lai pasargātu no gaismas.

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS

Neizmantoto šķīdumu izliet.

11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE

Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG

Dublin 15, D15 T867

Īrija

12. REĢISTRĀCIJAS NUMURS(-I)

EU/1/11/694/001

EU/1/11/694/002

13. SĒRIJAS NUMURS

Sērija

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA**15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU****16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ****17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS****18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA**

B. LIETOŠANAS INSTRUKCIJA

Lietošanas instrukcija: informācija lietotājam

NULOJIX 250 mg pulveris infūziju šķīduma koncentrāta pagatavošanai belatacept

Pirms zāļu lietošanas uzmanīgi izlasiet visu instrukciju, jo tā satur Jums svarīgu informāciju.

- Saglabājiet šo instrukciju! Iespējams, ka vēlāk to vajadzēs pārlasīt.
- Ja Jums rodas jebkādi jautājumi, vaicājiet ārstam vai farmaceitam.
- Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu. Tas attiecas arī uz iespējamām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Skatīt 4. punktu.

Šajā instrukcijā varat uzzināt:

1. Kas ir NULOJIX un kādam nolūkam tās lieto
2. Kas jāzina pirms NULOJIX lietošanas
3. Kā lietot NULOJIX
4. Iespējamās blakusparādības
5. Kā uzglabāt NULOJIX
6. Iepakojuma saturs un cita informācija

1. Kas ir NULOJIX un kādam nolūkam tās lieto

NULOJIX satur aktīvo vielu belataceptu, kas pieder imūnsupresantu zāļu grupai. Tās ir zāles, kas samazina imūnās sistēmas aktivitāti – organisma dabiskās aizsargspējas.

NULOJIX izmanto pieaugušajiem, lai novērstu imūnās sistēmas nevēlamo iedarbību uz transplantēto nieri un transplantāta atgrūšanu. To izmanto kopā ar citām imūnsupresīvām zālēm, tai skaitā mikofenolskābi un kortikosteroīdiem.

2. Kas jāzina pirms NULOJIX lietošanas

Nelietojiet NULOJIX šādos gadījumos:

- **ja Jums ir alerģija** pret belataceptu vai kādu citu (6. punktā minēto) šo zāļu sastāvdaļu. Klīniskajos pētījumos ziņots par alerģiskām reakcijām, kas saistītas ar belatacepta lietošanu;
- **ja Jūs neesat saskāries ar Epšteina-Barra vīrusu (EBV)** vai nezināt, vai esat saskāries ar šo vīrusu, Jūs nedrīkstat saņemt NULOJIX terapiju. EBV vīruss izraisa infekciozo mononukleozī. Ja nekad neesat saskāries ar šo vīrusu, Jums ir augstāks risks saslimt ar vēzi, ko sauc par pēctransplantācijas limfoproliferatīviem traucējumiem (PTLT). Ja nezināt, vai iepriekš esat inficējies ar šo vīrusu, vaicājiet savam ārstam.

Brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Pēctransplantācijas limfoproliferatīvie traucējumi

Ārstēšana ar NULOJIX paaugstina risku saslimt ar vēzi, ko sauc par pēctransplantācijas limfoproliferatīviem traucējumiem (PTLT). Lietojot NULOJIX, šis vēzis visbiežāk attīstās galvas smadzenēs un tas var izraisīt nāvi. Cilvēkiem ir augstāks PTLT risks šādos gadījumos:

- ja pirms transplantācijas neesat saskāries ar EBV;
- ja esat inficējies ar vīrusu, ko sauc par citomegalovīrusu (CMV);
- ja esat saņēmis akūtas atgrūšanas reakcijas terapiju, piemēram, antitimocītu globulīnu T šūnu skaita samazināšanai. T šūnas atbild par organisma spējām pretoties slimībām un infekcijām. Tās var izraisīt transplantētās nieres atgrūšanu;
- ja neesat pārliecināts, vai kāds no šiem punktiem attiecas uz Jums, vaicājiet savam ārstam.

Nopietnas infekcijas

Lietojot NULOJIX, var veidoties nopietnas infekcijas, kas var izraisīt nāvi.

NULOJIX pavājina organisma spējas pretoties infekcijām. Nopietnas infekcijas var ietvert:

- tuberkulozi;
- citomegalovīrusu (CMV) – vīruss, kas var izraisīt nopietnas aušu un asins infekcijas;
- jostas rozi;
- citas *herpes* vīrusa infekcijas.

Ziņots par retu galvas smadzeņu infekciju, ko sauc par progresējošu multifokālu leukoencefalopātiju (PML), kas attīstījusies pacientiem, kuri lietoja NULOJIX. PML bieži izraisa smagu invaliditāti vai nāvi.

Izstāstiet saviem ģimenes locekļiem vai aprūpētājam par savu ārstēšanu. Jums var būt simptomi, kurus pats nepamanāt. Ārstam var būt nepieciešams izmeklēt simptomus, lai izslēgtu PML, PTLT vai citas infekcijas. Simptomu sarakstu, lūdzu, skatīt 4. punktā “Iespējamās blakusparādības”.

Ādas vēzis

NULOJIX lietošanas laikā ierobežojiet uzturēšanos saulē un ultravioletajā (UV) starojumā. Nēsājiet aizsargājošas drēbes un lietojiet aizsargkrēmu ar augstu aizsardzības faktoru. Cilvēkiem, kas lieto NULOJIX, ir augstāks risks saslimt ar noteiktiem vēža veidiem, īpaši ādas vēzi.

Asins trombu veidošanās transplantētajā nierē

Atkarībā no nieru transplantāta veida Jums var būt paaugstināts asins trombu veidošanās risks transplantētajā nierē.

Lietošana, nomainot terapiju no cita veida imūnsupresīvas uzturošas terapijas

Ja veselības aprūpes speciālists Jums nomainīs uzturošo terapiju uz NULOJIX saturošu imūnsupresīvu shēmu, iespējams, viņš kādu laiku pēc terapijas maiņas Jums biežāk pārbaudīs nieru darbību, lai kontrolētu, vai nenotiek atgrūšana.

Lietošana aknu transplantācijas gadījumā

Ja Jums ir veikta aknu transplantācija, NULOJIX lietošana nav ieteicama.

Lietošana kopā ar citām imūnsupresīvām zālēm

Parasti Nulojix lieto kopā ar steroīdiem. Pārāk strauja steroīda devas samazināšana var paaugstināt risku, ka Jūsu organisms nepieņems transplantēto nieri. Lūdzu, precīzi ievērojiet ārsta noteikto steroīda devu.

Bērni un pusaudži

NULOJIX nav pētīts bērniem un pusaudžiem līdz 18 gadu vecumam, tādēļ šajā vecumā grupā tā lietošana nav ieteicama.

Citas zāles un NULOJIX

Pastāstiet ārstam vai farmaceitam par visām zālēm, kuras lietojat pēdējā laikā, esat lietojis vai varētu lietot.

Pirms jebkuru zāļu lietošanas NULOJIX terapijas laikā konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu.

NULOJIX lietošanas laikā jāizvairās no dzīvu vakcīnu ievadīšanas. Pastāstiet ārstam, ja Jums ir nepieciešama vakcinācija. Ārsts ieteiks, kā Jums rīkoties.

Grūtniecība un barošana ar krūti

Ja Jūs esat grūtniece vai barojat bērnu ar krūti, ja domājat, ka Jums varētu būt grūtniecība, vai plānojat grūtniecību, pirms šo zāļu lietošanas konsultējieties ar ārstu.

Ja Jums iestājas grūtniecība NULOJIX lietošanas laikā, pastāstiet par to ārstam.

Nelietojiet NULOJIX grūtniecības laikā, ja vien ārsts nav to īpaši ieteicis. NULOJIX iedarbība grūtniecēm nav zināma. Lietojot NULOJIX, Jūs nedrīkstat palikt stāvoklī. Sievietēm reproduktīvā vecumā NULOJIX lietošanas laikā un līdz 8 nedēļām pēc pēdējās devas lietošanas jālieto efektīva kontracepcijas metode, jo nav zināma iespējamā ietekme uz embrija/augļa attīstību. Ārsts Jums ieteiks drošu kontracepcijas metodi.

Ja Jūs ārstē ar NULOJIX, Jums jāpārtrauc bērna barošana ar krūti. Nav zināms, vai belatacepts – aktīvā viela, izdalās cilvēka pienā.

Transportlīdzekļu vadīšana un mehānismu apkalpošana

Belatacepts maz ietekmē spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus. Tomēr Jums nevajadzētu vadīt transportlīdzekļus vai apkalpot mehānismus, ja pēc NULOJIX ievadīšanas jūtaties noguris vai nevesels.

NULOJIX satur nātriju

Pirms NULOJIX lietošanas izstāstiet ārstam, ja ievērojat diētu ar samazinātu nātrija (samazinātu sāls) saturu.

Zāles satur 0,55 mmol (vai 13 mg) nātrija flakonā, kas ir līdzvērtīgi 0,64% ieteicamās maksimālās nātrija dienas devas pieaugušajam.

3. Kā lietot NULOJIX

Ārstēšanu ar NULOJIX nozīmēs un uzraudzīs nieru transplantācijas speciālists.
NULOJIX Jums ievadīs veselības aprūpes speciālists.

To ievadīs infūzijas veidā („iepillnās”) kādā no vēnām aptuveni 30 minūšu laikā.

Ieteicamā deva tiek aprēķināta, pamatojoties uz ķermeņa masu (kg), un to aprēķinās veselības aprūpes speciālists. Devas un zāļu nozīmēšanas biežums aprakstīts turpmāk.

Sākotnējā fāze	Deva
Transplantācijas diena, pirms implantācijas (1. diena)	
5. diena, 14. diena un 28. diena	10 mg/kg
8. nedēļas beigas un 12. nedēļa pēc transplantācijas	
Uzturošā fāze	Deva
Reizi 4 nedēļās (\pm 3 dienas), sākot ar 16. nedēļas beigām pēc transplantācijas	6 mg/kg

Lai palīdzētu novērst situāciju, kad organisms atgrūž transplantēto nieri, nieru transplantācijas laikā Jums NULOJIX var tikt lietots kombinācijā ar cita veida imūnsupresantiem.

Ārsts var nolemt uzturošās fāzes laikā pēc nieru transplantācijas nomainīt imūnsupresīvo terapiju uz NULOJIX lietošanu.

Informācija medicīnas un veselības aprūpes speciālistiem par NULOJIX devas aprēķināšanu, sagatavošanu un ievadīšanu norādīta šīs lietošanas instrukcijas beigās.

Ja esat lietoji NULOJIX vairāk nekā noteikts

Ja tā notiks, ārsts novēros, vai Jums neparādās blakusparādību pazīmes vai simptomi, un ja neieciešams, uzsāks šo simptomu ārstēšanu.

Ja esat aizmirsis lietot NULOJIX

Ļoti svarīgi, lai Jūs ierastos uz visām vizītēm, kurās paredzēta NULOJIX ievadīšana. Ja nokavējat iepļānoto NULOJIX ievadīšanu, jautājiet ārstam, kad plānot nākamo devu.

Ja pārtraucat lietot NULOJIX

Ja Jūs pārtrauksiet lietot NULOJIX, Jūsu organisms var atgrūst transplantēto nieri. Lēmumu par NULOJIX lietošanas pārtraukšanu jāpārrunā ar ārstu, un parasti tiek uzsākta cita terapija. Ja ilgstoši nelietojat NULOJIX, kā arī nelietojat citas zāles, lai novērstu atgrūšanu, un pēc tam atsākat terapiju, nav zināms, vai belataceptam būs tāda pati iedarbība kā iepriekš.

Ja Jums ir kādi jautājumi par šo zāļu lietošanu, jautājiet savam ārstam vai farmaceitam.

4. Iespējamās blakusparādības

Tāpat kā visas zāles, šīs zāles var izraisīt blakusparādības, kaut arī ne visiem tās izpaužas. Tomēr NULOJIX var izraisīt nopietnas blakusparādības, kurām nepieciešama ārstēšana.

Izstāstiet saviem ģimenes locekļiem vai aprūpētājam par savu ārstēšanu, jo Jums var būt simptomi, kurus pats nepamanāt.

Nekavējoties izstāstiet ārstam, ja kāds no ģimenes locekļiem vai pats pamanāt turpmāk minētos simptomus:

Nervu sistēmas simptomi var būt šādi: atmiņas zudums, apgrūtināta runāšana un sazināšanās, garastāvokļa vai uzvedības izmaiņas, apjukums vai nespēja kontrolēt muskuļu darbību, vājums vienā ķermeņa pusē, redzes traucējumi vai galvassāpes.

Infekcijas simptomi var būt šādi: drudzis, neizskaidrojams ķermeņa masas zudums, palielināti limfmezgli, tādi saaukstēšanās simptomi kā iesnas vai kakla sāpes, klepus ar krēpām vai asins piejaukums krēpām, ausu sāpes, ievainojumi vai skrāpējumi sarkanā krāsā, svaigu strutu izdalīšanās.

Nieru vai urīnpūšļa simptomi var būt šādi: sāpīgums transplantētās nieres rajonā, apgrūtināta urinācija, urīna daudzuma izmaiņas, asinis urīnā, sāpes vai dedzināšana urinācijas laikā.

Kuņģa-zarnu trakta simptomi var būt šādi: sāpes rīšanas laikā, sāpīgas čūlas mutē, balti aplikumi mutes dobumā vai rīklē, kuņģa darbības traucējumi, sāpes vēderā, vemšana vai caureja.

Ādas izmaiņas var būt šādas: neparasta zilumu veidošanās vai asiņošana, ādas bojājums brūnā vai melnā krāsā ar nelīdzenām robežām vai viena bojājuma daļa atšķiras no pārējām daļām, dzimumzīmītes krāsas vai lieluma izmaiņas vai jauns ādas bojājums vai veidojums.

Alerģiskas reakcijas var būt šādas, bet ne tikai: izsitumi vai ādas apsārtums, nātrene, nieze, lūpu pietūkums, mēles pietūkums, sejas pietūkums, visa ķermeņa pietūkums, sāpes krūtīs, elpas trūkums, sēkšana vai reibonis.

Ļoti biežas blakusparādības (var ietekmēt vairāk nekā 1 no 10 cilvēkiem):

- urīnpūšļa vai nieru infekcija, augšējo elpceļu infekcija, CMV infekcija (var izraisīt nopietnas asins un audu infekcijas), drudzis, klepus, bronhīts;
- elpas trūkums;
- aizcietējumi, caureja, slikta dūša, vemšana, sāpes vēderā;
- augsts asinsspiediens, zems asinsspiediens;
- galvassāpes, miega traucējumi, nervozitātes vai trauksmes sajūta, plaukstu un pēdu pietūkums;
- sāpes locītavās, muguras sāpes, sāpes ekstremitātēs;
- sāpes urinējot, asins piejaukums urīnam.

Analīzēs var būt šādas izmaiņas:

- mazs sarkano asins šūnu skaits vai anēmija, mazs balto asins šūnu skaits;
- palielināts kreatinīna daudzums asinīs (asins analīze, ko izmanto nieru funkcijas noteikšanai), palielināts proteīna daudzums urīnā;
- dažādu sāļu vai elektrolītu koncentrācijas izmaiņas asinīs;
- palielināts holesterīna un triglicerīdu (asins tauki) daudzums;
- paaugstināts cukura līmenis asinīs.

Biežas blakusparādības (var ietekmēt līdz 1 no 100 cilvēkiem):

- ādas vēzis un labdabīgi ādas veidojumi;
- bīstama asinsspiediena pazemināšanās, kas neārstēšanas gadījumā var izraisīt kolapsu, komu un nāvi;
- insults;
- audu atmiršana, ko izraisa asins piegādes pārtraukums;

- aknu iekaisums (citolītisks hepatīts);
- nieres bojājums;
- šķidruma uzkrāšanās plaušās, sēkšana, sāpes krūtīs vai stenokardija, sirds muskuļa palielināšanās (sirds pamatnē);
- infekcija asinīs vai audos, elpceļu infekcijas, pneimoniya, gripa, deguna blakusdobumu iekaisums, iesnas, kakla sāpes, sāpes mutes/rīkles rajonā, herpes vīrusa infekcijas, jostas roze un citas vīrusu infekcijas, čūlas mutē, piena sēnīte, nieru infekcija, ādas sēnīšu infekcijas, nagu sēnīšu infekcijas un citas sēnīšu infekcijas, ādas infekcija, mīksto audu infekcija, brūču infekcija, lokālas infekcijas, lēna dzīšana, zilums, limfas uzkrāšanās ap transplantēto nieri;
- ātra sirdsdarbība, lēna sirdsdarbība, patoloģiska un neregulāra sirdsdarbība, vāja sirdsdarbība;
- diabēts;
- dehidratācija;
- kuņģa un zarnu iekaisums, parasti, vīrusu izraisīts;
- kuņģa darbības traucējumi;
- neparasta ķņudēšanas un durstīšanas sajūta, kāju un roku notirpums vai vājums;
- izsitumi, nieze;
- muskuļu sāpes, muskuļu vājums, kaulu sāpes, locītavu pietūkums, skrimšļaudu izmaiņas starp mugurkaula skriemeļiem, pēkšņa nespēja saliekt locītavu, muskuļu spazmas, artrīts;
- nieres asinsvadu nosprostošanās, nieru palielināšanās, ko izraisa urīna plūsmas nosprostošanās, urīna atpakaļplūsma no urīnpūšļa urīnvados, nespēja saturēt urīnu, nepilnīga urīnpūšļa iztukšošanās, urinācija naktī, cukurs urīnā;
- ķermeņa svara palielināšanās, ķermeņa svara samazināšanās;
- katarakta, asins sastrēgums acī, neskaidra redze;
- drebuļi vai trīce, reibonis, ģībšana vai atslēģšanās, sāpes ausīs, zvanīšana ausīs vai cits pastāvīgs troksnis ausīs;
- pinnes, matu izkrišana, patoloģiskas ādas izmaiņas, pārmērīga svīšana, svīšana naktī;
- vēdera muskuļu vājums/sprauga vēdera muskuļos un ādas maisa veidošanās virs sadzijušās griezuma vietas, trūce vēdera sienā;
- depresija, nogurums, saguruma sajūta, miegainība vai enerģijas trūkums, vispārēja slikta pašsajūta, apgrūtināta elpošana apguļoties, deguna asiņošana;
- tipisks izskats kā personai, kurai organismā ir liels steroīdu daudzums, piemēram, mēnesveida seja, „vērša” skausts, ķermeņa augšdaļas aptaukošanās;
- patoloģiska šķidruma uzkrāšanās.

Analīzēs var būt šādas izmaiņas:

- mazs trombocītu skaits asinīs, pārāk daudz balto asins šūnu, pārāk daudz sarkano asins šūnu;
- oglekļa dioksīda koncentrācijas izmaiņas asinīs, šķidruma aizture, zems olbaltumvielu līmenis asinīs;
- patoloģiski izmainīti aknu funkcionālie testi, paaugstināta parathormona koncentrācija asinīs;
- palielināts proteīna (C-reaktīvā proteīna) daudzums asinīs, kas liecina par iekaisumu;
- antivielu (olbaltumvielas, kas cīnās pret infekcijām) daudzuma samazināšanās asinīs.

Retākas blakusparādības (var ietekmēt līdz 1 no 100 cilvēkiem):

- plaušu vēzis, taisnās zarnas vēzis, krūts vēzis, vēža veids, kas skar kaulus, muskuļus vai taukaudus, ādas un zarnu trakta audzējs, ko izraisa herpes vīruss un ko novēro pacientiem ar pavājinātu imūnās sistēmas darbību, prostatas vēzis, dzemdes kakla vēzis, rīkles vēzis, limfmezglu vēzis, kaulu smadzeņu vēzis, nieru, urīnvadu vai urīnpūšļa vēzis;
- galvas smadzeņu sēnīšu infekcija, galvas smadzeņu iekaisums, nopietna galvas smadzeņu infekcija, ko sauc par PML (progresējoša multifokāla leikoencefalopātija);
- patoloģiska galvas smadzeņu tūska, paaugstināts spiediens galvaskausa iekšienē un galvas smadzenēs, krampju lēkme, vājums, kas izraisa kustību zudumu vienā ķermeņa pusē, nervu apvalku izzušana, sejas muskuļu nespēja kustēties;
- jebkāda galvas smadzeņu slimība, kas izraisa galvassāpes, drudzi, halucinācijas, apjukumu, runas traucējumus un kustību traucējumus;
- slikta asins piegāde sirdij, bloķēta impulsa pārvade sirdī, aortas sirds vārstuļa novirzes no normas, patoloģiski ātra sirdsdarbība;
- pēkšņas elpošanas problēmas, kas izraisa plaušu bojājumu, paaugstināts asinsspiediens plaušās, plaušu iekaisums, asins atklepošana, plaušu un gaisa vads, kas apgādā plaušas ar gaisu,

patoloģija, šķidrums uzkrāšanās telpā ap plaušām, īslaicīga elpošanas apstāšanās miega laikā, balss izmaiņas;

- dzimumorgānu *herpes*;
- citomegalovīrusa izraisīts lokzarnas (resnās zarnas) iekaisums, aizkuņģa dziedzera iekaisums, čūla kuņģī, tievajās zarnās vai resnajā zarnā, tievo zarnu nosprostojums, melni, darvai līdzīgi izkārnījumi, asiņošana no taisnās zarnas, izkārnījumu krāsas izmaiņas;
- bakteriālas infekcijas, sirds iekšējā apvalka iekaisums vai infekcija, tuberkuloze, kaulu infekcija, limfmezglu iekaisums, hroniska elpceļu paplašināšanās plaušās ar biežām plaušu infekcijām;
- inficēšanās ar strongiloīdu, caureja, ko izraisījusi inficēšanās ar *Giardia* parazītu;
- nieru slimība, ko izraisa vīruss (ar poliomas vīrusu saistītā nefropātija), nieru iekaisums, nieru rētošanās, nieru mazo caurulīšu saraušanās, urīnpūšļa iekaisums ar asiņošanu;
- asins trombs nierēs artērijā;
- Gijēna-Barē sindroms (stāvoklis, kas izraisa muskuļu vājumu vai paralīzi);
- EBV (Epšteina-Barra vīrusa) limfoproliferatīva slimība;
- asins trombu veidošanās vēnās, vēnu iekaisums, periodiski krampji kājās;
- artēriju patoloģija, artēriju rētošanās, trombu veidošanās artērijās, artēriju sašaurināšanās, īslaicīgs sejas/ādas piesarkums, sejas pietūkums;
- žultsakmeņi, ar šķidrumu pildīta „kabata” aknās, taukainas aknas;
- ādas slimība ar sarkaniem, sabiezētiem ādas plankumiem, ko bieži pārklāj sudrabainas zvīņas, patoloģiska matu augšana, pārmērīga matu lūšana, nagu lūšana, čūla uz dzimumlocekļa;
- minerālvielu līdzsvara traucējumi organismā, kas izraisa kaulu bojājumus, kaulu iekaisums, patoloģisks kaulu trauslums, kas izraisa kaulu bojājumus, locītavu iekšējā apvalka iekaisums, reta kaulu slimība;
- sēklinieku iekaisums, patoloģiski ilga erekcija, patoloģiskas šūnas dzemdes kakliņā, veidojums krūtī, sāpes sēkliniekos, čūla sievietes dzimumorgānu rajonā, plānākas maksts sienas, neauglība vai nespēja palikt stāvoklī, sēklinieku maisiņu pietūkums;
- sezonālā alerģija;
- slihta ēstgriba, garšas sajūtas zudums, dzirdes pavājināšanās;
- patoloģiski sapņi, garastāvokļa svārstības, neparasta nespēja koncentrēties un mierīgi nosēdēt, apgrūtināta sapratne vai domāšana, slihta atmiņa, migrēna, aizkaitināmība;
- tīrpšana vai vājums, ko izraisa slikti kontrolēts cukura diabēts, diabēta izraisītas izmaiņas pēdā, nespēja mierīgi noturēt kājas;
- acs mugurējās daļas pietūkums, kas izraisa redzes traucējumus, acs iekaisums, nekomfortabla/paaugstināta jutība pret gaismu, acu plakstiņu pietūkums;
- mutēs kaktiņu plaisāšana, smaganu pietūkums, sāpes siekalu dziedzeros;
- palielināta dzimumtieksme;
- dedzināšanas sajūta;
- reakcija uz infūziju, rētaudi, iekaisums, slimības atkārtošanās, karstuma sajūta, čūla;
- nepietiekama urīna veidošanās;
- transplantētā orgāna nedarbošanās, traucējumi transfūzijas laikā vai pēc tās, brūces malu atvēršanās pirms sadzīšanas, kaula lūzums, cīpslas pilnīgs pārrāvums vai atrāvums, zems asinsspiediens procedūras laikā vai pēc tās, augsts asinsspiediens procedūras laikā vai pēc tās, zilums/asins uzkrāšanās mīkstajos audos pēc procedūras, ar procedūru saistītas sāpes, ar procedūru saistītas galvassāpes, zilums mīkstajos audos.

Analīzēs var būt šādas izmaiņas:

- bīstami mazs sarkano asins šūnu skaits, bīstami samazināts balto asins šūnu skaits, sarkano asins šūnu noārdīšanās, asinsreces traucējumi, skābes daudzuma palielināšanās asinīs diabēta dēļ, skābes trūkums asinīs;
- nepietiekama hormonu veidošanās virsnierēs;
- zema D vitamīna koncentrācija;
- paaugstināta aizkuņģa dziedzera fermentu koncentrācija asinīs, paaugstināta troponīna koncentrācija asinīs, paaugstināta prostatas specifiskā antigēna (PSA) koncentrācija asinīs, augsta urīnskābes koncentrācija asinīs, samazināts CD-4 limfocītu skaits asinīs, zems cukura līmenis asinīs.

Ziņošana par blakusparādībām

Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu. Tas attiecas arī uz iespējamajām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Jūs varat ziņot par blakusparādībām arī tieši, izmantojot [V pielikumā](#) minēto nacionālās ziņošanas sistēmas kontaktinformāciju. Ziņojot par blakusparādībām, Jūs varat palīdzēt nodrošināt daudz plašāku informāciju par šo zāļu drošumu.

5. Kā uzglabāt NULOJIX

Uzglabāt šīs zāles bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

Nelietot šīs zāles pēc derīguma termiņa beigām, kas norādīts uz flakona etiķetes un kastītes pēc Der. līdz. Derīguma termiņš attiecas uz norādītā mēneša pēdējo dienu.

Šīs zāles tiks uzglabātas veselības aprūpes iestādē, kurā tās tiks ievadītas.

Uzglabāt ledusskapī (2 °C – 8 °C).

Uzglabāt oriģinālā iepakojumā, lai pasargātu no gaismas.

Sagatavotu šķīdumu no flakona nekavējoties jāpārvieta infūzijas maisā vai pudelē.

Pēc atšķaidīšanas un no mikrobioloģiskā viedokļa zāles jāizmanto nekavējoties. Ja šķīdums infūzijām netiek izmantots nekavējoties, to var uzglabāt ledusskapī (2 °C - 8 °C) līdz 24 stundām. Kopējā 24 stundu perioda laikā šķīdumu infūzijām maksimāli 4 stundas var uzglabāt temperatūrā līdz 25 °C. Nesasaldēt.

NULOJIX infūzija jāpabeidz 24 stundu laikā pēc pulvera izšķīdināšanas.

Nelietojiet NULOJIX, ja sagatavotajā vai atšķaidītajā šķīdumā pamanāt piemaisījumus vai arī šķīdums ir mainījis krāsu.

Neizmetiet zāles kanalizācijā vai sadzīves atkritumos. Vaicājiet farmaceitam, kā izmest zāles, kuras vairs nelietojat. Šie pasākumi palīdzēs aizsargāt apkārtējo vidi.

6. Iepakojuma saturs un cita informācija

Ko NULOJIX satur

- Aktīvā viela ir belatacepta. Katrs flakons satur 250 mg belatacepta. Pēc sagatavošanas katrs ml koncentrāta satur 25 mg belatacepta.
- Citas sastāvdaļas ir nātrijs hlorīds, nātrijs dihidrogēnfosfāta monohidrāts, saharoze, nātrijs hidroksīds (pH korekcijai) un sālsskābe (pH korekcijai). (skatīt 2. apakšpunktu)

NULOJIX ārējais izskats un iepakojums

NULOJIX pulveris infūziju šķīduma koncentrāta pagatavošanai (pulveris koncentrāta pagatavošanai) ir balts līdz pelēkbalts pulveris, kas var būt viengabalains vai fragmentētas masas veidā.

Viens flakons satur 250 mg belatacepta.

Iepakojumi: 1 stikla flakons un 1 šļirce vai 2 stikla flakoni un 2 šļirces.

Visi iepakojuma lielumi tirgū var nebūt pieejami.

Reģistrācijas apliecības īpašnieks un ražotājs

Reģistrācijas apliecības īpašnieks:
Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG
Plaza 254
Blanchardstown Corporate Park 2
Dublin 15, D15 T867
Īrija

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

Šī lietošanas instrukcija pēdējo reizi pārskatīta

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē:
<http://www.ema.europa.eu>

Tālāk sniegtā informācija paredzēta tikai veselības aprūpes speciālistiem:

- Izmantojiet aseptisku tehniku, lai sagatavotu flakonu saturu un atšķaidītu ievadīšanai paredzēto šķīdumu.
- Lai uzpildītu flakonus un pievienotu šķīdumu infūzijām, izmantojiet iepakojumam pievienoto silikonu nesaturošo vienreizējās lietošanas šļirci. Šādi rīkojoties neveidosies nogulsnes.
- Nekratiet flakonus. Tādējādi izvairīsieties no putu veidošanās.
- Šķīdums infūzijām jāizmanto kopā ar sterilu, apirogēnu filtru ar zemu proteīnu saistīšanas spēju (poru izmērs no 0,2 μm līdz 1,2 μm).

Devas izvēle un flakonu sagatavošana

Aprēķiniet NULOJIX devu un nepieciešamo flakonu skaitu. Katrs NULOJIX flakons satur 250 mg belatacepta.

- Kopējā belatacepta deva mg atbilst pacienta ķermeņa masai kg, kas reizināta ar belatacepta devu mg/kg (6 vai 10 mg/kg, skatīt 3. punktu)
- Ja ķermeņa masa mainās par mazāk nekā 10%, NULOJIX devu nav ieteicams mainīt.
- Nepieciešamais flakonu skaits atbilst belatacepta devai mg, kas dalīta ar 250 un noapaļota līdz nākamajam pilnajam flakonu skaitam.
- Iepildiet katrā flakonā 10,5 ml sagatavošanas šķīduma.
- Sagatavotā šķīduma nepieciešamais tilpums (ml) atbilst kopējai belatacepta devai mg, kas izdalīta ar 25.

Sīkāka praktiska informācija par flakonu sagatavošanu

Izmantojot aseptisku tehniku un iepakojumam pievienoto vienreizējās lietošanas šļirci (nepieciešama, lai izvairītos no nogulšņu veidošanās), un 18-21 G izmēra adatu, iepildiet katrā flakonā 10,5 ml šķīdinātāja (vai nu sterilu ūdeni injekcijām, vai 9 mg/ml (0,9%) nātrija hlorīda šķīdumu injekcijām, vai 5% glikozes šķīdumu injekcijām). Šļirces gradācijas vienība ir 0,5 ml, tādēļ aprēķinātā deva jānoapaļo līdz tuvākajiem 0,5 ml.

Noņemiet flakonam vāciņu un noslaukiet aizbāžņa augšpusi ar spirtā samitrinātu plāksnīti. Izduriel šļirces adatu cauri flakona gumijas aizbāžņa centram. Virziet šķidrums plūsmu uz flakona stikla sienu, nevis pulveri. Pēc tam, kad flakonam pievienots 10,5 ml sagatavošanas šķīduma, izņemiet šļirci un adatu.

Lai mazinātu putu veidošanos, uzmanīgi virpiniet un groziet flakonu vismaz 30 sekundes, kamēr pulveris ir pilnībā izšķīdis. Nekratiet. Lai gan uz sagatavotā šķīduma virsmas var saglabāties putas,

katrā flakonā ir iekļauts pietiekošs belatacepta pārpalikums, lai kompensētu atvilkšanas laikā radušos zāļu zudumu. Tādējādi, no katra flakona var paņemt 10 ml 25 mg/ml belatacepta šķīdumu.

Sagatavotajam šķīdumam jābūt dzidram līdz viegli opalescējošam un bezkrāsainam līdz gaiši dzeltenam. Nelietojiet, ja redzamas necaurspīdīgas daļiņas, šķīdums mainījis krāsu vai tajā ir citi piemaisījumi. Sagatavoto šķīdumu no flakona ieteicams nekavējoties pārvietot infūzijas maisā vai pudelē.

Sīkāka praktiska informācija par šķīduma infūzijām sagatavošanu

Pēc sagatavošanas atšķaidiet zāles līdz 100 ml ar 9 mg/ml (0,9%) nātrija hlorīda šķīdumu injekcijām vai 5% glikozes šķīdumu injekcijām. No 100 ml infūziju maisa vai pudeles (parasti vairumam pacientu un devu ir piemērots infūzijas tilpums 100 ml, bet kopējais infūzijas tilpums var būt diapazonā no 50 ml līdz 250 ml) atvelciet tādu 9 mg/ml (0,9%) nātrija hlorīda šķīduma injekcijām vai 5% glikozes šķīduma injekcijām tilpumu, kas atbilst sagatavotā NULOJIX šķīduma tilpumam, kas nepieciešams devas ievadīšanai (ml atbilst kopējai devai mg, kas izdalīta ar 25), un izlejiet to. Infūziju maisam vai pudelei lēnām pievienojiet nepieciešamo sagatavotā NULOJIX šķīduma tilpumu no katra flakona, izmantojot to pašu vienreizējās lietošanas šļirci, kas tika izmantota pulvera atšķaidīšanai. Uzmanīgi samaisiet infūzijas konteineru. Belatacepta koncentrācijai infūzijā jābūt diapazonā no 2 mg līdz 10 mg belatacepta 1 ml šķīduma.

Neizlietotās zāles flakonos jāiznīcina atbilstoši vietējām prasībām.

Ievadīšana

Pēc tam, kad ir pabeigta sagatavošana un atšķaidīšana aseptiskos apstākļos, NULOJIX infūziju jāuzsāk nekavējoties vai tā jāpabeidz 24 stundu laikā pēc pulvera izšķīdināšanas. Ja šķīdums infūzijām netiek izmantots nekavējoties, to var uzglabāt ledusskapī (2 °C - 8 °C) līdz 24 stundām. Nesasaldēt. Kopējā 24 stundu perioda laikā šķīdumu infūzijām maksimāli 4 stundas var uzglabāt temperatūrā līdz 25 °C. Infūzija jāpabeidz 24 stundu laikā pēc pulvera izšķīdināšanas. Pirms ievadīšanas šķīdums infūzijām jāpārbauda, vai tas nesatur piemaisījumus vai arī nav mainījis krāsu. Iznīciniet šķīdumu, ja tajā redzami piemaisījumi vai ja tas ir mainījis krāsu. Visu pilnībā atšķaidīto šķīdumu infūzijām jāievada 30 minūšu laikā, un ievadīšanai jāizmanto infūzijas komplekts un sterils, apirogēns filtrs ar zemu proteīnu saistīšanās spēju (poru izmērs no 0,2 μm līdz 1,2 μm). Pēc ievadīšanas intravenozo sistēmu ieteicams izskalot ar infūziju šķīdumu, lai nodrošinātu visas devas ievadīšanu.

NULOJIX nedrīkst ievadīt vienlaicīgi ar citām vielām tajā pašā intravenozās ievadīšanas sistēmā. Nav veikti fizikālie vai bioķīmiskie saderības pētījumi, lai novērtētu NULOJIX un citu līdzekļu vienlaikus lietošanu.

Neuzglabājiet neizmantotu šķīdumu infūzijām, lai vēlāk to izmantotu vēlreiz.

Iznīcināšana

Neizlietotās zāles vai izlietos materiālus jāiznīcina atbilstoši vietējām prasībām.