ANNESS I

SOMMARJU TAL-KARATTERISTIĊI TAL-PRODOTT

1. ISEM IL-PRODOTT MEDIĊINALI

NULOJIX 250 mg trab għall-konċentrat għal soluzzjoni għall-infużjoni

2. GĦAMLA KWALITATTIVA U KWANTITATTIVA

Kull kunjett fih 250 mg ta' belatacept.
Wara r-rikostituzzjoni, kull ml ta' konċentrat ikun fih 25 mg ta' belatacept.

Belatacept huwa proteina ta' fużjoni prodotta miċ-ċelluli tal-ovarji tal-ħamster Ċiniż b'teknoloġija ta' DNA rikombinanti.

Eċċipjent b'effett magħruf
Kull kunjett fih 0.55 mmol ta' sodju.

Għal-lista kompluta ta' eċċipjenti, ara sezzjoni 6.1.

3. GĦAMLA FARMAĊEWTIKA

Trab għall-konċentrat għal soluzzjoni għall-infużjoni (trab għal konċentrazzjoni).

It-trab huwa abjad għal abjad jagħti fil-griż, sħiħ jew bħala trab magħqud f'ħafna biċċiet.

4. TAGĦRIF KLINIKU

4.1 Indikazzjonijiet terapewtiċi

NULOJIX, flimkien ma' kortikosterojdi u mycophenolic acid (MPA), huwa indikat għal profilassi ta' rifjut ta' trapjant f'riċevituri adulti ta' trapjant renali (ara sezzjoni 5.1 għal *data* dwar il-funzjoni renali).

4.2 Pożoloġija u metodu ta' kif għandu jingħata

Il-kura għandha tiġi preskritta u kkontrollata minn tobba speċjalisti b'esperjenza fl-immaniġġjar ta' kura immunosuppressiva u ta' pazjenti li jkun sarilhom trapjant tal-kliewi.

Belatacept ma ġiex studjat f'pazjenti b'Panel Reactive Antibody (PRA) > 30% (li spiss jeħtieġu wkoll immunosuppressjoni). Minħabba r-riskju ta' piż totali għoli ta' immunosuppressjoni, belatacept għandu jintuża biss f'dawn il-pazjenti wara kunsiderazzjoni ta' terapija alternattiva (ara sezzjoni 4.4).

Pożoloġija

Bidu fil-ħin tat-trapjant

Għal riċevituri ta' trapjant li jirċievu trattament b'NULOJIX minn meta jsir it-trapjant ("pazjenti li jkunu għadhom kif irċivew trapjant"), hija rakkomandata ż-żieda ta' antagonist ta' riċettur tal-interlewkina-2 (IL-2).

Id-doża rrakkomandata hija bbażata fuq kemm jiżen il-pazjent (kg). Id-doża u l-frekwenza tal-kura huma mogħtija hawn taħt.

Tabella 1: Doża ta' belatacept għal pazjenti li jirċievu trapjant tal-kliewi

Fażi tal-bidu	**Doża**
Jum tat-trapjant, qabel l-impjantazzjoni (Jum 1)	10 mg/kg
Jum 5, Jum 14 u Jum 28	10 mg/kg
Fl-aħħar ta' Ġimgħa 8 u Ġimgħa 12 wara trapjant	10 mg/kg
Fażi tal-mantinement	**Doża**
Kull 4 ġimgħat (± 3 ijiem), li jibdew mill-aħħar ta' ġimgħa 16 wara trapjant	6 mg/kg

Għal aktar dettalji dwar il-kalkolazzjoni tad-doża, ara sezzjoni 6.6.

Il-pazjenti ma jeħtiġux medikazzjoni minn qabel ma jingħata belatacept.

Fil-ħin tat-trapjant, NULOJIX għandu jingħata flimkien ma' induzzjoni għal basiliximab, mycophenolate mofetil, u kortikosterojdi. It-tnaqqis gradwali tal-kortikosterojdi f'pazjenti li jkunu qed jieħdu belatacept għandu jiġi implimentat b'attenzjoni, partikularment f'pazjenti b'4 sa 6 nuqqasijiet ta' qbil ta' antiġen tal-lewkoċiti umani (HLA – human leukocyte antigen) (ara sezzjonijiet 4.4 u 5.1).

Konverżjoni minn kors ibbażat fuq inibitur ta' calcineurin (CNI) mill-inqas 6 xhur wara t-trapjant

Għall-konverżjoni minn kors ta' manteniment ibbażat fuq is-CNI għal kors ta' manteniment ibbażat fuq NULOJIX f'pazjenti mill-inqas 6 xhur wara t-trapjant, hija rakkomandata doża ta' 6 mg/kg ta' NULOJIX mogħtija kull ġimagħtejn għall-ewwel 8 ġimgħat, segwita mill-istess doża kull 4 ġimgħat minn hemm'il quddiem. Wara l-bidu tat-terapija b'NULOJIX, l-inibitur tal-kalċinewrina għandu jitkompla, f'dożi li jitnaqqsu bil-mod, għal mill-inqas 4 ġimgħat wara l-infużjoni tad-doża inizjali ta' NULOJIX (ara sezzjoni 5.1). Huwa rakkomandat monitoraġġ aktar frekwenti għal rifjut akut, skont l-istandard lokali ta' kura, għal mill-inqas 6 xhur wara l-qlib għal NULOJIX (ara sezzjoni 4.4).

Fi studji kliniċi ġew irrappurtati reazzjonijiet relatati ma' infużjoni bl-għoti ta' belatacept. Jekk isseħħ xi reazzjoni allerġika serja jew reazzjoni anafilattika serja, it-terapija b'belatacept għandha titwaqqaf minnufih u għandha tinbeda terapija xierqa (ara sezzjoni 4.4).

Il-monitoraġġ terapewtiku ta' belatacept mhuwiex meħtieġ.

Matul studji kliniċi, ma kien hemm l-ebda modifika fid-doża ta' belatacept jekk ikun hemm bidla fil-piż tal-ġisem ta' inqas minn 10%.

<u>Popolazzjonijiet speċjali</u>

Pazjenti anzjani
Mhu meħtieġ l-ebda aġġustament fid-doża (ara sezzjonijiet 5.1 u 5.2).

Indeboliment tal-kliewi
L-ebda aġġustament tad-doża mhu rrakkomandat f'pazjenti b'indeboliment tal-kliewi jew li tkun qed issirilhom dijalisi (ara sezzjoni 5.2).

Indeboliment tal-fwied
L-ebda pazjent b'indeboliment tal-fwied ma ġie studjat fi protokolli ta' trapjant tal-kliewi, u għalhekk ma tistax tiġi rrakkomandata modifika fid-doża ta' belatacept f'pazjenti b'indeboliment tal-fwied.

Popolazzjoni pedjatrika
Is-sigurtà u l-effikaċja ta' belatacept fit-tfal u adoloxxenti minn età ta' 0 sa 18-il sena ma ġewx determinati s'issa. Dejta mhix disponibbli.

Metodu ta' kif għandu jingħata

NULOJIX huwa għal użu ġol-vini biss.

Is-soluzzjoni dilwita għandha tingħata bħala infużjoni ġol-vini b'rata relattivament kostanti fuq 30 minuta. L-infużjoni tal-ewwel doża għandha tingħata fil-perijodu eżattament ta' qabel l-operazzjoni jew waqt l-operazzjoni, iżda qabel it-tlestija tal-anastomożi vaskulari tat-trapjant.

Għal istruzzjonijiet fuq ir-rikostituzzjoni u id-dilwizzjoni tal-prodott mediċinali qabel l-amministrazzjoni, ara sezzjoni 6.6.

4.3 Kontra-indikazzjonijiet

Pazjenti li jingħataw trapjant li huma seronegattivi għall-virus ta' Epstein-Barr (EBV) jew li s-serostatus tagħhom mhuwiex magħruf.

Sensittività eċċessiva għas-sustanza attiva jew għal kwalunkwe wieħed mill-eċċipjenti elenkati fis-sezzjoni 6.1 (ara sezzjoni 4.4).

4.4 Twissijiet speċjali u prekawzjonijiet għall-użu

Traċċabbiltà

Sabiex tittejjeb it-traċċabbiltà tal-prodotti mediċinali bijoloġiċi, l-isem u n-numru tal-lott tal-prodott mogħti għandhom jiġu rreġistrati b'mod ċar.

Disturb limfoproliferattiv ta' wara t-trapjant (PTLD)

Fl-istudji ta' Fażi 2 u 3 (3 studji), f'pazjenti li jkunu għadhom kif irċevew trapjant, l-inċidenza ta' PTLD kienet ikbar f'pazjenti kkurati b'belatacept milli f'pazjenti kkurati b'ciclosporin (ara sezzjoni 4.8). Pazjenti li jirċievu trapjanti kkurati b'belatacept li huma seronegattivi għall-EBV huma f'riskju akbar għal PTLD meta mqabbla ma' dawk li huma pożittivi għall-EBV (ara sezzjoni 4.8). Is-seroloġija tal-EBV għandha tiġi aċċertata qabel jinbeda l-għoti ta' belatacept. Pazjenti li jirċievu trapjant li huma seronegattivi għall-EBV jew li għandhom serostatus mhux magħruf m'għandhomx jirċievu belatacept (ara sezzjoni 4.3).

Barra minn stat seronegattiv ta' EBV, fatturi oħrajn magħrufin ta' riskju għal PTLD jinkludu infezzjoni b'cytomegalovirus (CMV) u kura ta' tkissir taċ-ċelluli-T, li ntużat b'mod aktar komuni biex tikkura rifjut akut f'pazjenti kkurati b'belatacept fi studji kliniċi ta' Fażi 3 (ara sezzjoni 5.1).

PTLD f'pazjenti kkurati b'belatacept feġġ spiss fis-sistema nervuża ċentrali (CNS). It-tobba għandhom jikkunsidraw jekk hemmx PTLD f'pazjenti b'sinjali jew sintomi newroloġiċi, konoxxittivi jew ta' mġiba kemm jekk huma ġodda jew li qegħdin jiggravaw.

Infezzjonijiet

L-użu ta' immunosuppressanti, inkluż belatacept, jista' jżid is-suxxettibbiltà għal infezzjoni, inklużi infezzjonijiet fatali, infezzjonijiet opportunistiċi, tuberkolożi u herpes (ara t-twissija dwar lewkoenċefalopatija multifokali progressiva (PML) hawn taħt u ara wkoll sezzjoni 4.8).

Il-profilassi tas-CMV hija rrakkomandata għal mill-inqas 3 xhur wara trapjant, b'mod partikolari għal pazjenti b'riskju miżjud għal infezzjoni b'CMV. Profilassi ta' pnewmonja pnewmoċiste hija rrakkomandata għal mill-inqas 6 xhur wara t-trapjant.

It-tuberkolożi ġiet osservata b'mod aktar frekwenti f'pazjenti li kienu qegħdin jirċievu belatacept aktar milli ciclosporin fi studji kliniċi (ara sezzjoni 4.8). Il-maġġoranza tal-każijiet ta' tuberkolożi seħħew f'pazjenti li fil-preżent jgħixu jew li qabel kienu jgħixu f'pajjiżi bi prevalenza għolja ta' tuberkolożi.

Il-pazjenti għandhom jiġu evalwati għat-tuberkolożi u għandhom jiġu ttestjati għal infezzjoni li għadha ma bdietx tiżviluppa qabel jibdew jieħdu belatacept. Qabel l-użu ta' belatacept, għandha tinbeda kura adegwata ta' infezzjoni ta' tuberkolożi li għadha ma bdietx tiżviluppa.

Lewkoenċefalopatija multifokali progressiva

PML hija infezzjoni opportunistika rari tas-CNS, li spiss tiżviluppa malajr u tkun fatali, li hija kkawżata mill-virus John Cunningham (JC). Fi studji kliniċi b'belatacept, ġew irrappurtati 2 każijiet ta' PML f'pazjenti li kienu qegħdin jirċievu belatacept f'dożi ogħla mill-kors irrakkomandat. Fl-istudji ta' belatacept fi trapjant tal-kliewi, ġie rrappurtat każ wieħed ta' PML f'pazjent li rċieva antagonist ta' riċettur IL-2, mycophenolate mofetil (MMF) u kortikosterojdi bħala kura fl-istess ħin. Fl-istudju tat-trapjant tal-fwied, il-pazjent irċieva MMF u kortikosterjodi bħala kura fl-istess ħin. Minħabba li żieda fir-riskju ta' PML u ta' infezzjonijiet oħrajn ġiet assoċjata ma' livelli għoljin ta' immunosuppressjoni ġenerali, id-dożi rrakkomandati ta' belatacept u immunosuppressivi fl-istess ħin, inkluż MMF jew MPA, m'għandhomx jinqabżu (ara sezzjoni 4.5).

Dijanjosi u kura bikrija jistgħu jtaffu l-impatt ta' PML. It-tobba għandhom jikkunsidraw PML fid-dijanjosi differenzjali f'pazjenti b'sinjali jew b'sintomi ġodda jew li jkunu qegħdin jiggravaw tat-tip newroloġiku, konoxxittiv jew ta' mġiba. Normalment, PML tiġi ddijanjostikata b'immaġni tal-moħħ, inkluż immaġni tar-reżonanza manjetika (MRI) jew computed tomography (CT) scan, u ttestjar tal-fluwidu ċerebrospinali (CSF) għal DNA virali JC permezz ta' reazzjoni katina tal-polymerase (PCR). Meta s-suspett kliniku għal PML ikun għoli, għandu jiġi kkunsidrat li ssir bijopsija tal-moħħ fil-pazjenti jekk id-dijanjosi ta' PML ma tkunx tista' tiġi stabbilita permezz ta' CSF PCR u newroimmaġni. Hija rrakkomandata li ssir konsultazzjoni ma' newroloġista għal kwalunkwe każ issuspettat jew ikkonfermat ta' PML.

Jekk tiġi ddijanjostikata PML, huwa rrakkomandat it-tnaqqis jew it-twaqqif tal-immunosuppressjoni filwaqt li jiġi kkunsidrat ir-riskju għall-parti ttrapjantata. Il-plasmafereżi tista' tħaffef it-tneħħija ta' belatacept.

Tumuri malinni

Barra minn PTLD, pazjenti li jirċievu korsijiet immunosuppressivi, inkluż belatacept, jinsabu f'riskju miżjud ta' tumuri malinni, inkluż ta' kanċer tal-ġilda (ara sezzjoni 4.8). L-espożizzjoni għal dawl tax-xemx u għal dawl ultravjola (UV) għandha tkun limitata billi jintlibes ilbies protettiv u tintuża krema li tilqa' għax-xemx b'fattur għoli ta' protezzjoni.

Trombożi fil-parti trapjantata

Ġiet osservata inċidenza miżjuda ta' trombożi tal-parti ttrapjantata fil-perjodu ta' wara t-trapjant f'riċevituri ta' allografts ta' donaturi bi kriterji estiżi. F'esperjenza wara t-tqegħid fis-suq f'pazjenti b'fatturi ta' riskju ta' predispożizzjoni oħra għat-trombożi tal-allograft tal-kliewi, kien hemm trombożi tal-allograft tal-kliewi meta d-doża inizjali ta' globulina kontra thymocyte, bħala induzzjoni immunosuppressiva, ingħatat flimkien mal-ewwel doża ta' belatacept fl-istess ħin jew kważi fl-istess ħin. (ara sezzjoni 4.8).

Il-qbil minn kors ta' manteniment ibbażat fuq is-CNI

Il-qlib ta' pazjenti klinikament stabbli li jkunu qed jiriċevu kors ta' manteniment ibbażat fuq is-CNI għal kors ibbażat fuq belatacept jista' inizjalment iżid ir-riskju ta' rifjut akut. Huwa rakkomandat monitoraġġ aktar mill-qrib għal rifjut akut għal mill-inqas 6 xhur wara l-qlib għal belatacept, skont l-istandard lokali ta' kura. M'hemm data dwar il-qlib f'pazjenti li jitqiesu li għandhom riskju immunoloġiku ogħla peress li dawn ġew esklużi mill-istudji tal-qlib abbażi ta' kriterji ddefiniti mill-protokoll relatati mal-istorja tagħhom ta' rifjut preċedenti (ara sezzjoni 5.1). Tali pazjenti jistgħu inizjalment jkunu f'riskju ulterjuri ta' rifjut akut wara l-qlib għal belatacept minn dawk li attwalment ġew studjati. F'individwi b'riskju immunoloġiku għoli, il-qlib għandu jiġi kkunsidrat biss meta l-benefiċċji potenzjali jiġu antiċipati li jegħlbu r-riskji.

Trapjant tal-fwied

Is-sigurtà u l-effikaċja ta' belatacept ma ġewx stabbiliti f'pazjenti li jirċievu trapjant tal-fwied, u għalhekk dan l-użu mhuwiex irrakkomandat. Fi studju kliniku wieħed ta' Fażi 2 f'pazjenti li rċevew trapjant tal-fwied *de novo*, kienet osservata żieda fin-numru ta' mwiet fi 2 mit-3 reġimi studjati li kien fihom belatacept. Dawn ir-reġimi ta' dożaġġ ta' belatacept kienu differenti minn dawk studjati f'pazjenti li rċevew trapjant tal-kliewi (ara sezzjoni 5.1).

L-użu fl-istess ħin ma' sustanzi immunosuppressivi oħrajn

Fi studji kliniċi belatacept ingħata mas-sustanzi immunosuppressivi li ġejjin: basiliximab, MPA u kortikosterojdi.

Terapiji Li Jnaqqsu l-Limfoċiti u MPA: Hekk kif il-piż totali ta' immunosuppressjoni huwa fattur ta' riskju għal tumuri malinni u infezzjonijiet opportunistiċi, dożi ogħla minn dawk irrakkomandati ta' sustanzi immunosuppressivi fl-istess ħin għandhom jiġu evitati. Terapiji li jkissru l-limfoċiti għall-kura ta' rifjut akut għandhom jintużaw b'attenzjoni.
Pazjenti bi PRA għoljin sikwit jeħtieġu żieda fl-immunosuppressjoni. Belatacept ma ġiex studjat f'pazjenti bi PRA > 30% (ara sezzjoni 4.2).

Tnaqqis Gradwali tal-Kortikosterojdi: It-tnaqqis gradwali tal-kortikosterojdi f'pazjenti li jkunu qed jieħdu belatacept għandu jiġi implimentat b'attenzjoni, partikularment f'pazjenti f'riskju immunoloġiku għoli, bħal dawk b'4 sa 6 nuqqasijiet ta' qbil ta' antiġen tal-lewkoċiti umani (HLA). Fl-esperjenza ta' wara t-tqegħid fis-suq, l-użu ta' belatacept flimkien ma' induzzjoni ta' basiliximab, mycophenolate mofetil u t-twaqqif gradwali ta' kortikosterojdi għal 5 mg/jum sa ġimgħa 6 wara t-trapjant ġie assoċjat ma' żieda fir-rata ta' rifjut akut, partikularment rifjut ta' Grad III. Dawn ir-rifjuti ta' Grad III seħħew f'pazjenti b'4 sa 6 nuqqasijiet ta' qbil ta' HLA (ara sezzjonijiet 4.2 u 5.1).

Għal pazjenti li tista' tinbidlilhom il-mediċina minn belatacept għal immunosuppressant ieħor, it-tobba għandhom ikunu konxji tal-half-life ta' 9-10 ijiem ta' belatacept biex jevitaw immunosuppressjoni nieqsa jew eċċessiva potenzjali wara li jitwaqqaf belatacept.

Reazzjonijiet allerġiċi

Fl-istudji kliniċi ġew irrappurtati reazzjonijiet relatati ma' infużjoni bl-għoti ta' belatacept. Il-pazjenti mhumiex meħtieġa li jiġu kkurati minn qabel biex jiġu evitati reazzjonijiet allerġiċi (ara sezzjoni 4.8). Wieħed għandu joqgħod attent speċjalment f'pazjenti bi storja medika ta' reazzjonijiet allerġiċi għal belatacept jew għal xi sustanza oħra mhux attiva. Matul is-sorveljanza ta' wara t-tqegħid fis-suq, ġiet irrappurtata anafilassi (ara sezzjoni 4.8). Jekk isseħħ xi reazzjoni allerġika serja jew reazzjoni anafilattika serja, it-terapija b'NULOJIX għandha titwaqqaf minnufih u għandha tinbeda terapija xierqa.

Tilqim

Terapija immunosuppressanti tista' taffettwa r-rispons għat-tilqima. Għalhekk, matul il-kura b'belatacept, it-tilqim jista' jkun inqas effikaċi għalkemm dan ma ġiex studjat fil-provi kliniċi. L-użu ta' vaċċini ħajjin għandu jiġi evitat (ara sezzjoni 4.5).

Proċess awtoimmuni

Hemm tħassib teoretiku li kura b'belatacept tista' żżid ir-riskju ta' proċessi awtoimmuni (ara sezzjoni 4.8).

Immunoġeniċità

Għalkemm kien hemm xi ftit pazjenti li żviluppaw antikorpi u ma kien hemm l-ebda korrelazzjoni apparenti ta' żvilupp ta' antikorpi għal rispons kliniku jew avvenimenti avversi, id-dejta hija limitata wisq sabiex issir evalwazzjoni definittiva (ara sezzjoni 4.8).
Is-sigurtà u l-effikaċja tat-trattament mill-ġdid b'belatacept ma ġewx studjati. Għandu jitqies l-impatt potenzjali ta' antikorpi diġà eżistenti għal belatacept meta jiġi kkunsidrat it-trattament mill-ġdid b'belatacept wara waqfien fit-tul, b'mod partikolari f'pazjenti li ma jkunux irċevew immunosuppressjoni kontinwa.

Kontenuti tas-sodju

Dan il-prodott mediċinali fih 0.55 mmol jew 13 mg sodju għal kull kunjett,ekwivalenti għal 0.64 % tad-doża massima ta' kuljum ta' 2 g ta' sodium għal adult li l-WHO rrakkomandat. Dan għandu jitqies meta jiġu ttrattati pazjenti fuq dieta bl-ammont ta' sodju kkontrollat.

4.5 Interazzjoni ma' prodotti mediċinali oħra u forom oħra ta' interazzjoni

Belatacept huwa proteina ta' fużjoni li mhijiex mistennija li tiġi mmetabolizzata bl-enzimi ta' ċitokrom P450 (CYPs) u UDP-glucuronosyltransferases (UGTs). Belatacept jidher li ma għandu l-ebda effetti diretti rilevanti fuq il-livelli ta' cytokine f'persuni li jirċievu trapjant tal-fwied jew f'voluntiera b'saħħithom. Għaldaqstant, Belatacept mhuwiex mistenni li jaffettwa l-enzimi ta' ċitokrom P450 permezz ta' effetti fuq cytokines.

Belatacept mhuwiex mistenni li jinterrompi ċ-ċirkolazzjoni mill-ġdid enteroepatika ta' MPA. F'doża partikolari ta' MMF, l-espożizzjoni ta' MPA hija madwar 40% ogħla bl-għoti flimkien ma' belatacept milli bl-għoti flimkien ma' ciclosporin.

Terapija immunosuppressanti tista' taffettwa r-rispons għat-tilqim. Għalhekk, waqt trattament b'belatacept, it-tilqim jista' jkun inqas effettiv għalkemm dan ma ġiex studjat fi provi kliniċi. L-użu ta' vaċċini ħajjin għandu jiġi evitat (ara sezzjoni 4.4).

4.6 Fertilità, tqala u treddigħ

Nisa li jistgħu joħorġu tqal/Kontraċezzjoni fl-irġiel u n-nisa

Nisa li jistgħu joħorġu tqal għandhom jużaw kontraċettiv effettiv waqt il-kura b'belatacept u sa 8 ġimgħat wara l-aħħar doża tat-trattament minħabba li r-riskju potenzjali għall-iżvilupp embrijoniku/fetali mhuwiex magħruf.

Tqala

M'hemm l-ebda tagħrif adegwat dwar l-użu ta' belatacept f'nisa tqal. Studji f'annimali ma urewx effetti diretti jew indiretti dwar l-iżvilupp embrijoniku/fetali f'dożi sa mhux aktar minn 16-il darba u 19-il darba tad-doża fil-bniedem ta' 10 mg/kg ibbażat fuq l-AUC. Fi studju dwar l-iżvilupp ta' qabel u wara t-twelid fil-firien, ġie osservat tibdil limitat fil-funzjoni immuni ta' 19-il darba tad-doża umana ta' 10 mg/kg ibbażat fuq l-AUC (ara sezzjoni 5.3). Belatacept m'għandux jingħata waqt it-tqala ħlief meta jkun hemm bżonn speċifiku tat-trattament.

Treddigħ

Studji fil-firien urew li belatacept jiġi eliminat fil-ħalib tas-sider tal-bniedem. Mhux magħruf jekk belatacept jiġix eliminat fil-ħalib tas-sider tal-bniedem (ara sezzjoni 5.3). In-nisa m'għandhomx ireddgħu waqt li jkunu fuq kura b'kors ibbażat fuq belatacept.

Fertilità

M'hemm l-ebda tagħrif dwar l-użu ta' belatacept u l-effett fuq il-fertilità fil-bnedmin. Fil-firien, belatacept ma kellu l-ebda effett mhux mixtieq fuq il-fertilità tal-firien irġiel jew nisa (ara sezzjoni 5.3).

4.7 Effetti fuq il-ħila biex issuq u tħaddem magni

Belatacept għandu effett żgħir fuq il-ħila biex issuq u tħaddem magni billi jista' jikkawża għeja, telqa u/jew dardir. Il-pazjenti għandhom jiġu mwissija li jekk ikollhom dawn is-sintomi, għandhom jevitaw attivitajiet potenzjalment perikolużi bħas-sewqan jew tħaddim ta' magni.

4.8 Effetti mhux mixtieqa

Sommarju tal-profil tas-sigurtà

Il-profil ta' reazzjonijiet avversi assoċjat ma' sustanzi immunosuppressivi huwa spiss diffiċli biex jiġi stabbilit minħabba l-marda bażika u l-użu fl-istess ħin ta' prodotti mediċinali multipli.

Fi provi li saru biex jappoġġjaw l-użu f'pazjenti li jkunu għadhom kif irċevew trapjant, l-aktar reazzjonijiet avversi serji komuni (≥ 2%) rrappurtati b'belatacept fiż-żewġ korsijiet (aktar intensiv [MI] u inqas intensiv [LI]) kumulattivi sas-Sena 3 kienu infezzjoni tal-passaġġ tal-awrina, infezzjoni bis-CMV, deni, żieda fil-krejatinina fid-demm, pijelonefrite, dijarea, gastroenterite, disfunzjoni tal-parti ttrapjantata, lewkopenija, pnewmonja, karċinoma fiċ-ċelluli bażali, anemija, deidratazzjoni.

L-aktar reazzjonijiet avversi serji li ġew irrappurtati b'mod l-aktar komuni (≥ 20%) fost pazjenti kkurati biż-żewġ korsijiet (MI u LI) ibbażati fuq belatacept sas-Sena 3 kienu dijarea, anemija, infezzjoni tal-passaġġ tal-awrina, edema periferali, stitikezza, pressjoni għolja, deni, dardir, disfunzjoni tal-parti ttrapjantata, sogħla, rimettar, lewkopenija, ipofosfatemija, u wġigħ ta' ras.

Reazzjonijiet avversi li jirriżultaw f'interruzzjoni jew waqfien ta' belatacept f'≥ 1% tal-pazjenti sas-Sena 3 kienu trombożi u infezzjoni bis-CMV.

Lista f'tabella ta' reazzjonijiet avversi

Ippreżentati f'Tabella 2, skont il-klassifika tas-sistema tal-organi u l-kategoriji ta' frekwenzi, wieħed isib lista ta' reazzjonijiet avversi b'għallinqas relazzjoni kawżali suspettata, irrapportata f'pazjenti li jkunu għadhom kif irċevew trapjant fi provi kliniċi kumulattivament sas-Sena 3 u miġbura għaż-żewġ korsijiet ta' belatacept (MI u LI).

Il-kategoriji tal-frekwenza huma ddefiniti kif ġej: komuni ħafna (≥ 1/10); komuni (≥ 1/100 sa < 1/10); mhux komuni (≥ 1/1,000 sa < 1/100). Fi ħdan kull kategorija ta' frekwenza, ir-reazzjonijiet avversi huma ppreżentati skont is-serjetà dejjem tonqos tagħhom.

Tabella 2: Reazzjonijiet avversi fi provi kliniċi f'pazjenti li jkunu għadhom kif irċevew trapjant

Infezzjonijiet u infestazzjonijiet	
Komuni Ħafna	infezzjoni fil-passaġġ tal-awrina, infezzjoni fil-parti ta' fuq tal-apparat respiratorju, infezzjoni b'cytomegalovirus*, bronkite
Komuni	sepsis, pulmonite, influwenza, gastroenterite, herpes żoster, sinusite, herpes simplex, kandidijażi orali, pijelonefrite, onikomikożi, infezzjoni bil-virus BK, infezzjoni tal-passaġġ respiratorju, kandidijażi, rinite, ċellulite, infezzjoni tal-ferita, infezzjoni lokalizzata, infezzjoni bil-virus tal-herpes, infezzjoni fungali, infezzjoni fungali tal-ġilda
Mhux Komuni	lewkoenċefalopatija multifokali progressiva*, infezzjoni fungali ċerebrali, kolite tas-cytomegalovirus (CMV), nefropatija assoċjata ma' polijomavirus, herpes ġenitali, infezzjoni stafilokokkali, endokardite, tuberkolożi*, bronkiektassi, osteomijelite, strongyloidiasis, blastoċistite, giardiasis, limfanġite
Neoplażmi beninni, malinni u dawk mhux speċifikati (inklużi ċesti u polipi)*	
Komuni	karċinoma taċ-ċelluli skwamużi, karċinoma taċ-ċelluli bażali, papilloma tal-ġilda
Mhux Komuni	disturb limfoproliferattiv assoċjat ma' virus ta' Epstein-Barr (EBV)**, kanċer tal-pulmun, kanċer rektali, kanċer tas-sider, sarkoma, sarkoma ta' Kaposi, kanċer tal-prostata, karċinoma tal-għonq tal-utru, kanċer larinġeali, limfoma, majeloma multipla, karċinoma taċ-ċellola transizzjonali
Disturbi tad-demm u tas-sistema limfatika	
Komuni Ħafna	anemija, lewkopenija
Komuni	tromboċitopenija, newtropenija, lewkoċitożi, poliċitemija, limfopenija
Mhux Komuni	monoċitopenija, aplasja pura taċ-ċelloli ħomor, agranuloċitożi, emoliżi, iperkoagulazzjoni
Disturbi fis-sistema immuni	
Komuni	tnaqqis fl-immunoglobulina tad-demm G, tnaqqis fl-immunoglobulina tad-demm M
Mhux Komuni	ipogammaglobulinamija, allerġija staġjonali
Disturbi fis-sistema endokrinarja	
Komuni	cushingoid
Mhux Komuni	insuffiċjenza adrenali
Disturbi fil-metaboliżmu u n-nutrizzjoni	
Komuni Ħafna	ipofosfatemija, ipokalamija, dislipidemija, iperkalemija, ipregliċemija, ipokalkemija
Komuni	nuqqas fil-piż, dijabete mellitus, deidratazzjoni, żieda fil-piż, aċidożi, żamma ta' fluwidi, iperkalkemija, ipoproteinamija
Mhux Komuni	ketoaċidożi dijabetika, sieq dijabetika, alkalożi, tnaqqis fl-aptit, nuqqas ta' Vitamina D
Disturbi psikjatriċi	
Komuni Ħafna	nuqqas ta' rqad, ansjetà
Komuni	dipressjoni
Mhux Komuni	ħolm mhux normali, tibdil fil-burdata, disturb ta' nuqqas ta' attenzjoni/iperattività, żieda fl-aptit sesswali

Disturbi fis-sistema nervuża	
Komuni Ħafna	uġigħ ta' ras
Komuni	rogħda, paraestesija, aċċident ċerebrovaskulari, sturdament, sinkope, letarġija, newropatija periferali
Mhux Komuni	enċefalite, sindromu ta' Guillain-Barré, edema tal-moħħ, żieda fil-pressjoni intrakranjali, enċefalopatija, konvulżjoni, emipareżi, dimijelinazzjoni, paraliżi tal-wiċċ, disgewsija, disturb ta' konoxxitiv, indeboliment tal-memorja, emigranja, sensazzjoni ta' ħruq fil-ġilda, newropatija dijabetika, sindromu ta' sieq irrikwieta
Disturbi fl-għajnejn	
Komuni	katarretti, iperemija okulari, vista mċajpra
Mhux Komuni	retinite, konġunctivite, infjammazzjoni tal-għajnejn, keratite, fotofobija, edema tal-kappell tal-għajnejn
Disturbi fil-widnejn u fis-sistema labirintika	
Komuni	vertigo, uġigħ fil-widnejn, tinnite
Mhux Komuni	ipoakużi
Disturbi fil-qalb	
Komuni	takikardija, bradikardija, fibrillazzjoni atrijali, indeboliment kardijaku, anġina pektoris, ipertrofija ventrikulari tax-xellug
Mhux Komuni	sindromu koronarju akut, imblokk atrijoventrikulari tat-tieni grad, mard tal-valv tal-aorta, arritmija supraventrikulari
Disturbi vaskulari	
Komuni Ħafna	pressjoni għolja, pressjoni baxxa
Komuni	xokk, infart, ematoma, limfoċele, anġjopatija, fibrożi arterjali
Mhux Komuni	trombożi fil-vini, trombożi arterjali, tromboflebite, stenożi arterjali, klawdikazzjoni intermittenti, fwawar
Disturbi respiratorji, toraċiċi u medjastinali	
Komuni Ħafna	dispneja, sogħla
Komuni	edema pulmonari, tħarħir, ipokapnea, ortopnea, epistassi, uġigħ orofarinġeali
Mhux Komuni	sindromu ta' diffikultà respiratorja akuta, pressjoni għolja pulmonari, pulmonite, emoptiżi, bronkopnewmopatija, respirazzjoni b'uġigħ, effużjoni plewrali, sindromu ta' apnea l-irqad, disfonja, selħiet orofarinġeali
Disturbi gastro-intestinali	
Komuni Ħafna	dijarea, stitikezza, dardir, rimettar, uġigħ addominali
Komuni	dispepsja, stomatite aftuża, ftuq addominali
Mhux Komuni	disturbi gastro-intestinali, pankreatite, ulċera fil-musrana l-kbira, melaena, ulċera gastroduwodenali, emorraġija rektali, ostruzzjoni fil-musrana ż-żgħira, ċejlite, iperplasija ġinġivali, uġigħ fil-glandola tal-bżieq, telf fil-kulur tal-ippurgar
Disturbi fil-fwied u fil-marrara	
Komuni	epatite ċitolitika, test tal-funzjoni tal-fwied abnormali
Mhux Komuni	kolelitjażi, ċista epatika, steatożi epatika
Disturbi fil-ġilda u fit-tessuti ta' taħt il-ġilda	
Komuni	akne, prurite, alopeċja, leżjonijiet tal-ġilda, raxx, għaraq matul il-lejl, iperidrożi
Mhux Komuni	psorijażi, tkabbir ta' xagħar anormali, onikoklażi, ulċerazzjoni tal-pene, nefħa fil-wiċċ, trikorreksi

Disturbi muskolu-skeletriċi u tat-tessuti konnettivi	
Komuni Ħafna	artralġija, uġigħ fid-dahar, uġigħ fl-estremitajiet
Komuni	mijalġja, dgħjufija muskolari, uġigħ fl-għadam, nefħa tal-ġogi, disturb fid-disk intervertebrali, imblukkar tal-ġogi, spasmi muskolari, osteoartrite
Mhux Komuni	disturb fil-metaboliżmu tal-għadam, osteite, osteoliżi, sinovite
Disturbi fil-kliewi u fis-sistema urinarja	
Komuni Ħafna	proteinurja, żieda fil-krejatinina tad-demm, diżurja, ematurja
Komuni	nekrożi tubulari tal-kliewi, trombożi tal-vini tal-kliewi*, stenożi tal-arterja tal-kliewi, glajkosurja, idronefrożi, rifluss vesikoureteriku, inkontinenza urinarja, żamma urinarja, nokturja
Mhux Komuni	trombożi tal-arterji tal-kliewi*, nefrite, nefrosklerożi, atrofija tubulari tal-kliewi, ċistite emorraġika, fibrożi tal-kliewi
Disturbi fis-sistema riproduttiva u fis-sider	
Mhux Komuni	epididimite, priapiżmu, displasja ċervikali, għoqda tas-sider, uġigħ testikulari, ulċerazzjoni vulvali, vulvovaġinite atrofika, infertilità, edema tal-iskrotu
Disturbi konġenitali, familjali u ġenetiċi	
Komuni	idroċele
Mhux Komuni	ipofosfatasja
Disturbi ġenerali u kondizzjonijiet ta' mnejn jingħata	
Komuni Ħafna	edema periferali, deni
Komuni	uġigħ fis-sider, għeja, telqa, diffikultà fil-fejqan
Mhux Komuni	reazzjoni relatata mal-infużjoni*, irritabilità, fibrożi, infjammazzjoni, rikorrenza tal-marda, ħass ta' sħana, ulċera
Investigazzjonijiet	
Komuni	żieda fil-proteina Ċ-reattiva, żieda fl-ormon tal-paratirojde fid-demm,
Mhux Komuni	żieda fl-enzimi tal-frixa, żieda fit-troponin, żbilanċ fl-elettroliti, żieda fl-antiġen speċifiku tal-prostata, żieda fl-aċidu uriku tad-demm, tnaqqis fil-produzzjoni tal-awrina, tnaqqis tal-glucose fid-demm, tnaqqis fil-limfoċiti tip CD4
Korriment, avvelenament u komplikazzjonijiet ta' xi proċedura	
Komuni Ħafna	disfunzjoni tal-parti ttrapjantata
Komuni	nefropatija kronika tal-allograft (CAN), ftuq inċiżjonali
Mhux Komuni	nuqqas ta' suċċess tat-trapjant, reazzjoni relatata mat-trasfużjoni, qsim spontanju tal-ferita, ksur, qsim tat-tendini, pressjoni baxxa proċedurali, pressjoni għolja proċedurali, ematoma wara l-proċedura, uġigħ proċedurali, uġigħ ta' ras proċedurali, kontużjoni

* Ara s-sezzjoni "Deskrizzjoni ta' reazzjonijiet avversi magħżula".
** Jinkludi l-avvenimenti kollha rrappurtati fuq medjan ta' 3.3 snin fl-istudji ta' Fażi 3 tal-pazjenti li jkunu għadhom kif ġew trapjantati, u medjan ta' madwar 7 snin fl-istudju ta' Fażi 2 tal-pazjenti li jkunu għadhom kif ġew trapjantati.

Estensjoni fit-tul fi Studju 1 u Studju 2
Mill-1209 pazjenti randomizzati u li jkunu għadhom kif irċevew trapjant fiż-żewġ studji ta' Fażi 3 (ara sezzjoni 5.1), 761 pazjent komplew wara Sena 3 f'perjodu ta' estensjoni fit-tul sa 4 snin addizzjonali u baqgħu jirċievu l-mediċina tal-istudju skont l-assenjament tal-kura oriġinali tagħhom. Meta mqabbel mar-riżultati mit-3 snin inizjali, matul l-estensjoni open label fit-tul ta' 4 snin, ma ġiet osservata l-ebda reazzjoni avversa ġdida jew inċidenza miżjuda ta' reazzjonijiet avversi (elenkati hawn taħt mill-perjodu inizjali ta' 3 snin).

Studji ta' konverżjoni 1 u 2
Il-profil tas-sigurtà globali ta' belatacept fiż-żewġ studji tal-qlib kien konsistenti mal-profil tas-sigurtà magħruf fil-popolazzjoni klinika eżistenti mill-istudji f'pazjenti li jkunu għadhom kif irċevew trapjant ippreżentati f'Tabella 2 hawn fuq.

Deskrizzjoni ta' reazzjonijiet avversi magħżula

Tumuri malinni u mard limfoproliferattiv wara t-trapjant
Fil-provi f'pazjenti li jkunu għadhom kif irċevew trapjant, il-frekwenzi ta' malinni ta' Sena 1 u 3 huma murija f'Tabella 3, għajr għal każijiet ta' PTLD li huma ppreżentati f'sena 1 u > 3 snin (jiem medjana ta' follow-up kienu 1,199 jum għal belatacept MI, 1,206 jum għal belatacept LI, u 1,139 jum għal ciclosporin). Il-frekwenza ta' Sena 3 ta' neoplażmi malinni, għajr kanċer tal-ġilda mhux melanoma, kienet simili fil-gruppi ta' belacept LI u ciclosporin u ogħla fil-grupp ta' belatacept MI. PTLD seħħet b'rata ogħla fiż-żewġ gruppi ta' kura ta' belatacept meta mqabbel ma' ciclosporin (ara sezzjoni 4.4). Kanċer tal-ġilda mhux melanoma seħħew b'mod inqas spissi bil-kors ta' belatacept LI milli bil-kors ta' ciclosporin jew belatacept MI.

Tabella 3: Malinni li seħħew skont il-grupp ta' kura (%)

	Sa Sena 1			**Sa Sena 3*,****		
	Belatacept MI N = 477	**Belatacept LI N = 472**	**Ciclosporin N = 476**	**Belatacept MI N = 477**	**Belatacept LI N = 472**	**Ciclosporin N = 476**
Kwalunkwe neoplażma malinna	3.4	1.9	3.4	8.6	5.7	7.1
Kanċer tal-ġilda mhux melanoma	1.0	0.2	1.5	4.2	1.5	3.6
Neoplażmi malinni għajr kanċers tal-ġilda mhux melanoma	2.3	1.7	1.9	4.4	4.2	3.6
PTLD	0.8	0.8	0.2	1.7	1.3	0.6
Tumuri malinni għajr kanċer tal-ġilda mhux melanoma u PTLD	1.5	0.8	1.7	2.7	3.2	3.4

*Is-segwitu medjan għajr PTLD għal studji miġbura hu ta' 1,092 jum għal kull grupp ta' kura.
**Is-segwitu medjan għal PTLD għal studji miġbura hu ta' 1,199 jum għal MI, 1,206 jum għal LI, u 1,139 jum għal ciclosporin.

Fit-3 studji f'pazjenti li jkunu għadhom kif irċevew trapjant (studju wieħed ta' Fażi 2 u żewġ studji ta' Fażi 3, Studju 1 u Studju 2), il-frekwenza kumulattiva ta' PTLD kienet ogħla f'pazjenti kkurati b'belatacept bil-kors tad-dożaġġ irrakkomandat (LI) (1.3%; 6/472) milli fil-grupp ta' ciclosporin (0.6%; 3/476), u kienet l-ogħla fil-grupp MI ta' belatacept (1.7%; 8/477). Disa' mill-14-il każ ta' PTLD f'pazjenti kkurati b'belatacept instabu fis-CNS; matul il-perjodu ta' osservazzjoni, 8 minn 14-il każ kienu fatali (6 mill-każijiet fatali involvew is-CNS). Mis-6 każijiet ta' PTLD fil-kors LI, 3 involvew is-CNS u kienu fatali.

Pazjenti seronegattivi tal-EBV li qed jirċievu immunosoppressivi jinsabu f'riskju partikolarment miżjud għal PTLD (ara sezzjonijiet 4.3 u 4.4). Fi studji kliniċi, pazjenti li rċivew trapjant ikkurati b'belatacept bi stat seronegattiv tal-EBV kienu f'riskju miżjud għal PTLD meta mqabbla ma' dawk li kienu pożittivi għall-EBV (7.7%; 7/91 meta mqabbel ma' 0.7%; 6/810, rispettivament). Bil-kors tad-dożaġġ irrakkomandat ta' belatacept, kien hemm 404 pazjenti li rċivew trapjant, li kienu pożittivi għal EBV u kien hemm 4 każijiet ta' PTLD (1.0%); 2 minn dawn kienu fis-CNS.

Matul il-perjodu ta' estensjoni fit-tul, ġew irrappurtati malinni (inkluż PTLD) f'10.3%, 8.4%, u 14.7% tal-pazjenti fil-gruppi ta' belatacept MI, belatacept LI, u ciclosporin, rispettivament, fi Studju 1; u f'19.2%, 13.3% u 16.1% tal-pazjenti fil-gruppi ta' elatacept MI, belatacept LI, u ciclosporin, rispettivament, fi Studju 2. Il-każijiet ta' PTLD varjaw skont is-serostatus. Fi Studju 1, każ wieħed addizzjonali ta' PTLD ġie rrappurtat fil-grupp ta' ciclosporin, f'pazjent li kien seropożittiv għall-EBV fil-ħin tat-trapjant. Fi Studju 2, fost pazjenti li kienu seropożittivi għall-EBV fil-ħin tat-trapjant, kien

hemm każ wieħed ta' PTLD f'kull wieħed mit-tliet gruppi ta' kura. Fost il-pazjenti ta' Studju 2 li kienu seronegattivi għall-EBV fil-ħin tat-trapjant (li għalihom ma kienx irrakkomandat l-użu ta' belatacept), kien hemm tliet każijiet ta' PTLD fil-grupp ta' belatacept LI, u l-ebda każ fil-gruppi ta' belatacept MI u ciclosporin.

Infezzjonijiet
Fil-provi f'pazjenti li jkunu għadhom kif irċevew trapjant, frekwenzi f'Sena 1 u Sena 3 ta' infezzjonijiet li jseħħu skont il-grupp ta' kura huma murija f'Tabella 4. L-okkorrenza globali ta' infezzjonijiet tat-tuberkolożi u infezzjonijiet mhux serji bil-herpes kienu ogħla għall-korsijiet ta' belatacept milli għall-kors ta' ciclosporin. Il-maġġoranza tal-każijiet ta' tuberkolożi seħħew f'pazjenti li fil-preżent qed jgħixu, jew li qabel kienu jgħixu f'pajjiżi bi prevalenza għolja ta' tuberkolożi (ara sezzjoni 4.4). L-għadd ta' każi ta' infezzjonijiet bil-virus tal-polijoma u infezzjonijiet fungali kienu inqas fil-grupp ta' belatacept LI meta mqabbel ma' gruppi ta' belatacept MI u ciclosporin.

Fi ħdan il-programm kliniku ta' belatacept, kien hemm 2 pazjenti ddijanjostikati b'PML. Każ fatali wieħed ta' PML ġie rrappurtat f'pazjent li rċieva trapjant tal-kliewi li ġie kkurat b'kors ta' belatacept MI, antagonist ta' riċettur IL-2, MMF, u kortikosterojdi għal sentejn fi prova ta' Fażi 3. Il-każ l-ieħor ta' PML ġie rrappurtat f'pazjent li rċieva trapjant tal-fwied fi prova ta' Fażi 2, li rċieva 6 xhur ta' kura b'kors ta' belatacept MI miżjud, MMF f'dożi ogħla mid-doża rrakkomandata u kortikosterojdi (ara sezzjoni 4.4).

Infezzjonijiet li jinvolvu s-CNS kienu aktar frekwenti fil-grupp ta' belatacept MI (8 każijiet, inkluż il-każ ta' PML diskuss hawn fuq; 1.7%) minn fil-gruppi ta' belatacept LI (2 każijiet, 0.4%) u l-grupp ta' ciclosporin (każ wieħed; 0.2%). L-iktar infezzjoni ta' CNS komuni kienet il-meninġite kriptokokkali.

Tabella 4: Infezzjonijiet li seħħew skont il-grupp ta' kura f'pazjenti li jkunu għadhom kif irċevew trapjant (%)

	Sa Sena 1			Sa Sena 3*		
	Belatacept MI N = 477	**Belatacept LI N = 472**	**Ciclosporin N = 476**	**Belatacept MI N = 477**	**Belatacept LI N = 472**	**Ciclosporin N = 476**
Infezzjonijiet u infestazzjonijiet	70.7	71.8	73.7	79.2	82.0	80.6
Infezzjonijiet serji	26.8	23.3	27.3	35.8	33.5	37.8
Infezzjonijiet virali	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
Polijomavirus	4.8	2.3	4.8	6.3	3.8	5.7
Ħerpes	8.0	6.6	6.1	15.5	14.2	10.7
Infezzjonijiet fungali	13.8	11.0	15.1	22.9	16.7	20.6
Tuberkolożi	0.4	0.4	0.2	1.3	1.3	0.2

*Espożizzjoni medjana għal studji miġbura hija ta' 1,092 jum għal kull grupp ta' kura.

Matul il-perjodu ta' estensjoni fit-tul fil-provi f'pazjenti li jkunu għadhom kif irċevew trapjant, seħħew infezzjonijiet serji f'30.3% u 23.5% tal-pazjenti fil-gruppi ta' belatacept MI u LI, rispettivament, u f'27.2% tal-pazjenti fil-grupp ta' ciclosporin fi Studju 1; u f'35.6% u 38.1% tal-pazjenti fil-gruppi ta' belatacept MI u LI, rispettivament, u f'37.9% tal-pazjenti fil-grupp ta' ciclosporin fi Studju 2. Kien hemm każ wieħed ta' PML irrappurtat (Studju 1) fil-grupp ta' ciclosporin wara 82 xahar wara t-trapjant (aktar minn 56 jum wara t-twaqqif tat-terapija).

Trombożi fil-parti ttrapjantata
Fi studju ta' Fażi 3 f'pazjenti li jkunu għadhom kif irċevew trapjant li rċivew kliewi ta' donaturi bi kriterji estiżi (ECD) (Studju 2), trombożi fil-parti ttrapjantata seħħet b'mod aktar frekwenti fil-gruppi ta' belatacept (4.3 % u 5.1 % għall-korsijiet MI u LI rispettivament), meta mqabbla ma' 2.2 % għal ciclosporin. Fi studju ieħor ta' Fażi 3 f'pazjenti li jkunu għadhom kif irċevew trapjant li rċivew kliewi

ta' donaturi ħajjin u kliewi ta' donaturi mejtin bi kriterji standard (Studju 1), l-inċidenza ta' trombożi fil-parti ttrapjantata kienet ta' 2.3 % u 0.4 % għall-korsijiet MI u LI rispettivament, meta mqabbla ma' 1.8 % għal ciclosporin. Fi studju ta' Fażi 2 f'pazjenti li jkunu għadhom kif irċevew trapjant, kien hemm 2 każijiet ta' trombożi tal-parti ttrapjantata, wieħed f'MI u wieħed f'LI (inċidenza ta' 1.4 % għat-tnejn) kontra 0 fil-grupp ta' ciclosporin. B'mod ġenerali, dawn l-avvenimenti seħħew kmieni u l-maġġoranza rriżultaw f'telf tal-parti ttrapjantata. F'esperjenza wara t-tqegħid fis-suq f'pazjenti b'fatturi ta' riskju ta' predispożizzjoni oħra għat-trombożi tal-allograft tal-kliewi, ġiet irrappurtata trombożi tal-allograft tal-kliewi meta d-doża inizjali ta' globulina kontra thymocyte ngħatat flimkien mal-ewwel doża ta' belatacept fl-istess ħin jew kważi fl-istess ħin. (ara sezzjoni 4.4).

Reazzjonijiet relatati mal-infużjoni
Ġiet irrappurtata anafilassi wara t-tqegħid fis-suq (ara sezzjoni 4.4).

Fl-istudji f'pazjenti li jkunu għadhom kif irċevew trapjant, reazzjonijiet akuti relatati mal-infużjoni (reazzjoniijet li seħħew fi żmien siegħa mill-infużjoni) seħħew f'5.5% tal-pazjenti fil-grupp ta' belatacept MI u f'4.4% tal-pazjenti fil-grupp ta' belatacept LI sa Sena 3. L-aktar reazzjonijiet akuti relatati mal-infużjoni li ġew irrappurtati b'mod l-aktar frekwenti f'korsijiet ta' belatacept ikkombinati kienu pressjoni baxxa, pressjoni għolja, ħmura u wġigħ ta' ras. Ħafna mill-avvenimenti ma kinux serji, iżda kienu ta' intensità moderata u ma reġgħux seħħew. Meta belatacept tqabbel ma' infużjonijiet tal-plaċebo, ma kienx hemm differenzi fir-rati tal-avvenimenti (infużjonijiet ta' plaċebo ngħataw f'Ġimgħat 6 u 10 tal-kors ta' belatacept LI sabiex jaħbu (blind) l-korsijiet MI u LI).

Immunoġeniċità
Antikorpi diretti kontra l-molekula ta' belatacept ġew evalwati f'796 pazjent li rċivew trapjant tal-kliewi (551 minn dawn ġew ikkurati għal mill-inqas 3 snin) fiż-żewġ studji ta' Fażi 3 f'pazjenti li jkunu għadhom kif irċevew trapjant. 51 pazjent addizzjonali ġew ikkurati għal medja ta' 7 snin fl-estensjoni fit-tul ta' studju ta' Fażi 2 f'pazjenti li jkunu għadhom kif irċevew trapjant. Żvilupp ta' antikorpi kontra belatacept ma kienx assoċjat ma' tneħħija mibdula ta' belatacept.

Total ta' 45 minn 847 pazjent (5.3%) żviluppaw antikorpi matul il-kura b'belatacept. Fl-istudji individwali, il-perċentwal ta' pazjenti b'antikorpi varja minn 4.5% u 5.2% fl-istudji ta' Fażi 3 għal 11.8% fl-estensjoni fit-tul tal-istudju ta' Fażi 2. Madankollu, ir-rata tal-immunoġeniċità innormalizzat għaliex it-tul tal-espożizzjoni kien konsistenti f'minn 2.0 sa 2.1 għal kull 100 sena ta' pazjenti fost it-tliet studji. F'153 pazjent evalwati għall-antikorpi, mill-inqas 56 jum (madwar 6 half-lives) wara t-twaqqif ta' belatacept, 10 addizzjonali (6.5%) żviluppaw antikorpi. B'mod ġenerali, il-livelli ta' antikorpi mkejla kienu baxxi, normalment mhux persistenti, u ta' spiss sparixxew bit-tkomplija tal-kura.

Biex tiġi evalwata l-preżenza ta' antikorpi newtralizzanti, ġew evalwati kampjuni minn 29 pazjent b'attività ta' twaħħil ikkonfermata tal-molekula għar-reġjun ta' cytotoxic T-lymphocyte-associated antigen 4 (CTLA-4) modifikat b'assaġġ in vitro; 8 (27.6%) pazjenti ntwerew li kellhom antikorpi newtralizzanti. Ir-rilevanza klinika ta' antikorpi bħal dawn mhijiex ċara.

Awtoimmunità
Fl-istudji f'pazjenti li jkunu għadhom kif irċevew trapjant, l-okkorrenza ta' avveniment ta' awtoimmunità tul l-istudji kliniċi ewlenin ma kinitx frekwenti; din seħħet b'rati ta' 1.7%, 1.7%, u 1.9% sa Sena 3 għall-MI, LI, u gruppi ta' ciclosporin rispettivament. Pazjent wieħed fuq kors ta' belatacept MI żviluppa s-sindromu ta' Guillian-Barré li wassal għal waqfien tal-kura u sussegwentement fieq. B'mod ġenerali, il-ftit rapporti mill-istudji kliniċi ssuġġerew li espożizzjoni fit-tul għal belatacept ma tippredisponix pazjenti għal riskju miżjud ta' żvilupp ta' avveniment awtoimmuni.

Matul il-perjodu ta' estensjoni fit-tul, avvenimenti awtoimmuni seħħew f'2.6% u 3.0% tal-pazjenti fil-gruppi ta' belatacept MI u LI, rispettivament, u f'3.7% tal-pazjenti fil-grupp ta' ciclosporin fi Studju 1; u f'5.8% u 3.5% tal-pazjenti fil-gruppi ta' belatacept MI u LI, rispettivament, u f'0% tal-pazjenti fil-grupp ta' ciclosporin fi Studju 2.

Rappurtar ta' reazzjonijiet avversi suspettati

Huwa importanti li jiġu rrappurtati reazzjonijiet avversi suspettati wara l-awtorizzazzjoni tal-prodott mediċinali. Dan jippermetti monitoraġġ kontinwu tal-bilanċ bejn il-benefiċċju u r-riskju tal-prodott mediċinali. Il-professjonisti tal-kura tas-saħħa huma mitluba jirrappurtaw kwalunkwe reazzjoni avversa suspettata permezz tas-sistema ta' rappurtar nazzjonali mniżżla f' Appendiċi V.

4.9 Doża eċċessiva

Ingħataw dożi singoli sa 20 mg/kg bla ebda effett tossiku apparenti. Fil-każ ta' doża eċċessiva, huwa rrakkomandat li l-pazjent jiġi mmonitorjat għal kwalunkwe sinjali jew sintomi ta' reazzjoni avversa u għandha tinbeda kura xierqa għas-sintomi.

5. PROPRJETAJIET FARMAKOLOĠIĊI

5.1 Proprjetajiet farmakodinamiċi

Kategorija farmakoterapewtika: Immunosuppressanti, immunosuppressanti selettivi, Kodiċi ATC: L04AA28.

Belatacept, imblokkatur selettiv ta' kostimulazzjoni, huwa proteina ta' fużjoni li tinħall li tikkonsisti minn parti extraċellulari modifikat tal-antiġen ċitotossiku uman assoċjat mal-limfoċit-T (CTLA-4) imwaħħal ma' porzjon (hinge-CH2-CH3 domains) tad-domain Fc ta' antikorp uman tal-immunoglobulina G1. Belatacept huwa prodott b'teknoloġija ta' DNA rikombinanti f'sistema ta' espressjoni taċ-ċelluli mammiferi. Saru żewġ sostituzzjonijiet tal-amino acid (L104 għal E; A29 għal Y) fil-ligand binding region ta' CTLA-4.

Mekkaniżmu ta' azzjoni

Belatacept jeħel ma' CD80 u CD86 fuq ċelluli li jippreżentaw antiġens. Għalhekk, belatacept jimblokka l-kostimulazzjoni taċ-ċelluli T medjata minn CD28 u jimpedixxi l-attivazzjoni tagħhom. Iċ-ċelluli T attivati huma l-medjaturi prinċipali tar-rispons immunoloġiku għall-kilwa trapjantata. Belatacept, li huwa forma modifikata ta' CTLA4-Ig, iwaħħal CD80 u CD86 aktar malajr mill-molekula CTLA4-Ig prinċipali li minnha huwa derivat. Din iż-żieda fil-veloċità tipprovdi livell ta' immunosoppressjoni li huwa neċessarju sabiex jiġu evitati insuffiċjenza u disfunzjoni immuni tal-allograft.

Effetti farmakodinamiċi

Fi studju kliniku, kienet osservata saturazzjoni ta' madwar 90% tar-riċetturi ta' CD86 fuq il-wiċċ taċ-ċelluli li jippreżentaw antiġens fid-demm periferali wara l-għoti inizjali ta' belatacept. Matul l-ewwel xahar ta' wara t-trapjant, inżammet 85% saturazzjoni ta' CD86. Sa xahar 3 wara t-trapjant bil-kors ta' dożaġġ irrakkomandat, il-livell ta' saturazzjoni ta' CD86 inżamm madwar 70% u f'xahar 12, madwar 65%.

Effikaċja klinika u sigurtà

Studju 1 u 2: Studji ta' Fażi 3 f'pazjenti li jkunu għadhom kif irċevew trapjant
Is-sigurtà u l-effikaċja ta' belatacept bħala parti minn kors immunosoppressiv wara trapjant tal-kliewi ġew evalwati f'żewġ studji li fihom il-pazjenti ntgħażlu b'mod każwali, tat-tip partially-blinded, multiċentriċi, ta' 3 snin bil-punt tat-tmiem primarju speċifikat wara f'Sena 1. Dawn l-istudji pparagunaw żewġ korsijiet ta' dożi ta' belatacept (MI u LI) ma' ciclosporin f'pazjenti li rċivew organi minn donaturi ta' kriterji standard (Studju 1) jew kriterji estiżi (Studju 2). Il-pazjenti kollha rċivew basiliximab, MMF, u kortikosterojdi. Il-kors aktar intensiv (MI), li kien jinkludi dożaġġ ogħla u aktar frekwenti matul l-ewwel 6 xhur ta' wara t-trapjant, irriżulta f'espożizzjoni darbtejn ogħla għal belatacept mill-kors inqas intensiv (LI) matul Xhur 2 sa 7 wara t-trapjant. L-effikaċja kienet simili

bejn MI u LI filwaqt li l-profil ġenerali tas-sigurtà kien aħjar għal LI. Għalhekk, id-doża rrakkomandata ta' belatacept hija l-kors ta' dożaġġ LI.

Studju 1: Pazjenti Li Jirċievu Kliewi ta' Donaturi Ħajjin u Kliewi ta' Donaturi Mejta skont Kriterji Standard

L-organi ta' donaturi skont kriterji standard kienu definiti bħala organi minn donatur ħaj, jew donatur mejjet b'ħin antiċipat ta' iskemija bil-kesħa ta' < 24 siegħa u li ma jissodisfax id-definizzjoni ta' organi minn donaturi skont il-kriterji estiżi. Studju 1 eskluda (1) reċipjenti li kellhom l-ewwel trapjant li l-PRA kurrenti tagħhom kien ta' ≥ 50%; (2) reċipjenti li kellhom trapjant mill-ġdid li l-PRA kurrenti tagħhom kien ta' ≥ 30%; (3) reċipjenti meta t-telf tal-impjant ta' qabel seħħ minħabba rifjut akut u f'każ ta' qbil inkroċjat limfoċitotossiku pożittiv taċ-ċelluli T.

F'dan l-istudju li fih il-pazjenti ntgħażlu b'mod każwali, ġew irreġistrati u ttrapjantati 666 pazjent; 219 għal belatacept MI, 226 għal belatacept LI, u 221 għal ciclosporin. L-età medjana kienet 45 sena; 58% tal-organi tad-donaturi kienu minn pazjenti ħajjin; 3% ġew trapjantati mill-ġdid; 69% tal-popolazzjoni tal-istudju kienu rġiel; 61% tal-pazjenti kienu bojod, 8% kienu suwed/Afrikani-Amerikani, 31% kienu kkaratterizzati bħala ta' razez oħrajn; 16% kellhom PRA ≥ 10%; u 41% kellhom 4 sa 6 nuqqas ta' taqbil ta' HLA.

Id-doża ta' kortikosterojdi li ntużat fil-gruppi kollha tal-kura tnaqqset gradwalment matul l-ewwel 6 xhur wara t-trapjant. Il-medjan tad-dożi tal-kortikosterojdi mogħtija mal-kors irrakkomandat ta' belatacept sa xhur 1, 3, u 6 kien ta' 20 mg, 12 mg u 10 mg, rispettivament.

Studju 2: Pazjenti Li Jirċievu Kliewi minn Donaturi skont Kriterji Estiżi

Id-donaturi skont kriterji estiżi kienu definiti bħala donaturi mejtin li kellhom mill-inqas waħda minn dawn li ġejjin: (1) età tad-donatur ta' ≥ 60 sena; (2) età ta' tad-donatur ≥ 50 sena u komorbożitajiet oħrajn tad-donatur (≥ 2 minn dawn li ġejjin: puplesija, pressjoni għolja, krejatinina fis-serum > 1.5 mg/dl); (3) donazzjoni wara l-mewt tal-qalb jew (4) ħin antiċipat ta' iskemija kiesħa ta' ≥ 24 siegħa. Studju 2 eskluda riċevituri b'PRA attwali ≥ 30%, pazjenti bi trapjant mill-ġdid, u fil-każ ta' ċellola T pożittiva, tqabbil limfoċitotossiku trasversali.

F'dan l-istudju li fih il-pazjenti ntgħażlu b'mod każwali, ġew irreġistrati u ttrapjantati 543 pazjent; 184 għal belatacept MI, 175 għal belatacept LI, u 184 għal ciclosporin. L-età medjana kienet 58 sena; 67% tal-popolazzjoni tal-istudju kienu rġiel; 75% tal-pazjenti kienu bojod, 13% kienu suwed/Afrikani-Amerikani, 12% kienu kkaratterizzati bħala ta' razez oħrajn; 3% kellhom PRA ≥ 10%; u 53% kellhom 4 sa 6 nuqqas ta' taqbil ta' HLA.

Id-doża ta' kortikosterojdi li ntużat fil-gruppi kollha tal-kura tnaqqset gradwalment matul l-ewwel 6 xhur wara t-trapjant. Il-medjan tad-dożi tal-kortikosterojdi mogħtija mal-kors irrakkomandat ta' belatacept sa xhur 1, 3, u 6 kien ta' 21 mg, 13 mg u 10 mg, rispettivament.

Tabella 5 tiġbor fil-qosor ir-riżultati għal belatacept LI meta mqabbel ma' ciclosporin għall-punti tat-tmiem koprimarji tal-effikaċja ta' mewt u telf tal-parti ttrapjantata, indeboliment kompost tal-kliewi, u rifjut akut (definit bħala suspett ta' rifjut akut ippruvat minn bijopsija). Is-sopravivenza tal-pazjenti u tal-partijiet ittrapjantati kienu simili bejn belatacept u ciclosporin. Numru inqas ta' pazjenti laħqu l-punt tat-tmiem tal-indeboliment kompost tal-kliewi u l-GFR medju kien ogħla b'belatacept meta mqabbel ma' ciclosporin.

Rifjut akut (AR) seħħ aktar ta' spiss b'belatacept meta mqabbel ma' ciclosporin fi Studju 1 u bi frekwenza simili b'belatacept meta mqabbel ma' ciclosporin fi Studju 2. Madwar 80% tal-episodji ta' AR seħħew sa Xahar 3 u ma kinux frekwenti wara Xahar 6. Fi Studju 1, 11/39 rifjut akut b'belatacept u 3/21 rifjut akut b'ciclosporin kienu grad Banff 97 ≥ IIb sa Sena 3. Fi Studju 2, 9/33 rifjut akut b'belatacept u 5/29 rifjut akut b'ciclosporin kienu grad Banff 97 ≥ IIb sa Sena 3. AR ġie kkurat aktar ta' sikwit b'terapija li tnaqqas il-limfoċiti (fattur ta' riskju għal PTLD; ara sezzjoni 4.4) fil-grupp li ħa belatacept milli fil-grupp li ħa ciclosporin. Fiż-żewġ studji, fil-pazjenti b'AR sa Sena 2, antikorpi speċifiċi għad-donatur, li huwa wieħed mill-kriterji għad-dijanjosi ta' rifjut medjat mill-antikorpi, kienu preżenti f'6% (2/32, Studju 2), 8% (3/39, Studju 1) u 20% (4/20, Studju 1), 26% (7/27, Studju 2)

fil-gruppi li ħadu belatacept u ciclosporin sas-sena 3, rispettivament. Sa Sena 3, l-AR rikorrenti kien simili bejn il-gruppi (< 3%) u l-AR subkliniku identifikat fil-bijopsija tal-protokoll ta' sena kien 5% fiż-żewġ gruppi. Fi Studju 1, 5/39 pazjent fuq belatacept kontra 1/21 pazjent fuq ciclosporin b'AR ġarrbu telf tal-graft, u 5/39 pazjent fuq belatacept, u l-ebda pazjent fuq ciclosporin b'AR, kienu mietu sa Sena 3. Fi Studju 2, 5/33 pazjent fuq belatacept kontra 6/29 pazjent fuq ciclosporin b'AR kienu ġarrbu telf tal-parti ttrapjantata, u 5/33 pazjent fuq belatacept kontra 5/29 pazjent fuq ciclosporin b'AR kienu mietu sa Sena 3. Fiż-żewġ studji, il-GFR medja wara AR kienet simili f'pazjenti ttrattati b'belatacept u ciclosporin.

Tabella 5: Riżultati prinċipali tal-effikaċja f'sena 1 u 3

	Studju 1: donaturi ħajjin u donaturi mejtin skont kriterji standard		**Studju 2: donaturi skont kriterji estiżi**	
Parametru	**Belatacept LI**	**Ciclosporin**	**Belatacept LI**	**Ciclosporin**
	N = 226	**N = 221**	**N = 175**	**N = 184**
Sopravivenza tal-Pazjent u tal-Parti Ttrapjantata (%) Sena 1 [95% CI]	96.5 [94.1-98.9]	93.2 [89.9-96.5]	88.6 [83.9-93.3]	85.3 [80.2-90.4]
Sena 3 [95% CI]	92.0 [88.5-95.6]	88.7 [84.5-92.9]	82.3 [76.6-87.9]	79.9 [74.1-85.7]
Mewt (%) Sena 1	1.8	3.2	2.9	4.3
Sena 3	4.4	6.8	8.6	9.2
Telf tal-Parti Ttrapjantata (%) Sena 1	2.2	3.6	9.1	10.9
Sena 3	4.0	4.5	12.0	12.5
% ta' Pazjenti li jissodisfaw il-Punt tat-tmiem tal-indeboliment kompost tal-kliewi wara Sena 1[a]	54.2	77.9	76.6	84.8
Valur P	< 0.0001	-	< 0.07	-
AR (%) Sena 1 (%) [95% CI]	17.3 [12.3-22.2]	7.2 [3.8-10.7]	17.7 [12.1-23.4]	14.1 [9.1-19.2]
Sena 3 (%) [95% CI]	17.3 [12.3-22.2]	9.5 [5.6-13.4]	18.9 [13.1-24.7]	15.8 [10.5-21.0]
GFR Imkejla Medja[b] *ml/min/1.73 m^2* Sena 1	63.4	50.4	49.6	45.2
Sena 2	67.9	50.5	49.7	45.0
GFR Ikkalkulata Medja[c] ***ml/min/1.73 m^2*** Xahar 1 Sena 1	61.5 65.4	48.1 50.1	39.6 44.5	31.8 36.5
Sena 2	65.4	47.9	42.8	34.9
Sena 3	65.8	44.4	42.2	31.5

[a]Proporzjon ta' Pazjenti b'GFR Imkejjel < 60 ml/min/1.73 m^2 jew bi Tnaqqis fil-GFR Imkejjel ≥ 10 ml/min/1.73 m^2 minn Xahar 3 sa Xahar 12.
[b] Il-GFR imkejla kienet evalwata b'iothalamate wara Sena 1 u 2 biss
[c] Il-GRF ikkalkulata kienet evalwata permezz ta' formula MDRD wara Xahar 1, Sena 1, 2, u 3

Progressjoni tal-Istadji tal-Mard Kroniku fil-Kliewi (CKD)
Fi Studju 1 sa Sena 3, il-GFR medja kkalkulata kienet ta' 21 ml/min/1.73 m^2 ogħla b'belatacept, u 10% u 20% tal-pazjenti laħqu CKD stadju 4/5 (GFR < 30 ml/min/1.73 m^2) b'belatacept kontra ciclosporin, rispettivament. Fi Studju 2 sa Sena 3, il-GFR medja kkalkulata kienet ta' 11 ml/min/1.73 m^2 ogħla b'belatacept, u 27% u 44% tal-pazjenti laħqu CKD stadju 4/5 (GFR < 30 ml/min/1.73 m^2) b'belatacept kontra ciclosporin, rispettivament.

Nefropatija Kronika tal-Allograft/Fibrożi Interstizjali u Atrofija Tubulari (IFTA)
Il-prevalenza ta' CAN/IFTA wara Sena 1 fl-Istudji 1 u 2, kienet numerikament iżjed baxxa b'belatacept milli b'ciclosporin (~ 9.4% u 5%, rispettivament).

Bidu Ġdid ta' Dijabete Mellitus u Pressjoni tad-Demm
F'analiżi miġbura speċifikata minn qabel tal-Istudji 1 u 2 wara Sena 1, l-inċidenza ta' bidu ġdid ta' dijabete mellitus (NODM), definita bħala l-użu ta' sustanza kontra d-dijabete għal ≥ 30 ġurnata jew ≥ 2 valuri ta' glucose fil-plażma fl-istat sajjem ta' > 126 mg/dl (7.0 mmol/l) wara t-trapjant, kienet ta' 5% b'belatacept u ta' 10% b'ciclosporin. F'Sena 3, l-inċidenza ta' NODM kienet ta' 8% b'belatacept u ta' 10% b'ciclosporin.

Fl-Istudji 1 u 2 f'Sena 1 u 3, belatacept kien assoċjat ma' 6 sa 9 mmHg pressjoni sistolika medja tad-demm aktar baxxa, madwar 2 sa 4 mmHg pressjoni dijastolika medja tad-demm aktar baxxa, u inqas użu ta' prodotti mediċinali kontra l-pressjoni għolja meta mqabbel ma' ciclosporin.

Estensjoni fit-tul fi Studju 1 u Studju 2
Total ta' 321 pazjent fuq belatacept (MI: 155 u LI: 166) u 136 pazjent fuq ciclosporin temmew 3 snin ta' kura fi Studju 1 u daħlu fil-perjodu ta' estensjoni bit-tikketta mikxufa ta' 4 snin (massimu ta' 7 snin b'kollox). Aktar pazjenti waqfu fil-grupp ta' ciclosporin (32.4%) meta mqabbel ma' kull grupp ta' belatacept (17.4% u 18.1% fil-gruppi MI u LI, rispettivament) matul il-perjodu ta' estensjoni fit-tul. Total ta' 217-il pazjent fuq belatacept (MI: 104 u LI: 113) u 87 pazjent fuq ciclosporin temmew 3 snin ta' kura fi Studju 2 u daħlu fil-perjodu ta' estensjoni bit-tikketta mikxufa ta' 4 snin (massimu ta' 7 snin b'kollox). Aktar pazjenti waqfu fil-grupp ta' ciclosporin (34.5%) meta mqabbel ma' kull grupp ta' belatacept (2.8% u 25.7% fil-gruppi MI u LI, rispettivament) matul il-perjodu ta' estensjoni fit-tul.

Meta mqabbla ma' ciclosporin u vvalutata bl-estimi tal-proporzjon tal-periklu (HR, hazard ratio) (għal mewt jew telf ta' graft) minn analiżi tar-rigressjoni Cox ad hoc, is-sopravivenza totali tal-pazjent u tal-graft kienet ogħla għal pazjenti kkurati b'belatacept fi Studju 1, HR 0.588 (95% CI: 0.356-0.972) għall-grupp MI u HR 0.585 (95% CI: 0.356-0.961) għall-grupp LI u komparabbli tul il-gruppi ta' kura fi Studju 2, HR 0.932 (95% CI: 0.635-1.367) għall-grupp MI u HR 0.944 (95% CI: 0.644-1.383) għall-grupp LI. Il-proporzjon ġenerali tal-pazjenti b'mewt jew telf ta' graft kien inqas fil-pazjenti kkurati b'belatacept (MI: 11.4%, LI: 11.9%) meta mqabbel ma' pazjenti kkurati b'ciclosporin (17.6%) fi Studju 1. Il-popolazzjoni globali ta' pazjenti b'mewt jew telf tal-parti kienet komparabbli fost il-gruppi ta' kura (29.3%, 30.9%, u 28.3% għal MI, LI u ciclosporin, rispettivament) fi Studju 2. Fi Studju 1, fil-gruppi MI, LI, u ciclosporin, rispettivament, il-mewt seħħet f'7.8%, 7.5%, u 11.3% tal-pazjenti, u t-telf tal-parti seħħet f'4.6%, 4.9%, u 7.7% tal-pazjenti. Fi Studju 2, fil-gruppi MI, LI, u ciclosporin, rispettivament, il-mewt seħħet f'20.1%, 21.1%, u 15.8% tal-pazjenti, u t-telf tal-parti seħħet f'11.4%, 13.1%, u 15.8% tal-pazjenti. Il-proporzjon ogħla ta' mwiet fil-grupp LI fi Studju 2 kien prinċipalment dovut għal neoplasmi (MI: 3.8%, LI: 7.1%, ciclosporin: 2.3%).

Il-GFR ogħla kkalulkulata osservata f'pazjenti kkurati b'belatacept relattiva għal pazjenti kkurati b'ciclosporin matul l-ewwel 3 snin inżammet matul il-perjodu ta' estensjoni fit-tul. Fi Studju 1, il-GFR medja kkalkulata wara 7 snin kienet ta' 74.0, 77.9 u 50.7 mL/min/1.73 m^2 fil-gruppi ta' belatacept MI, belatacept LI u ciclosporin, rispettivament. Fi Studju 2, il-GFR medja kkalkulata wara 7 snin kienet ta' 57.6, 59.1 u 44.6 mL/min/1.73 m^2, fl-istess gruppi, rispettivament. Il-ħin għal mewt, telf tal-parti jew GFR < 30 mL/min/1.73 m^2 ġie analizzat matul il-perjodu ta' 7 snin: fi Studju 1, madwar 60 % tnaqqis fir-riskju ta' mewt, telf tal-parti, jew GFR <30 mL/min/1.73 m^2 ġie osservat fost il-pazjenti fil-grupp ta' belatacept meta mqabbel ma' dawk assenjati għal ciclosporin. Fi Studju 2, ġie osservat madwar 40 % tnaqqis f'dan ir-riskju fost il-pazjenti fil-gruppi ta' belatacept meta mqabbel ma' dawk assenjati għal ciclosporin.

Konverżjoni minn kors ibbażat fuq inibitur ta' calcineurin (CNI) għal dak ibbażat fuq belatacept

Studju ta' Konverżjoni 1

Total ta' 173 pazjent li rċivew trapjant tal-kliewi fuq kors ta' manteniment ibbażat fuq is-CNI (ciclosporin; CsA: 76 pazjent jew tacrolimus; TAC: 97 pazjent), li kienu rċivew trapjant tal-kliewi minn donatur li għadu ħaj jew li miet 6 sa 36 xahar qabel il-parteċipazzjoni fl-istudju, ġew irreġistrati fi prova multiċentrika, prospettiva, randomizzata u open-label. Il-pazjenti bi storja ta' trattament għal rifjut akut ippruvat minn bijopsija (BPAR) fi żmien 3 xhur qabel il-parteċipazzjoni fl-istudju, BPAR rikorrenti, rifjut ċellulari ta' Banff grad IIA jew ogħla, jew rifjut medjat mill-antikorpi bit-trapjant attwali; telf ta' trapjant preċedenti minħabba BPAR; jew ċellola T pożittiva, tqabbil limfoċitotossiku trasversali fil-ħin tat-trapjant attwali ġew meqjusa li kienu f'riskju immunoloġiku ogħla u ġew esklużi mill-istudju. Il-pazjenti ġew randomizzati 1:1: biex jew ikomplu fuq il-kors tagħhom ibbażat fuq is-CNI jew jaqilbu għal kors ibbażat fuq belatacept. Matul il-fażi ta' konverżjoni, ingħatat doża ta' manteniment ta' belatacept f'Jum 1 u kull ġimagħtejn għall-ewwel 8 ġimgħat (ara Sezzjoni 4.2). Id-doża tas-CNI ġiet imnaqqsa gradwalment bejn Jum 1 u Jum 29: F'jum 1, il-pazjenti rċivew 100% tad-doża tas-CNI; segwita minn 40-60% f'jum 15, 20-30% f'jum 23 u xejn f'jum 29. Wara l-fażi inizjali ta' konverżjoni ta' 8 ġimgħat, ingħatat doża ta' manteniment ta' belatacept kull 4 ġimgħat minn hemm'il quddiem, li bdiet 12-il ġimgħa wara l-ewwel doża (ara Sezzjoni 4.2). Id-durata tal-istudju kienet ta' 12-il xahar, b'perjodu ta' estensjoni fit-tul (LTE) minn Xahar 12 sa Xahar 36. Il-punt tat-tmiem primarju (deskrittiv) kien il-funzjoni tal-kliewi (bidla fl-eGFR mil-linja bażi) wara 12-il xahar.

F'Xahar 12, l-84 pazjent kollha (100%) fil-grupp tal-qlib għal belatacept u 98.9% (88/89) tal-pazjenti fil-grupp ta' kontinwazzjoni bis-CNI ssopravivew bi trapjant li jiffunzjona. BPAR ġie rrappurtat f'7.1% (6/84) tal-pazjenti fil-grupp tal-qlib għal belatacept u ma ġiex irrappurtat fil-grupp ta' kontinwazzjoni bis-CNI. Mill-81 pazjent f'kull grupp li daħlu fil-perjodu LTE (subpopolazzjoni ITT-LT), 97% (79/81) fil-grupp tal-qlib għal belatacept u 98.8% (80/81) fil-grupp ta' kontinwazzjoni tas-CNI ssopravivew bi trapjant li jiffunzjona sa Xahar 36. Każ wieħed ta' BPAR ġie rrappurtat fil-grupp tal-qlib għal belatacept u tliet każijiet ta' BPAR ġew irrappurtati fil-grupp ta' kontinwazzjoni bis-CNI matul il-perjodu LTE; fis-subpopolazzjoni ITT-LT sa 36 xahar, BPAR ġie rrappurtat f'6.2% (5/81) kontra 3.7 % (3/81) tal-pazjenti fil-grupp tal-qlib għal belatacept kontra l-grupp ta' kontinwazzjoni bis-CNI, rispettivament. L-ebda wieħed mill-avvenimenti ta' BPAR ma kellu severità ta' Banff grad III. Pazjent wieħed f'kull grupp b'BPAR esperjenza telf sussegwenti tat-trapjant. F'Xahar 12, il-bida medja (SD) fis-cGFR mil-linja bażi kienet ta' +7.0 (12.0) mL/min/1.73 m^2 fil-grupp tal-qlib għal belatacept (N=84) meta mqabbel ma' +2.1 (10.3) mL/min/1.73 m^2 fil-grupp ta' kontinwazzjoni bis-CNI (N=89). Sa Xahar 36, il-bidla medja mis-cGFR tal-linja bażi kienet ta' +8.2 (16.1) mL/min/1.73 m^2 fil-grupp tal-qlib għal belatacept (N=72) meta mqabbel ma' +1.4 (16.9) mL/min/1.73 m^2 fil-grupp ta' kontinwazzjoni bis-CNI (N=69).

Studju ta' Konverżjoni 2:

Total ta' 446 pazjent bi trapjant tal-kliewi fuq kors ta' manteniment ibbażat fuq is-CNI (CsA: 48 pazjent jew TAC: 398 pazjent), li kienu rċivew trapjant tal-kliewi minn donatur li kien ħaj jew li miet 6 sa 60 xahar qabel il-parteċipazzjoni fl-istudju, ġew irreġistrati fi prova multiċentrika, prospettiva, randomizzata, open-label. Il-pazjenti bi storja ta' trattament għal rifjut akut ippruvat minn bijopsija (BPAR) fi żmien 3 xhur qabel il-parteċipazzjoni fl-istusdju, BPAR rikorrenti, rifjut ċellulari ta' Banff grad IIA jew ogħla, jew rifjut medjat mill-antikorpi bit-trapjant attwali; telf ta' trapjant preċedenti minħabba BPAR; jew ċellola T pożittiva, tqabbil limfoċitotossiku trasversali fil-ħin tat-trapjant attwali ġew meqjusa li kienu f'riskju immunoloġiku ogħla u ġew esklużi mill-istudju. Il-pazjenti ġew randomizzati 1:1 biex jew ikomplu fuq il-kors tagħhom ibbażat fuq is-CNI jew jaqilbu għal kors ibbażat fuq belatacept. Il-fażi ta' tnaqqis fid-doża tas-CNI u tal-qlib għal belatacept segwiet kors simili bħal fl-Istudju tal-Qlib 1 (ara fuq). Id-durata tal-istudju kienet ta' 24 xahar. Il-punt tat-tmiem kompost primarju (deskrittiv) kien il-proporzjon ta' individwi li ssopravivew bi trapjant li jiffunzjonar f'Xahar 24.

Il-proporzjon ta' pazjenti li ssopravivew bi trapjant li jiffunzjona kien simili fil-grupp tal-qlib għal belatacept (98.2%; 219/223) u fil-grupp ta' kontinwazzjoni bis-CNI (97.3%; 217/223) f'Xahar 24. Erba' pazjenti (1.8%) f'kull grupp kienu mietu u tnejn (0.9%) fil-grupp ta' kontinwazzjoni bis-CNI kienu tilfu trapjant. F'Xahar 12, BPAR ġie rrappurtat għal 18/223 pazjent (8.1%) fil-grupp tal-qlib

għal belatacept u 4/223 pazjent (1.8%) fil-grupp ta' kontinwazzjoni bis-CNI. F'Xahar 24, ma kien hemm l-ebda każ ulterjuri ta' BPAR fil-grupp tal-qlib għal belatacept, iżda ġew irrappurtati 5 każijiet addizzjonali fil-grupp ta' kontinwazzjoni bis-CNI (total ta' 9/223 (4%) f'Xahar 24). Il-maġġoranza tal-każijiet ta' BPAR irrappurtati fil-grupp tal-qlib għal belatacept seħħew matul l-ewwel 6 xhur; kollha ġew ittrattati b'suċċess bl-ebda telf sussegwenti tat-trapjant. Is-severità globali tal-avvenimenti ta' BPAR kienet ikbar wara l-qlib għal belatacept meta mqabbel ma' dawk li baqgħu fil-grupp ta' kontinwazzjoni bis-CNI. Meta ġew aġġustati b'imputazzjoni għal żero għal mewt u telf ta' trapjant, il-valuri għas-sGFR medju aġġustat f'Xahar 24 kienu 55.5 u 48.5 mL/min/1.73 m^2 fil-grupp tal-qlib għal belatacept u fil-grupp ta' kontinwazzjoni bis-CNI, rispettivament. Il-bidla aġġustata korrispondenti mill-valuri tas-cGFR tal-linja bażi kienet ta' +5.2 u -1.9 mL/min/1.73 m^2, rispettivament.

Studju ta' Fażi 2 dwar it-trapjant tal-fwied
Sar studju wieħed, randomizzat, f'aktar minn ċentru wieħed, ikkontrollat, ta' Fażi 2 dwar belatacept f'pazjenti li rċevew trapjant ortotopiku tal-fwied *de novo*. B'kollox ħadu sehem 250 individwu b'mod każwali għal 1 minn 5 gruppi ta' kura (3 gruppi għal belatacept u 2 gruppi għal tacrolimus). Id-dożaġġ ta' belatacept li ntuża f'dan l-istudju dwar il-fwied kien ogħla fit-tliet gruppi fuq belatacept mid-dożaġġ ta' belatacept li ntuża fl-istudji ta' Fażi 2 u 3 dwar it-trapjant tal-kliewi.

Kienet osservat żieda fil-mortalità u t-telf tal-parti trapjantata fil-grupp li ngħata belatacept LI + MMF u kif ukoll fil-mortalità fil-grupp li ngħata belatacept MI + MMF. Ma kien identifikat l-ebda mudell fil-kawżi tal-imwiet. Kien hemm żieda fl-infezzjonijiet virali u fungali fil-gruppi li ħadu belatacept meta mqabbla mal-gruppi li ħadu tacrolimus, madankollu l-frekwenza ġenerali tal-infezzjonijiet serji ma kinitx differenti bejn il-gruppi kollha ta' kura (ara sezzjoni 4.4).

Anzjani

Mitejn u sbatax (217)-il pazjent ta' 65 sena u aktar irċivew belatacept fi studju wieħed ta' Fażi 2 u żewġ studji tal-kliewi ta' Fażi 3.
Il-pazjenti anzjani wrew konsistenza mal-popolazzjoni ġenerali tal-istudju għas-sigurtà u l-effikaċja kif evalwat mis-sopravivenza tal-pazjent u tal-parti ttrapjantata, il-funzjoni tal-kliewi, u r-rifjut akut.

Popolazzjoni pedjatrika

L-Aġenzija Ewropea għall-Mediċini iddifferiet l-obbligu li jiġu ppreżentati riżultati tal-istudji b'belatacept f'wieħed jew iktar settijiet tal-popolazzjoni pedjatrika fit-trapjant tal-kliewi (ara sezzjoni 4.2 għal informazzjoni dwar l-użu pedjatriku).

5.2 Tagħrif farmakokinetiku

Assorbiment

Il-farmakokinetika ta' belatacept f'pazjenti li għamlu trapjant tal-kliewi u f'individwi b'saħħithom dehret li kienet komparabbli. Il-farmakokinetika ta' belatacept kienet lineari u l-espożizzjoni għal belatacept żdiedet b'mod proporzjonali f'persuni b'saħħithom wara doża waħda ta' infużjoni fil-vini ta' minn 1 sa 20 mg/kg. Il-parametri farmakokinetiċi medji ġeometriċi (CV%) ta' belatacept wara infużjonijiet multipli fil-vini f'dożi ta' 6 mg/kg f'individwi bi trapjant tal-kliewi simulat mill-mudell farmakokinetiku tal-popolazzjoni kienu: half-life terminali 9.6 (27) jum, rispettivament; tneħħija sistemika 0.51 (0.33–0.75) u 0.49 (0.23–0.7059 (22) ml/h/kg, rispettivament; u l-volum ta' distribuzzjoni fi stat fiss, 0.15 (21) l/kg, rispettivament. Bil-kors ta' dożaġġ irrakkomandat, il-konċentrazzjoni fis-serum ġeneralment laħqet l-istat fiss sa Ġimgħa 8 fil-fażi inizjali wara t-trapjant u sa Xahar 6 matul il-fażi ta' manteniment. Fix-Xahar 1, 4 u 6 wara t-trapjant, il-medja ġeometrika (CV%) tal-konċentrazzjonijiet minimi mbassra ta' belatacept kienu 24 (31), 5.3 (50), u 3.1 (49) µg/ml, rispettivament.

Distribuzzjoni

Fuq il-bażi tal-analiżi farmakokinetika tal-popolazzjoni ta' 944 pazjent li għamlu trapjant tal-kliewi sa sena wara t-trapjant, il-farmakokinetiċi ta' belatacept kienet simili f'perijodi taż-żmien differenti wara t-trapjant. L-inqas konċentrazzjoni ta' belatacept inżammet b'mod konsistenti sa 5 snin wara t-trapjant. Analiżi farmakokinetika tal-popolazzjoni ta' pazjenti bi trapjant tal-kliewi ntużat biex tiġi ddeterminata l-akkumulazzjoni sistemika ta' belatacept wara infużjonijiet multipli ta' dożi ta' 6 jew 10 mg/kg kull 4 ġimgħat. Seħħet akkumulazzjoni sistemika minima, b'indiċi ta' akkumulazzjoni għal belatacept fi stat fiss huwa ta' 1.1.

Eliminazzjoni

F'analiżi farmakokinetika tal-popolazzjoni f'pazjenti li għamlu trapjant tal-qalb instab li kien hemm tendenza għal tneħħija akbar ta' belatacept maż-żieda fil-piż tal-ġisem. Ma kinux identifikati effetti klinikament rilevanti ta' l-età, is-sess tal-persuna, ir-razza, il-funzjoni tal-kliewi (GFR ikkalkulata), id-dijabete, jew id-dijalisi fl-istess fuq it-tneħħija ta' belatacept.

M'hemmx dejta disponibbli dwar pazjenti b'indeboliment tal-fwied.

5.3 Tagħrif ta' qabel l-użu kliniku dwar is-sigurtà

Belatacept għandu inqas attività f'annimali gerriema minn abatacept, proteina ta' fużjoni li tvarja minn belatacept b'żewġ amino acids fil-binding domains CD80/86. Minħabba s-similarità ta' abatacept għal belatacept fl-istruttura u l-mekkaniżmu ta' azzjoni u l-attività ogħla tiegħu f'annimali gerriema, abatacept intuża bħala omologu iżjed attiv għal belatacept fl-annimali gerriema. Għalhekk, l-istudji ta' qabel l-użu kliniku li saru b'abatacept intużaw sabiex jappoġġaw is-sigurtà ta' belatacept flimkien mal-istudji li twettqu b'belatacept.

Ma ġiet osservata l-ebda mutaġeniċità jew klastoġeniċità b'abatacept f'sensiela ta' studji in vitro. Fi studju dwar ir-riskju ta' kanċer fil-ġrieden, kien hemm żidiet fl-inċidenza ta' limfomi malinni u tumuri mammarji (fin-nisa). Iż-żieda fl-inċidenza ta' limfomi u tumuri mammarji li ġiet osservata fil-ġrieden ikkurati b'abatacept setgħet kienet assoċjata ma' tnaqqis fil-kontroll tal-virus tal-lewkimja fil-ġrieden u l-virus tat-tumuri mammarji fil-ġrieden, rispettivament, fil-preżenza ta' immunomodulazzjoni fuq perijodu fit-tul. Fi studju ta' sitt xhur u ta' sena dwar l-effett tossiku fuq xadini cynomolgus b'belatacept u abatacept, rispettivament, ma ġie osservat l-ebda effett tossiku sinifikanti. L-effetti farmakoloġiċi riversibbli kienu jikkonsistu fi tnaqqis minimu fl-IgG fis-serum u fil-limfojde tnaqqis minimu sa sever taċ-ċelluli ġerminali fil-milsa u/jew fl-għoqod limfatiċi. Fl-ebda wieħed mill-istudji ma kienet osservata evidenza ta' limfomi jew bidliet morfoloġiċi preneoplastiċi. Dan minkejja li fl-istudju dwar abatacept kien hemm preżenti virus, il-limfokriptovirus, li huwa magħruf li jikkawża dawn il-leżjonijiet f'xadini immunosoppressi fil-perijodu kemm damu dawn l-istudji. L-istat virali ma ġiex determinat fl-istudju dwar belatacept iżda, billi dan il-virus huwa prevalenti fix-xadini, x'aktarx li kien preżenti f'dawn ix-xadini wkoll.
Fil-firien, belatacept ma kellu l-ebda effett mhux mixtieq fuq il-fertilità tal-irġiel jew tan-nisa. Belatacept ma kienx teratoġeniku meta ngħata lil firien u fniek tqal f'dożi sa 200 mg/kg u 100 mg/kg kuljum, rispettivament, li jiġu madwar 16 u 19-il darba l-espożizzjoni assoċjata mad-doża massima rrakkomandata fi-bniedem (MRHD) ta' 10 mg/kg ibbażata fuq l-AUC. Belatacept mogħti kuljum lil firien nisa matul it-tqala u matul il-perijodu kollu tat-treddigħ kien assoċjat ma' infezzjonijiet f'persentaġġ żgħir ta' ommijiet bid-dożi kollha (≥ 20 mg/kg, ≥ 3 darbiet l-espożizzjoni ta' MRHD ibbażat fuq l-AUC), u ma ġab l-ebda effett ħażin fuq il-frieħ b'dożi sa 200 mg/kg li jiġu 19-il darba l-espożizzjoni ta' MRHD ibbażat fuq l-AUC. Intwera li belatacept jgħaddi minn ġol-plaċenta fil-firien u l-fniek. Abatacept mogħti lil firien nisa kull tlett ijiem matul it-tqala u matul il-perijodu kollu tat-treddigħ ma pproduċa l-ebda effett negattiv fuq il-frieħ b'dożi sa 45 mg/kg, li jiġu 3 darbiet l-espożizzjoni assoċjata mal-MRHD ta' 10 mg/kg ibbażat fuq l-AUC. Madankollu, b'doża ta' 200 mg/kg, 11-il darba l-espożizzjoni ta' MRHD, kienu osservati bidliet fil-funzjoni immuni li kienu jikkonsistu minn żieda ta' disa' darbiet fir-rispons tal-antikorpi dipendenti fuq iċ-ċelluli T fil-frieħ nisa u infjammazzjoni tat-tirojde f'ferħa waħda mara. Mhux magħruf jekk dawn is-riżultati jindikawx riskju għall-iżvilupp ta' mard awtoimmuni f'persuni esposti *in utero* għal abatacept jew belatacept.

Studji fuq firien esposti għal abatacept urew anormalitajiet tas-sistema immuni fosthom inċidenza baxxa ta' infezzjonijiet li wasslu għall-mewt (firien mhux adulti) kif ukoll infjammazzjoni tat-tirojde u tal-frixa (firien kemm adulti kif ukoll mhux adulti). Studji fuq ġrieden u xadini adulti ma wrewx riżultati simili. Huwa probabbli li s-suxxettibbilità akbar għall-infezzjonijiet opportunistiċi li kienet osservata f'firien mhux adulti hija assoċjata mal-espożizzjoni għal abatacept qabel l-iżvilupp tar-risponsi tal-memorja.

6. TAGĦRIF FARMAĊEWTIKU

6.1 Lista ta' eċċipjenti

Sucrose
Sodium dihydrogen phosphate monohydrate
Sodium chloride
Sodium hydroxide (għal aġġustament tal-pH)
Hydrochloric acid (għal aġġustament tal-pH)

6.2 Inkompatibbiltajiet

Dan il-prodott mediċinali m'għandux jitħallat ma' prodotti mediċinali oħrajn ħlief dawk imsemmija f'sezzjoni 6.6.

NULOJIX m'għandux jintuża ma' siringi bis-silikon sabiex ma jiffurmax frak (ara sezzjoni 6.6).

6.3 Żmien kemm idum tajjeb il-prodott mediċinali

Kunjetti mhux miftuħin

3 snin

Wara r-rikostituzzjoni

Is-soluzzjoni rrikostitwita għandha tiġi ttrasferita mill-kunjett għall-borża jew il-flixkun tal-infużjoni minnufih.

Wara d-dilwizzjoni

L-istabilità kimika u fiżika waqt l-użu tas-soluzzjoni għall-infużjoni ntweriet għal 24 siegħa meta tinħażen fi friġġ (2°C - 8°C). Minn perspettiva mikrobijoloġika, il-prodott għandu jintuża mill-ewwel. Jekk ma tintużax minnufih, is-soluzzjoni għall-infużjoni tista' tinħażen fi friġġ (2°C - 8°C) għal mhux aktar minn 24 siegħa. Minn dawn l-24 siegħa, is-soluzzjoni għal infużjoni tista' tinħażen f'temperatura taħt 25°C għal massimu ta' 4 sigħat. Tagħmilhiex fi friża.
L-infużjoni ta' NULOJIX għandha titlesta fi żmien 24 siegħa wara r-rikostituzzjoni tat-trab.

6.4 Prekawzjonijiet speċjali għall-ħażna

Aħżen fi friġġ (2°C - 8°C).
Aħżen fil-pakkett oriġinali sabiex tilqa' mid-dawl.
Għall-kondizzjonijiet ta' ħażna wara r-rikostituzzjoni jew id-dilwizzjoni tal-prodott mediċinali, ara sezzjoni 6.3.

6.5 In-natura u tal-kontenitur u ta' dak li hemm ġo fih

NULOJIX jiġi f'kunjett tal-ħġieġ flint ta' tip I) b'għatu (tal-lastiku butyl griż) u b'siġill flip off (aluminju). Kull kunjett jiġi fil-pakkett flimkien ma' siringa tal-polypropylene li tintrema wara l-użu.

Daqsijiet tal-pakkett: kunjett 1 u siringa 1 jew 2 kunjetti u 2 siringi.

Jista' jkun li mhux il-pakketti tad-daqsijiet kollha jkunu fis-suq.

6.6 Prekawzjonijiet speċjali li għandhom jittieħdu meta jintrema

- Uża teknika asettika biex tirrikostitwixxi l-kunjetti u tiddilwi s-soluzzjoni għall-għoti.
- Uża s-siringa mingħajr silikon li tintrema wara l-użu, ipprovduta biex timla l-kunjetti u biex iżżid is-soluzzjoni mal-infużjoni. Dan jevita l-formazzjoni ta' frak (ara sezzjoni 6.2).
- Tħawwadx il-kunjetti. Dan jevita l-formazzjoni ta' ragħwa.
- Is-soluzzjoni għall-infużjoni għandha tintuża flimkien ma' filtru sterili, mhux piroġeniku, bi twaħħil baxx tal-proteina (daqs tal-pori ta' 0.2 μm sa 1.2 μm).

<u>Għażla tad-doża u rikostituzzjoni tal-kunjetti</u>

Ikkalkula d-doża u n-numru ta' kunjetti ta' NULOJIX meħtieġa. Kull kunjett ta' NULOJIX fih 250 mg ta' belatacept.

- Id-doża totali ta' belatacept f'mg hija ugwali għall-piż tal-pazjent f'kg immultiplikat bid-doża ta' belatacept f'mg/kg (6 jew 10 mg/kg, ara sezzjoni 4.2).
- Mhix irrakkomandata modifika fid-doża ta' NULOJIX għal bidla fil-piż tal-ġisem ta' inqas minn 10%.
- In-numru ta' kunjetti meħtieġa huwa ugwali għad-doża ta' belatacept f'mg diviża b'250 mogħti għad-dritt għan-numru sħiħ li jmiss ta' kunjetti.
- Ħallat kull kunjett b'10.5 ml ta' soluzzjoni għar-rikostituzzjoni.
- Il-volum meħtieġ (ml) tas-soluzzjoni rrikostitwita hu ugwali għad-doża ta' belatacept totali f'mg diviża b'25.

<u>Dettalji prattiċi dwar ir-rikostituzzjoni tal-kunjetti</u>

Permezz ta' teknika asettika, imla l-kunjett b'10.5 ml ta' wieħed mis-solventi li ġejjin (ilma sterili għall-injezzjoni, sodium chloride 9 mg/ml (0.9%) soluzzjoni għall-injezzjoni jew 5% soluzzjoni għal injezzjoni ta' glukożju, permezz tas-siringa li tintrema wara l-użu li tinsab fil-pakkett (meħtieġa biex tkun evitata formazzjoni ta' frak) u labra b'gauge ta' 18-21. Is-siringi huma mmarkati f'unitajiet ta' 0.5 ml; għaldaqstant, id-doża kkalkulata għandha titqarreb (rounded) għall-eqreb 0.5 ml.

Neħħi s-siġill tat-tip flip off mill-kunjett u imsaħ il-parti ta' fuq b'biċċa tajjara bl-alkoħol. Daħħal il-labra tas-siringa fil-kunjett miċ-ċentru tal-għatu tal-lastku. Immira l-fluss ta' fluwidu lejn il-ġenb tal-ħġieġ tal-kunjett u mhux lejn it-trab. Neħħi s-siringa u l-labra wara li jkunu ġew miżjuda 10.5 ml ta' fluwidu ta' rikostituzzjoni fil-kunjett.

Biex tnaqqas kemm jista' jkun il-formazzjoni ta' ragħwa, dawwar bil-mod u aqleb il-kunjett għal mill-inqas 30 sekonda jew sakemm it-trab ikun dab għal kollox. Tħawwadx. Għalkemm xi ragħwa tista' tibqa' mal-wiċċ tas-soluzzjoni rrikostitwita, ammont żejjed suffiċjenti ta' belatacept huwa inkluż f'kull kunjett sabiex jagħmel tajjeb għal telf waqt il-ġbid. Jiġifieri, soluzzjoni ta' 10 ml ta' 25 mg/ml ta' belatacept tista' tinġibed minn kull kunjett.

Is-soluzzjoni rrikostitwita għandha tkun ċara sa kemmxejn opalexxenti u bla kulur sa isfar ċar. Tużahiex jekk ikun hemm frak opak, tibdil fil-kulur jew materjal barrani ieħor. Huwa rrakkomandat li tittrasferixxi s-soluzzjoni rrikostitwita minnufih mill-kunjett għall-borża jew il-flixkun tal-infużjoni.

<u>Dettalji prattiċi dwar il-preparazzjoni tas-soluzzjoni għall-infużjoni</u>

Wara r-rikostituzzjoni, iddilwi l-prodott għal 100 ml b'sodium chloride 9 mg/ml (0.9%) soluzzjoni għall-injezzjoni jew b'injezzjoni ta' 5% soluzzjoni għall-injezzjoni ta' glukożju. Minn borża jew flixkun għall-infużjoni ta' 100 ml (normalment, volum tal-infużjoni ta' 100 ml, ikun biżżejjed għall-biċċa l-kbira tal-pazjenti u dożi, iżda jista' jintuża l-volum totali tal-infużjoni li jvarja minn 50 ml sa

250 ml), iġbed volum ta' sodium chloride 9 mg/ml (0.9%) soluzzjoni għall-injezzjoni jew ta' 5% soluzzjoni għall-injezzjoni ta' glukożju ugwali għall-volum (ml huwa ugwali għad-doża totali f'mg diviża b'25) tas-soluzzjoni ta' belatacept irrikostitwita meħtieġ biex jipprovdi d-doża u armih. Żid bil-mod l-ammont meħtieġ tas-soluzzjoni ta' belatacept irrikostitwita minn kull kunjett għal ġol-borża jew flixkun għall-infużjoni billi tuża l-istess siringa li tintrema wara l-użu li tkun intużat għar-rikostituzzjoni tat-trab. Ħallat ir-reċipjent tal-infużjoni bil-mod. Il-konċentrazzjoni ta' belatacept fl-infużjoni għandha tkun bejn 2 mg u 10 mg ta' belatacept għal kull ml ta' soluzzjoni.

Kull fdal tal-prodott li ma jkunx intuża fil-kunjetti għandu jintrema kif jitolbu l-liġijiet lokali.

Għoti

Meta r-rikostituzzjoni u d-dilwizzjoni jsiru taħt kundizzjonijiet asettiċi, l-infużjoni ta' NULOJIX għandha tinbeda minnufih jew trid titlesta fi żmien 24 siegħa mir-rikostituzzjoni tat-trab. Jekk ma tintużax minnufih, is-soluzzjoni għall-infużjoni tista' tinħażen fil-friġġ (2°C - 8°C) għal mhux aktar minn 24 siegħa. Tpoġġhiex fi friża. Is-soluzzjoni għal infużjoni tista' tinħażen għal massimu ta' 4 sigħat mit-total ta' 24 siegħa f'temperatura taħt 25°C. L-infużjoni għandha titlesta fi żmien 24 siegħa mir-rikostituzzjoni tat-trab. Qabel l-għoti, is-soluzzjoni għall-infużjoni għandha tiġi eżaminata viżwalment għal xi frak jew tibdil fil-kulur. Armi s-soluzzjoni jekk jiġi osservat xi frak jew tibdil fil-kulur. L-infużjoni dilwita għal kollox, għandha tingħata kollha fuq perijodu ta' 30 minuta u għandha tingħata b'sett għall-infużjoni u b'filtru sterili, mhux piroġeniku, bi twaħħil baxx tal-proteina (daqs tal-pori ta' 0.2 µm sa 1.2 µm). Wara l-għoti, huwa rrakkomandat li l-linja intravenuża tiġi mlaħalħa bi fluwidu għall-infużjoni sabiex ikun żgurat l-għoti tad-doża sħiħa.
Taħżinx l-ebda porzjon mhux użat tas-soluzzjoni għall-infużjoni għal użu mill-ġdid.

NULOJIX ma għandux jiġi infuż fl-istess ħin fl-istess linja ġol-vina ma' aġenti oħrajn. Ma sar l-ebda studju dwar il-kompatibbiltà fiżika jew bijokimika sabiex jiġi evalwat l-għoti flimkien ta' NULOJIX ma' aġenti oħra.

Rimi

Kull fdal tal-prodott mediċinali li ma jkunx intuża jew skart li jibqa' wara l-użu tal-prodott għandu jintrema kif jitolbu l-liġijiet lokali.

7. DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GĦAT-TQEGĦID FIS-SUQ

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

8. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GĦAT-TQEGĦID FIS-SUQ

EU/1/11/694/001-002

9. DATA TAL-EWWEL AWTORIZZAZZJONI/TIĠDID TAL-AWTORIZZAZZJONI

Data tal-ewwel awtorizzazzjoni: 17 ta' Ġunju, 2011
Data tal-aħħar tiġdid: 18 ta' Frar 2016

10. DATA TA' REVIŻJONI TAT-TEST

Informazzjoni ddettaljata dwar dan il-prodott mediċinali tinsab fuq is-sit elettroniku tal-Aġenzija Ewropea għall-Mediċini http://www.ema.europa.eu.

ANNESS II

A. MANIFATTUR TAS-SUSTANZA BIJOLOĠIKA ATTIVA U MANIFATTUR RESPONSABBLI GĦALL-ĦRUĠ TAL-LOTT

B. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET RIGWARD IL-PROVVISTA U L-UŻU

C. KONDIZZJONIJIET U REKWIŻITI OĦRA TAL-AWTORIZZAZZJONI GĦAT-TQEGĦID FIS-SUQ

D. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET FIR-RIGWARD TAL-UŻU SIGUR U EFFETTIV TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

A. MANIFATTURI TAS-SUSTANZA BIJOLOĠIKA ATTIVA U MANIFATTUR RESPONSABBLI GĦALL-ĦRUĠ TAL-LOTT

Isem u indirizz tal-manifatturi tas-sustanza bijoloġika attiva

Lotte Biologics USA, LLC
6000 Thompson Road, East Syracuse
New York 13057 – L-Istati Uniti tal-Amerika

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

Isem u indirizz tal-manifattur responsabbli għall-ħruġ tal-lott

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

B. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET RIGWARD IL-PROVVISTA U L-UŻU

Prodott mediċinali li jingħata b'riċetta ristretta tat-tabib (ara Anness I: Sommarju tal-Karatteristiċi tal-Prodott, sezzjoni 4.2).

C. KONDIZZJONIJIET U REKWIŻITI OĦRA TAL-AWTORIZZAZZJONI GĦAT-TQEGĦID FIS-SUQ

- Rapporti perjodiċi aġġornati dwar is-sigurtà (PSURs)

Ir-rekwiżiti tar-rapporti perjodiċi aġġornati dwar is-sigurtà għal dan il-prodott mediċinali huma mniżżla fil-lista tad-dati ta' referenza tal-Unjoni (lista EURD) prevista skont l-Artikolu 107c(7) tad-Direttiva 2001/83/KE u kwalunkwe aġġornament sussegwenti ppubblikati fuq il-portal elettroniku Ewropew tal-mediċini.

D. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET FIR-RIGWARD TAL-UŻU SIGUR U EFFIKAĊI TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

- Pjan tal-ġestjoni tar-riskju (RMP)

Id-detentur tal-awtorizzazzjoni għat-tqegħid fis-suq (MAH) għandu jwettaq l-attivitajiet u l-interventi meħtieġa ta' farmakoviġilanza ddettaljati fl-RMP maqbul ippreżentat fil-Modulu 1.8.2 tal-awtorizzazzjoni għat-tqegħid fis-suq u kwalunkwe aġġornament sussegwenti maqbul tal-RMP.

RMP aġġornat għandu jiġi ppreżentat:
- Meta l-Aġenzija Ewropea għall-Mediċini titlob din l-informazzjoni;
- Kull meta l-pjan tal-immaniġġar tar-riskju jiġi mmodifikat speċjalment minħabba li tasal informazzjoni ġdida li tista' twassal għal bidla sinifikanti fil-profil tal-benefiċċju/riskju jew minħabba li jintlaħaq għan importanti (farmakoviġilanza jew minimizzazzjoni tar-riskji).

ANNESS III

TIKKETTAR U FULJETT TA' TAGĦRIF

A. TIKKETTAR

TAGĦRIF LI GĦANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA

KARTUNA TA' BARRA

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

NULOJIX 250 mg trab għall-konċentrat għal soluzzjoni għall-infużjoni
belatacept

2. DIKJARAZZJONI TAS-SUSTANZA(I) ATTIVA(I)

Kull kunjett fih 250 mg ta' belatacept.
Wara rikostituzzjoni, kull ml ta' konċentrat ikun fih 25 mg ta' belatacept.

3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI

Eċċipjenti: sucrose, sodium dihydrogen phosphate monohydrate, sodium chloride, u għall-aġġustament tal-pH sodium hydroxide u hydrochloric acid. Aqra l-fuljett ta' tagħrif qabel l-użu.

4. GĦAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT

Trab għall-konċentrat għal soluzzjoni għall-infużjoni

1 kunjett
1 siringa

2 kunjetti
2 siringi

5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGĦATA

Għal użu ta' darba biss.
Aqra l-fuljett ta' tagħrif qabel l-użu.
Użu għal ġol-vini.

6. TWISSIJA SPEĊJALI LI L-PRODOTT MEDIĊINALI GĦANDU JINŻAMM FEJN MA JIDHIRX U MA JINTLAĦAQX MIT-TFAL

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlaħaqx mit-tfal.

7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OĦRA, JEKK MEĦTIEĠA

Uża biss is-siringa li hija parti mill-pakkett għar-rikostituzzjoni u d-dilwizzjoni.

INFORMAZZJONI IMPORTANTI
Doża ġdida ta' manteniment, ara l-fuljett ta' tagħrif

8. DATA TA' SKADENZA

JIS
Ara l-fuljett ta' tagħrif għaż-żmien kemm idum tajjeb wara r-rikostituzzjoni u d-dilwizzjoni.

9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINĦAŻEN

Aħżen fi friġġ.
Aħżen fil-pakkett oriġinali sabiex tilqa' mid-dawl.

10. PREKAWZJONIJIET SPEĊJALI GĦAR-RIMI TA' PRODOTTI MEDIĊINALI MHUX UŻATI JEW SKART MINN DAWN IL-PRODOTTI MEDIĊINALI, JEKK HEMM BŻONN

Armi kwalunkwe soluzzjoni li ma tintużax.

11. ISEM U INDIRIZZ TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GĦAT-TQEGĦID FIS-SUQ

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

12. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GĦAT-TQEGĦID FIS-SUQ

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

13. NUMRU TAL-LOTT

Lott

14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGĦATA

15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU

16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE

Il-ġustifikazzjoni biex ma jkunx inkluż il-Braille hija aċċettata.

17. IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D

barcode 2D li jkollu l-identifikatur uniku inkluż.

18. IDENTIFIKATUR UNIKU - DATA LI TINQARA MILL-BNIEDEM

PC:
SN:
<NN:>

TAGĦRIF LI GĦANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT LI JMISS MAL-PRODOTT
TIKKETTA TAL-KUNJETT

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

NULOJIX 250 mg trab għal konċentrat
belatacept

2. DIKJARAZZJONI TAS-SUSTANZA(I) ATTIVA(I)

Kull kunjett fih 250 mg ta' belatacept.
Wara rikostituzzjoni, kull ml ta' konċentrat ikun fih 25 mg ta' belatacept.

3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI

Eċċipjenti: sucrose, sodium dihydrogen phosphate monohydrate, sodium chloride, u għall-aġġustament tal-pH sodium hydroxide u hydrochloric acid. Aqra l-fuljett ta' tagħrif qabel l-użu.

4. GĦAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT

Trab għal konċentrat
250 mg

5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGĦATA

Għal użu ta' darba biss.
Aqra l-fuljett ta' tagħrif qabel l-użu.
Użu għal ġol-vini.

6. TWISSIJA SPEĊJALI LI L-PRODOTT MEDIĊINALI GĦANDU JINŻAMM FEJN MA JIDHIRX U MA JINTLAĦAQX MIT-TFAL

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlaħaqx mit-tfal.

7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OĦRA, JEKK MEĦTIEĠA

Uża biss is-siringa li hija parti mill-pakkett għar-rikostituzzjoni u d-dilwizzjoni.

8. DATA TA' SKADENZA

JIS
Aqra l-fuljett ta' tagħrif qabel l-użu.

9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINĦAŻEN

Aħżen fi friġġ.
Aħżen fil-pakkett oriġinali sabiex tilqa' mid-dawl.

10. PREKAWZJONIJIET SPEĊJALI GĦAR-RIMI TA' PRODOTTI MEDIĊINALI MHUX UŻATI JEW SKART MINN DAWN IL-PRODOTTI MEDIĊINALI, JEKK HEMM BŻONN

Armi kwalunkwe soluzzjoni li ma tintużax.

11. ISEM U INDIRIZZ TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GĦAT-TQEGĦID FIS-SUQ

Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG
Dublin 15, D15 T867
L-Irlanda

12. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GĦAT-TQEGĦID FIS-SUQ

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

13. NUMRU TAL-LOTT

Lott

14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGĦATA

15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU

16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE

17. IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D

18. IDENTIFIKATUR UNIKU - DATA LI TINQARA MILL-BNIEDEM

B. FULJETT TA' TAGĦRIF

Fuljett ta' tagħrif: Informazzjoni għall-utent

NULOJIX 250 mg trab għall-konċentrat għal soluzzjoni għal infużjoni
belatacept

Aqra sew dan il-fuljett kollu qabel tibda tuża din il-mediċina peress li fih informazzjoni importanti għalik.
- Żomm dan il-fuljett. Jista' jkollok bżonn terġa' taqrah.
- Jekk ikollok aktar mistoqsijiet, staqsi lit-tabib jew lill-ispiżjar tiegħek.
- Jekk ikollok xi effett sekondarju, kellem lit-tabib jew lill-ispiżjar tiegħek. Dan jinkludi xi effett sekondarju possibbli li mhuwiex elenkat f'dan il-fuljett. Ara sezzjoni 4.

F'dan il-fuljett:

1. X'inhu NULOJIX u għalxiex jintuża
2. X'għandek tkun taf qabel ma tuża NULOJIX
3. Kif għandek tuża NULOJIX
4. Effetti sekondarji possibbli
5. Kif taħżen NULOJIX
6. Kontenut tal-pakkett u informazzjoni oħra

1. X'inhu NULOJIX u għalxiex jintuża

NULOJIX fih is-sustanza attiva belatacept li tagħmel parti minn grupp ta' mediċini msejħa immunosuppressanti. Dawn il-mediċini li jnaqqsu l-attività tas-sistema immunitarja, id-difiżi naturali tal-ġisem.

NULOJIX jintuża f'persuni adulti sabiex jimpedixxi lis-sistema immunitarja milli tattakka l-kilwa ttrapjantata tiegħek u tikkawża rifjut tat-trapjant. Jintuża flimkien ma' mediċini immunosuppressivi oħrajn, fosthom mycophenolic acid u kortikosterojdi.

2. X'għandek tkun taf qabel ma tuża NULOJIX

Tużax NULOJIX
- Jekk inti allerġiku għal belatacept jew għal xi sustanza oħra tal-mediċina (elenkati fis-sezzjoni 6). Fl-istudji kliniċi ġew irrapportati reazzjonijiet allerġiċi relatati mal-użu ta' belatacept.
- **Jekk inti ma ġejtx espost/a għall-virus ta' Epstein-Barr** (EBV) jew m'intix ċert/a minn esponiment preċedenti, inti m'għandekx tiġi kkurat/a b'NULOJIX. EBV huwa l-virus li jikkawża d-deni tal-glandoli. Jekk ma kontx espost/a għalih, inti għandek riskju akbar li jaqbdek tip ta' kanċer imsejjaħ disturb proliferattiv ta' wara t-trapjant (PTLD). Jekk m'intix ċert/a jekk ġejtx infettat/a bil-virus qabel, staqsi lit-tabib tiegħek.

Twissijiet u prekawzjonijiet
<u>Disturb limfoproliferattiv wara t-trapjant</u>
Il-kura b'NULOJIX iżżid ir-riskju li jaqbdek tip ta' kanċer imsejjaħ disturb limfoproliferattiv wara t-trapjant (PTLD). B'kura b'NULOJIX, dan ħafna drabi jiżviluppa fil-moħħ u jista' jwassal għall-mewt. Il-persuni huma f'riskju akbar li jiżviluppaw PTLD fil-każi li ġejjin.
- Jekk ma kontx espost/a għall-EBV qabel it-trapjant tiegħek
- Jekk inti infettat/a b'virus imsejjaħ ċitomegalovirus (CMV)
- Jekk ingħatajt terapija għall-kura ta' rifjut akut, bħal globulina antitimoċitika biex tnaqqas iċ-ċelluli T. Iċ-ċelluli T huma ċelluli responsabbli biex iżommu l-abbiltà tal-ġisem tiegħek li jirreżisti l-mard u l-infezzjonijiet. Huma jistgħu jikkawżaw ir-rifjut tal-kilwa ttrapjantata tiegħek.
- Jekk m'intix ċert/a dwar xi waħda minn dawn il-kundizzjonijiet, staqsi lit-tabib tiegħek.

Infezzjonijiet serji
Jistgħu jseħħu infezzjonijiet serji b'kura b'NULOJIX li jistgħu jwasslu għall-mewt.
NULOJIX idgħajjef l-abbiltà tal-ġisem li jiġġieled l-infezzjonijiet. Infezzjonijiet serji jistgħu jinkludu
- Tuberkolożi
- Ċitomegalovirus (CMV), virus li jista' jikkawża infezzjonijiet serji fit-tessuti u d-demm
- Ħruq ta' Sant'Antnin
- Infezzjonijiet oħra mill-virus tal-herpes.

Kien hemm rapporti ta' tip rari ta' infezzjoni fil-moħħ imsejħa lewkoenċefalopatija multifokali progressiva (PML) li seħħet f'pazjenti li kienu ngħataw NULOJIX. PML sikwit twassal għal diżabilità severa jew mewt.

Għid lill-familja tiegħek jew lil min jieħu ħsiebek dwar il-kura tiegħek. Jista' jkollok sintomi li ma tkunx taf bihom inti stess. It-tabib tiegħek jista' jkun irid jeżamina s-sintomi tiegħek sabiex jeskludi PML, PTLD jew infezzjonijiet oħrajn. Għal lista ta' sintomi, jekk jogħġbok ara sezzjoni 4, "Effetti sekondarji li jista' jkollu".

Kanċer tal-ġilda
Illimita l-espożizzjoni tiegħek għad-dawl tax-xemx u għad-dawl ultravjola (UV) waqt li tkun qed tuża NULOJIX. Ilbes ħwejjeġ protettivi u uża krema li tipproteġik mix-xemx b'fattur għoli ta' protezzjoni. Persuni li jużaw NULOJIX għandhom riskju akbar li jaqbduhom ċerti tipi oħra ta' kanċer, speċjalment kanċer tal-ġilda.

Tagħqid tad-demm fil-kilwa ttrapjantata
Jiddependi mit-tip ta' trapjant tal-kilwa li tkun irċevejt, inti tista' tkun f'riskju ogħla ta' tagħqid tad-demm fil-kilwa ttrapjantata tiegħek.

Użu f'konverżjoni minn tip ieħor ta' kura ta' manteniment immunosoppressiv
Jekk il-professjonist tal-kura tas-saħħa tiegħek jibdel it-trattament ta' manteniment tiegħek għal kors immunosoppressiv ibbażat fuq NULOJIX, huwa jista' jiċċekkja l-funzjoni tal-kliewi tiegħek aktar ta' spiss għal perjodu ta' żmien wara l-bidla, biex jimmonitorja għal rifjut.

Użu fit-trapjanti tal-fwied
L-użu ta' NULOJIX mhuwiex irrakkomandat jekk kellek trapjant tal-fwied.

Użu ma' mediċini immunosoppressivi oħra
Nulojix normalment jingħata ma' sterojdi. Tnaqqis malajr wisq fit-teħid ta' sterojdi jista' jżid ir-riskju li l-ġisem tiegħek jista' jirrifjuta l-kilwa trapjantata. Jekk jogħġbok ħu d-doża eżatta tal-isterojdi kif stabbilit mit-tabib tiegħek.

Tfal u adolexxenti
NULOJIX ma ġiex studjat fi tfal u adoloxxenti taħt it-18-il sena, u għalhekk mhuwiex irrakkomandat f'dan il-grupp ta' etajiet.

Mediċini oħra u NULOJIX
Għid lit-tabib jew lill-ispiżjar tiegħek jekk qiegħed tieħu, ħadt dan l-aħħar jew tista' tieħu xi mediċina oħra.
Staqsi lit-tabib jew lill-ispiżjar tiegħek għal parir qabel ma tieħu xi mediċina oħra waqt li tkun qed tuża NULOJIX.

L-użu ta' vaċċini ħajjin għandu jiġi evitat mal-użu ta' NULOJIX. Għid lit-tabib tiegħek jekk għandek bżonn tieħu xi tilqim. It-tabib tiegħek jgħidlek x'għandek tagħmel.

Tqala u treddigħ
Jekk inti tqila jew qed tredda', taħseb li tista' tkun tqila jew qed tippjana li jkollok tarbija, itlob il-parir tat-tabib tiegħek qabel tieħu din il-mediċina.
Għid lit-tabib tiegħek jekk tinqabad tqila waqt li tkun qiegħda tuża NULOJIX.

Tużax NULOJIX jekk inti tqila sakemm it-tabib tiegħek ma jirrakkomandahx b'mod speċifiku. Mhumiex magħrufa l-effetti ta' NULOJIX fin-nisa tqal. M'għandekx tinqabad tqila waqt li tkun qed tuża NULOJIX. Jekk inti jista' jkollok it-tfal, inti għandek tuża kontraċezzjoni effikaċi matul il-kura b'NULOJIX u sa 8 ġimgħat wara l-aħħar doża tal-kura billi mhuwiex magħruf ir-riskju li jista' jkun hemm għall-iżvilupp tal-embriju/fetu. It-tabib tiegħek jagħtik parir dwar l-użu ta' kontraċettiv affidabbli.

Għandek tieqaf tredda' jekk tkun qiegħda tiġi kkurata b'NULOJIX. Mhux magħruf jekk belatacept, is-sustanza attiva, tgħaddix għal ġol-ħalib tal-omm.

Sewqan u tħaddim ta' magni
Belatacept għandu effett żgħir fuq il-ħila biex issuq u tħaddem magni billi tista' tħossok għajjien/a jew ma tiflaħx wara li tirċievi NULOJIX. Madankollu, ma għandekx issuq jew tħaddem magni jekk tħossok għajjien/a jew ma tiflaħx wara li tieħu NULOJIX.

NULOJIX fih sodium
Għid lit-tabib tiegħek jekk qiegħed/qiegħda fuq dieta baxxa ta' sodju (ftit melħ) qabel ma tiġi kkurat/a b'NULOJIX.
Din il-mediċina fiha 0.55 mmol (jew 13 mg) sodium kull kunjett. Dan huwa ekwivalenti għal 0.64 % tal-ammont massimu rakkomandat ta' sodium kuljum fid-dieta għal adult.

3. Kif għandek tuża NULOJIX

Il-kura b'NULOJIX se tkun ordnata u ssorveljata minn speċjalista fit-trapjant tal-kliewi.
NULOJIX ser jingħatalek minn professjonista tal-kura tas-saħħa.

Ser jingħatalek permezz ta' infużjoni (bħala "dripp") f'waħda mill-vini tiegħek fuq perijodu ta' madwar 30 minuta.

Id-doża rrakkomandata hija bbażata fuq il-piż tal-ġisem (f'kg) u ser tiġi kkalkulata minn professjonista tal-kura tas-saħħa. Id-doża u l-frekwenza tal-kura huma mogħtija hawn taħt.

Fażi tal-Bidu	Doża
Jum tat-trapjant, qabel l-impjantazzjoni (Jum 1) Jum 5, Jum 14 u Jum 28 Tmiem ta' Ġimgħa 8 u Ġimgħa 12 wara trapjant	10 mg/kg
Fażi ta' Manteniment	Doża
Kull 4 ġimgħat (± 3 ijiem) li jibdew fl-aħħar ta' ġimgħa 16 wara t-trapjant	6 mg/kg

Meta tirċievi t-trapjant tal-kliewi tiegħek, tista' tingħata NULOJIX flimkien ma' tipi oħra ta' medikazzjoni immunosoppressanti biex tgħin tipprevjeni lill-ġisem tiegħek milli jirrifjuta l-kilwa ttrapjantata tiegħek.

It-tabib tiegħek jista' jiddeċiedi li jibdel it-trattament immunosoppressiv tiegħek għal trattament b'NULOJIX matul il-fażi ta' manteniment wara t-trapjant tal-kilwa tiegħek.

Informazzjoni għall-professjonisti mediċi u tal-kura tas-saħħa dwar il-kalkolazzjoni, il-preparazzjoni u l-għoti ta' NULOJIX hija mogħtija fl-aħħar tal-fuljett.

Jekk tingħata NULOJIX aktar milli suppost
Jekk iseħħ dan, it-tabib tiegħek ser jimmonitorjak għal xi sinjali jew sintomi ta' effetti sekondarji, u jekk ikun meħtieġ jikkura dawn is-sintomi.

Jekk tinsa tieħu NULOJIX
Huwa importanti ħafna li żżomm l-appuntamenti kollha sabiex tirċievi NULOJIX. Jekk ma tingħatax NULOJIX meta jkun suppost, staqsi lit-tabib tiegħek meta tiskeda d-doża tiegħek li jmiss.

Jekk tieqaf tuża NULOJIX
Il-ġisem tiegħek jista' ma jaċċettax il-kilwa ttrapjantata jekk tieqaf tuża NULOJIX. Id-deċiżjoni li tieqaf tuża NULOJIX għandha tiġi diskussa mat-tabib tiegħek u ġeneralment tinbeda terapija oħra. Jekk tieqaf tieħu NULOJIX għal perijodu twil, mingħajr ma tkun ħadt xi mediċina oħra biex tipprevjeni r-rifjut, u mbagħad terġa' tibda, mhuwiex magħruf jekk belatacept ikunx se jkollu l-istess effett bħal qabel.

Jekk għandek aktar mistoqsijiet dwar l-użu ta' din il-mediċina, staqsi lit-tabib jew lill-ispiżjar tiegħek.

4. Effetti sekondarji possibbli

Bħal kull mediċina oħra, din il-mediċina tista' tikkawża effetti sekondarji, għalkemm ma jidhrux f' kulħadd. Madankollu, NULOJIX jista' jikkawża effetti sekondarji serji li jista' jkollhom bżonn kura. Għid lill-familja tiegħek jew lil min jieħu ħsiebek dwar il-kura tiegħek billi jista' jkollok sintomi li ma tindunax bihom inti stess.

Għid lit-tabib tiegħek mill-ewwel jekk inti jew il-familja tiegħek tinnotaw xi wieħed mis-sintomi elenkati hawn taħt:

Is-sintomi fis-sistema nervuża jistgħu jinkludu telf temporanju tal-memorja; diffikultajiet fid-diskors u l-komunikazzjoni; bidla fil-burdata jew fl-imġiba tiegħek; konfużjoni jew inabilità li tikkontrolla l-muskoli tiegħek; dgħjufija fuq naħa waħda tal-ġisem; bidliet fil-vista; jew uġigħ ta' ras.

Is-sintomi ta' infezzjoni jistgħu jinkludu deni; telf tal-piż mingħajr spjegazzjoni; glandoli minfuħin; sintomi ta' riħ bħal imnieħer iqattar jew uġigħ fil-griżmejn; sogħla bil-bili jew bili bid-demm; uġigħ fil-widnejn; qatgħat jew brix li jkunu ħomor; sħan u jnixxu l-materja.

Is-sintomi fil-kliewi jew fil-bużżieqa tal-awrina jistgħu jinkludu sensittività fis-sit tal-kilwa ttrapjantata; diffikultà biex tagħmel l-awrina; bidliet fl-ammont ta' awrina li tipproduċi; demm fl-awrina; uġigħ jew ħruq meta tagħmel l-awrina.

Is-sintomi gastro-intestinali jistgħu jinkludu wġigħ meta tibla'; ulċeri fil-ħalq bl-uġigħ; irqajja' bojod fil-ħalq jew fil-gerżuma; dardir; uġigħ fl-istonku; rimettar jew dijarea.

Il-bidliet fil-ġilda jistgħu jinkludu tbenġil jew fsada mhux mistennija; ferita kannella jew sewda fil-ġilda bi truf mhux regolari; jew parti waħda mill-ferita li ma tidhirx bħall-oħra; bidla fid-daqs u l-lewn ta' tebgħa fil-ġilda jew ferita ġdida fil-ġilda jew nefħa.

Reazzjonijiet allerġiċi jistgħu jinkludu, iżda mhumiex limitati għal, raxx; ġilda ħamra; ħorriqija; ħakk; nefħa tax-xofftejn; nefħa tal-ilsien; nefħa tal-wiċċ; nefħa fuq il-ġisem kollu; uġigħ fis-sider; qtugħ ta' nifs, tħarħir; jew sturdament.

Effetti sekondarji komuni ħafna (jistgħu jaffettwaw lil aktar minn persuna waħda minn kull 10**) huma:**
- Infezzjoni fil-bużżieqa tal-awrina jew fil-kliewi, infezzjoni fil-parti ta' fuq tal-apparat respiratorju, infezzjoni mis-CMV (tista' tikkawża infezzjonijiet serji fid-demm u t-tessuti), deni, sogħla, bronkite
- Qtugħ ta' nifs
- Stitikezza, dijarea, dardir, rimettar, uġigħ ta' żaqq
- Pressjoni għolja tad-demm, pressjoni baxxa tad-demm
- Uġigħ ta' ras, diffikultà biex torqod, tħossok nervuż/a jew anzjuż/a, nefħa fl-idejn u fis-saqajn
- Uġigħ fil-ġogi, uġigħ fid-dahar, uġigħ fl-estremitajiet
- Uġigħ meta tagħmel l-awrina, demm fl-awrina

It-testijiet jistgħu juru:
- Għadd baxx tad-demm jew anemija, għadd baxx ta' ċelluli bojod tad-demm

- Żieda fl-ammonti ta’ kreatinina fid-demm (test tad-demm użat biex ikejjel il-funzjoni tal-kliewi), żieda fl-ammonti ta’ proteini fl-awrina
- Tibdil fil-livelli tal-melħ jew elettroliti oħra fid-demm
- Żieda fl-ammonti ta’ kolesterol u trigliċeridi (xaħmijiet fid-demm)
- Livelli għoljin ta’ zokkor fid-demm tiegħek

Effetti sekondarji komuni (jistgħu jaffettwaw sa persuna waħda minn kull 10**) huma:**
- Kanċer u tkabbir mhux kanċeruż tal-ġilda
- Tnaqqis perikoluż tal-pressjoni tad-demm li, jekk ma tiġix ikkurata tista’ twassal għal kollass, koma u mewt
- Puplesija
- Tessut mejjet minħabba provvista tad-demm imwaqqfa
- Infjammazzjoni fil-fwied (epatite ċitolitika)
- Ħsara fil-kliewi
- Fluwidu fil-pulmuni, tħarħir, uġigħ fis-sider, uġigħ fil-gerżuma
- Infezzjoni tad-demm jew tat-tessut, infezzjonijiet respiratorji, pulmonite, influwenza, infjammazzjoni tas-sinus, imnieħer inixxi, griżmejn xotti, uġigħ fir-reġjun tal-ħalq/griżmejn, infezzjonijiet tal-virus tal-herpes, ħruq ta’ Sant’Antnin u infezzjonijiet virali oħrajn, feriti fil-ħalq, ‘thrush’, infezzjoni fil-kliewi, infezzjonijiet fungali tal-ġilda, infezzjonijiet fungali tad-dwiefer u infezzjonijiet fungali oħra, infezzjoni tal-ġilda, infezzjoni tat-tessut artab, infezzjoni fil-ferita, infezzjoni limitata għal żona waħda, fejqan bil-mod, tbenġil imdemmi, akkumulazzjoni ta’ fluwidu tal-limfa madwar il-kilwa ttrapjantata
- Ritmu mgħaġġel tal-qalb, ritmu bil-mod tal-qalb, taħbit tal-qalb anormali u irregolari, qalb batuta
- Dijabete
- Deidratazzjoni
- Infjammazzjoni tal-istonku u tal-intestini, normalment ikkawżata minn virus
- Stonku mqalleb
- Sensazzjoni mhux tas-soltu ta’ tnemnim, tirżiħ jew dgħjufija tal-idejn u tas-saqajn
- Raxx, ħakk
- Uġigħ fil-muskoli, dgħjufija tal-muskoli, uġigħ fl-għadam, nefħa fil-ġogi, qarquċa bejn l-għadam tal-ispina anormali, inabilità f’daqqa li jintlewa l-ġog, spażmi muskolari, artrite
- Imblukkar tal-vini tad-demm tal-kliewi, kilwa minfuħa minħabba imblukkar tal-fluss tal-awrina ‘l barra mill-kilwa, fluss lura tal-awrina mill-bużżieqa tal-awrina għal ġewwa t-tubi tal-kliewi, inabilità li l-persuna żżomm l-awrina, tbattil mhux komplet tal-bużżieqa tal-awrina, għemil tal-awrina bil-lejl, zokkor fl-awrina
- Żieda fil-piż tal-ġisem, tnaqqis fil-piż tal-ġisem
- Katarretti, żieda fil-konġestjoni tad-demm fl-għajnejn, vista mċajpra
- Tertir jew rogħda, sturdament, ħass ħażin jew telf tas-sensi, uġigħ fil-widnejn, żarżir, ċempil jew ħoss persistenti fil-widnejn
- Akne, ix-xagħar jiħfief, bidla anormali fil-ġilda, għaraq eċċessiv, għaraq matul il-lejl
- Dgħjufija/spazju fil-muskoli addominali u rkib tal-ġilda fuq l-inċiżjoni kkurata, ftuq fuq il-ħajt tal-istonku
- Dipressjoni, għeja, sensazzjoni ta’ għeja, ħedla jew nuqqas ta’ enerġija, tħossok ma tiflaħx, diffikultà fit-teħid tan-nifs meta tistrieħ, fsada mill-imnieħer
- Dehra tipika ta’ persuna b’livelli għoljin ta’ sterojdi, bħal wiċċ imfaqqa’, dahar b’ħotba, obesità fil-parti ta’ fuq tal-ġisem
- Ġbir anormali ta’ fluwidu

It-testijiet jistgħu juru:
- Għadd baxx ta’ plejtlits fid-demm, ammont għoli ħafna ta’ ċelluli bojod tad-demm, ammont għoli ħafna ta’ ċelluli ħomor tad-demm
- Bidla fil-livelli ta’ dijossidu tal-karbonju fid-demm, żamma ta’ fluwidu, proteina baxxa fid-demm
- Testijiet anormali tal-funzjoni tal-fwied, żieda tal-ormon paratirojde fid-demm
- Żieda fil-proteini (proteina ċ-reattiva) fid-demm li tindika infjammazzjoni
- Tnaqqis ta’ antikorpi (proteini li jiġġieldu infezzjoni) fid-demm tiegħek

Effetti sekondarji mhux komuni (jistgħu jaffettwaw sa persuna waħda minn kull 100**) huma:**

- kanċer tal-pulmun, kanċer rektali, kanċer tas-sider, forma ta' kanċer fl-għadam, muskoli, jew tessut xaħmi, tumur tal-ġilda u tal-passaġġ intestinali kkawżat minn virus tal-ħerpes u li jidher f'pazjenti b'sistema immuni mdgħajfa, kanċer tal-prostata, kanċer tal-għonq tal-utru, kanċer tal-gerżuma, kanċer tan-nodi tal-limfa, kanċer tal-mudullun tal-għadam, kanċer tal-kliewi, tubi tal-kliewi, bużżieqa tal-awrina
- Infezzjoni fungali tal-moħħ, infjammazzjoni tal-moħħ, infezzjoni serja fil-moħħ imsejħa PML (lewkoenċefalopatija multifokali progressiva)
- Nefħa anormali tal-moħħ, pressjoni miżjuda ġewwa l-kranju u l-moħħ, kollass, dgħjufija li tikkawża telf ta' moviment fuq naħa waħda tal-ġisem, telf tal-kisi madwar in-nervituri, inabilità tal-muskoli li jiċċaqilqu fil-wiċċ
- Kwalunkwe marda tal-moħħ li tikkawża uġigħ ta' ras, deni, alluċinazzjonijiet, konfużjoni, diskors u moviment anormali tal-ġisem
- Fluss tad-demm batut lejn il-qalb, taħbit tal-qalb imblokkat, valv tal-qalb tal-aorta mblokkat, valv tal-qalb tal-aorta anormali, rata tal-qalb rapida b'mod anormali
- Problemi f'daqqa fit-teħid tan-nifs li jwasslu għal ħsara fil-pulmun, żieda fil-pressjoni tad-demm fil-pulmuni, infjammazzjoni tal-pulmuni, sogħla bid-demm, anormalità tal-pulmuni u tubi tal-arja li jwasslu l-arja 'l ġewwa jew 'il barra mill-pulmuni, fluwidu fil-borża madwar il-pulmuni, teħid tan-nifs li jieqaf temporanjament matul l-irqad, ħoss anormali waqt li wieħed jitkellem
- Herpes ġenitali
- Infjammazzjoni tal-kolon (il-musrana l-kbira) ikkawżata miċ-ċitomegalovirus, infjammazzjoni tal-frixa, ulċera fl-istonku, fil-musrana ż-żgħira, jew fil-musrana l-kbira, imblokkar tal-musrana ż-żgħira, ippurgar iswed kulur il-qatran, fsada rektali, kulur anormali tal-ippurgar
- Infezzjonijiet batterjali, infjammazzjoni jew infezzjoni tal-kisi ta' ġewwa tal-qalb, tuberkolożi, infezzjoni tal-għadam, infjammazzjoni tan-nodi limfatiċi, twessigħ kroniku tal-passaġġi tal-arja fil-pulmuni b'infezzjonijiet frekwenti tal-pulmun
- Infezzjoni bid-dudu 'strongyloides', infezzjoni b'dijarrea bil-parassita ta' Giardia
- Mard fil-kliewi kkawżat minn virus (nefropatija assoċjata ma' polijomavirus), infjammazzjoni tal-kliewi, brix tal-kliewi, kontrazzjoni tat-tubi żgħar fil-kliewi, infjammazzjoni tal-bużżieqa tal-awrina bi fsada
- Tagħqid tad-demm fl-arterja tal-kliewi
- Sindrome ta' Guillian-Barré (kundizzjoni li tikkawża dgħjufija fil-muskoli jew paraliżi)
- Mard limfoproliferattiv mill-EBV (virus ta' Epstein-Barr)
- Tagħqid tad-demm fil-vini, vini iffjammati, bugħawwiġ perjodiku fis-saqajn
- Arterji anormali, merk tal-arterji, għaqid tad-demm fl-arterji, tidjiq tal-arterji, ħmura temporanja tal-wiċċ/ġilda, nefħa tal-wiċċ
- Ġebel fil-bużżieqa tal-marrara, borża mimlija fluwidu fil-fwied, fwied xaħmi
- Mard tal-ġilda bi rqajja' mħaxxnin ta' ġilda ħamra, spiss bi qxur kulur il-fidda, tkabbir anormali ta' xagħar, ksur eċċessiv ta' xagħar, ksur ta' dwiefer, ulċeri fuq il-pene
- Bilanċ anormali ta' minerali fil-ġisem li jikkawża problemi fl-għadam, infjammazzjoni fl-għadam, dgħjufija anormali tal-għadam li twassal għal problemi fl-għadam, infjammazzjoni tar-rita tal-ġogi, kundizzjoni rari tal-għadam
- Infjammazzjoni tat-testikoli, erezzjoni tal-pene li ddum iktar mis-soltu, ċelloli ċervikali anormali, massa tas-sider, uġigħ fit-testikoli, ulċeri fiż-żona ġenitali tan-nisa, ħitan vaġinali rqaq, infertilità jew inabilità li mara toħroġ tqila, nefħa tal-iskrotu
- Allerġija staġjonali
- Nuqqas ta' aptit, telf tat-togħma, nuqqas ta' smigħ
- Ħolm anormali, tibdil fil-burdata, nuqqas anormali ta' abbiltà li wieħed jiffoka u jpoġġi mingħajr ma jiċċaqlaq, diffikultà biex wieħed jifhem jew jaħseb, memorja ħażina, emigranja, irritabbiltà
- Tnemnim jew dgħjufija minn dijabete mhux ikkontrollata biżżejjed, tibdil fis-saqajn minħabba d-dijabete, inabilità li żżomm is-saqajn mingħajr ċaqliq
- Nefħa ta' wara tal-għajn li tikkawża tibdil fil-vista, infjammazzjoni tal-għajn, sensittività mhux komda/miżjuda għad-dawl, nefħa tal-kappell tal-għajnejn
- Qsim tar-rokna tal-ħalq, ħanek minfuħ, uġigħ fil-glandola tal-bżieq
- Żieda fl-aptit sesswali

- Sensazzjoni ta' ħruq
- Reazzjoni għal infużjoni, tessut bi qsim, infjammazzjoni, feġġ lura tal-marda, ħass ta' sħana, ulċeri
- Ma tagħmilx biżżejjed awrina
- Nuqqas milli l-organu trapjantat jaħdem, problemi waqt jew wara infużjoni, separazzjoni tat-truf tal-ferita qabel din tfieq, għadam miksur, tiċrit jew separazzjoni kompleta ta' tendini, pressjoni tad-demm baxxa matul jew wara proċedura, pressjoni tad-demm għolja matul jew wara proċedura, tbenġil/ġbir ta' demm fi ħdan it-tessut artab wara proċedura, uġigħ relatat ma' proċedura, uġigħ ta' ras relatat ma' proċedura, tbenġil tat-tessut artab

It-testijiet jistgħu juru:

- Għadd ta' ċelloli tad-demm ħomor baxx b'mod perikoluż, għadd ta' ċelloli tad-demm bojod baxx b'mod perikoluż, problemi bl-għaqid tad-demm, aċidu fid-demm minn dijabete, nuqqas ta' aċidu fid-demm
- Produzzjoni mhux xierqa ta' ormoni mill-glandoli adrenali
- Livelli baxxi ta' vitamina D
- Żieda ta' enzimi tal-frixa fid-demm, żieda fil-livelli ta' troponin fid-demm, żieda fl-antiġen speċifiku għall-prostata (PSA), livelli għoljin ta' aċidu uriku fid-demm, tnaqqis fl-għadd ta' ċelloli limfoċiti CD-4, livell baxx ta' zokkor fid-demm

Rappurtar tal-effetti sekondarji

Jekk ikollok xi effett sekondarju, kellem lit-tabib jew lill-ispiżjar tiegħek. Dan jinkludi xi effett sekondarju li mhuwiex elenkat f'dan il-fuljett. Tista' wkoll tirrapporta effetti sekondarji direttament permezz tas-sistema ta' rappurtar nazzjonali mniżżla f' Appendiċi V. Billi tirrapporta l-effetti sekondarji tista' tgħin biex tiġi pprovduta aktar informazzjoni dwar is-sigurtà ta' din il-mediċina.

5. Kif taħżen NULOJIX

Żomm din il-mediċina fejn ma tidhirx u ma tintlaħaqx mit-tfal.

Tużax din il-mediċina wara d-data ta' meta tiskadi li tidher fuq it-tikketta tal-kunjett u l-kartuna wara JIS. Id-data ta' meta tiskadi tirreferi għall-aħħar ġurnata ta' dak ix-xahar.

Din il-mediċina sejra tinħażen fil-faċilità tal-kura tas-saħħa fejn tingħata.

Aħżen fi friġġ (2°C - 8°C).

Aħżen fil-pakkett oriġinali sabiex tilqa' mid-dawl.

Wara rikostituzzjoni, is-soluzzjoni rikostitwita għandha tiġi ttrasferita mill-kunjett lejn il-borża ta' infużjoni jew il-flixkun immedjatament.

Wara d-dilwizzjoni, u minn perspettiva mikrobijoloġika, il-prodott għandu jintuża mill-ewwel. Jekk ma tintużax minnufih, is-soluzzjoni għall-infużjoni tista' tinħażen fi friġġ (2°C - 8°C) għal mhux aktar minn 24 siegħa. Is-soluzzjoni għal infużjoni tista' tinħażen għal mhux aktar minn 4 sigħat mit-total ta' 24 siegħa f'temperatura taħt 25°C. Tagħmilhiex fi friża.
L-infużjoni ta' NULOJIX għandha titlesta fi żmien 24 siegħa mir-rikostituzzjoni tat-trab.

Tużax NULOJIX jekk tinnota frak jew tibdil fil-kulur tas-soluzzjoni rrikostitwita jew dilwita.

Tarmix mediċini mal-ilma tad-dranaġġ jew mal-iskart domestiku. Staqsi lill-ispiżjar tiegħek dwar kif għandek tarmi mediċini li m'għadekx tuża. Dawn il-miżuri jgħinu għall-protezzjoni tal-ambjent.

6. Kontenut tal-pakkett u informazzjoni oħra

X'fih NULOJIX

- Is-sustanza attiva hi belatacept. Kull kunjett fih 250 mg ta' belatacept. Wara r-rikostituzzjoni, kull ml ta' konċentrat ikun fih 25 mg ta' belatacept.
- Is-sustanzi l-oħra huma sodium chloride, sodium dihydrogen phosphate monohydrate, sucrose, sodium hydroxide (għal aġġustament tal-pH) u hydrochloric acid (għal aġġustament tal-pH). (Ara sezzjoni 2).

Kif jidher NULOJIX u l-kontenut tal-pakkett

NULOJIX trab għall-konċentrat għal soluzzjoni għall-infużjoni (trab għal konċentrat) huwa trab abjad għal abjad jagħti fil-griż li jista' jidher solidu jew imkisser f'biċċiet.
Kull kunjett fih 250 mg ta' belatacept.
Pakketti ta' jew 1 kunjett tal-ħġieġ u 1 siringa jew 2 kunjetti tal-ħġieġ u 2 siringi.

Jista' jkun li mhux il-pakketti tad-daqsijiet kollha jkunu fis-suq.

Detentur tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqegħid fis-Suq u l-Manifattur

Detentur tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqegħid fis-Suq:
Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG
Plaza 254
Blanchardstown Corporate Park 2
Dublin 15, D15 T867
L-Irlanda

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

Dan il-fuljett kien rivedut l-aħħar f'

Informazzjoni ddettaljata dwar din il-mediċina tinsab fuq is-sit elettroniku tal-Aġenzija Ewropea għall-Mediċini: http://www.ema.europa.eu.

It-tagħrif li jmiss qed jingħata biss għall-professjonisti fil-qasam mediku:

- Uża teknika asettika biex timla l-kunjetti u tiddilwi s-soluzzjoni għall-għoti.
- Uża s-siringa mingħajr silikon li tintrema wara l-użu pprovduta biex timla l-kunjetti u biex iżżid is-soluzzjoni mal-infużjoni. Dan jevita l-formazzjoni ta' frak.
- Tħawwadx il-kunjetti. Dan jevita l-formazzjoni ta' ragħwa.
- Is-soluzzjoni għall-infużjoni għandha tintuża flimkien ma' filtru sterili, mhux piroġeniku, bi twaħħil baxx tal-proteina (daqs tal-pori ta' 0.2 µm sa 1.2 µm).

Għażla tad-doża u rikostituzzjoni tal-kunjetti
Ikkalkula d-doża u n-numru ta' kunjetti ta' NULOJIX meħtieġa. Kull kunjett ta' NULOJIX fih 250 mg ta' belatacept.
- Id-doża totali ta' belatacept f'mg hija ugwali għall-piż tal-pazjent f'kg immultiplikat bid-doża ta' belatacept f'mg/kg (6 jew 10 mg/kg, ara sezzjoni 3)
- Mhix irrakkomandata modifika fid-doża ta' NULOJIX għal bidla fil-piż tal-ġisem ta' inqas minn 10%.

- In-numru ta' kunjetti meħtieġa huwa ugwali għad-doża ta' belatacept f'mg diviża b'250 mogħti għad-dritt għan-numru sħiħ li jmiss ta' kunjetti.
- Ħallat kull kunjett b'10.5 ml ta' soluzzjoni għar-rikostituzzjoni.
- Il-volum meħtieġ (ml) tas-soluzzjoni rrikostitwita hu ugwali għad-doża ta' belatacept totali f'mg diviża b'25.

Dettalji prattiċi dwar ir-rikostituzzjoni tal-kunjetti
Permezz ta' teknika asettika, imla l-kunjett b'10.5 ml ta' wieħed mis-solventi li ġejjin (ilma sterili għall-injezzjoni, sodium chloride 9 mg/ml (0.9%) soluzzjoni għall-injezzjoni jew 5% soluzzjoni għal injezzjoni ta' glukożju, permezz tas-siringa li tintrema wara l-użu li tinsab fil-pakkett (meħtieġa biex tkun evitata formazzjoni ta' frak) u labra b'gauge ta' 18-21. Is-siringi huma mmarkati f'unitajiet ta' 0.5 ml; għaldaqstant, id-doża kkalkulata għandha titqarreb (rounded) għall-eqreb 0.5 ml.

Neħħi s-siġill tat-tip flip off mill-kunjett u imsaħ il-parti ta' fuq b'biċċa tajjara bl-alkoħol. Daħħal il-labra tas-siringa fil-kunjett miċ-ċentru tal-għatu tal-lastku. Immira l-fluss ta' fluwidu lejn il-ġenb tal-ħġieġ tal-kunjett u mhux lejn it-trab. Neħħi s-siringa u l-labra wara li jkunu ġew miżjuda 10.5 ml ta' fluwidu ta' rikostituzzjoni fil-kunjett.

Biex tnaqqas kemm jista' jkun il-formazzjoni ta' ragħwa, dawwar bil-mod u aqleb il-kunjett għal mill-inqas 30 sekonda jew sakemm it-trab ikun dab għal kollox. Tħawwadx. Għalkemm xi ragħwa tista' tibqa' mal-wiċċ tas-soluzzjoni rrikostitwita, ammont żejjed suffiċjenti ta' belatacept huwa inkluż f'kull kunjett sabiex jagħmel tajjeb għal telf waqt il-ġbid. Jiġifieri, soluzzjoni ta' 10 ml ta' 25 mg/ml ta' belatacept tista' tinġibed minn kull kunjett.

Is-soluzzjoni rrikostitwita għandha tkun ċara sa kemmxejn opalexxenti u bla kulur sa isfar ċar. Tużahiex jekk ikun hemm frak opak, tibdil fil-kulur jew materjal barrani ieħor. Huwa rrakkomandat li titrasferixxi s-soluzzjoni rrikostitwita minnufih mill-kunjett għal ġol-borża jew il-flixkun tal-infużjoni.

Dettalji prattiċi dwar il-preparazzjoni tas-soluzzjoni għall-infużjoni
Wara r-rikostituzzjoni, iddilwi l-prodott għal 100 ml b'sodium chloride 9 mg/ml (0.9%) soluzzjoni għall-injezzjoni jew b'injezzjoni ta' 5% soluzzjoni għall-injezzjoni ta' glukożju. Minn borża jew flixkun għall-infużjoni ta' 100 ml (normalment, volum tal-infużjoni ta' 100 ml, ikun xieraq għall-biċċa l-kbira tal-pazjenti u dożi, iżda jista' jintuża l-volum totali tal-infużjoni li jvarja minn 50 ml sa 250 ml), iġbed volum ta' sodium chloride 9 mg/ml (0.9%) soluzzjoni għall-injezzjoni jew 5% soluzzjoni għall-injezzjoni ta' glukożju ugwali għall-volum (ml huwa ugwali għad-doża totali f'mg diviża b'25) tas-soluzzjoni ta' NULOJIX irrikostitwita meħtieġ biex jipprovdi d-doża u armih. Żid bil-mod l-ammont meħtieġ tas-soluzzjoni ta' NULOJIX irrikostitwita minn kull kunjett għal ġol-borża jew flixkun għall-infużjoni billi tuża l-istess siringa li tintrema wara l-użu li tkun intużat għar-rikostituzzjoni tat-trab. Ħallat ir-reċipjent tal-infużjoni bil-mod. Il-konċentrazzjoni ta' belatacept fl-infużjoni għandha tkun bejn 2 mg u 10 mg ta' belatacept għal kull ml ta' soluzzjoni.

Kull fdal tal-prodott li ma jkunx intuża fil-kunjetti għandu jintrema kif jitolbu l-liġijiet lokali.

Għoti
Meta r-rikostituzzjoni u d-dilwizzjoni jsiru taħt kundizzjonijiet asettiċi, l-infużjoni ta' NULOJIX għandha tinbeda minnufih jew trid titlesta fi żmien 24 siegħa mir-rikostituzzjoni tat-trab. Jekk ma tintużax minnufih, is-soluzzjoni għall-infużjoni tista' tinħażen fil-friġġ (2°C - 8°C) għal mhux aktar minn 24 siegħa. Tpoġġhiex fi friża. Is-soluzzjoni għal infużjoni tista' tinħażen għal massimu ta' 4 sigħat mit-total ta' 24 siegħa f'temperatura taħt 25°C. L-infużjoni għandha titlesta fi żmien 24 siegħa mir-rikostituzzjoni tat-trab. Qabel l-għoti, is-soluzzjoni għall-infużjoni għandha tiġi eżaminata viżwalment għal xi frak jew tibdil fil-kulur. Armi s-soluzzjoni jekk jiġi osservat xi frak jew tibdil fil-kulur. L-infużjoni dilwita għal kollox, għandha tingħata kollha fuq perijodu ta' 30 minuta u għandha tingħata b'sett għall-infużjoni u b'filtru sterili, mhux piroġeniku, bi twaħħil baxx tal-proteina (daqs tal-pori ta' 0.2 μm sa 1.2 μm). Wara l-għoti, huwa rrakkomandat li l-linja intravenuża tiġi mlaħalħa bi fluwidu għall-infużjoni sabiex ikun żgurat l-għoti tad-doża sħiħa.

NULOJIX ma għandux jiġi infuż fl-istess ħin fl-istess linja ġol-vina ma' aġenti oħrajn. Ma sar l-ebda studju dwar il-kompatibbiltà fiżika jew bijokimika sabiex jiġi evalwat l-għoti flimkien ta' NULOJIX ma' aġenti oħra.

Taħżinx l-ebda porzjon mhux użat tas-soluzzjoni għall-infużjoni għal użu mill-ġdid.

Rimi
Kull fdal tal-prodott mediċinali li ma jkunx intuża jew skart li jibqa' wara l-użu tal-prodott għandu jintrema kif jitolbu l-liġijiet lokali.