

ANEKS I
CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

NULOJIX 250 mg proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda fiolka zawiera 250 mg belataceptu.

Po rekonstytucji każdy ml koncentratu zawiera 25 mg belataceptu.

Belatacept jest białkiem fuzyjnym produkowanym w komórkach jajnika chomika chińskiego za pomocą technologii rekombinowanego DNA.

Substancja pomocnicza o znanym działaniu

Każda fiolka zawiera: 0,55 mmol sodu.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji (proszek do sporządzania koncentratu).

Proszek występuje jako biała lub biaława bryłka, rozdrobniona bądź w całości.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Produkt NULOJIX, w skojarzeniu z kortykosteroidami i kwasem mykofenolowym (MPA), jest wskazany w profilaktyce odrzucania przeszczepu u dorosłych biorców przeszczepu nerki (patrz punkt 5.1, dane dotyczące czynności nerek).

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Leczenie powinno być przepisane i nadzorowane przez lekarzy specjalistów, doświadczonych w prowadzeniu terapii immunosupresyjnej oraz w prowadzeniu pacjentów po przeszczepieniu nerki.

Belatacept nie był badany u pacjentów z przeciwciałami przeciwnarządowymi (PRA) > 30% (którzy wymagają często zwiększonej immunosupresji). Z powodu ryzyka dużego ogólnego obciążenia immunosupresją belatacept u tych pacjentów należy stosować jedynie po rozważeniu alternatywnego leczenia (patrz punkt 4.4).

Dawkowanie

Rozpoczynanie leczenia w czasie przeszczepienia

U biorców przeszczepu leczonych produktem NULOJIX od czasu przeszczepienia ("pacjenci po przeszczepieniu") zaleca się dodanie antagonisty receptora interleukiny (IL)-2.

Zalecaną dawkę określa się na podstawie masy ciała (kg). Dawkowanie i częstość podawania produktu leczniczego podano poniżej.

Tabela 1: Dawka belataceptu u biorców przeszczepu nerki

Faza początkowa	Dawka
Dzień przeszczepienia, przed implantacją (dzień 1.)	10 mg/kg mc.
Dzień 5., dzień 14. i dzień 28.	10 mg/kg mc.
Koniec 8. tygodnia i 12. tydzień po przeszczepieniu	10 mg/kg mc.
Faza podtrzymująca	Dawka
Co 4 tygodnie (\pm 3 dni), rozpoczynając od końca 16. tygodnia po przeszczepieniu	6 mg/kg mc.

W celu uzyskania bardziej szczegółowych informacji dotyczących obliczenia dawki, patrz punkt 6.6.

Przed podaniem belataceptu pacjenci nie wymagają premedykacji.

W czasie przeszczepienia, produkt NULOJIX powinien być podawany w połączeniu z indukcją bazyliksymabem, z mykofenolanem mofetylu i kortykosteroidami. Stopniowe zmniejszanie dawki kortykosteroidu u pacjentów przyjmujących belatacept powinno przebiegać z zachowaniem ostrożności, szczególnie u pacjentów z 4 do 6 niezgodnościami antygenów leukocytów ludzkich (ang. HLA, human leukocyte antigen) (patrz punkty 4.4 oraz 5.1).

Zmiana schematu z zastosowaniem inhibitora kalcyneuryny (CNI) po upływie co najmniej 6 miesięcy po przeszczepieniu

W przypadku zmiany schematu z zastosowaniem CNI na schemat podtrzymujący z zastosowaniem produktu NULOJIX u pacjentów po upływie co najmniej 6 miesięcy po przeszczepieniu, zalecana dawka produktu NULOJIX wynosi 6 mg/kg mc. co 2 tygodnie przez pierwsze 8 tygodni, a następnie ta sama dawka co 4 tygodnie. Po rozpoczęciu leczenia produktem NULOJIX, należy kontynuować stosowanie inhibitora kalcyneuryny w coraz mniejszych dawkach, przez co najmniej 4 tygodnie po infuzji początkowej dawki produktu NULOJIX (patrz punkt 5.1). Zaleca się częstsze monitorowanie w kierunku ostrego odrzucenia, zgodne z lokalnym standardem opieki, przez okres co najmniej 6 miesięcy po zmianie na NULOJIX (patrz punkt 4.4).

W badaniach klinicznych, w których podawano belatacept, zgłaszano występowanie reakcji związanych z podaniem infuzji. W przypadku wystąpienia poważnej reakcji alergicznej lub anafilaktycznej terapię belataceptem należy jak najszybciej przerwać i wdrożyć odpowiednie leczenie (patrz punkt 4.4).

Monitorowanie terapeutyczne belataceptu nie jest wymagane.

W badaniach klinicznych nie modyfikowano dawki belataceptu, jeśli zmiana masy ciała była mniejsza niż 10%.

Szczególne populacje

Pacjenci w podeszłym wieku

Nie jest wymagane dostosowanie dawki (patrz punkty 5.1 i 5.2).

Zaburzenia czynności nerek

Nie zaleca się dostosowania dawki produktu leczniczego u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek lub poddawanych dializie (patrz punkt 5.2).

Zaburzenia czynności wątroby

Pacjenci z zaburzeniami czynności wątroby nie brali udziału w badaniach dotyczących przeszczepienia nerki, dlatego też nie można zalecić dostosowania dawki belataceptu u takich pacjentów.

Dzieci i młodzież

Nie określono dotychczas bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności belataceptu u dzieci i młodzieży w wieku od 0 do 18 lat. Brak dostępnych danych.

Sposób podawania

Produkt leczniczy NULOJIX przeznaczony jest wyłącznie do podawania dożylnego.

Rozcieńczony roztwór należy podawać w postaci infuzji dożylniej z względnie stałą szybkością w ciągu 30 minut. Wlew pierwszej dawki należy podać bezpośrednio w okresie pooperacyjnym lub w czasie zabiegu operacyjnego, ale przed zakończeniem tworzenia anastomoz naczyńniowych przeszczepu.

Instrukcja dotycząca rekonstrukcji i rozcieńczania produktu leczniczego przed podaniem, patrz punkt 6.6.

4.3 Przeciwwskazania

Biorcy przeszczepu z ujemnym wynikiem badania serologicznego w kierunku zakażenia wirusem Epstein-Barr (EBV) lub u których status serologiczny jest nieznan.

Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1 (patrz punkt 4.4).

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Identyfikowalność

W celu poprawienia identyfikowalności biologicznych produktów leczniczych należy czytelnie zapisać nazwę i numer serii podawanego produktu.

Choroba limfoproliferacyjna po otrzymaniu przeszczepu (ang. post-transplant lymphoproliferative disorder, PTLTD)

W badaniach 2. i 3. fazy (3 badania) u pacjentów po przeszczepieniu, częstość PTLTD była większa u pacjentów leczonych belataceptem, niż u pacjentów leczonych cyklosporyną (patrz punkt 4.8). Biorcy przeszczepu leczeni belataceptem, u których uzyskano ujemny wynik badania serologicznego w kierunku zakażenia EBV, są narażeni na zwiększone ryzyko PTLTD w porównaniu z pacjentami z pozytywnym wynikiem w kierunku EBV (patrz punkt 4.8). Status serologiczny wobec EBV należy określić przed rozpoczęciem podawania belataceptu. Biorcy przeszczepu z ujemnym wynikiem badania serologicznego w kierunku EBV lub o nieznanym statusie serologicznym nie powinni otrzymywać belataceptu (patrz punkt 4.3).

Inne znane czynniki ryzyka PTLTD, oprócz seronegatywnego statusu w kierunku EBV, obejmują zakażenie wirusem cytomegalii (CMV) oraz terapię niszczącą limfocyty T, która była częściej stosowana w leczeniu ostrego odrzucania przeszczepów u pacjentów leczonych belataceptem w badaniach klinicznych 3. fazy (patrz punkt 5.1).

PTLTD u pacjentów leczonych belataceptem najczęściej dotyczy ośrodkowego układu nerwowego (OUN). Lekarze powinni uwzględniać PTLTD w diagnostyce różnicowej u pacjentów ze świeżo stwierdzonymi lub pogarszającymi się przedmiotowymi i podmiotowymi objawami neurologicznymi, poznawczymi lub behawioralnymi.

Zakażenia

Stosowanie leków immunosupresyjnych, w tym belataceptu, może zwiększać podatność na zakażenia, w tym zakażenia o przebiegu śmiertelnym, zakażenia oportunistyczne, gruźlicę oraz zakażenie wirusem opryszczki (patrz poniżej ostrzeżenie przed postępującą wieloogniskową leukoencefalopatią oraz punkt 4.8).

Zaleca się profilaktykę zakażenia CMV przez co najmniej 3 miesiące po przeszczepieniu, szczególnie u pacjentów ze zwiększonym ryzykiem infekcji CMV. Profilaktykę zapalenia płuc wywołanego przez *Pneumocystis* zaleca się przez co najmniej 6 miesięcy po przeszczepieniu.

W badaniach klinicznych gruźlicę obserwowano częściej u pacjentów przyjmujących belatacept, niż u pacjentów leczonych cyklosporyną (patrz punkt 4.8). Większość przypadków gruźlicy dotyczyła pacjentów, którzy obecnie lub w przeszłości mieszkali w krajach o dużym rozpowszechnieniu gruźlicy. Przed rozpoczęciem leczenia belataceptem pacjentów należy zbadać w kierunku gruźlicy oraz utajonego zakażenia tą chorobą. Przed zastosowaniem belataceptu należy wdrożyć odpowiednie leczenie utajonej gruźlicy.

Postępująca wieloogniskowa leukoencefalopatia (ang. progressive multifocal leukoencephalopathy, PML)

PML jest rzadkim, często szybko postępującym i prowadzącym do zgonu zakażeniem oportunistycznym OUN, które jest spowodowane przez wirus Johna Cunninghama (JC). W badaniach klinicznych z zastosowaniem belataceptu zgłoszono 2 przypadki PML u pacjentów otrzymujących belatacept w dawkach większych niż zalecane. W badaniach belataceptu u biorców przeszczepu nerki zgłoszono jeden przypadek PML u pacjenta, który jednocześnie otrzymał antagonistę receptora IL-2, mykofenolan mofetylu (MMF) i kortykosteroidy. W badaniu dotyczącym przeszczepów wątroby pacjent otrzymywał jednocześnie MMF i kortykosteroidy. Zwiększone ryzyko PML i innych zakażeń związane było z głęboką immunosupresją ogólną, nie należy stosować dawek belataceptu większych niż zalecane i jednocześnie stosowanych leków immunosupresyjnych, w tym MMF oraz MPA (patrz punkt 4.5).

Wczesne rozpoznanie i leczenie może złagodzić przebieg PML. Lekarze powinni uwzględnić PML w diagnostyce różnicowej u pacjentów ze świeżo stwierdzonymi lub pogarszającymi się przedmiotowymi i podmiotowymi objawami neurologicznymi, poznawczymi lub behawioralnymi. PML jest zwykle rozpoznawana na podstawie badań obrazowych mózgu, w tym w rezonansie magnetycznym (MRI) lub tomografii komputerowej (CT) oraz na podstawie badania płynu mózgowo-rdzeniowego na obecność DNA wirusa JC metodą polimerazowej reakcji łańcuchowej (ang. polymerase chain reaction, PCR). Przy znaczącym klinicznym podejrzeniu PML należy rozważyć biopsję mózgu u osób, u których rozpoznania PML nie można ustalić na podstawie badania płynu mózgowo-rdzeniowego metodą PCR oraz neuroobrazowania. W przypadku podejrzenia lub potwierdzenia PML zaleca się konsultację neurologiczną.

Po rozpoznaniu PML zaleca się zmniejszenie dawki lub odstawienie leków immunosupresyjnych, z uwzględnieniem ryzyka odrzucenia przeszczepu. Plazmafereza może przyspieszyć usunięcie belataceptu z ustroju.

Nowotwory

Oprócz PTLD, pacjenci otrzymujący leczenie immunosupresyjne, w tym belataceptem, narażeni są na zwiększone ryzyko nowotworów, w tym raka skóry (patrz punkt 4.8). Należy ograniczyć ekspozycję na światło słoneczne i ultrafioletowe (UV) poprzez noszenie odzieży ochronnej i stosowanie kremów przeciwsłonecznych z wysokim filtrem.

Zakrzepica przeszczepionego narządu

W badaniach klinicznych, u biorców alloprzeszczepów od dawców z rozszerzonymi kryteriami zanotowano zwiększoną częstość występowania zakrzepicy po przeszczepieniu. Po wprowadzeniu do obrotu, u pacjentów z innymi czynnikami predysponującymi do wystąpienia zakrzepicy naczyń w przeszczepionej nerce, podczas jednoczesnego stosowania dawki początkowej globuliny antytymocytowej w indukcji immunosupresji, w tym samym lub prawie tym samym czasie, co pierwsza dawka belataceptu, wystąpiła zakrzepica naczyń w przeszczepionej nerce. (patrz punkt 4.8).

Zmiana schematu podtrzymującego z zastosowaniem CNI

U stabilnych klinicznie pacjentów otrzymujących schemat podtrzymujący z zastosowaniem CNI, zmiana na schemat z zastosowaniem belataceptu może początkowo zwiększać ryzyko ostrego odrzucenia. Zaleca się dokładniejsze monitorowanie w kierunku ostrego odrzucenia, zgodne z lokalnym standardem opieki, przez okres co najmniej 6 miesięcy po zmianie na belatacept. Nie ma danych dotyczących zmiany schematu leczenia u pacjentów z grupy podwyższonego ryzyka immunologicznego, którzy zostali wykluczeni z badań dotyczących zmian schematu leczenia na podstawie kryteriów zdefiniowanych w protokole, związanych z ich wcześniejszą historią odrzucania (patrz punkt 5.1). Po zmianie na belatacept pacjenci ci mogą początkowo być narażeni na dodatkowe ryzyko ostrego odrzucenia niż pacjenci, którzy byli badani. U osób z wysokim ryzykiem immunologicznym zmianę schematu leczenia należy rozważać tylko wtedy, gdy przewiduje się, że potencjalne korzyści przewyższają ryzyko.

Przeszczepienie wątroby

Nie ustalono bezpieczeństwa stosowania oraz skuteczności belataceptu u pacjentów po przeszczepieniu wątroby, dlatego też stosowanie u tych pacjentów nie jest zalecane. W pojedynczym badaniu klinicznym 2. fazy u pacjentów po ponownym przeszczepieniu wątroby, zaobserwowano zwiększoną liczbę przypadków śmiertelnych w 2 na 3 badane schematy z zastosowaniem belataceptu. Powyższe schematy z zastosowaniem belataceptu różniły się od tych badanych u biorców przeszczepu nerki (patrz punkt 5.1).

Jednoczesne stosowanie innych leków immunosupresyjnych

W badaniach klinicznych belatacept był podawany z następującymi lekami immunosupresyjnymi: bazyliksymabem, MPA i kortykosteroidami.

Terapie niszczące limfocyty oraz MPA: należy unikać jednoczesnego podawania większych niż zalecane dawek leków immunosupresyjnych, ponieważ całkowite narażenie na immunosupresję jest czynnikiem ryzyka wystąpienia nowotworów i zakażeń oportunistycznych. Terapie niszczące limfocyty, stosowane w leczeniu ostrego odrzucenia przeszczepu, należy stosować ostrożnie. Pacjenci z wysokimi PRA wymagają często zwiększonej immunosupresji. Belatacept nie był badany u pacjentów z PRA > 30% (patrz punkt 4.2).

Zmniejszanie dawki kortykosteroidu: stopniowe zmniejszanie dawki kortykosteroidu u pacjentów przyjmujących belatacept powinno przebiegać z zachowaniem ostrożności, szczególnie u pacjentów z 4 do 6 niezgodnościami antygenów leukocytów ludzkich (HLA) (patrz punkty 4.4 oraz 5.1). Doświadczenia po wprowadzeniu produktu do obrotu, po zastosowaniu belataceptu w połączeniu z indukcją bazyliksymabem, mykofenolanem mofetylu oraz zmniejszaniem dawki kortykosteroidu do 5 mg/dobę do 6 tygodnia po przeszczepieniu, były związane ze zwiększonym stopniem ostrego odrzucenia, w szczególności z trzecim stopniem odrzucenia. Te odrzucenia trzeciego stopnia pojawiały się u pacjentów z 4 do 6 niezgodnościami HLA (patrz punkty 4.2 oraz 5.1).

W przypadku pacjentów, u których można zamienić belatacept na inny lek immunosupresyjny, lekarze powinni pamiętać o 9–10 dniowym okresie półtrwania belataceptu, aby nie dopuścić do niedostatecznej lub nadmiernej immunosupresji po zaprzestaniu podawania belataceptu.

Reakcje alergiczne

W badaniach klinicznych po podaniu belataceptu zgłaszano reakcje związane z podaniem infuzji. Pacjenci nie wymagają premedykacji w celu zapobiegania reakcjom alergicznym (patrz punkt 4.8). Szczególną ostrożność należy zachować u pacjentów z reakcjami alergicznymi na belatacept w wywiadzie lub na którąkolwiek substancję pomocniczą. Podczas nadzoru nad bezpieczeństwem po wprowadzeniu produktu do obrotu zgłaszano anafilaksję (patrz punkt 4.8). Jeśli wystąpi poważna reakcja alergiczna lub anafilaktyczna, należy jak najszybciej przerwać podawanie produktu NULOJIX i wdrożyć odpowiednie leczenie.

Szczepienia

Terapia immunosupresyjna może wpływać na odpowiedź na szczepienie. Dlatego w czasie leczenia belataceptem szczepienia mogą być mniej skuteczne, choć nie badano tego w badaniach klinicznych. Należy unikać szczepionek zawierających żywe drobnoustroje (patrz punkt 4.5).

Procesy autoimmunologiczne

Istnieją teoretyczne obawy, że leczenie belataceptem może spowodować wzrost ryzyka rozwoju procesów autoimmunologicznych (patrz punkt 4.8).

Immunogenność

Chociaż tylko u bardzo nielicznych pacjentów doszło do rozwoju przeciwciał i nie stwierdzono wyraźnej korelacji pomiędzy pojawieniem się przeciwciał i odpowiedzią kliniczną lub działaniami niepożądanymi, dane są zbyt ograniczone, aby dokonać jednoznacznej oceny tego zjawiska (patrz punkt 4.8).

Bezpieczeństwo stosowania oraz skuteczność podczas ponownego włączenia leczenia z zastosowaniem belataceptu nie była badana. Podczas ponownego włączenia leczenia belataceptem, po dłuższej przerwie w stosowaniu, powinno się wziąć pod uwagę możliwy wpływ przeciwciał przeciwko belataceptowi, obecnych w ustroju, szczególnie u pacjentów którzy nie otrzymywali stałego leczenia immunosupresyjnego.

Zawartość sodu

Produkt leczniczy zawiera 0,55 mmol lub 13 mg sodu w fiolce, co odpowiada 0,64% zalecanej przez WHO maksymalnej 2 g dobowej dawki sodu u osób dorosłych. Należy to uwzględnić lecząc pacjentów stosujących dietę ubogosodową.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Belatacept jest białkiem fuzyjnym, które, jak się uważa, nie jest metabolizowane przez enzymy cytochromu P450 (CYPs) i UDP-glukuronozylotransferazy (UGTs). Nie wydaje się, aby belatacept miał jakikolwiek istotny, bezpośredni wpływ na stężenie cytokin u pacjentów po przeszczepieniu wątroby lub u zdrowych ochotników. Dlatego też nie przewiduje się, aby belatacept wpływał na enzymy cytochromu P450 poprzez wpływ na cytokiny.

Uważa się, że belatacept nie zaburza krążenia wątrobowo-jelitowego MPA. Dla określonej dawki MMF, ekspozycja na MPA jest około 40% większa jeśli jednocześnie podawany jest belatacept niż w czasie jednoczesnego podawania cyklosporyny.

Leczenie immunosupresyjne może wpływać na odpowiedź na szczepienie. W związku z tym, podczas leczenia belataceptem, szczepienia mogą być mniej skuteczne, choć nie było to badane w trakcie badań klinicznych. Należy unikać stosowania żywych szczepionek (patrz punkt 4.4).

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Kobiety w wieku rozrodczym/Antykoncepcja u mężczyzn i kobiet

Kobiety w wieku rozrodczym powinny stosować skuteczną antykoncepcję w czasie leczenia belataceptem oraz przez okres do 8 tygodni po przyjęciu ostatniej dawki leku, gdyż potencjalne ryzyko wpływu na rozwój zarodka lub płodu jest nieznane.

Ciąża

Brak wystarczających danych dotyczących stosowania belataceptu u kobiet w ciąży. Badania na zwierzętach nie wskazują na bezpośredni lub pośredni szkodliwy wpływ produktu na rozwój zarodka lub płodu po zastosowaniu dawek do 16 razy i 19 razy większych niż dawka 10 mg/kg mc. stosowana u ludzi, określona na podstawie AUC. W badaniach rozwoju pre- i postnatalnego u szczurów obserwowano niewielkie zmiany funkcji układu odpornościowego po podaniu dawek 19 razy większych niż dawka 10 mg/kg mc. stosowana u ludzi i określona na podstawie AUC (patrz punkt 5.3). Nie należy stosować belataceptu u kobiet w ciąży, o ile nie jest to wyraźnie wskazane.

Karmienie piersią

Badania na szczurach wykazały, że belatacept jest wydzielany z mlekiem. Nie wiadomo, czy belatacept jest wydzielany z mlekiem ludzkim (patrz punkt 5.3). W czasie leczenia schematami zawierającymi belatacept kobiety nie powinny karmić piersią.

Płodność

Brak danych dotyczących stosowania belataceptu i jego wpływu na płodność u ludzi. U szczurów belatacept nie wykazał niekorzystnego wpływu na płodność samców i samic (patrz punkt 5.3).

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Belatacept wywiera niewielki wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn, gdyż może powodować zmęczenie, złe samopoczucie i(lub) nudności. Pacjentów należy poinstruować, aby w przypadku wystąpienia takich objawów unikali potencjalnie niebezpiecznych aktywności, w tym prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn.

4.8 Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Profil działań niepożądanych, związanych ze stosowaniem leków immunosupresyjnych, jest często trudny do ustalenia, z powodu choroby podstawowej lub przyjmowania wielu innych produktów leczniczych.

W badaniach prowadzonych w celu potwierdzenia stosowania u pacjentów po przeszczepieniu, najczęstsze poważne działania niepożądane ($\geq 2\%$), które zgłaszano w okresie do 3. roku stosując oba schematy zawierające belatacept (bardziej intensywny [MI] oraz mniej intensywny [LI]), obejmowały zakażenie układu moczowego, zakażenie CMV, gorączkę, zwiększenie stężenia kreatyniny we krwi, odmiedniczkowe zapalenie nerek, biegunkę, nieżyt żołądka i jelit, dysfunkcję przeszczepu, leukopenię, zapalenie płuc, raka podstawnokomórkowego, niedokrwistość, odwodnienie.

W okresie do 3. roku najczęściej zgłaszane działania niepożądane ($\geq 20\%$), obserwowane u pacjentów leczonych dwoma schematami zawierającymi belatacept (MI i LI), obejmowały biegunkę, niedokrwistość, zakażenie dróg moczowych, obrzęki obwodowe, zaparcie, nadciśnienie, gorączkę, nudności, dysfunkcję przeszczepu, kaszel, wymioty, leukopenię, hipofosfatemię i ból głowy.

Działania niepożądane, które spowodowały przerwanie lub zaprzestanie leczenia belataceptem u $\geq 1\%$ pacjentów w okresie do 3. roku, to zakrzepica żyły nerkowej i zakażenie CMV.

Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych

W Tabeli 2. przedstawiono listę działań niepożądanych z co najmniej podejrzanym związkiem przyczynowym, obserwowanych w badaniach klinicznych dotyczących pacjentów po przeszczepieniu dla obu schematów stosowania belataceptu (MI i LI) w okresie do 3. roku, uszeregowane według klas narządów i kategorii częstości.

Kategorie częstości występowania poszczególnych objawów niepożądanych zdefiniowano w sposób następujący: bardzo często ($\geq 1/10$); często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$); niezbyt często ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$). W każdej kategorii częstości działania niepożądane uszeregowano zgodnie ze zmniejszającym się nasileniem.

Tabela 2: Działania niepożądane w badaniach klinicznych dotyczących pacjentów po przeszczepieniu

Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	
Bardzo często	zakażenie dróg moczowych, zakażenie górnych dróg oddechowych, zakażenie cytomegalowirusem (CMV)*, zapalenie oskrzeli
Często	posocznica, zapalenie płuc, grypa, nieżyt żołądka i jelit, półpasiec, zapalenie zatok, opryszczka zwykła, zakażenie drożdżakowe jamy ustnej, odmiedniczkowe zapalenie nerek, grzybica paznokci, zakażenie poliomawirusem BK, zakażenie dróg oddechowych, zakażenie drożdżakowe, katar, zapalenie tkanki łącznej, zakażenie rany, zakażenie miejscowe, zakażenie wirusem opryszczki, zakażenie grzybicze, zakażenie grzybicze skóry
Niezbyt często	PML*, grzybicze zakażenie mózgu, zapalenie jelit wywołane przez CMV, nefropatia związana z poliomawirusem, zakażenie narządów płciowych wirusem opryszczki, zakażenia gronkowcowe, zapalenie wsierdza, gruźlica*, rozstrzenie oskrzeli, zapalenie szpiku, węgorczyca, zakażenie <i>Blastocystis</i> , lamblioza, zapalenie naczyń chłonnych
Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy)*	
Często	płaskokomórkowy rak skóry, rak podstawnokomórkowy, brodawczak skóry
Niezbyt często	choroba limfoproliferacyjna związana z zakażeniem EBV**, rak płuca, rak odbytnicy, rak piersi, mięsak, mięsak Kaposiego, rak gruczołu krokowego, rak szyjki macicy, rak krtani, chłoniak, szpiczak mnogi, rak przejściowokomórkowy
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	
Bardzo często	niedokrwistość, leukopenia
Często	trombocytopenia, neutropenia, leukocytoza, policytomia, limfopenia
Niezbyt często	monocytopenia, aplazja czysto czerwonokrwinkowa, agranulocytoza, hemoliza, hiperkoagulacja
Zaburzenia układu immunologicznego	
Często	zmniejszenie stężenia immunoglobuliny G we krwi, zmniejszenie stężenia immunoglobuliny M we krwi
Niezbyt często	hipogammaglobulinemia, alergja sezonowa
Zaburzenia endokrynologiczne	
Często	objawy zespołu Cushinga
Niezbyt często	niedoczynność nadnerczy

Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	
Bardzo często	hipofosfatemia, hipokaliemia, dyslipidemia, hiperkaliemia, hiperglikemia, hipokalcemia
Często	zwiększenie masy ciała, cukrzyca, odwodnienie, zmniejszenie masy ciała, kwasica, zatrzymanie płynów w organizmie, hiperkalcemia, hipoproteinemia
Niezbyt często	cukrzycowa kwasica ketonowa, stopa cukrzycowa, zasadowica, zmniejszenie apetytu, niedobór witaminy D
Zaburzenia psychiczne	
Bardzo często	bezsenna noc, lęk
Często	depresja
Niezbyt często	nietypowe sny, chwiejność nastroju, zespół niedoboru uwagi z hiperaktywnością, zwiększone libido
Zaburzenia układu nerwowego	
Bardzo często	ból głowy
Często	drżenie, parestezje, udar naczyniowy mózgu, zawroty głowy, omdlenie, letarg, neuropatia obwodowa
Niezbyt często	zapalenie mózgu, zespół Guillain-Barre*, obrzęk mózgu, zwiększenie ciśnienia wewnątrzczaszkowego, encefalopatia, drgawki, niedowład połowiczy, demielinizacja, porażenie nerwu twarzewego, zaburzenia smaku, zaburzenia poznawcze, pogorszenie pamięci, migrena, uczucie parzenia, neuropatia cukrzycowa, zespół niespokojnych nóg
Zaburzenia oka	
Często	zaćma, przekrwienie oczu, nieostre widzenie
Niezbyt często	zapalenie siatkówki, zapalenie spojówek, zapalenie oka, zapalenie rogówki, światłowstręt, obrzęk powiek
Zaburzenia ucha i błędnika	
Często	zawroty głowy pochodzenia błędnikowego, ból ucha, szumy uszne
Niezbyt często	niedosłuch
Zaburzenia serca	
Często	tachykardia, bradykardia, migotanie przedsionków, niewydolność serca, dusznica bolesna, przerost lewej komory
Niezbyt często	ostry zespół wieńcowy, blok przedsionkowo-komorowy II stopnia, choroby zastawki aorty, arytmia nadkomorowa
Zaburzenia naczyniowe	
Bardzo często	nadciśnienie, niedociśnienie
Często	wstrząs, zawał, krwiatek, torbiel limfatyczna, angiopatia, zwłóknienie tętnic
Niezbyt często	zakrzepica żylna, zakrzepica tętnicza, zakrzepowe zapalenie żył, zwężenie tętnic, chromanie przestankowe, napadowy rumień
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	
Bardzo często	duszność, kaszel
Często	obrzęk płuc, świszczący oddech, hipokapnia, nasilenie duszności w pozycji leżącej, krwawienie z nosa, ból jamy ustnej i gardła
Niezbyt często	zespół ostrej niewydolności oddechowej, nadciśnienie płucne, zapalenie płuc, krwioplucie, odoskrzelowe zapalenie płuc, bolesne oddychanie, wysięk opłucnowy, zespół bezdechu śródsewnego, dysfonia, owrzodzenia jamy ustnej i gardła

Zaburzenia żołądka i jelit	
Bardzo często	biegunka, zaparcie, nudności, wymioty, ból brzucha
Często	dyspepsja (niestrawność), aftowe zapalenie jamy ustnej, przepuklina brzuszna
Niezbyt często	zaburzenia żołądkowo-jelitowe, zapalenie trzustki, owrzodzenia jelita grubego, smołowate stolce, wrzód żołądka i dwunastnicy, krwotoki z odbytnicy, niedrożność jelita cienkiego, zapalenie warg, rozrost dziąseł, ból gruczołów ślinowych, odbarwione stolce
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	
Często	cytolityczne zapalenie wątroby, zaburzenia wyników testów czynnościowych wątroby
Niezbyt często	kamica żółciowa, torbiel wątroby, stłuszczenie wątroby
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	
Często	trądzik, świąd, łysienie, zmiany skórne, wysypka, nocne poty, nadmierne pocenie się
Niezbyt często	łuszczyca, nadmierne owłosienie w nietypowych miejscach, łamanie się paznokci, owrzodzenie prącia, obrzęk twarzy, łamliwość włosów
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	
Bardzo często	ból stawów, ból pleców, ból w kończynie
Często	ból mięśni, osłabienie mięśni, ból kości, obrzęk stawów, choroba krążka międzykręgowego, blokada stawu, kurcze mięśni, choroba zwyrodnieniowa stawów
Niezbyt często	zaburzenia metabolizmu kości, zapalenie kości, zanikanie rozplywne kości, zapalenie maziówki
Zaburzenia nerek i dróg moczowych	
Bardzo często	białkomocz (proteinuria), zwiększenie stężenia kreatyniny we krwi, dyzuria, hematuria
Często	martwica kanalików nerkowych, zakrzepica żyły nerkowej*, zwężenie tętnicy nerkowej, cukromocz, wodonercze, refluks pęcherzowo-moczowodowy, nietrzymanie moczu, zatrzymanie moczu, moczenie nocne
Niezbyt często	zakrzepica tętnicy nerkowej*, zapalenie nerek, marskość nerki, zanik kanalików nerkowych, krwotoczne zapalenie pęcherza, zwłóknienie nerek
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi	
Niezbyt często	zapalenie najądrza, priapizm, dysplazja szyjki macicy, guz piersi, ból jądra, owrzodzenie sromu, zanikowe zapalenie sromu i pochwy, bezpłodność, obrzęk moszny
Wady wrodzone, choroby rodzinne i genetyczne	
Często	wodniak
Niezbyt często	hipofosfatazja
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	
Bardzo często	obrzęk obwodowy, gorączka
Często	ból w klatce piersiowej, zmęczenie, złe samopoczucie, osłabione gojenie się
Niezbyt często	reakcje związane z podaniem infuzji*, pobudliwość, zwłóknienie, zapalenie, nawrót choroby, uczucie gorąca, wrzód

Badania diagnostyczne	
Często	wzrost poziomu białka C-reaktywnego, zwiększenie stężenia parathormonu we krwi
Niezbyt często	zwiększenie aktywności enzymów trzustkowych, zwiększenie stężenia troponiny, zaburzenia elektrolitów, zwiększenie stężenia specyficznego antygeny gruczołu krokowego, zwiększenie stężenia kwasu moczowego we krwi, zmniejszenie wydalania moczu, zmniejszenie stężenia glukozy we krwi, zmniejszenie liczby limfocytów CD4
Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach	
Bardzo często	zaburzenia funkcji przeszczepu
Często	przewlekła nefropatia alloprzeszczepu (ang. chronic allograft nephropathy, CAN), przepuklina pooperacyjna
Niezbyt często	odrzućcie przeszczepu, powikłania związane z transfuzją, rozejście się rany, złamania, zerwanie ścięgna, obniżenie ciśnienia tętniczego po zabiegu, nadciśnienie tętnicze po zabiegu, krwaki po zabiegu, ból po zabiegu, ból głowy po zabiegu, siniaki

* Patrz akapit "Opis wybranych działań niepożądanych".

** Obejmuje wszystkie zdarzenia zgłoszone w okresie wynoszącym średnio 3,3 lat w badaniach fazy 3. dotyczących pacjentów po przeszczepieniu oraz w okresie wynoszącym średnio około 7 lat w badaniu fazy 2. dotyczącym pacjentów po przeszczepieniu.

Długotrwała kontynuacja Badania 1 oraz Badania 2

Spośród 1209 pacjentów randomizowanych i po przeszczepieniu, uczestniczących w dwóch badaniach 3. fazy (patrz punkt 5.1), po upływie 3. roku 761 pacjentów wzięło udział w długotrwałej kontynuacji badania przez okres kolejnych 4 lat, podczas którego nadal przyjmowali lek badany zgodnie z pierwotnie przydzielonym leczeniem. W porównaniu z wynikami z pierwszych 3 lat, w 4-letnim okresie kontynuacji badania prowadzonej metodą otwartej próby, nie stwierdzono żadnych nowych działań niepożądanych ani zwiększenia częstości występowania działań niepożądanych (wymienionych powyżej na podstawie danych z pierwszych 3 lat).

Badania 1 i 2 dotyczące zmiany schematu leczenia

W Tabeli 2 powyżej przedstawiono ogólny profil bezpieczeństwa belataceptu w dwóch badaniach dotyczących zmiany schematu leczenia, który był zgodny ze znanym profilem bezpieczeństwa w istniejącej populacji klinicznej u pacjentów po przeszczepieniu.

Opis wybranych działań niepożądanych

Nowotwory i choroba limfoproliferacyjna po przeszczepieniu

W badaniach dotyczących pacjentów po przeszczepieniu częstość nowotworów w 1. i 3. roku przedstawiono w Tabeli 3., z wyjątkiem PTLD, w przypadku których podano liczbę po 1. roku i po upływie > 3 lat (średnio liczba dni obserwacji wynosiła 1199 dni w przypadku belataceptu w schemacie MI, 1206 dni w przypadku belataceptu w schemacie LI i 1139 dni w przypadku cyklosporyny). Częstość nowotworów złośliwych w 3. roku, z wyjątkiem raków skóry innych niż czerniak, była podobna w grupie otrzymującej belatacept w schemacie LI oraz w grupie otrzymującej cyklosporynę i wyższa w grupie otrzymującej belatacept w schemacie MI. PTLD częściej występowało w obu grupach leczonych belataceptem w stosunku do grupy leczonej cyklosporyną (patrz punkt 4.4). Raki skóry inne niż czerniak występowały rzadziej po zastosowaniu belataceptu w schemacie LI, niż w przypadku stosowania cyklosporyny lub belataceptu w schemacie MI.

Tabela 3: Nowotwory złośliwe w poszczególnych grupach badanych (%)

	Do 1. roku			Do 3 lat ^{*,**}		
	Belatacept MI N = 477	Belatacept LI N = 472	Cyklosporyna N = 476	Belatacept MI N = 477	Belatacept LI N = 472	Cyklosporyna N = 476
Jakikolwiek nowotwór złośliwy	3,4	1,9	3,4	8,6	5,7	7,1
Rak skóry inny niż czerniak	1,0	0,2	1,5	4,2	1,5	3,6
Nowotwory złośliwe z wyłączeniem raków skóry innych niż czerniak	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
Nowotwory złośliwe z wyłączeniem raków skóry innych niż czerniak i PTLD	1,5	0,8	1,7	2,7	3,2	3,4

*Mediana okresu obserwacji z wyłączeniem PTLD dla zebranych badań wynosi 1092 dni dla każdej grupy badanej.

**Mediana okresu obserwacji w przypadku PTLD dla zebranych badań wynosi 1199 dni dla schematu MI, 1206 dni dla schematu LI i 1139 dni dla cyklosporyny.

W 3 badaniach (jednym 2. fazy oraz dwóch 3. fazy, Badanie 1. i Badanie 2.) dotyczących pacjentów po przeszczepieniu skumulowana częstość PTLD była większa u pacjentów leczonych belataceptem według zalecanego schematu dawkowania (LI) (1,3%; 6/472) niż w grupie leczonej cyklosporyną (0,6%; 3/476), a największa w grupie leczonej belataceptem według schematu MI (1,7%; 8/477). W dziewięciu na 14 przypadków PTLD, u pacjentów leczonych belataceptem, działanie niepożądane dotyczyło OUN; w okresie obserwacji 8 z 14 przypadków zakończyło się zgonem (w przypadku 6 zmarłych pacjentów doszło do zajęcia OUN). Z 6 przypadków PTLD w grupie leczonej schematem LI, w 3 doszło do zajęcia OUN i zakończyły się one zgonem.

Pacjenci z ujemnym wynikiem serologicznym w kierunku zakażenia EBV, otrzymujący leki immunosupresyjne, są szczególnie narażeni na zwiększone ryzyko PTLD (patrz punkty 4.3 i 4.4). W badaniach klinicznych leczenia belataceptem biorcy przeszczepu z ujemnym wynikiem badania serologicznego w kierunku EBV byli narażeni na zwiększone ryzyko PTLD, w porównaniu z osobami z dodatnim wynikiem w kierunku EBV (odpowiednio 7,7%; 7/91 versus 0,7%; 6/810). Stosując zalecany schemat dawkowania belataceptu, w grupie 404 biorców z dodatnim wynikiem w kierunku EBV stwierdzono 4 przypadki PTLD (1,0%); w 2 z nich doszło do zajęcia OUN.

W okresie długotrwałej kontynuacji badania nowotwory złośliwe (w tym PTLD) były zgłaszane w Badaniu 1. odpowiednio u 10,3%, 8,4% oraz 14,7% pacjentów w grupie leczonej belataceptem w schemacie MI, belataceptem w schemacie LI i cyklosporyną, a także w Badaniu 2. odpowiednio u 19,2%, 13,3% i 16,1% pacjentów w grupie leczonej belataceptem w schemacie MI, belataceptem w schemacie LI i cyklosporyną. Występowanie PTLD było związane ze statusem serologicznym. W Badaniu 1. zgłoszono jeden dodatkowy przypadek PTLD w grupie leczonej cyklosporyną u pacjenta, który miał dodatnie wyniki badań serologicznych w kierunku zakażenia EBV w czasie przeszczepienia. W Badaniu 2. wśród pacjentów z dodatnim wynikiem badania serologicznego w kierunku zakażenia EBV w czasie przeszczepienia zaobserwowano po jednym przypadku PTLD w każdej z trzech grup badanych. Wśród uczestników Badania 2. z ujemnym wynikiem badań serologicznych w kierunku zakażenia EBV w momencie przeszczepienia (u których stosowanie belataceptu nie jest zalecane) zaobserwowano trzy przypadki PTLD w grupie leczonej belataceptem w

schemacie LI i ani jednego przypadku w grupie leczonej belataceptem w schemacie MI oraz w grupie przyjmującej cyklosporynę.

Zakażenia

W badaniach dotyczących pacjentów po przeszczepieniu, częstość zakażeń w 1. i 3. roku w poszczególnych grupach badanych przedstawiono w Tabeli 4. Całkowita częstość zakażenia gruźlicą i niezbyt nasilonych zakażeń wirusem opryszczki była wyższa dla schematów z belataceptem niż dla schematu z cyklosporyną. Większość przypadków gruźlicy wystąpiła u pacjentów, którzy nadal żyją lub wcześniej mieszkali w krajach o wysokiej częstości występowania gruźlicy (patrz punkt 4.4). Całkowita częstość zakażeń poliomawirusem oraz zakażeń grzybiczych była liczbowo mniejsza w grupie leczonej belataceptem według schematu LI, w porównaniu z grupami leczonymi belataceptem według schematu MI lub cyklosporyną.

W badaniach klinicznych dotyczących belataceptu, u 2 pacjentów rozpoznano PML. W badaniu 3. fazy zgłoszono jeden śmiertelny przypadek PML u biorcy przeszczepu nerki, leczonego belataceptem według schematu MI, antagonistą receptora IL-2, MMF i kortykosteroidami przez 2 lata. Inny przypadek PML zgłoszono u biorcy przeszczepu wątroby w badaniu 2. fazy, którego leczono przez 6 miesięcy wzmocnionym schematem obejmującym belatacept według schematu MI, MMF w dawkach większych niż zalecane i kortykosteroidy (patrz punkt 4.4).

Zakażenia obejmujące OUN występowały częściej w grupie leczonej belataceptem według schematu MI (8 przypadków, w tym opisany powyżej przypadek PML; 1,7%), niż w grupie leczonej belataceptem według schematu LI (2 przypadki, 0,4%) i cyklosporyną (jeden przypadek; 0,2%). Najczęstszym zakażeniem OUN było kryptokokowe zapalenie opon mózgowych.

Tabela - 4: Zakażenia występujące w poszczególnych grupach badanych w badaniach dotyczących pacjentów po przeszczepieniu (%)

	Do 1. roku			Do 3 lat*		
	Belatacept MI N = 477	Belatacept LI N = 472	Cyklospory na N = 476	Belatacept MI N = 477	Belatacept LI N = 472	Cyklospory na N = 476
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	70,7	71,8	73,7	79,2	82,0	80,6
Poważne zakażenia	26,8	23,3	27,3	35,8	33,5	37,8
Zakażenia wirusowe	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
Poliomawirus	4,8	2,3	4,8	6,3	3,8	5,7
Wirus opryszczki	8,0	6,6	6,1	15,5	14,2	10,7
Zakażenia grzybicze	13,8	11,0	15,1	22,9	16,7	20,6
Gruźlica	0,4	0,4	0,2	1,3	1,3	0,2

*Mediana ekspozycji dla zebranych badań wynosi 1092 dni dla każdej grupy badanej.

W czasie długotrwałej kontynuacji badań dotyczących pacjentów po przeszczepieniu, ciężkie zakażenia zgłaszano w Badaniu 1. odpowiednio u 30,3% i 23,5% pacjentów w grupach leczonych belataceptem w schemacie MI i w schemacie LI oraz u 27,2% pacjentów przyjmujących cyklosporynę, a także w Badaniu 2. odpowiednio u 35,6%, 38,1% pacjentów w grupach leczonych belataceptem w schemacie MI i w schemacie LI oraz u 37,9% pacjentów przyjmujących cyklosporynę. Odnotowano jeden przypadek PML (Badanie 1.) w grupie leczonej cyklosporyną 82 miesiące od przeszczepienia (ponad 56 dni od przerwania leczenia).

Zakrzepica przeszczepionego narządu

W badaniu 3. fazy u biorców po przeszczepieniu nerki od dawców z rozszerzonymi kryteriami (ang. extended criteria donor, ECD) (Badanie 2), zakrzepica przeszczepionego narządu występowała częściej w grupach leczonych belataceptem (odpowiednio, 4,3% i 5,1% dla schematów MI i LI), w porównaniu do 2,2% w grupie leczonej cyklosporyną. W innym badaniu 3. fazy u biorców po przeszczepieniu narządu od żyjącego dawcy oraz zmarłego dawcy nerek spełniającego standardowe kryteria (Badanie 1), częstość zakrzepicy przeszczepionego narządu wynosiła odpowiednio 2,3% oraz 0,4% w przypadku MI i LI, versus 1,8% w przypadku cyklosporyny. W badaniu fazy 2. dotyczącego pacjentów po przeszczepieniu stwierdzono 2 przypadki zakrzepicy przeszczepionego narządu, po 1 w grupach leczonych schematami MI i LI (częstość 1,4% dla obu schematów) versus 0 w grupie leczonej cyklosporyną. Zazwyczaj zdarzenia te występowały wcześniej i w większości przypadków prowadziły do utraty przeszczepu. Po wprowadzeniu do obrotu, u pacjentów z innymi czynnikami predysponującymi do wystąpienia zakrzepicy naczyń w przeszczepionej nerce, podczas jednoczesnego stosowania dawki początkowej globuliny antytymocytowej, w tym samym lub prawie tym samym czasie, co pierwsza dawka belataceptu, odnotowano zakrzepicę naczyń w przeszczepionej nerce. (patrz punkt 4.4).

Reakcje związane z podaniem wlewu

Po wprowadzeniu do obrotu odnotowano anafilaksję (patrz punkt 4.4).

W badaniach dotyczących pacjentów po przeszczepieniu w okresie do 3 lat ostre reakcje związane z podaniem infuzji (występujące w ciągu godziny od podania) wystąpiły u 5,5% pacjentów grupy leczonej belataceptem według schematu MI i u 4,4% pacjentów grupy leczonej belataceptem według schematu LI. Najczęściej zgłaszanymi ostrymi reakcjami związanymi z podaniem infuzji, przy stosowaniu skojarzonych schematów terapii zawierających belatacept, były niedociśnienie, nadciśnienie, nagłe zaczerwienienie skóry i ból głowy. W większości przypadków nie były to zdarzenia poważne, miały nasilenie łagodne do umiarkowanego i nie nawracały. Gdy porównywano infuzje belataceptu z infuzjami placebo, nie stwierdzono różnic w częstości zdarzeń (infuzje placebo podawano w 6. i 10. tygodniu w schemacie LI podawania belataceptu, aby zaślepić schematy MI i LI).

Immunogenność

Obecność przeciwciał skierowanych przeciwko cząsteczce belataceptu oceniano u 796 biorców przeszczepu nerki (551 z nich leczono przez co najmniej 3 lata) w dwóch badaniach 3. fazy dotyczących pacjentów po przeszczepieniu. Dodatkowych 51 pacjentów leczono przez średnio 7 lat w ramach długoterminowego przedłużenia badania 2. fazy dotyczącego pacjentów po przeszczepieniu. Tworzenie przeciwciał przeciwko belataceptowi nie wiązało się ze zmienionym klirensem leku.

W czasie leczenia belataceptem ogółem u 45 z 847 pacjentów (5,3%) doszło do rozwoju przeciwciał. W poszczególnych badaniach odsetek pacjentów z przeciwciałami wahał się od 4,5% i 5,2% w badaniach 3. fazy do 11,8% w długoterminowym przedłużeniu badania 2. fazy. Jednakże współczynnik immunogenności normalizował się wraz z ekspozycją i wynosił w tych trzech badaniach 2,0 do 2,1 na 100 pacjentolat. U 153 pacjentów ocenianych pod kątem obecności przeciwciał co najmniej 56 dni (około 6 okresów półtrwania) po zaprzestaniu przyjmowania belataceptu, przeciwciała pojawiły się u dodatkowych 10 (6,5%). Zazwyczaj miana przeciwciał były niskie, niestałe i często stawały się niewykrywalne w czasie nieprzerwanego leczenia.

Aby ocenić obecność przeciwciał neutralizujących, próbki od 29 pacjentów z potwierdzoną aktywnością wiążącą wobec modyfikowanego regionu cząsteczki, odpowiadającemu antygenowi-4 związanemu z limfocytom T cytotoksycznym (CTLA-4), analizowano w teście *in vitro*; u 8 (27,6%) pacjentów wykazano obecność przeciwciał neutralizujących. Znaczenie kliniczne tych przeciwciał jest niejasne.

Autoimmunologia

W badaniach dotyczących pacjentów po przeszczepieniu zdarzenia autoimmunologiczne notowano w badaniach klinicznych rzadko; w okresie do 3. roku częstość ich wynosiła odpowiednio 1,7%, 1,7% oraz 1,9% w grupach leczonych według schematów MI, LI oraz cyklosporyną. U jednego pacjenta leczonego belataceptem według schematu MI rozwinął się zespół Guillian-Barré, który wymagał

zaprzestania leczenia, w wyniku czego ustąpił. Ostatecznie szereg doniesień z badań klinicznych sugeruje, że długotrwała ekspozycja na belatacept nie zwiększa predyspozycji oraz ryzyka rozwoju zdarzeń autoimmunologicznych.

W czasie długotrwałej kontynuacji badania zdarzenia autoimmunologiczne zgłaszano w Badaniu 1. odpowiednio u 2,6% i 3,0% pacjentów w grupach leczonych belataceptem w schemacie MI i w schemacie LI oraz u 3,7% pacjentów przyjmujących cyklosporynę, a także w Badaniu 2. odpowiednio u 5,8%, 3,5% pacjentów w grupach leczonych belataceptem w schemacie MI i w schemacie LI i u 0% pacjentów przyjmujących cyklosporynę.

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem krajowego systemu zgłaszania wymienionego w załączniku V.

4.9 Przedawkowanie

Pojedyncze dawki do 20 mg/kg mc. podawano bez wyraźnego działania toksycznego. W przypadku przedawkowania zaleca się monitorowanie pacjenta pod kątem działań niepożądanych i wdrożenie odpowiedniego leczenia objawowego.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: Leki immunosupresyjne, selektywne leki immunosupresyjne, kod ATC: L04AA28.

Belatacept, selektywny bloker kostymulacji, jest rozpuszczalnym białkiem fuzyjnym złożonym ze zmodyfikowanej domeny zewnątrzkomórkowej antygenu-4 związanego z ludzkim limfocytom T cytotoksycznym (CTLA-4), połączonym z fragmentem (domeny regionu zawiasowego-CH2-CH3) domeny Fc ludzkiego przeciwciała immunoglobuliny G1. Belatacept jest produkowany za pomocą technologii rekombinacji DNA w systemie ekspresji w komórkach ssaków. W regionie wiążącym ligand CTLA-4 wprowadzono substytucję dwóch aminokwasów (L104 na E; A29 na Y).

Mechanizm działania

Belatacept wiąże się z CD80 i CD86 na komórkach prezentujących antygen. W rezultacie belatacept blokuje zależną od CD28 kostymulację limfocytów T, hamując ich aktywację. Aktywowane limfocyty T są głównymi mediatorami odpowiedzi immunologicznej w przeszczepionej nerce. Belatacept, zmodyfikowana forma CTLA4-Ig, wiąże się z CD80 i CD86 chętniej niż pierwotna cząsteczka CTLA4-Ig, z której pochodzi. Zwiększone powinowactwo daje odpowiedni poziom immunosupresji, niezbędny do przeciwdziałania zależnej od układu immunologicznego dysfunkcji i odrzucaniu alloprzeszczepu.

Działanie farmakodynamiczne

W badaniu klinicznym, po podaniu dawki początkowej belataceptu, we krwi obwodowej obserwowano około 90% wysycenie receptorów CD86 na powierzchni komórek prezentujących antygen. W pierwszym miesiącu po przeszczepie utrzymane było 85% wysycenie CD86. W okresie do 3 miesięcy po przeszczepieniu, stosując zalecany schemat dawkowania, saturacja CD86 utrzymywała się na poziomie około 70%, a po 12 miesiącach – na poziomie około 65%.

Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania

Badanie 1. i 2.: Badania 3. fazy dotyczące pacjentów po przeszczepieniu

Bezpieczeństwo i skuteczność belataceptu, jako element schematu leczenia immunosupresyjnego po przeszczepieniu nerki, oceniano w dwóch randomizowanych, częściowo zaślepionych, wielośrodkowych, 3-letnich badaniach z pierwszorzędnym punktem końcowym ocenianym po 1. roku. W badaniach tych porównywano dwa schematy dawkowania belataceptu (MI i LI) z cyklosporyną u biorców organów od dawców spełniających standardowe kryteria (badanie 1.) lub rozszerzone kryteria (badanie 2.). Wszyscy pacjenci otrzymywali bazyliksymab, MMF i kortykosteroidy. Bardziej intensywny schemat (MI), który obejmował większe dawki i częstsze podawanie w pierwszych 6 miesiącach po przeszczepieniu, powodował 2 razy większą ekspozycję na belatacept niż schemat mniej intensywny (LI), stosowany w okresie od 2. do 7. miesiąca po przeszczepieniu. Skuteczność była podobna pomiędzy schematami MI i LI, podczas gdy generalny profil bezpieczeństwa był lepszy w przypadku schematu LI. Dlatego zalecana dawka belataceptu pochodzi ze schematu LI.

Badanie 1.: Biorcy nerki od żywego dawcy oraz zmarłego dawcy spełniającego standardowe kryteria

Narządy od dawcy o standardowych kryteriach zdefiniowano jako narządy od żywego dawcy lub od zmarłego dawcy o przewidywanym czasie niedokrwienia < 24 godzin, niespełniające definicji narządów dawcy o rozszerzonych kryteriach. W badaniu 1. wykluczono (1) biorców przechodzących pierwsze przeszczepienie, u których aktualne PRA było $\geq 50\%$; (2) biorców przechodzących retransplantację, u których aktualne PRA było $\geq 30\%$; (3) biorców, u których poprzednia utrata przeszczepu nastąpiła z powodu ostrego odrzucenia oraz w przypadku pozytywnej próby krzyżowej limfocytotoksyczności.

Do tego badania włączono, zrandomizowano i wykonano przeszczepienie u 666 pacjentów; 219 pacjentów leczono schematem belatacept MI, 226 – schematem belatacept LI i 221 – cyklosporyną. Mediana wieku wynosiła 45 lat; 58% narządów dawcy pochodziło od żywych pacjentów; 3% było po retransplantacji; 69% badanej populacji było płci męskiej; 61% pacjentów było rasy białej, 8% było rasy czarnej/ Afroamerykanie, 31% zostało zakwalifikowanych do grupy - inne rasy; 16% miało PRA $\geq 10\%$; a 41% miało 4 do 6 niezgodności HLA.

Dawka kortykosteroidów stosowanych we wszystkich grupach leczonych została zmniejszona w ciągu pierwszych 6 miesięcy po przeszczepieniu. Mediana dawek kortykosteroidu podawanych z belataceptem w zalecanym schemacie postępowania, do 1., 3. oraz 6. miesiąca, wynosiła odpowiednio 20 mg, 12 mg oraz 10 mg.

Badanie 2.: Biorcy nerki od dawcy o rozszerzonych kryteriach

Dawców o rozszerzonych kryteriach definiuje się jako zmarłych dawców, którzy spełniają co najmniej jeden z następujących punktów: (1) wiek dawcy ≥ 60 lat; (2) wiek dawcy ≥ 50 lat i inne choroby współistniejące u dawcy (≥ 2 z następujących: udar, nadciśnienie, kreatynina w surowicy > 1,5 mg/dl); (3) donacja po śmierci sercowej lub (4) przewidywany czas zimnego niedokrwienia ≥ 24 godziny. W badaniu 2. wykluczono biorców, u których aktualne PRA było $\geq 30\%$, pacjentów po retransplantacji oraz w przypadku pozytywnej próby krzyżowej limfocytotoksyczności.

Do badania tego włączono, zrandomizowano i wykonano przeszczepienie u 543 pacjentów; 184 pacjentów leczono schematem belatacept MI, 175 - schematem belatacept LI i 184 – cyklosporyną. Mediana wieku wynosiła 58 lat; 67% badanej populacji było płci męskiej; 71% pacjentów było rasy białej, 13% było rasy czarnej/ Afroamerykanie, 12% zostało zakwalifikowanych do grupy - inne rasy; 3% miało PRA $\geq 10\%$; a 53% miało 4 do 6 niezgodności HLA.

Dawka kortykosteroidów stosowanych we wszystkich grupach leczonych została zmniejszona w ciągu pierwszych 6 miesięcy po przeszczepieniu. Mediana dawek kortykosteroidu podawanych z belataceptem w zalecanym schemacie postępowania, do 1., 3. oraz 6. miesiąca, wynosiła odpowiednio 21 mg, 13 mg oraz 10 mg.

W Tabeli 5. podsumowano wyniki dotyczące belataceptu podawanego według schematu LI w porównaniu z cyklosporyną w odniesieniu do pierwszorzędowych punktów końcowych dotyczących skuteczności, obejmujących zgon i utratę przeszczepionego narządu, złożoną niewydolność nerek oraz ostre odrzucenie przeszczepu (definiowane jako klinicznie podejrzewane ostre odrzucenie potwierdzone w biopsji). Przeżycie pacjentów i przeszczepu było podobne pomiędzy belataceptem i cyklosporyną. Mniejsza liczba pacjentów spełniała punkt końcowy dotyczący złożonej niewydolności nerek, a średnie GFR było wyższe po stosowaniu belataceptu w porównaniu z cyklosporyną.

Ostre odrzucenie przeszczepu występowało częściej w grupach leczonych belataceptem versus cyklosporyną w badaniu 1. i z podobną częstością w grupach leczonych belataceptem versus cyklosporyną w badaniu 2. Około 80% epizodów odrzucenia przeszczepu wystąpiło przed 3. miesiącem i były one niezbyt częste po 6. miesiącu. W badaniu 1., 11/39 epizodów ostrego odrzucenia przeszczepu w grupie leczonej belataceptem i 3/21 epizodów ostrego odrzucenia przeszczepu w grupie leczonej cyklosporyną oceniano na stopień Banff97 \geq IIb przed upływem 3. roku. W badaniu 2., 9/33 epizodów ostrego odrzucenia przeszczepu w grupie leczonej belataceptem i 5/29 epizodów ostrego odrzucenia przeszczepu w grupie leczonej cyklosporyną oceniano na stopień Banff97 \geq IIb przed upływem 3. roku. Ostre odrzucenie częściej leczono za pomocą terapii niszczącej limfocyty (czynnik ryzyka PTLD; patrz punkt 4.4) w grupie otrzymującej belatacept niż w grupie otrzymującej cyklosporynę. W obu badaniach u pacjentów z ostrym odrzuceniem przeszczepu przed 2. rokiem, przeciwciała specyficzne dla dawcy, jedno z kryteriów rozpoznania odrzucenia zależnego od przeciwciał, były obecne u 6% (2/32, Badanie 2.)–8% (3/39, Badanie 1.) i u 20% (4/20, Badanie 1.)–26% (7/27, Badanie 2.) pacjentów z grup leczonych, odpowiednio, belataceptem i cyklosporyną do 3. roku. Do 3. roku nawracające ostre odrzucenie było podobne w obu grupach (< 3%), a subkliniczne ostre odrzucenie, zidentyfikowane w biopsji wykonywanej zgodnie z protokołem po roku, stwierdzono u 5% pacjentów z obu grup. W badaniu 1. u 5/39 pacjentów z ostrym odrzuceniem leczonych belataceptem versus 1/21 pacjenta z ostrym odrzuceniem leczonego cyklosporyną doszło do odrzucenia przeszczepu, zaś 5/39 pacjentów z ostrym odrzuceniem leczonych belataceptem zmarło przed upływem 3. roku, przy czym nie zmarł żaden pacjent z ostrym odrzuceniem leczony cyklosporyną. W badaniu 2. u 5/33 pacjentów z ostrym odrzuceniem leczonych belataceptem versus 6/29 pacjentów z ostrym odrzuceniem leczonych cyklosporyną doszło do odrzucenia przeszczepu, a 5/33 pacjentów z ostrym odrzuceniem leczonych belataceptem versus 5/29 pacjentów z ostrym odrzuceniem leczonych cyklosporyną zmarło przed upływem 3. roku. W obu badaniach średnie GFR po ostrym odrzuceniu było podobne u pacjentów leczonych belataceptem i cyklosporyną.

Tabela 5: Najważniejsze wyniki skuteczności w 1. i 3. roku

Parametr	Badanie 1.: żywi dawcy oraz dawcy zmarli spełniający standardowe kryteria		Badanie 2.: dawcy spełniający rozszerzone kryteria	
	Belatacept LI	Cyklosporyna	Belatacept LI	Cyklosporyna
	N = 226	N = 221	N = 175	N = 184
Przeżycie pacjenta i przeszczepu (%)				
Rok 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]
Rok 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]
Zgon (%)				
Rok 1.	1,8	3,2	2,9	4,3
Rok 3.	4,4	6,8	8,6	9,2
Utrata przeszczepu (%)				
Rok 1.	2,2	3,6	9,1	10,9
Rok 3.	4,0	4,5	12,0	12,5

	Badanie 1.: żywi dawcy oraz dawcy zmarli spełniający standardowe kryteria		Badanie 2.: dawcy spełniający rozszerzone kryteria	
Parametr	Belatacept LI	Cyklosporyna	Belatacept LI	Cyklosporyna
	N = 226	N = 221	N = 175	N = 184
% pacjentów spełniających złożony punkt końcowy niewydolności nerek po 1. roku ^a	54,2	77,9	76,6	84,8
wartość P	< 0,0001	-	< 0,07	-
Ostre odrzucenie (%)				
Rok 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]
Rok 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]
Średni zmierzony GFR^b <i>ml/min/1,73 m²</i>				
Rok 1.	63,4	50,4	49,6	45,2
Rok 2.	67,9	50,5	49,7	45,0
Średni wyliczony GFR^c <i>ml/min/1,73 m²</i>				
Miesiąc 1.	61,5	48,1	39,6	31,8
Rok 1.	65,4	50,1	44,5	36,5
Rok 2.	65,4	47,9	42,8	34,9
Rok 3.	65,8	44,4	42,2	31,5

^aOdszetek pacjentów ze zmierzonym GFR < 60 ml/min/1,73 m² lub ze spadkiem zmierzonego GFR ≥ 10 ml/min/1,73 m² w okresie od 3. do 12. miesiąca.

^bZmierzony GFR oceniano jotalamatem tylko w 1. i 2. roku

^cWyliczony GFR oceniano wzorem MDRD w 1. miesiącu, w 1., 2. i 3. roku

Progresja stopnia przewlekłej niewydolności nerek (ang. chronic kidney disease, CKD)

W badaniu 1. do 3. roku średnie wyliczone GFR było 21 ml/min/1,73 m² wyższe po zastosowaniu belataceptu, a odpowiednio 10% i 20% pacjentów osiągnęło stopień CKD 4/5 (GFR < 30 ml/min/1,73 m²) po zastosowaniu belataceptu versus cyklosporyny. W badaniu 2. do 3. roku średnie wyliczone GFR było 11 ml/min/1,73 m² wyższe po zastosowaniu belataceptu, a odpowiednio 27% i 44% pacjentów osiągnęło stopień CKD 4/5 (GFR < 30 ml/min/1,73 m²) po zastosowaniu belataceptu versus cyklosporyny.

Przewlekła nefropatia alloprzeszczepu (ang. chronic allograft nephropathy, CAN)/ Włóknienie śródmiąższowe z zanikiem kanalików (ang. Interstitial Fibrosis and Tubular Atrophy, IFTA)

Częstość występowania CAN/IFTA w 1. roku w badaniach 1. i 2. była liczbowo mniejsza w grupie leczonej belataceptem niż w grupie leczonej cyklosporyną (~ 9,4% i 5%, odpowiednio).

Świeżo wykryta cukrzyca oraz ciśnienie krwi

We wcześniej zdefiniowanej zebranej analizie badań 1. i 2., po 1. roku częstość świeżo wykrytej cukrzycy, definiowanej stosowaniem leku przeciwcukrzycowego przez ≥ 30 dni lub ≥ 2 wyniki pomiaru poziomu glukozy na czczo > 126 mg/dl (7,0 mmol/l) po przeszczepieniu, wynosiła 5% w grupie leczonej belataceptem i 10% w grupie leczonej cyklosporyną. W 3. roku częstość świeżo wykrytej cukrzycy wynosiła 8% w grupie leczonej belataceptem i 10% w grupie leczonej cyklosporyną.

W badaniach 1. i 2., po 1. i 3. roku, belatacept wiązał się z 6 do 9 mmHg niższym średnim skurczowym ciśnieniem krwi, średnio 2 do 4 mmHg niższym średnim rozkurczowym ciśnieniem krwi

oraz mniejszym wykorzystaniem produktów leczniczych hipotensyjnych, w porównaniu z cyklosporyną.

Długotrwała kontynuacja Badania 1. oraz Badania 2.

Ogółem 321 pacjentów leczonych belataceptem (w schemacie MI: 155, w schemacie LI: 166) i 136 pacjentów leczonych cyklosporyną ukończyło 3-letnie leczenie w ramach Badania 1. i rozpoczęło 4-letnią długotrwałą kontynuację badania prowadzoną metodą otwartej próby (łącznie leczenie trwało do 7 lat). W okresie długotrwałej kontynuacji badania liczba pacjentów, którzy przegrali leczenie była większa w grupie przyjmującej cyklosporynę (32,4%) niż w każdej z grup leczonych belataceptem (odpowiednio 17,4% i 18,1% w grupach leczonych w schemacie MI i w schemacie LI). Ogółem 217 pacjentów leczonych belataceptem (w schemacie MI: 104 i w schemacie LI: 113) i 87 pacjentów leczonych cyklosporyną ukończyło 3-letnie leczenie w ramach Badania 2. i rozpoczęło 4-letnią długotrwałą kontynuację badania prowadzoną metodą otwartej próby (łącznie leczenie trwało do 7 lat). W okresie długotrwałej kontynuacji badania liczba pacjentów, którzy przegrali leczenie była większa w grupie przyjmującej cyklosporynę (34,5%) niż w każdej z grup leczonych belataceptem (odpowiednio 28,8% i 25,7% w grupach leczonych w schemacie MI i w schemacie LI).

W porównaniu z cyklosporyną i zgodnie z oceną opartą na szacunkowym ryzyku względnym (ang. hazard ratio, HR) (dla zgonu lub utraty przeszczepu) określonym na podstawie analizy ad hoc regresji Coxa, całkowite przeżycie pacjentów i przeszczepu w Badaniu 1. było wyższe w przypadku pacjentów leczonych belataceptem, HR 0,588 (95% CI: 0,356–0,972) w grupie leczonej schematem MI oraz HR 0,585 (95% CI: 0,356–0,961) w grupie leczonej schematem LI, natomiast w Badaniu 2. było porównywalne w poszczególnych grupach leczenia, HR 0,932 (95% CI: 0,635–1,367) w grupie leczonej schematem MI oraz HR 0,944 (95% CI: 0,644–1,383) w grupie leczonej schematem LI. W Badaniu 1 ogólny odsetek pacjentów, którzy zmarli lub utracili przeszczep, był niższy w grupach otrzymujących belatacept (w schemacie MI: 11,4%, w schemacie LI: 11,9%) w porównaniu do pacjentów leczonych cyklosporyną (17,6%). W Badaniu 2. ogólny odsetek pacjentów, którzy zmarli lub utracili przeszczep, był porównywalny w poszczególnych grupach leczenia (odpowiednio 29,3%, 30,9% i 28,3% w schemacie MI, w schemacie LI i cyklosporyną). W Badaniu 1. zgony odnotowano odpowiednio u 7,8%, 7,5% oraz 11,3% pacjentów z grupy leczonej belataceptem w schemacie MI, w schemacie LI oraz cyklosporyną, natomiast utrata przeszczepu wystąpiła odpowiednio u 4,6%, 4,9% i 7,7% pacjentów z tych grup. W Badaniu 2. zgony odnotowano odpowiednio u 20,1%, 21,1% oraz 15,8% pacjentów z grupy leczonej belataceptem w schemacie MI, w schemacie LI oraz cyklosporyną, natomiast utrata przeszczepu wystąpiła odpowiednio u 11,4%, 13,1% i 15,8% pacjentów z tych grup. Większy odsetek zgonów w grupie leczonej schematem LI w Badaniu 2. wynikał głównie z występowania nowotworów (w schemacie MI: 3,8%, w schemacie LI: 7,1%, cyklosporyną: 2,3%).

Wyższa wartość GFR obliczona dla pacjentów leczonych belataceptem w porównaniu z pacjentami przyjmującymi cyklosporynę w okresie pierwszych 3 lat utrzymywała się w czasie długotrwałej kontynuacji badania. W Badaniu 1. średnia wartość GFR obliczona w 7. roku wyniosła odpowiednio 74,0; 77,9 i 50,7 ml/min/1,73 m² w grupach leczonych belataceptem w schemacie MI, belataceptem w schemacie LI i cyklosporyną. W Badaniu 2. średnia wartość GFR obliczona dla takich samych grup leczenia w 7. roku wyniosła odpowiednio 57,6; 59,1 i 44,6 ml/min/1,73 m². W okresie 7 lat analizowano dane dotyczące czasu do wystąpienia zgonu, utraty przeszczepu lub zaobserwowania wartości GFR <30 ml/min/1,73 m²: w Badaniu 1. zaobserwowano zmniejszenie o około 60% ryzyka wystąpienia zgonu, utraty przeszczepu lub osiągnięcia wartości GFR <30 ml/min/1,73 m² w grupach pacjentów leczonych belataceptem w porównaniu do przyjmujących cyklosporynę. W Badaniu 2. zaobserwowano zmniejszenie o około 40% ryzyka w grupach pacjentów leczonych belataceptem w porównaniu do przyjmujących cyklosporynę.

Zmiana schematu z zastosowaniem inhibitora kalcyneuryny (CNI) na schemat z zastosowaniem belataceptu

Badanie 1. dotyczące zmiany schematu leczenia:

Do wielośrodkowego, prospektywnego badania z randomizacją prowadzonego metodą otwartej próby włączono 173 pacjentów po przeszczepieniu nerki otrzymujących leczenie podtrzymujące z zastosowaniem CNI (cyklosporyna, CsA: 76 pacjentów lub takrolimus, TAC: 97 pacjentów), którzy otrzymali przeszczep allogeniczny nerki od żyjącego lub zmarłego dawcy w ciągu 6 do 36 miesięcy

przed uczestnictwem w badaniu. Pacjenci z ostrym odrzucaniem przeszczepu potwierdzonym biopsją (ang. biopsy proven acute rejection, BPAR) w wywiadzie w ciągu ostatnich 3 miesięcy przed uczestnictwem w badaniu, z nawrotowym BPAR, odrzucaniem komórkowym stopnia IIA lub wyższego w klasyfikacji Banff lub odrzucaniem przeszczepu zależnym od przeciwciał, utratą wcześniejszego przeszczepu z powodu BPAR lub pozytywnym wynikiem testu krzyżowego z limfocytami T uznani zostali za grupę podwyższonego ryzyka immunologicznego i zostali wyłączeni z udziału w badaniu. Pacjenci zostali zrandomizowani w stosunku 1:1 albo do grupy kontynuującej leczenie z zastosowaniem CNI, albo do grupy, u której zmieniono leczenie na schemat z zastosowaniem belataceptu. W fazie zmiany schematu leczenia, w 1. dniu została podana dawka podtrzymująca belataceptu, a kolejne co dwa tygodnie przez pierwsze 8 tygodni (patrz punkt 4.2). Dawki CNI były stopniowo zmniejszane w okresie między 1. dniem a 29. dniem: W 1. dniu pacjenci otrzymali 100% dawki CNI, następnie 40–60% w 15. dniu i 20–30% w 23. dniu, a w 29. dniu żadnej dawki. Po początkowej, 8-tygodniowej fazie zmiany schematu leczenia, co 4 tygodnie podawano dawkę podtrzymującą belataceptu, rozpoczynając od 12. tygodnia po pierwszej dawce (patrz punkt 4.2). Czas trwania badania wyniósł 12 miesięcy, z długoterminowym okresem przedłużonym (LTE) od 12. miesiąca do 36. miesiąca. Pierwszorzędownym (opisowym) punktem końcowym była czynność nerek (zmiana w eGFR wobec wartości wyjściowej) po 12 miesiącach.

W 12. miesiącu wszystkich 84 pacjentów (100%) w grupie zmiany schematu leczenia na belatacept i 98,9% (88/89) pacjentów z grupy kontynuującej leczenie CNI żyło z funkcjonującym przeszczepem. Potwierdzone biopsją ostre odrzucenie (BPAR) zgłoszono u 7,1% (6/84) pacjentów w grupie zmiany schematu leczenia na belatacept i u żadnego pacjenta z grupy kontynuującej leczenie CNI. W 36. miesiącu z 81 pacjentów w każdej grupie, którzy wzięli udział w LTE (podpopulacja ITT-LT), 97% (79/81) w grupie zmiany schematu leczenia na belatacept i 98,8% (80/81) w grupie kontynuującej leczenie CNI żyło z funkcjonującym przeszczepem. W okresie LTE w grupie zmiany schematu leczenia na belatacept zgłoszono jeden przypadek BPAR, a w grupie kontynuującej leczenie CNI trzy przypadki BPAR. W podpopulacji ITT-LT do 36. miesiąca BPAR zgłoszono u odpowiednio 6,2% (5/81) oraz u 3,7% (3/81) pacjentów z grupy zmiany schematu leczenia na belatacept oraz z grupy kontynuującej leczenie CNI. Żaden z przypadków BPAR nie zaliczał się do stopnia III w klasyfikacji Banff. U jednego pacjenta z BPAR w każdej grupie doszło do późniejszej utraty przeszczepu. W 12. miesiącu średnia (SD) zmiana w cGFR wobec wartości wyjściowej wyniosła +7,0 (12,0) ml/min/1,73 m² w grupie zmiany schematu leczenia na belatacept (N=84) w porównaniu do +2,1 (10,3) ml/min/1,73 m² w grupie kontynuującej leczenie CNI (N=89). W 36. miesiącu średnia zmiana w cGFR wobec wartości wyjściowej wyniosła +8,2 (16,1) ml/min/1,73 m² w grupie zmiany schematu leczenia na belatacept (N=72) w porównaniu do +1,4 (16,9) ml/min/1,73 m² w grupie kontynuującej leczenie CNI (N=69).

Badanie 2. dotyczące zmiany schematu leczenia:

Do wielośrodkowego, prospektywnego badania z randomizacją prowadzonego metodą otwartej próby włączono 446 pacjentów po przeszczepieniu nerki otrzymujących leczenie podtrzymujące z zastosowaniem CNI (cyklosporyna, CsA: 48 pacjentów lub takrolimus, TAC: 398 pacjentów), którzy otrzymali przeszczep allogeniczny nerki od żyjącego lub zmarłego dawcy w ciągu 6 do 60 miesięcy przed uczestnictwem w badaniu. Pacjenci z ostrym odrzucaniem przeszczepu potwierdzonym biopsją (BPAR) w wywiadzie w ciągu ostatnich 3 miesięcy przed uczestnictwem w badaniu, z nawrotowym BPAR, odrzucaniem komórkowym stopnia IIA lub wyższego w klasyfikacji Banff lub odrzucaniem przeszczepu zależnym od przeciwciał, utratą wcześniejszego przeszczepu z powodu BPAR lub pozytywnym wynikiem testu krzyżowego z limfocytami T uznani zostali za grupę podwyższonego ryzyka immunologicznego i zostali wyłączeni z udziału w badaniu. Pacjenci zostali zrandomizowani w stosunku 1:1 albo do grupy kontynuującej leczenie z zastosowaniem CNI, albo do grupy, u której zmieniono leczenie na schemat z zastosowaniem belataceptu. Faza odstawiania CNI i zmiany schematu leczenia na belatacept przebiegała podobnie, co w Badaniu 1. dotyczącym zmiany schematu leczenia (patrz powyżej). Czas trwania badania wyniósł 24 miesiące. Pierwszorzędownym (opisowym) złożonym punktem końcowym był odsetek żyjących uczestników z funkcjonującym przeszczepem w 24 miesiącu.

W 24. miesiącu odsetek żyjących pacjentów z funkcjonującym przeszczepem był podobny zarówno w grupie zmiany schematu leczenia na belatacept (98,2%; 219/223), jak i w grupie kontynuującej

leczenie CNI (97,3%; 217/223). Czterech pacjentów (1,8%) z każdej grupy zmarło, a dwóch pacjentów (0,9%) z grupy kontynuującej leczenie CNI utraciło przeszczep. W 12. miesiącu BPAR zgłoszono u 18/223 (8,1%) pacjentów w grupie zmiany schematu leczenia na belatacept i u 4/223 (1,8%) pacjentów z grupy kontynuującej leczenie CNI. W 24. miesiącu nie wystąpiły już kolejne przypadki BPAR w grupie zmiany schematu leczenia na belatacept, ale zgłoszonych zostało 5 kolejnych w grupie kontynuującej leczenie CNI (w sumie 9/223 (4%) w 24. miesiącu). Większość przypadków BPAR zgłoszonych w grupie zmiany schematu leczenia na belatacept wystąpiło w ciągu pierwszych 6 miesięcy, wszystkie zostały wyleczone bez utraty przeszczepu. Ogólna ciężkość zdarzeń BPAR była większa po zmianie schematu leczenia na belatacept w porównaniu do grupy kontynuującej leczenie CNI. Po analizie zakładającej zero dla zgonu i utraty przeszczepu, wartości skorygowanej średniej cGFR w 24. miesiącu wyniosły odpowiednio 55,5 i 48,5 mL/min/1,73 m² w grupie zmiany schematu leczenia na belatacept i w grupie kontynuującej leczenie CNI. Odpowiednie skorygowane zmiany wobec wyjściowych wartości cGFR wyniosły odpowiednio +5,2 oraz -1,9 mL/min/1,73 m².

Badanie 2. fazy po przeszczepieniu wątroby

Przeprowadzono pojedyncze, randomizowane, wielośrodkowe, kontrolowane badanie kliniczne 2. fazy z zastosowaniem belataceptu u biorców po ponownym ortotopowym przeszczepieniu wątroby. Łącznie 250 pacjentów było randomizowanych do 1 z 5 grup badanych (3 z zastosowaniem belataceptu oraz 2 z zastosowaniem takrolimusu). Dawka belataceptu stosowana w tym badaniu była większa we wszystkich 3 grupach leczonych belataceptem niż dawka belataceptu stosowana w badaniach 2. i 3. fazy badań, po przeszczepieniu nerki.

Obserwowano wzrost śmiertelności i utraty przeszczepu w grupie belataceptu LI + MMF oraz wzrost śmiertelności w grupie belataceptu MI + MMF. Nie zidentyfikowano zależności w przyczynach zgonu. Odnotowano zwiększenie liczby zakażeń wirusowych i grzybiczych w grupie belataceptu w stosunku do grupy takrolimusu, jednakże całkowita częstość poważnych zakażeń nie różniła się wśród wszystkich grup badanych (patrz punkt 4.4).

Osoby w podeszłym wieku

Dwustu siedemnastu (217) pacjentów w wieku 65 lat i więcej otrzymywało belatacept w jednym badaniu 2. fazy i dwóch badaniach 3. fazy po przeszczepieniu nerki. U pacjentów w podeszłym wieku stwierdzono podobne jak w całkowitej populacji wyniki dotyczące bezpieczeństwa i skuteczności, które oceniano przeżyciem pacjenta i przeszczepu, funkcją nerek i ostrym odrzuceniem.

Dzieci i młodzież

Europejska Agencja Leków wstrzymuje obowiązek dołączania wyników badań belataceptu w jednej lub kilku podgrupach populacji dzieci i młodzieży w przeszczepach nerki (patrz punkt 4.2 dotyczący stosowania u dzieci i młodzieży).

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Wchłanianie

Farmakokinetyka belataceptu u pacjentów po przeszczepieniu nerki i u zdrowych osób jest porównywalna. Farmakokinetyka belataceptu była liniowa, a ekspozycja na belatacept u zdrowych osób zwiększała się proporcjonalnie po jednorazowym podaniu dożylnym dawki od 1 do 20 mg/kg mc. Średnie geometryczne (CV%) parametry farmakokinetyczne belataceptu po wielokrotnej infuzji dożylniej w dawkach 6 mg/kg mc. u pacjentów po przeszczepieniu nerki po symulacji z populacyjnego modelu farmakokinetycznego wyniosły: końcowy okres półtrwania 9,6 (27) dni; klirens systemowy 0,59 (22) ml/h/kg, objętość dystrybucji w stanie stacjonarnym 0,15 (21) l/kg. Przy zalecanym schemacie dawkowania stężenia w surowicy zazwyczaj osiągały stan stacjonarny przed upływem 8. tygodnia w fazie początkowej po przeszczepieniu, a przed upływem 6. miesiąca w fazie podtrzymującej. W 1., 4. i 6. miesiącu po przeszczepieniu średnie geometryczne

(CV%) przewidywalnych minimalnych stężeń belataceptu wynosiły odpowiednio 24 (31); 5,3 (50) i 3,1 (49) µg/ml.

Dystrybucja

Na podstawie populacyjnej analizy farmakokinetyki u 944 pacjentów po przeszczepieniu nerki w 1. roku po transplantacji, farmakokinetyka belataceptu była podobna w różnych okresach po otrzymaniu przeszczepu. Minimalne stężenie belataceptu utrzymywało się stale przez okres do 5 lat po otrzymaniu przeszczepu. Analiza farmakokinetyki populacyjnej pacjentów po przeszczepieniu nerki została wykorzystana do określenia systemowego gromadzenia belataceptu po wielokrotnym, co 4 tygodnie, podawaniu dawek 6 lub 10 mg/kg mc. Minimalne systemowe gromadzenie, ze współczynnikiem gromadzenia (kumulacji) w stanie stacjonarnym, wynosiło 1,1.

Eliminacja

Populacyjne analizy farmakokinetyki u pacjentów po przeszczepieniu nerki wykazały, że istnieje trend w kierunku wyższego klirensu belataceptu wraz ze zwiększeniem masy ciała. Nie zaobserwowano klinicznie istotnego wpływu wieku, płci, rasy, funkcji nerek (wyliczony GFR), cukrzycy lub jednoczesnych dializ na klirens belataceptu.

Brak dostępnych danych u pacjentów z niewydolnością wątroby.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

U gryzoni belatacept wykazuje mniejszą aktywność niż abatacept, białko fuzyjne, które różni się od belataceptu dwoma aminokwasami w domenach wiążących CD80/86. Wskutek podobieństwa abataceptu i belataceptu w zakresie budowy i mechanizmu działania, biorąc pod uwagę większą aktywność abataceptu u gryzoni, był on stosowany jako bardziej aktywny homolog belataceptu u tych zwierząt. Dlatego, oprócz badań belataceptu, niekliniczne badania abataceptu posłużyły do potwierdzenia bezpieczeństwa belataceptu.

W szeregu badań *in vitro* nie obserwowano mutagenności lub klastogenności abataceptu. W badaniu rakotwórczości u myszy stwierdzono wzrost częstości złośliwych chłoniaków i guzów sutka (u samic). Zwiększona częstość chłoniaków i guzów sutka u myszy otrzymujących abatacept może wiązać się z osłabieniem kontroli, odpowiednio, wirusa białaczki mysiej i wirusa wywołującego guzy sutka u myszy, w czasie długotrwałej immunomodulacji. W sześciomiesięcznym i rocznym badaniu toksyczności u małp cynomolgus otrzymujących odpowiednio belatacept i abatacept, nie stwierdzono znamiennej toksyczności. Przemijające działania farmakologiczne obejmowały minimalne zmniejszenie IgG w surowicy oraz minimalne do ciężkiego zmniejszenie liczby komórek linii limfoidalnej w centrach rozrodczych w śledzionie i (lub) węzłach chłonnych. W żadnym badaniu nie obserwowano chłoniaków lub morfologicznych zmian przednowotworowych. Było tak pomimo obecności w badaniu abataceptu wirusa, limfokryptowirusa, który powoduje opisane wyżej zmiany u małp poddanych immunosupresji w podobnym czasie, jaki obejmowały te badania. Statusu wirusa nie określono w badaniu belataceptu, ale ponieważ występuje on u małp często, prawdopodobnie był także obecny w badanej grupie zwierząt.

U szczurów belatacept nie wywierał niepożądanego wpływu na płodność samców oraz samic.

Belatacept nie wykazywał działania teratogennego, gdy podawano go ciężarnym szczurom i królikom w dawkach odpowiednio do 200 mg/kg mc. i 100 mg/kg mc. na dobę, co odpowiada około 16–19 razy większej ekspozycji w stosunku do maksymalnej zalecanej dawki u ludzi (MRHD), wynoszącej 10 mg/kg mc., określonej na podstawie AUC. Belatacept podawany codziennie samicom szczurów w okresie ciąży i laktacji wiązał się z występowaniem infekcji u niewielkiego odsetka matek przy wszystkich stosowanych dawkach (≥ 20 mg/kg mc., ≥ 3 razy większa ekspozycja w stosunku do MRHD, określonej na podstawie AUC) i nie wywoływał działań niepożądanych u potomstwa po podaniu dawek do 200 mg/kg mc., odpowiadających 19 razy większej ekspozycji, określonej na podstawie AUC. Wykazano, że belatacept przenika przez łożysko szczurów i królików. Abatacept podawany samicom szczurów co trzy dni w okresie ciąży i laktacji nie wywoływał działań niepożądanych u potomstwa w dawkach do 45 mg/kg mc., co odpowiada 3 razy większej ekspozycji

w stosunku do MRHD wynoszącej 10 mg/kg mc., określonej na podstawie AUC. Jednakże po podaniu dawki 200 mg/kg mc., dającej 11 razy większą ekspozycję w stosunku do MRHD, obserwowano zmiany czynności układu immunologicznego, wyrażone 9-krotnym wzrostem zależnej od limfocytów T odpowiedzi przeciwciał u młodych płci żeńskiej oraz zapalenie tarczycy u jednego młodego płci żeńskiej. Nie wiadomo, czy te wyniki wskazują na ryzyko rozwoju chorób autoimmunologicznych u ludzi eksponowanych *in utero* na abatacept lub belatacept.

Badania na szczurach narażonych na abatacept wykazały nieprawidłowości układu immunologicznego, obejmujące rzadko występujące zakażenia prowadzące do zgonu (młode szczury) oraz zapalenie tarczycy i trzustki (zarówno młode, jak i dorosłe szczury). Badania u dorosłych myszy i małp nie dały podobnych wyników. Prawdopodobnie zwiększona podatność na zakażenia oportunistyczne, obserwowana u młodych szczurów, wiąże się z ekspozycją na abatacept przed rozwinięciem się pamięci odpowiedzi immunologicznej.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Sacharoza
Sodu diwodorofosforan jednowodny
Sodu chlorek
Sodu wodorotlenek (w celu dostosowania pH)
Kwas solny (w celu dostosowania pH)

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie mieszać produktu leczniczego z innymi produktami leczniczymi, oprócz wymienionych w punkcie 6.6.

Podczas stosowania produktu leczniczego NULOJIX nie należy używać silikonizowanych strzykawek, aby nie dopuścić do tworzenia się grudek (patrz punkt 6.6).

6.3 Okres ważności

Nieotwarte fiolki

3 lata

Po rekonstytucji

Przygotowany roztwór powinien być jak najszybciej przeniesiony z fiolki do torebki lub butelki infuzyjnej.

Po rozcieńczeniu

Wykazano, że roztwór do infuzji jest trwały pod względem chemicznym i fizycznym przez 24 godziny, jeśli jest przechowywany w lodówce (2°C – 8°C). Z mikrobiologicznego punktu widzenia produkt należy zużyć natychmiast. Jeśli roztwór do infuzji nie zostanie zużyty od razu, można go przechowywać w lodówce (2°C – 8°C) przez okres do 24 godzin. Poza tymi 24 godzinami, roztwór do infuzji można przechowywać w temperaturze poniżej 25°C maksymalnie przez 4 godziny. Nie zamrażać.

Infuzję produktu leczniczego NULOJIX należy zakończyć przed upływem 24 godzin od rekonstytucji proszku.

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Przechowywać w lodówce (2°C – 8°C).

Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed światłem.

Warunki przechowywania produktu leczniczego po rekonstytucji lub rozcieńczeniu, patrz punkt 6.3.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Produkt leczniczy NULOJIX jest dostarczany w fiolkach ze szkła flintowego typu I z korkiem (z szarej butylowej gumy) i kapsłem uszczelniającym (aluminium). Do każdej fiołki dołączona jest jednorazowa polipropylenowa strzykawka.

Wielkości opakowań: 1 fiołka i 1 strzykawka lub 2 fiolki i 2 strzykawki.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania produktu leczniczego do stosowania

- W czasie rekonstytucji i rozcieńczania roztworu przed podaniem należy stosować warunki aseptyczne.
- Do rozpuszczenia produktu w fiolkach oraz w czasie przenoszenia roztworu z fiołki do przygotowywanej infuzji należy wykorzystać dołączone jednorazowe strzykawki niezawierające silikonu. Zapobiega to tworzeniu się grudek (patrz punkt 6.2).
- Nie należy wstrząsać fiołką. Zapobiega to tworzeniu piany.
- Roztwór do infuzji należy podawać stosując sterylny, niepyrogenny filtr, wiążący małe białka (wielkość porów 0,2 µm do 1,2 µm).

Wybór dawki i przygotowanie produktu w fiolkach

Należy wyliczyć potrzebną dawkę i liczbę fiołek produktu leczniczego NULOJIX. Każda fiołka NULOJIX zawiera 250 mg belataceptu.

- Całkowita dawka belataceptu w mg odpowiada masie ciała pacjenta w kg pomnożonej przez dawkę belataceptu w mg/kg mc. (6 lub 10 mg/kg mc., patrz punkt 4.2).
- Nie zaleca się dostosowania dawki produktu NULOJIX jeśli zmiany masy ciała są mniejsze niż 10%.
- Wymagana liczba fiołek jest równa dawce belataceptu w mg podzielonej przez 250, zaokrąglonej do następnej pełnej liczby fiołek.
- Należy dodać 10,5 ml roztworu do rekonstytucji do każdej fiołki.
- Wymagana objętość rekonstruowanego roztworu (ml) odpowiada całkowitej dawce belataceptu w mg podzielonej przez 25.

Praktyczne informacje dotyczące przygotowania produktu w fiolkach

Stosując warunki aseptyczne należy każdą fiołkę napełnić 10,5 ml jednego z następujących rozpuszczalników: sterylną wodą do wstrzykiwań, roztworem chlorku sodu do wstrzykiwań 9 mg/ml (0,9%) lub 5% roztworem glukozy do wstrzykiwań, używając dołączonej jednorazowej strzykawki (jest to konieczne, aby nie dopuścić do powstania grudek) oraz igły 18–21 G. Na strzykawkach zaznaczono jednostki objętości co 0,5 ml; dlatego wyliczoną dawkę należy odpowiednio zaokrąglić.

Usunąć z fiołki kapsel i przetrzeć korek wacikiem nasączonym alkoholem. Wprowadzić do fiołki igłę dołączoną do strzykawki, centralnie nakłuwając gumowy korek. Skierować strumień płynu na szklaną ściankę fiołki, a nie bezpośrednio na proszek. Po wprowadzeniu do fiołki 10,5 ml płynu do rekonstytucji wyjąć strzykawkę z igłą.

Aby zminimalizować tworzenie piany należy delikatnie obracać i odwracać fiołkę przez co najmniej 30 sekund, aż do całkowitego rozpuszczenia proszku. Nie wstrząsać. Chociaż na powierzchni

rekonstruowany roztworu moze utworzyc sie troche piany, w kazdej fiolce znajduje sie nieco wieksza ilosc belataceptu w celu zrownowazenia ewentualnych strat przy pobieraniu roztworu z fiolki. Dlatego z kazdej fiolki mozna pobrac 10 ml roztworu belataceptu o stężeniu 25 mg/ml.

Rekonstruowany roztwór powinien być przezroczysty, nieco opalizujący i bezbarwny lub bladeżółty. Nie używać w przypadku obecności w roztworze nieprzejrzystych cząstek, ciał obcych lub zmiany jego zabarwienia. Zaleca się jak najszybsze przeniesienia rekonstruowanego roztworu z fiolki do torebki lub butelki z roztworem do infuzji dożylniej.

Praktyczne informacje dotyczące przygotowania roztworu do infuzji

Po rekonstrukcji roztwór należy rozcieńczyć w 100 ml roztworu chlorku sodu do wstrzykiwań 9 mg/ml (0,9%) lub w 5% roztworze glukozy do wstrzykiwań. Ze 100 ml torebki lub butelki infuzyjnej (zazwyczaj dla większości pacjentów i dawek odpowiednia będzie objętość infuzji wynosząca 100 ml, choć niekiedy całkowita objętość wlewu może wynosić od 50 ml do 250 ml) pobrać ilość roztworu chlorku sodu do wstrzykiwań 9 mg/ml (0,9%) lub 5% roztworu glukozy do wstrzykiwań równą objętości rekonstruowanego roztworu belataceptu (ilość ml równą całkowitej dawce w mg podzielonej przez 25), koniecznej do podania odpowiedniej dawki, a następnie odrzucić. Powoli dodać wymaganą ilość rekonstruowanego roztworu belataceptu z każdej fiolki do torebki lub butelki infuzyjnej za pomocą tej samej jednorazowej strzykawki, którą stosowano wcześniej do rekonstrukcji proszku. Delikatnie wymieszać zawartość pojemnika z roztworem infuzyjnym. Stężenie belataceptu w roztworze infuzyjnym powinno wynosić od 2 mg do 10 mg belataceptu na ml roztworu.

Wszelkie niewykorzystane pozostałości z fiolek należy wyrzucić zgodnie z lokalnymi przepisami.

Podawanie

Po rekonstrukcji i rozcieńczeniu produktu leczniczego w warunkach aseptycznych, NULOJIX w postaci infuzji należy podać od razu lub jego podawanie musi się zakończyć w ciągu 24 godzin od rekonstrukcji proszku. Jeśli roztwór do infuzji nie jest podawany od razu, można go przechowywać w lodówce (2°C – 8°C) przez okres do 24 godzin. Nie zamrażać. Roztwór do infuzji można przechowywać maksymalnie przez 4 z tych 24 godzin w temperaturze poniżej 25°C. Infuzję należy zakończyć przed upływem 24 godzin od rekonstrukcji proszku. Przed podaniem roztwór do infuzji należy sprawdzić wzrokowo na obecność cząstek lub zmiany zabarwienia. W przypadku stwierdzenia obecności cząstek lub zmiany zabarwienia roztwór należy wyrzucić. Całość rozcieńczonego roztworu do infuzji należy podawać w czasie 30 minut za pomocą zestawu do kroplówek wraz ze sterylnym, niepirogennym, wiążącym małe białka filtrem (średnica porów 0,2 µm do 1,2 µm). Po podaniu leku zaleca się przepłukanie przewodu do kroplówki płynem infuzyjnym, aby zapewnić podanie całej dawki.

Nie należy przechowywać niewykorzystanej porcji roztworu do infuzji w celu ponownego podania go pacjentowi.

Nie należy podawać leku NULOJIX jednocześnie z innymi lekami przez ten sam przewód do infuzji. Nie przeprowadzono badań dotyczących zgodności fizycznej lub biochemicznej w celu oceny możliwości jednoczesnego podawania leku NULOJIX z innymi lekami.

Usuwanie

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

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

8. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/11/694/001-002

9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU I DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 17 czerwca 2011
Data ostatniego przedłużenia pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 18 lutego 2016

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

Szczegółowa informacja o tym produkcie jest dostępna na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków <http://www.ema.europa.eu>.

ANEKS II

- A. WYTWÓRCA BIOLOGICZNEJ SUBSTANCJI CZYNNEJ ORAZ WYTWÓRCA ODPOWIEDZIALNY ZA ZWOLNIENIE SERII**
- B. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE ZAOPATRZENIA I STOSOWANIA**
- C. INNE WARUNKI I WYMAGANIA DOTYCZĄCE DOPUSZCZENIA DO OBROTU**
- D. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE BEZPIECZNEGO I SKUTECZNEGO STOSOWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO**

A. WYTWÓRCY BIOLOGICZNEJ SUBSTANCJI CZYNNEJ ORAZ WYTWÓRCA ODPOWIEDZIALNY ZA ZWOLNIENIE SERII

Nazwa i adres wytwórców biologicznej substancji czynnej

Lotte Biologics USA, LLC
6000 Thompson Road, East Syracuse
Nowy York 13057 – Stany Zjednoczone Ameryki

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

Nazwa i adres wytwórcy(ów) odpowiedzialnego(ych) za zwolnienie serii

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

B. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE ZAOPATRZENIA I STOSOWANIA

Produkt leczniczy wydawany na receptę do zastrzeżonego stosowania (patrz aneks I: Charakterystyka Produktu Leczniczego, punkt 4.2).

C. INNE WARUNKI I WYMAGANIA DOTYCZĄCE DOPUSZCZENIA DO OBROTU

- Okresowe raporty o bezpieczeństwie stosowania (ang. Periodic safety update reports, PSURs)

Wymogania do przedłożenia okresowych raportów o bezpieczeństwie stosowania tych produktów leczniczych są określone w wykazie unijnych dat referencyjnych (wykaz EURD), o którym mowa w art. 107c ust. 7 dyrektywy 2001/83/WE i jego kolejnych aktualizacjach ogłaszanych na europejskiej stronie internetowej dotyczącej leków.

D. WARUNKI I OGRANICZENIA DOTYCZĄCE BEZPIECZNEGO I SKUTECZNEGO STOSOWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO

- Plan zarządzania ryzykiem (ang. Risk Management Plan, RMP)

Podmiot odpowiedzialny podejmie wymagane działania i interwencje z zakresu nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii wyszczególnione w RMP, przedstawionym w module 1.8.2 dokumentacji do pozwolenia na dopuszczenie do obrotu, i wszelkich jego kolejnych aktualizacjach.

Uaktualniony RMP należy przedstawiać:

- na żądanie Europejskiej Agencji Leków;
- w razie zmiany systemu zarządzania ryzykiem, zwłaszcza w wyniku uzyskania nowych informacji, które mogą istotnie wpłynąć na stosunek ryzyka do korzyści, lub w wyniku uzyskania istotnych informacji, dotyczących bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego lub odnoszących się do minimalizacji ryzyka.

ANEKS III

OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ I ULOTKA DLA PACJENTA

A. OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH

PUDEŁKO TEKSTUROWE

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

NULOJIX 250 mg proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji
belatacept

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ

Każda fiolka zawiera 250 mg belataceptu.
Po rekonstytucji każdy ml koncentratu zawiera 25 mg belataceptu.

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Substancje pomocnicze: sacharoza, sodu diwodorofosforan jednowodny, sodu chlorek oraz sodu wodorotlenek i kwas solny w celu dostosowania pH. Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

Proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji

1 fiolka
1 strzykawka

2 fiolki
2 strzykawki

5. SPOSÓB I DROGA PODANIA

Wyłącznie do jednorazowego stosowania.
Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.
Podanie dożylnie.

6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

Do rekonstytucji i rozcieńczania roztworu należy użyć wyłącznie strzykawki dołączonej do opakowania.

WAŻNE INFORMACJE

Nowa dawka podtrzymująca, patrz ulotka dla pacjenta

8. TERMIN WAŻNOŚCI

Termin ważności (EXP)

Należy zapoznać się z treścią ulotki dotyczącą okresu ważności po rekonstytucji i rozcieńczeniu.

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Przechowywać w lodówce.

Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed światłem.

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE

Wszelkie niewykorzystane pozostałości roztworu należy wyrzucić.

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

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

12. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

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

13. NUMER SERII

Nr serii (Lot)

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI**15. INSTRUKCJA UŻYCIA****16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A**

Zaakceptowano uzasadnienie braku informacji systemem Braille'a.

17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D

Obejmuje kod 2D będący nośnikiem niepowtarzalnego identyfikatora.

18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR - DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA

PC:

SN:

<NN:>

**INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH BEZPOŚREDNICH
FIOLKA**

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

NULOJIX 250 mg proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji
belatacept

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ

Każda fiolka zawiera 250 mg belataceptu.
Po rekonstytucji każdy ml koncentratu zawiera 25 mg belataceptu.

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Substancje pomocnicze: sacharoza, sodu diwodorofosforan jednowodny, sodu chlorek oraz sodu wodorotlenek i kwas solny w celu dostosowania pH. Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

Proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji
250 mg

5. SPOSÓB I DROGA PODANIA

Wyłącznie do jednorazowego stosowania.
Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.
Podanie dożylnie.

**6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO
W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI**

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

Do rekonstytucji i rozcieńczania roztworu należy użyć wyłącznie strzykawki dołączonej do opakowania.

8. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP
Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Przechowywać w lodówce.

Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed światłem.

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE

Wszelkie niewykorzystane pozostałości roztworu należy wyrzucić.

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG
Dublin 15, D15 T867
Irlandia

12. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/11/694/001

EU/1/11/694/002

13. NUMER SERII

Lot

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI**15. INSTRUKCJA UŻYCIA****16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE’A****17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D****18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR - DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA**

B. ULOTKA DLA PACJENTA

Ulotka dołączona do opakowania: informacja dla pacjenta

NULOJIX 250 mg proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji belatacept

Należy uważnie zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku, ponieważ zawiera ona informacje ważne dla pacjenta.

- Należy zachować tę ulotkę, aby w razie potrzeby móc ją ponownie przeczytać.
- W razie jakichkolwiek wątpliwości, należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.
- Jeśli u pacjenta wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w tej ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi lub farmaceucie. Patrz punkt 4.

Spis treści ulotki

1. Co to jest lek NULOJIX i w jakim celu się go stosuje
2. Informacje ważne przed zastosowaniem leku NULOJIX
3. Jak stosować lek NULOJIX
4. Możliwe działania niepożądane
5. Jak przechowywać lek NULOJIX
6. Zawartość opakowania i inne informacje

1. Co to jest lek NULOJIX i w jakim celu się go stosuje

Lek NULOJIX zawiera substancję czynną belatacept należącą do grupy leków zwanych lekami immunosupresyjnymi. Leki te zmniejszają aktywność układu immunologicznego stanowiącego naturalną ochronę organizmu.

Lek NULOJIX jest stosowany u dorosłych, aby zapobiec atakowi układu immunologicznego na przeszczepioną nerkę i odrzuceniu przeszczepu. Lek jest stosowany z innymi lekami immunosupresyjnymi, w tym kwasem mykofenolowym i kortykosteroidami.

2. Informacje ważne przed zastosowaniem leku NULOJIX

Kiedy nie stosować leku NULOJIX

- **Jeśli pacjent ma uczulenie** na belatacept lub którykolwiek z pozostałych składników tego leku (wymienionych w punkcie 6). W badaniach klinicznych obserwowano reakcje alergiczne związane ze stosowaniem belataceptu.
- **Jeśli pacjent nie był narażony na kontakt z wirusem Epstein-Barr (EBV)** lub nie jest pewny czy wcześniej miał z nim kontakt, nie może być leczony lekiem NULOJIX. EBV to wirus, który wywołuje chorobę przebiegającą z gorączką i powiększeniem węzłów chłonnych. Jeśli pacjent nie był ekspozowany na tego wirusa, jest narażony na zwiększone ryzyko rozwoju choroby nowotworowej zwanej chorobą limfoproliferacyjną po otrzymaniu przeszczepu (PTLD). Jeśli pacjent nie jest pewny, czy był wcześniej zakażony tym wirusem, powinien porozmawiać z lekarzem.

Ostrzeżenia i środki ostrożności

Choroba limfoproliferacyjna po otrzymaniu przeszczepu

Leczenie lekiem NULOJIX zwiększa ryzyko rozwoju pewnego typu nowotworu, zwanego chorobą limfoproliferacyjną po otrzymaniu przeszczepu (PTLD). Podczas podawania leku NULOJIX częściej rozwija się ona w mózgu i może prowadzić do zgonu. W poniżej przedstawionych okolicznościach ryzyko rozwoju PTLD jest większe:

- Jeśli pacjent nie miał kontaktu z EBV przed otrzymaniem przeszczepu
- Jeśli pacjent jest zakażony wirusem cytomegalii (CMV)

- Jeśli pacjent był leczony z powodu ostrego odrzucenia przeszczepu, np. globuliną antytymocytową, w celu zmniejszenia liczby limfocytów T. Limfocyty T są odpowiedzialne za odporność organizmu na choroby i zakażenia. Mogą powodować odrzucenie przeszczepionej nerki.
- W razie wątpliwości dotyczących tych chorób należy porozmawiać z lekarzem.

Ciężkie zakażenia

W czasie leczenia lekiem NULOJIX mogą wystąpić ciężkie zakażenia, które mogą prowadzić do śmierci.

Lek NULOJIX osłabia zdolność organizmu do zwalczania infekcji. Poważne zakażenia mogą obejmować:

- Gruźlicę
- Zakażenie wirusem cytomegalii (CMV), które może powodować ciężkie zakażenia tkanek i krwi
- Półpasiec
- Inne zakażenia wywołane przez wirus opryszczki.

Zgłaszano przypadki wystąpienia rzadkiego rodzaju infekcji mózgu, zwanej postępującą wieloogniskową leukoencefalopatią (PML), która występowała u pacjentów otrzymujących lek NULOJIX. PML często prowadzi do ciężkiej niepełnosprawności lub zgonu.

Należy porozmawiać z rodziną lub opiekunami o stosowanej terapii. U pacjenta mogą wystąpić objawy, których istnienia nie będzie on świadomy. Lekarz oceni te objawy w celu wykluczenia PML, PTLD lub innych zakażeń. Lista objawów znajduje się w punkcie 4. „Możliwe działania niepożądane”.

Rak skóry

W czasie przyjmowania leku NULOJIX należy ograniczyć ekspozycję na światło słoneczne i promieniowanie ultrafioletowe (UV). Należy nosić odzież chroniącą przed słońcem oraz stosować kremy z wysokim filtrem. Osoby stosujące lek NULOJIX mają zwiększone ryzyko rozwoju niektórych rodzajów nowotworów, szczególnie raka skóry.

Obecność zakrzepów krwi w przeszczepionej nerce

W zależności od rodzaju przeszczepu nerki, który został przeprowadzony, pacjent może być narażony na większe ryzyko zakrzepów krwi w przeszczepionej nerce.

Stosowanie w okresie zmiany schematu leczenia z innego rodzaju immunosupresyjnego leczenia podtrzymującego

Jeśli lekarz zmieni leczenie podtrzymujące na schemat leczenia immunosupresyjnego z zastosowaniem leku NULOJIX, przez pewien czas po zmianie, może częściej sprawdzać czynność nerek w celu monitorowania odrzucenia.

Stosowanie po przeszczepieniu wątroby

Stosowanie leku NULOJIX nie jest zalecane u pacjentów po przeszczepieniu wątroby.

Stosowanie z innymi lekami immunosupresyjnymi

Lek NULOJIX jest zwykle podawany z kortykosteroidami. Zbyt szybkie zmniejszenie przyjmowania steroidów może zwiększać ryzyko odrzucenia przez organizm przeszczepionej nerki. Należy przyjmować właściwą dawkę steroidu w sposób, w jaki została przepisana przez lekarza prowadzącego.

Dzieci i młodzież

Leku NULOJIX nie badano u dzieci i młodzieży poniżej 18 roku życia, dlatego nie zaleca się jego podawania w tej grupie wiekowej.

Lek NULOJIX a inne leki

Należy powiedzieć lekarzowi lub farmaceucie o wszystkich przyjmowanych aktualnie lub ostatnio lekach, również tych, które wydawane są bez recepty.

Podczas stosowania leku NULOJIX należy zapytać lekarza lub farmaceutę o radę przed przyjęciem jakiegokolwiek innego leku.

Podczas stosowania leku NULOJIX należy unikać żywych szczepionek. Należy poinformować lekarza w przypadku konieczności przyjęcia szczepionki. Lekarz doradzi jak należy postąpić.

Ciąża i karmienie piersią

W ciąży i w okresie karmienia piersią lub gdy istnieje podejrzenie, że kobieta jest w ciąży, lub gdy planuje ciążę, przed zastosowaniem tego leku należy poradzić się lekarza.

W razie zajścia w ciążę w czasie stosowania leku NULOJIX, należy powiedzieć o tym lekarzowi. Nie należy stosować leku NULOJIX w ciąży, o ile lekarz wyraźnie tego nie zaleci. Wpływ leku NULOJIX na kobiety w ciąży jest nieznan. Nie należy zachodzić w ciążę w trakcie przyjmowania leku NULOJIX. Kobiety w wieku rozrodczym powinny stosować skuteczną antykoncepcję w czasie stosowania leku NULOJIX i przez okres do 8 tygodni po przyjęciu ostatniej dawki, gdyż ryzyko wpływu na rozwój zarodka lub płodu jest nieznan. Lekarz zaleci wiarygodną metodę antykoncepcji.

W czasie leczenia lekiem NULOJIX należy przerwać karmienie piersią. Nie wiadomo, czy belatacept, substancja czynna leku, przenika do mleka matki.

Prowadzenie pojazdów i obsługiwanie maszyn

Belatacept wywiera niewielki wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn. Jednakże nie należy prowadzić pojazdów lub obsługiwać maszyn w przypadku uczucia zmęczenia lub złego samopoczucia po przyjęciu leku NULOJIX.

Lek NULOJIX zawiera sól

Przed rozpoczęciem leczenia lekiem NULOJIX, należy poinformować lekarza, jeśli pacjent jest na diecie ubogosodowej (o niskiej zawartości soli).

Lek ten zawiera 0,55 mmol (lub 13 mg) sodu w fiolce. Odpowiada to 0,64% zalecanej, maksymalnej dobowej dawki sodu u osób dorosłych.

3. Jak stosować lek NULOJIX

Terapia lekiem NULOJIX zostanie przepisana i będzie kontrolowana przez specjalistę z dziedziny przeszczepiania nerek.

Lek NULOJIX będzie podawany pacjentowi przez lekarza lub fachowy personel medyczny.

Lek będzie podawany we wlewie ("kroplówce") do jednej z żył przez około 30 minut.

Zalecana dawka jest dostosowana do masy ciała (w kg) i zostanie wyliczona przez personel medyczny. Dawkę i częstość podawania leku przedstawiono poniżej.

Faza początkowa	Dawka
Dzień przeszczepienia, przed implantacją (dzień 1.) dzień 5., dzień 14. oraz dzień 28. Koniec 8. tygodnia i 12. tydzień po transplantacji	10 mg/kg mc.
Faza podtrzymująca	Dawka
Co 4 tygodnie (\pm 3 dni) rozpoczynając od 16. tygodnia po transplantacji	6 mg/kg mc.

W czasie przeszczepienia nerki lekarz pacjent może otrzymać lek NULOJIX w połączeniu z innymi rodzajami leków immunosupresyjnych, aby zapobiec odrzuceniu przeszczepionej nerki przez organizm.

Lekarz może zdecydować o zmianie leczenia immunosupresyjnego na leczenie z zastosowaniem leku NULOJIX podczas fazy podtrzymującej po przeszczepieniu nerki.

Informacje dla pracowników medycznych i opieki zdrowotnej dotyczące obliczania dawki, przygotowania i podawania leku NULOJIX zawarte są na końcu ulotki.

Zastosowanie większej niż zalecana dawki leku NULOJIX

W takim przypadku lekarz będzie monitorować stan pacjenta pod kątem objawów działań niepożądanych, a w razie ich wystąpienia rozpocznie leczenie.

Pominięcie zastosowania leku NULOJIX

Bardzo ważne jest przestrzeganie terminów wszystkich wizyt, w czasie których podawany jest lek NULOJIX. W razie pominięcia dawki leku NULOJIX lub podejrzenia, że mogło dojść do takiego pominięcia, należy poprosić lekarza o wyznaczenie terminu podania następnej dawki.

Przerwanie stosowania leku NULOJIX

W przypadku przerwania stosowania leku NULOJIX organizm pacjenta może odrzucić przeszczepioną nerkę. Decyzję o przerwaniu stosowania leku NULOJIX należy przedyskutować z lekarzem, zazwyczaj należy wdrożyć inną terapię.

Nie wiadomo, czy w razie przerwania stosowania leku NULOJIX na dłuższy czas i nie przyjmowania żadnych innych leków zapobiegających odrzuceniu przeszczepu, ponowne rozpoczęcie leczenia belataceptem będzie miało takie samo działanie, jak poprzednio.

W razie jakichkolwiek dalszych wątpliwości, związanych ze stosowaniem tego leku, należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.

4. Możliwe działania niepożądane

Jak każdy lek, lek ten może powodować działania niepożądane, chociaż nie u każdego one wystąpią. Jednakże lek NULOJIX może powodować poważne działania niepożądane, które mogą wymagać leczenia.

Pacjent powinien porozmawiać o leczeniu z rodziną lub opiekunem, gdyż mogą wystąpić u niego objawy, których wystąpienia może nie być świadomy.

Należy jak najszybciej poinformować lekarza, jeśli pacjent lub członek jego rodziny zauważy objawy wymienione poniżej:

Objawy pochodzące z układu nerwowego mogą obejmować zaburzenia pamięci; problemy z mową lub porozumiewaniem się; zmianę nastroju lub zachowania; splątanie lub brak możliwości kontroli mięśni; osłabienie jednej strony ciała; zmiany widzenia lub ból głowy.

Objawy zakażenia mogą obejmować gorączkę; trudne do wytłumaczenia zmniejszenie masy ciała; powiększenie węzłów chłonnych; objawy przeziębienia takie, jak katar lub ból gardła, kaszel z odkrztuszaniem wydzieliny; obecność krwi w odkrztuszonej wydzielinie; ból ucha; skaleczenia lub zadrapania, które są zaczerwienione, ciepłe i sączy się z nich ropa.

Objawy ze strony nerki i pęcherza moczowego mogą obejmować tkliwość w miejscu przeszczepionej nerki; trudności w oddawaniu moczu; zmiany ilości produkowanego moczu; obecność krwi w moczu; ból lub pieczenie w czasie oddawania moczu.

Objawy żołądkowo-jelitowe mogą być następujące: ból w trakcie połykania; bolesne owrzodzenie jamy ustnej; białe punkty na śluzówce jamy ustnej lub gardła; nieżyt żołądka; ból brzucha; wymioty lub biegunka.

Zmiany skórne mogą obejmować niespodziewane pojawienie się siniaków lub krwawienia; brązowe lub czarne zmiany skórne o nierównych granicach lub obecność zmian, w których jedna strona różni

się od drugiej; zmiana wielkości lub zabarwienia znamion bądź pojawienie się nowej zmiany skórnej lub guza.

Reakcje alergiczne mogą objawiać się następująco: wysypką; zaczerwienioną skórą; pokrzywką; świądem; obrzękiem warg, języka; obrzękiem twarzy; obrzękiem całego ciała; bólem w klatce piersiowej; płytkim oddechem, świszczącym oddechem lub zawrotami głowy, choć nie są to jedyne objawy alergii.

Bardzo częste działania niepożądane (mogą wystąpić u więcej niż 1 na 10 pacjentów) **to:**

- Zakażenie pęcherza moczowego lub nerek, zakażenie górnych dróg oddechowych, zakażenie CMV (może wywołać poważne zakażenie krwi i tkanek), gorączka, kaszel, zapalenie oskrzeli
- Dusznosc (płytki oddech)
- Zaparcie, biegunka, nudności, wymioty, ból brzucha
- Wysokie ciśnienie krwi lub niskie ciśnienie krwi
- Ból głowy, problemy ze snem, uczucie nerwowości lub rozdrażnienia, obrzęk dłoni i stóp
- Ból stawów, ból pleców, ból w kończynach
- Ból podczas oddawania moczu, obecność krwi w moczu

Badania analityczne mogą pokazać:

- Zmniejszoną liczbę krwinek czerwonych (niedokrwistość), zmniejszoną liczbę białych krwinek
- Zwiększenie stężenia kreatyniny we krwi (test stosowany do pomiaru pracy nerek), wzrost ilości białka w moczu
- Zmiany ilości różnych soli lub elektrolitów we krwi
- Zwiększenie stężenia cholesterolu i triglicerydów (tłuszcze obecne we krwi)
- Zwiększenie stężenia cukru we krwi

Częste działania niepożądane (mogą wystąpić u 1 na 10 pacjentów) **to:**

- Nowotworowy i nienowotworowy rozrost skóry
- Niebezpieczne zmniejszenie ciśnienia krwi, które, jeśli nie jest leczone, może prowadzić do omdlenia, śpiączki lub śmierci
- Zawał
- Martwica tkanek z powodu wstrzymania krążenia krwi
- Zapalenie wątroby (cytolityczne zapalenie wątroby)
- Uszkodzenie nerek
- Obecność płynu w płucach, świszczący oddech, ból w klatce piersiowej lub dusznosc bolesna, powiększenie mięśnia sercowego (dolnej części serca)
- Zakażenie krwi lub tkanek, zakażenia układu oddechowego, zapalenie płuc, grypa, zapalenie zatok, katar, ból gardła, ból w jamie ustnej lub w okolicy gardła, zakażenia wirusem opryszczki, półpasiec i inne zakażenia wirusowe, zakażenia jamy ustnej, pleśniawki, zakażenie nerek, grzybicze zakażenia skóry, grzybicze zakażenia paznokci i inne zakażenia grzybicze, zakażenie skóry, zakażenie tkanek miękkich, zakażenie rany, zakażenie ograniczone do jednego obszaru, powolne zdrowienie, krwawe siniaki, nagromadzenie chłonki wokół przeszczepionej nerki
- Szybka praca serca, wolna praca serca, nietypowe i nieregularne bicie serca, osłabienie serca
- Cukrzyca
- Odwodnienie
- Zapalenie żołądka i jelit, zwykle spowodowane obecnością wirusa
- Nieżyt żołądka
- Nieprawidłowe uczucie mrowienia, drętwienie lub osłabienie rąk i nóg
- Wysypka, swędzenie
- Ból mięśni, osłabienie mięśni, ból kości, obrzęk stawów, powstawanie nietypowych chrząstek pomiędzy kręgami kręgosłupa, nagła niemożność zginania stawów, kurcze mięśni, zapalenie stawów
- Blokowanie przepływu krwi w naczyniach nerki, powiększenie nerki z powodu zatrzymania wypływu moczu z nerki, odpływ moczu z pęcherza do kanalików nerkowych, nietrzymanie moczu, niezupełne napełnianie pęcherza moczowego, moczenie nocne, obecność cukru w moczu
- Zwiększenie masy ciała, zmniejszenie masy ciała
- Zaćma, zwiększenie zastoju krwi w oku, nieostre widzenie

- Dygotanie lub drżenia, zawroty głowy, osłabienie lub omdlenie, ból ucha, brzęczenie, dzwonienie lub inne uporczywe dźwięki w uszach
- Trądzik, łysienie, nietypowe zmiany skórne, nadmierne pocenie, poty nocne
- Osłabienie lub szczelina w mięśniach brzucha i powstanie wybrzuszenia skóry nad zagojonym nacięciem, przepuklina na ścianie brzucha
- Depresja, zmęczenie, uczucie osłabienia, senność lub brak energii, ogólnie złe samopoczucie, trudności w oddychaniu w pozycji leżącej, krwawienie z nosa
- Typowe objawy związane z wysokimi stężeniami sterydów we krwi takie, jak twarz księżycowata, zgarbione plecy, znaczna otyłość
- Nietypowe nagromadzenie płynów

Badania analityczne mogą pokazać:

- Zmniejszoną liczbę płytek krwi, zwiększoną liczbę białych krwinek, zwiększoną liczbę czerwonych krwinek
- Zmiany stężenia dwutlenku węgla we krwi, zatrzymanie płynów, niskie stężenie białka we krwi
- Nieprawidłowe wyniki testów czynności wątroby, zwiększenie stężenia parathormonu we krwi
- Zwiększenie stężenia białka (białko C-reaktywne) we krwi, wskazującego stan zapalny
- Zmniejszenie poziomu przeciwciał (białek, które zwalczają infekcję) we krwi

Niezbyt częste działania niepożądane (mogą wystąpić u 1 na 100 pacjentów) to:

- Rak płuca, rak odbytnicy, rak piersi, pewna postać raka kości, mięśni lub tkanki tłuszczowej, nowotwór skóry i jelita spowodowany wirusem opryszczki i obserwowany u pacjentów z osłabionym układem odpornościowym, rak gruczołu krokowego, rak szyjki macicy, rak gardła, rak węzłów chłonnych, rak szpiku kostnego, rak nerki, kanalików nerkowych lub pęcherza moczowego
- Grzybicze zakażenie mózgu, zapalenie mózgu, poważna infekcja mózgu zwana PML (postępująca wieloogniskowa leukoencefalopatia)
- Nietypowy obrzęk mózgu, zwiększone ciśnienie wewnątrz czaszki i w mózgu, napad padaczkowy, osłabienie powodujące utratę ruchów po jednej stronie ciała, utrata przewodzenia nerwów, niezdolność mięśni do poruszania twarzą
- Różne choroby mózgu powodujące ból głowy, gorączkę, omamy, dezorientację, zaburzenia mowy i ruchów ciała
- Osłabiony przepływ krwi do serca, zablokowane uderzenia serca, nieprawidłowa zastawka aortalna serca, nieprawidłowe szybkie bicie serca
- Nagłe trudności w oddychaniu prowadzące do uszkodzenia płuc, zwiększone ciśnienie krwi w płucach, zapalenie płuc, kaszel z krwią, nieprawidłowość w płucach i drogach oddechowych prowadzących powietrze do płuc i z płuc, płyn w obrębie płuc, okresowe zatrzymanie oddechu w trakcie snu, nietypowy dźwięk mowy
- Opryszczka narządów płciowych
- Zapalenie okrężnicy (jelita grubego) spowodowane wirusem cytomegalii, zapalenie trzustki, wrzód żołądka, jelita cienkiego lub jelita grubego, zablokowanie jelita cienkiego, czarne smoliste stolce, krwawienie z odbytnicy, nietypowe zabarwienie stolca
- Zakażenia bakteryjne, zapalenie lub zakażenie wewnętrznej warstwy serca, gruźlica, zakażenie kości, zapalenie węzłów chłonnych, przewlekłe rozszerzenie dróg oddechowych w płucach z częstymi infekcjami płuc
- Zakażenie wągorkiem jelitowym, infekcja biegunkowa wywołana przez pasożyta lamblię
- Choroba nerek wywołana przez wirus (nefropatia związana z poliomawirusem), zapalenie nerek, bliznowacenie nerek, skurcz kanalików nerkowych, zapalenie pęcherza moczowego z krwawieniem
- Obecność zakrzepów w tętnicy nerkowej
- Zespół Guillian-Barré (choroba objawiająca się osłabieniem lub porażeniem mięśni)
- Choroba limfoproliferacyjna związana z zakażeniem wirusem EBV (Epstein-Barr)
- Obecność zakrzepów w żyłach, zapalenie żył, okresowe kurcze nóg
- Nieprawidłowe tętnice, bliznowacenie tętnic, obecność zakrzepów w tętnicach, zwężenie tętnic, tymczasowe zaczerwienienie twarzy lub skóry, obrzęk twarzy
- Kamienie w pęcherzyku żółciowym, płyn wypełniający płaty wątroby, stłuszczenie wątroby
- Choroby skóry z zagęszczonymi plamami czerwonej skóry, często ze srebrzystymi łuskami, nietypowe owłosienie, nadmierna łamliwość włosów, łamliwość paznokci, owrzodzenie penisa

- Nieprawidłowa zawartość składników mineralnych w organizmie, powodująca problemy z kośćmi, zapalenie kości, nietypowe osłabienie kości prowadzące do problemów z kośćmi, zapalenie stawów, rzadka choroba kości
- Zapalenie jąder, nieprawidłowo przedłużony stan wzrodu, nieprawidłowe komórki szyjki macicy, guz piersi, ból jądra, owrzodzenie narządów płciowych u kobiet, zwężenie ścian pochwy, bezpłodność lub niezdolność do zajścia w ciążę, obrzęk moszny
- Alergia sezonowa
- Zmniejszony apetyt, utrata smaku, osłabienie słuchu
- Nietypowe sny, huśtawki nastroju, nieprawidłowość związana z brakiem zdolności koncentracji uwagi oraz spokojnego siedzenia, utrudnione rozumienie lub myślenie, osłabienie pamięci, migrena, rozdrażnienie
- Drętwienie lub osłabienie z powodu niewystarczająco kontrolowanej cukrzycy, zmiany w stopie spowodowane cukrzycą, trudności w utrzymaniu spokojnych nóg
- Obrzęk dna oka powodujący zmiany widzenia, stan zapalny oka, niewygodna/zwiększona wrażliwość na światło, obrzęk powiek
- Pęknięcie kąćców ust, opuchnięcie dziąseł, ból ślinianek
- Zwiększony popęd płciowy
- Uczucie parzenia
- Reakcja na infuzję, blizna, zapalenie, nawrót choroby, uczucie gorąca, wrzód
- Zmniejszona produkcja moczu
- Niezdolność przeszczepionego organu do pracy, problemy podczas lub po przeprowadzeniu transfuzji, oddzielanie się krawędzi rany przed zagojeniem, złamania kości, całkowite przerwanie lub oddzielenie się ścięgna, niskie ciśnienie krwi w trakcie lub po zabiegu, wysokie ciśnienie krwi w trakcie lub po zabiegu, siniaki/nagromadzenie krwi w obrębie tkanek miękkich po operacji, ból związany z operacją, ból głowy związany z zabiegiem, siniaki tkanek miękkich.

Badania analityczne mogą pokazać:

- Niebezpiecznie niską liczbę czerwonych ciałek krwi, niebezpiecznie obniżoną liczbę białych krwinek, rozpad czerwonych krwinek, problemy związane z zakrzepami krwi, kwas we krwi spowodowany cukrzycą, brak kwasu we krwi
- Nieprawidłowe wytwarzanie hormonów przez nadnercza
- Niskie stężenia witaminy D
- Zwiększenie aktywności enzymów trzustkowych we krwi, zwiększony poziom troponiny we krwi, zwiększenie stężenia specyficznego antygenu gruczołu krokowego (PSA), wysoki poziom kwasu moczowego we krwi, zmniejszenie liczby limfocytów CD4, niskie stężenie cukru we krwi.

Zgłaszanie działań niepożądanych

Jeśli nasili się którykolwiek z objawów niepożądanych, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi lub farmaceucie. Działania niepożądane można zgłaszać bezpośrednio do „krajowego systemu zgłaszania” wymienionego w [załączniku V](#). Dzięki zgłaszaniu działań niepożądanych można będzie zgromadzić więcej informacji na temat bezpieczeństwa stosowania leku.

5. Jak przechowywać lek NULOJIX

Lek należy przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

Nie stosować tego leku po upływie terminu ważności zamieszczonego na etykiecie fiolki i pudełku po: Termin ważności (EXP). Termin ważności oznacza ostatni dzień podanego miesiąca.

Lek ten będzie przechowywany w placówce medycznej, w której będzie podawany pacjentowi.

Przechowywać w lodówce (2°C – 8°C).

Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed światłem.

Po rekonstytucji przygotowany roztwór należy jak najszybciej przenieść z fiołki do torebki lub butelki infuzyjnej.

Po rozcieńczeniu z mikrobiologicznego punktu widzenia lek należy zużyć natychmiast. Jeśli roztwór do infuzji nie zostanie zużyty od razu, można go przechowywać w lodówce (2°C – 8°C) przez okres do 24 godzin. Roztwór do infuzji może być przechowywany maksymalnie przez 4 z tych 24 godzin w temperaturze poniżej 25°C. Nie zamrażać.

Wlew leku NULOJIX należy zakończyć przed upływem 24 godzin od rekonstytucji proszku.

Nie stosować leku NULOJIX, jeśli zauważy się obecność cząstek lub zmianę zabarwienia roztworu po rekonstytucji lub roztworu infuzyjnego.

Leków nie należy wyrzucać do kanalizacji ani domowych pojemników na odpadki. Należy zapytać farmaceutę, jak usunąć leki, których się już nie używa. Takie postępowanie pomoże chronić środowisko.

6. Zawartość opakowania i inne informacje

Co zawiera lek NULOJIX

- Substancją czynną leku jest belatacept. Każda fiołka zawiera 250 mg belataceptu. Po rekonstytucji każdy ml koncentratu zawiera 25 mg of belataceptu.
- Pozostałe składniki to: sodu chlorek, sodu diwodorofosforan jednowodny, sacharoza, sodu wodorotlenek (w celu dostosowania pH) i kwas solny (w celu dostosowania pH). (Patrz punkt 2)

Jak wygląda lek NULOJIX i co zawiera opakowanie

Lek NULOJIX, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji (proszek do przygotowania koncentratu) jest proszkiem barwy białej lub białawej, który może mieć postać bryłki rozdrobnionej lub w całości.

Każda fiołka zawiera 250 mg belataceptu.

Dostępne opakowania zawierają 1 szklaną fiołkę i 1 strzykawkę lub 2 szklane fiołki i 2 strzykawki.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

Podmiot odpowiedzialny i wytwórca

Podmiot odpowiedzialny:

Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG

Plaza 254

Blanchardstown Corporate Park 2

Dublin 15, D15 T867

Irlandia

Wytwórca:

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

Cruiserath Road, Mulhuddart

Dublin 15, D15 H6EF

Irlandia

Data ostatniej aktualizacji ulotki:

Szczegółowa informacja o tym leku jest dostępna na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków <http://www.ema.europa.eu>.

Informacje przeznaczone wyłącznie dla personelu medycznego:

- W czasie przygotowania i rozcieńczania roztworu przed podaniem należy stosować warunki aseptyczne.
- Do rozpuszczenia leku w fiolkach oraz w czasie przenoszenia roztworu z fiolki do przygotowywanej infuzji należy wykorzystać dołączone jednorazowe strzykawki niezawierające silikonu. Zapobiega to tworzeniu się grudek.
- Nie należy wstrząsać fiolek. Zapobiega to tworzeniu piany.
- Roztwór do infuzji należy podawać stosując sterylny, niepyrogenny filtr, wiążący małe białka (wielkość porów 0,2 µm do 1,2 µm).

Wybór dawki i przygotowanie leku w fiolkach

Należy wyliczyć potrzebną dawkę i liczbę fiolek leku NULOJIX. Każda fiołka NULOJIX zawiera 250 mg belataceptu.

- Całkowita dawka belataceptu w mg odpowiada masie ciała pacjenta w kg pomnożonej przez dawkę belataceptu w mg/kg mc. (6 lub 10 mg/kg mc., patrz punkt 3.).
- Nie zaleca się dostosowania dawki produktu NULOJIX jeśli zmiany masy ciała są mniejsze niż 10%.
- Wymagana liczba fiolek jest równa dawce belataceptu w mg podzielonej przez 250, zaokrąglonej do następnej pełnej liczby fiolek.
- Należy dodać 10,5 ml roztworu do rekonstrukcji do każdej fiolki.
- Wymagana objętość rekonstruowanego roztworu (ml) odpowiada całkowitej dawce belataceptu w mg podzielonej przez 25.

Praktyczne informacje dotyczące przygotowania leku w fiolkach

Stosując warunki aseptyczne należy każdą fiołkę napełnić 10,5 ml jednego z następujących rozpuszczalników (sterylną wodą do wstrzykiwań, roztworem chlorku sodu do wstrzykiwań 9 mg/ml (0,9%) lub 5% roztworem glukozy do wstrzykiwań), używając dołączonej jednorazowej strzykawki (jest to konieczne, aby nie dopuścić do powstania grudek) oraz igły 18–21 G. Na strzykawkach zaznaczono jednostki objętości co 0,5 ml; dlatego wyliczoną dawkę należy odpowiednio zaokrąglić.

Usunąć z fiolki kapsel i przetrzeć korek wacikiem nasączonym alkoholem. Wprowadzić do fiolki igłę dołączoną do strzykawki, centralnie nakłuwając gumowy korek. Skierować strumień płynu na szklaną ściankę fiolki, a nie bezpośrednio na proszek. Po wprowadzeniu do fiolki 10,5 ml płynu do rekonstrukcji wyjąć strzykawkę z igłą.

Aby zminimalizować tworzenie piany należy delikatnie obracać i odwracać fiołkę przez co najmniej 30 sekund, aż do całkowitego rozpuszczenia proszku. Nie wstrząsać. Chociaż na powierzchni rekonstruowanego roztworu może utworzyć się trochę piany, w każdej fiołce znajduje się nieco większa ilość belataceptu w celu zrównoważenia ewentualnych strat przy pobieraniu roztworu z fiolki. Dlatego z każdej fiolki można pobrać 10 ml roztworu belataceptu o stężeniu 25 mg/ml.

Rekonstruowany roztwór powinien być przezroczysty, nieco opalizujący i bezbarwny lub bladożółty. Nie używać w przypadku obecności w roztworze nieprzejrzystych cząstek, ciał obcych lub zmiany jego zabarwienia. Zaleca się jak najszybsze przeniesienie rekonstruowanego roztworu z fiolki do torebki lub butelki z roztworem do infuzji dożylniej.

Praktyczne informacje dotyczące przygotowania roztworu do infuzji

Po rekonstrukcji roztwór należy rozcieńczyć w 100 ml roztworu chlorku sodu do wstrzykiwań 9 mg/ml (0,9%) lub w 5% roztworze glukozy do wstrzykiwań. Ze 100 ml torebki lub butelki infuzyjnej (zazwyczaj dla większości pacjentów i dawek odpowiednia będzie objętość infuzji wynosząca 100 ml, choć niekiedy całkowita objętość wlewu może wynosić od 50 ml do 250 ml) pobrać ilość roztworu chlorku sodu do wstrzykiwań 9 mg/ml (0,9%) lub 5% roztworu glukozy do wstrzykiwań równą objętości rekonstruowanego roztworu belataceptu (ilość ml równą całkowitej dawce w mg podzielonej przez 25), koniecznej do podania odpowiedniej dawki, a następnie odrzucić. Powoli dodać wymaganą ilość rekonstruowanego roztworu belataceptu z każdej fiolki do torebki lub

butelki infuzyjnej za pomocą tej samej jednorazowej strzykawki, którą stosowano wcześniej do rekonstytucji proszku. Delikatnie wymieszać zawartość pojemnika z roztworem infuzyjnym. Stężenie belataceptu w roztworze infuzyjnym powinno wynosić od 2 mg do 10 mg belataceptu na ml roztworu.

Wszelkie niewykorzystane pozostałości z fiolek należy wyrzucić zgodnie z lokalnymi przepisami.

Podawanie

Po rekonstytucji i rozcieńczeniu leku w warunkach aseptycznych, NULOJIX w postaci infuzji należy podać od razu lub jego podawanie musi zakończyć się w ciągu 24 godzin od rekonstytucji proszku. Jeśli roztwór do infuzji nie jest podawany od razu, można go przechowywać w lodówce (2°C – 8°C) przez okres do 24 godzin. Nie zamrażać. Roztwór do infuzji może być przechowywany maksymalnie przez 4 z tych 24 godzin w temperaturze poniżej 25°C. Infuzję należy zakończyć w ciągu 24 godzin od roztworzenia proszku. Przed podaniem roztwór do infuzji należy sprawdzić wzrokowo na obecność cząstek lub zmiany zabarwienia. W przypadku stwierdzenia obecności cząstek lub zmiany zabarwienia roztwór należy wyrzucić. Całość rozcieńczonego roztworu infuzyjnego należy podawać w czasie 30 minut za pomocą zestawu do kroplówek wraz ze sterylnym, niepirogennym, wiążącym małe białka filtrem (średnica porów 0,2 µm do 1,2 µm). Po podaniu leku zaleca się przepłukanie przewodu do kroplówki płynem infuzyjnym, aby zapewnić podanie całej dawki.

Nie należy podawać leku NULOJIX jednocześnie z innymi lekami przez ten sam przewód do infuzji. Nie przeprowadzono badań dotyczących zgodności fizycznej lub biochemicznej w celu oceny możliwości jednoczesnego podawania leku NULOJIX z innymi lekami.

Nie należy przechowywać niewykorzystanej porcji roztworu do infuzji w celu ponownego podania go pacjentowi.

Usuwanie

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.