

LIITE I
VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

NULOJIX 250 mg kuiva-aine välikonsentraatiksi infuusionestettä varten, liuos

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi injektiopullo sisältää 250 mg belataseptia.

Yksi millilitra käyttövalmistesta konsentraattia sisältää 25 mg belataseptia.

Belatasepti on fuusioproteiini, joka on tuotettu kiinanhamsterin munasarjasoluissa yhdistelmä-DNA-tekniikalla.

Apuaine, jonka vaikutus tunnetaan

Yksi injektiopullo sisältää 0,55 mmol natriumia.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Kuiva-aine välikonsentraatiksi infuusionestettä varten, liuos (kuiva-aine konsentraattia varten).

Valkoinen tai lähes valkoinen kuiva-aine, joka on yhtenäinen tai palasiksi särkynyt kakku.

4. KLIINISET TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

NULOJIXia käytetään yhdessä kortikosteroidien ja mykofenolihapon (MPA) kanssa munuaissiirteen hyljinnän estoon aikuispotilaille (ks. tiedot munuaistoiminnasta kohdasta 5.1).

4.2 Annostus ja antotapa

Hoito tulisi aloittaa ja jatkohoito toteuttaa immunosuppressiiviseen hoitoon ja munuaissiirrepotilaiden hoitoon perehtyneen erikoislääkärin toimesta.

Belataseptin käyttöä potilaille, joiden PRA (Panel Reactive Antibody) -testitulos on yli 30 % (nämä potilaat tarvitsevat usein voimakkaampaa immunosuppressiota), ei ole tutkittu. Koska immunosuppression kokonaiskuorman riski on suuri, belataseptin käyttöä näille potilaille tulisi harkita vasta muiden hoitovaihtoehtojen jälkeen (ks. kohta 4.4).

Annostus

Aloitus elinsiirron aikana

Niille elinsiirteen saajille, joiden NULOJIX-hoito aloitetaan elinsiirron yhteydessä ("vastikään elinsiirteen saaneet potilaat"), suositellaan lisäksi interleukiini-2 (IL-2) -reseptorin salpaajaa.

Suositusannos perustuu potilaan painoon (kg). Annos ja antotiheys on kerrottu seuraavassa taulukossa.

Taulukko 1: Belataseptiannos munuaissiirrepotilaille

Aloitusvaihe	Annos
Elinsiirtopäivä, ennen implantaatiota (päivä 1)	10 mg/kg
Päivät 5, 14 ja 28	10 mg/kg
Elinsiirtoa seuraavien viikkojen 8 ja 12 lopussa	10 mg/kg
Ylläpitovaihe	Annos
4 viikon välein ($\pm$ 3 vrk), elinsiirtoa seuraavan viikon 16 lopusta alkaen	6 mg/kg

Katso lisätietoja annoksen laskemisesta kohdasta 6.6.

Esilääkitys ennen belataseptin antoa ei ole tarpeen.

Elinsiirron aikana NULOJIX tulisi antaa yhdistettynä induktioon käytettyyn basiliksimabiin, mykofenolaattimofetiiliin ja kortikosteroideihin. Belataseptia saavien potilaiden kortikosteroidiannosta on vähennettävä varovasti, erityisesti jos vastaanottajan ja luovuttajan välillä on yhteensopimattomuutta 4–6:ssa HL-antigeenissa (ks. kohdat 4.4 ja 5.1).

Siirtyminen kalsineuriinin estäjä -pohjaisesta (CNI) hoito-ohjelmasta vähintään 6 kuukautta elinsiirron jälkeen

Siirryttäessä kalsineuriinin estäjä -pohjaisesta hoito-ohjelmasta NULOJIX-pohjaiseen ylläpitohoitoon vähintään 6 kuukautta elinsiirron jälkeen potilaille suositellaan NULOJIX-annosta 6 mg/kg joka toinen viikko ensimmäisen 8 viikon ajan ja tämän jälkeen joka neljäs viikko samalla annoksella. Kun NULOJIX-hoito on aloitettu, kalsineuriinin estäjää on jatkettava annosta pienentäen ainakin 4 viikon ajan ensimmäisen infuusiona annetun NULOJIX-annoksen jälkeen (ks. kohta 5.1). Akuuteissa hyljintäreaktioissa suositellaan tiheämpää seurantaa paikallisen standardihoidon mukaan vähintään 6 kuukauden ajan NULOJIX-hoitoon siirtymisen jälkeen (ks. kohta 4.4).

Belataseptin annon yhteydessä on kliinisissä tutkimuksissa ilmoitettu infuusioon liittyviä reaktioita. Jos potilaalla ilmenee vakava allerginen tai anafylaktinen reaktio, belataseptihoito on lopetettava heti ja aloitettava asianmukainen hoito (ks. kohta 4.4).

Belatasepti ei vaadi terapeutista monitorointia (belataseptin pitoisuusmäärittämiä).

Kliinisissä tutkimuksissa belataseptiannosta ei muutettu, jos potilaan painonmuutos oli alle 10 %.

Erityisryhmät

Iäkkäät potilaat

Annosta ei tarvitse muuttaa (ks. kohdat 5.1 ja 5.2).

Munuaisten vajaatoiminta

Annoksen muuttamista ei suositella potilaille, joiden munuaisten toiminta on heikentynyt tai jotka saavat dialyysihoitoa (ks. kohta 5.2).

Maksan vajaatoiminta

Munuaissiirtotutkimuksissa ei tutkittu potilaita, joiden maksan toiminta oli heikentynyt. Siksi belataseptiannoksen muuttamista ei voida suositella potilaalle, jonka maksan toiminta on heikentynyt.

Pediatriset potilaat

Belataseptin turvallisuutta ja tehoa 0–18-vuotiaiden lasten ja nuorten hoidossa ei ole vielä varmistettu. Tietoja ei ole saatavilla.

Antotapa

Vain laskimoon.

Laimennettu liuos infusoidaan laskimoon suhteellisen tasaisella nopeudella 30 minuutin aikana. Ensimmäinen annos infusoidaan preoperatiivisesti juuri ennen leikkausta tai sen aikana, joka tapauksessa ennen siirteen verisuonianastomoosien viimeistelyä.

Ks. kohdasta 6.6 ohjeet lääkevalmisteen saattamisesta käyttökuntoon ja laimentamisesta ennen lääkkeen antoa.

4.3 Vasta-aiheet

Siirteen saajat, jotka ovat seronegatiivisia Epstein-Barrin viruksen suhteen tai joiden serologista tilaa ei tunneta.

Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille (ks. kohta 4.4).

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Jäljitettävyyys

Biologisten lääkevalmisteiden jäljitettävyyden parantamiseksi on annetun valmisteen nimi ja eränumero dokumentoitava selkeästi.

Elinsiirron jälkeinen lymfoproliferatiivinen häiriö (PTLD)

Toisen ja kolmannen vaiheen tutkimuksissa (3 tutkimusta), joissa tutkittiin vastikään elinsiirteen saaneita potilaita, elinsiirron jälkeistä lymfoproliferatiivista häiriötä (PTLD) ilmeni enemmän belataseptipotilailla kuin siklosporiinipotilailla (ks. kohta 4.8). PTLD:n vaara on suurempi belataseptilla hoidetuilla EBV-seronegatiivisilla kuin EBV-seroposiivisilla siirrepotilailla (ks. kohta 4.8). EBV-serologia on selvitettävä ennen belataseptihoidon aloittamista. Belataseptihoitoa ei saa antaa siirrepotilaalle, joka on EBV-seronegatiivinen tai jonka serologista tilaa ei tunneta (ks. kohta 4.3).

EBV-seronegatiivisuuden lisäksi PTLD:n muita tunnettuja riskitekijöitä ovat sytomegaloviruksen (CMV) aiheuttama infektio ja T-soluvajetta aiheuttava hoito. Kolmannen vaiheen kliinisissä tutkimuksissa belataseptipotilaiden akuuttia hyljintäreaktiota hoidettiin useimmiten T-soluvajetta aiheuttavalla hoidolla (ks. kohta 5.1).

PTLD ilmeni belataseptilla hoidetuilla potilailla useimmiten keskushermostossa. PTLD on otettava huomioon erotusdiagnostiikassa, jos potilaalla ilmenee uusia tai pahenevia neurologisia, kognitiivisia tai käyttäytymiseen liittyviä merkkejä tai oireita.

Infektiot

Immunosuppressanttien, myös belataseptin, käyttö voi lisätä alttiutta saada infektioita, myös kuolemaan johtavia infektioita, opportunisti-infektioita, tuberkuloosia ja herpestä (ks. varoitus progressiivisesta multifokaalisesta leukoenkefalopatiasta (PML) seuraavassa alakohdassa sekä kohdassa 4.8).

Elinsiirron jälkeen suositellaan vähintään 3 kuukauden ajan CMV-estohoitoa, erityisesti silloin, jos potilaalla on CMV-infektion riski suurentunut. Lisäksi suositellaan pneumokystoosin estohoitoa vähintään 6 kuukauden ajan elinsiirron jälkeen.

Kliinisissä tutkimuksissa havaittiin tuberkuloosia enemmän belataseptipotilailla kuin siklosporiinipotilailla (ks. kohta 4.8). Suurin osa tuberkuloosiin sairastuneista asui tutkimushetkellä tai oli aiemmin asunut maassa, jossa tuberkuloosin esiintyvyys oli suurta. Potilas on arvioitava tuberkuloosin suhteen ja testattava piilevän infektion varalta ennen belataseptihoidon aloittamista. Piilevän tuberkuloosi-infektion asianmukainen hoito on aloitettava ennen belataseptin käyttöä.

Progressiivinen multifokaalinen leukoenkefalopatia (PML)

PML on harvinainen, usein nopeasti etenevä ja kuolemaan johtava keskushermoston opportunisti-infektio, jonka aiheuttaa John Cunningham (JC) -virus. Kliinisissä belataseptitutkimuksissa PML:ään sairastui 2 potilasta, joiden belataseptiannos oli suositeltua suurempi. Belataseptin munuaisensiirtotutkimuksissa sairastui yksi potilas, joka sai samanaikaisesti IL-2-reseptorin salpaajaa, mykofenolaattimofetiilia ja kortikosteroideja. Maksansiirtotutkimuksessa sairastui yksi potilas, joka sai samanaikaisesti mykofenolaattimofetiilia ja kortikosteroideja. Koska suureen immunosuppressiiviseen kokonaiskuormitukseen on yhdistetty PML:n ja muiden infektioiden riskin suureneminen, belataseptin ja samanaikaisten immunosuppressanttien (kuten mykofenolaattimofetiilin ja mykofenolihapon) suositusannoksia ei pitäisi ylittää (ks. kohta 4.5).

Varhainen diagnoosi ja hoito voivat lieventää PML:n vaikutusta. PML on otettava huomioon erotusdiagnostiikassa, jos potilaalla ilmenee neurologisia, kognitiivisia tai käyttäytymiseen liittyviä merkkejä tai oireita ensi kerran tai ne pahenevat. PML diagnosoidaan tavallisesti aivojen kuvantamistutkimuksilla, kuten magneettikuvauksella tai tietokonekerroskuvauksella, sekä määrittämällä aivo-selkäydinnesteestä PCR-menetelmällä JC-viruksen DNA. Silloin kun kliininen PML-epäily on vahva eikä diagnoosia saada vahvistettua aivo-selkäydinnesteestä PCR-menetelmällä tai neurokuvantamisella, on harkittava aivobiopsiaa. Neurologin konsultaatiota suositellaan aina, kun PML:ää epäillään tai se todetaan.

Jos PML todetaan, suositellaan immunosuppressiivisen hoidon vähentämistä tai lopettamista ottaen huomioon, millainen riski tästä siirteelle aiheutuu. Plasmafereesi saattaa nopeuttaa belataseptin poistumista elimistöstä.

Pahanlaatuiset syöpäsairaudet

Immunosuppressiivinen hoito, myös belatasepti, suurentaa sairastumisriskiä paitsi PTLD:ään myös pahanlaatuisiin sairauksiin, kuten ihosyöpään (ks. kohta 4.8). Potilaan tulisi rajoittaa altistumistaan auringonvalolle ja ultraviolettisäteilylle käyttämällä ihon suojaavaa vaatekappausta ja aurinkovoidetta, jolla on suuri suojakerroin.

Elinsiirteen tukos

Elinsiirteen tukosten ilmaantuvuuden suurenemista havaittiin kliinisissä tutkimuksissa elinsiirtoleikkauksen jälkeisenä aikana niillä, jotka olivat saaneet suboptimaalisen siirteen (extended criteria donor allograft). Markkinoilletulon jälkeen potilailla, joilla oli munuaissiirteen tukokselle altistavia riskitekijöitä, ilmeni munuaissiirteen tukoksia, kun immunosuppressiivi-induktiona annettu aloitusannos antitymossiittiglobuliinia annettiin samanaikaisesti tai melkein samaan aikaan kuin ensimmäinen belataseptiannos (ks. kohta 4.8).

Siirtyminen kalsineuriinin estäjä -pohjaisesta ylläpitohoidosta

Kun potilaat, joiden kliininen tila on vakaa, siirtyvät kalsineuriinin estäjä -pohjaisesta ylläpitohoidosta belataseptipohjaiseen hoitoon, akuutin hyljintäreaktion riski voi aluksi kasvaa. Tarkempaa seurantaan akuutin hyljintäreaktion varalta suositellaan vähintään 6 kuukauden ajan belataseptihoitoon siirtymisen jälkeen paikallisen standardihoidon mukaan. Potilaista, joilla on suurempi immunologinen riski, ei ole siirtymään liittyvää tutkimustietoa, sillä heidät suljettiin siirtymätutkimusten ulkopuolelta tutkimussuunnitelmassa määriteltujen, aiempiin hyljintäreaktioiden perustuvien kriteerien perusteella (ks. kohta 5.1). Tällaisilla potilailla voi olla belataseptihoitoon siirtymisen jälkeen aluksi suurempi akuutin hyljinnän riski kuin tutkimuksissa mukana olleilla potilailla. Potilailla, joiden immunologinen riski on suuri, siirtymää pitäisi harkita vain, jos mahdolliset hyödyt ovat todennäköisesti suuremmat kuin riskit.

Maksasiirre

Belataseptin turvallisuutta ja tehoa ei ole varmistettu maksasiirrepotilaissa, ja siksi sen käyttöä heille ei suositella. Toisen vaiheen kliinisessä tutkimuksessa, johon osallistui *de novo* -maksasiirrepotilaita, kuolemantapaukset lisääntyivät kahdessa belataseptin kolmesta tutkitusta hoito-ohjelmasta. Nämä belataseptihoito-ohjelmat olivat erilaiset kuin mitä on tutkittu munuaissiirrepotilaissa (ks. kohta 5.1).

Samanaikainen käyttö muiden immunosuppressanttien kanssa

Belataseptia on annettu kliinisissä tutkimuksissa seuraavien immunosuppressanttien kanssa: basiliksimabi, mykofenolihappo ja kortikosteroidit.

T-soluvajetta aiheuttavat lääkkeet ja mykofenolihappo: Koska suuri immunosuppressiivinen kokonaiskuormitus on pahanlaatuisten syöpien ja opportunisti-infektioiden riskitekijä, muiden samanaikaisten immunosuppressanttien suositusannosten ylittämistä pitäisi välttää. Varovaisuutta on noudatettava, jos akuuttia hyljintää hoidetaan T-soluvajetta aiheuttavilla lääkkeillä. Voimakas vaste PRA (Panel Reactive Antibody) -testissä vaatii usein immunosuppression lisäämistä. Belataseptia ei ole tutkittu potilaissa, joiden PRA-testituloksella on yli 30 % (ks. kohta 4.2).

Kortikosteroidiannoksen vähentäminen: Belataseptia saavien potilaiden kortikosteroidiannosta on vähennettävä varovasti, erityisesti jos immunologinen riski on suuri, kuten jos vastaanottajan ja luovuttajan välillä on yhteensopimattomuutta 4–6:ssa HL-antigeenissa. Belataseptin markkinoilletulon jälkeen on todettu, että kun sitä on käytetty yhdistettynä basiliksimabi-induktioon ja mykofenolaattimofetiiliin ja kortikosteroidin vuorokausiannosta on pienennetty kuudenteen elinsiirron jälkeiseen viikkoon mennessä 5 mg:aan, akuutit hyljintäreaktiot, erityisesti III luokan hyljintäreaktiot, ovat lisääntyneet. III luokan hyljintäreaktioita on ilmennyt, kun vastaanottajan ja luovuttajan välillä on ollut yhteensopimattomuutta 4–6:ssa HL-antigeenissa (ks. kohdat 4.2 ja 5.1).

Jos belatasepti aiotaan vaihtaa toiseen immunosuppressanttiin, on huomioitava belataseptin puoliintumisaika (9–10 päivää), jotta vältetään belataseptihoidon lopettamisen jälkeinen joko liian vähäinen tai liian voimakas immunosuppressio.

Allergiset reaktiot

Belataseptin annon yhteydessä on kliinisissä tutkimuksissa ilmoitettu infuusioon liittyneitä reaktioita. Allergisten reaktioiden ennakko-estohoito ei ole tarpeen (ks. kohta 4.8). Erityistä varovaisuutta on noudatettava, jos belatasepti tai tämän lääkevalmisteen jokin apuaine on aiheuttanut potilaalle aiemmin allergisen reaktion. Markkinoilletulon jälkeisen seurannan aikana on ilmoitettu anafylaksiaa (ks. kohta 4.8). Jos potilaalla ilmenee vakava allerginen tai anafylaktinen reaktio, NULOJIX-hoito on lopetettava heti ja asianmukainen hoito on aloitettava.

Rokotukset

Immunosuppressiivinen hoito voi vaikuttaa rokotevasteeseen. Siksi belataseptihoidon aikana annettujen rokotteiden tehokkuus saattaa olla heikentynyt; tätä ei ole kuitenkaan tutkittu kliinisissä tutkimuksissa. Eläviä taudinaiheuttajia sisältäviä rokotteita on vältettävä (ks. kohta 4.5).

Autoimmuuniprosessit

Teoriassa on mahdollista, että belataseptihoito suurentaa autoimmuuniprosessien vaaraa (ks. kohta 4.8).

Immunogeenisuus

Vaikka vasta-aineita kehittyi vain muutamille potilaille eikä vasta-ainemuodostuksella ollut selvää korrelaatiota kliinisen vasteen eikä haittatapahtumien kanssa, varmaa arviota asiasta ei voida tehdä tietojen vähäisyyden vuoksi (ks. kohta 4.8).

Belataseptin uusintahoidon turvallisuutta ja tehoa ei ole tutkittu. Potilaalla entuudestaan olevien belatasepti-vasta-aineiden mahdollinen vaikutus on otettava huomioon silloin, kun harkitaan uusintahoidoa belataseptillä pitkän hoitotauon jälkeen, erityisesti potilailla jotka eivät ole saaneet jatkuvaa immunosuppressiota.

Natriumsisältö

Tämä lääkevalmiste sisältää 55 mmol (13 mg) natriumia per injektiopullo, joka vastaa 0,64 %:a WHO:n suosittelemasta natriumin 2 g:n päivittäisestä enimmäissaannista aikuisille. Valmisteen natriumsisältö on otettava huomioon, silloin kun hoidettavan potilaan on noudatettava vähäsuolaista ruokavaliota.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Belatasepti on fuusioproteiini, joka ei oletettavasti metaboloitu sytokromi P450 -entsyymien (CYP) eikä UDP-glukuronosyylitransferaasien (UGT) välityksellä. Belataseptillä ei näytä olevan oleellisia suoria vaikutuksia sytokiinitasoihin maksansiirron saaneilla tai terveillä vapaaehtoisilla. Näin ollen belataseptin ei odoteta vaikuttavan sytokromi P450 -entsyymeihin sytokiinien vaikutusten kautta.

Belatasepti ei oletettavasti häiritse mykofenolihapon enterohepaattista uudelleenkiertoa. Kun mykofenolaattimofetiiliannos on tietynsuuruinen, altistus mykofenolihapolle on 40 % suurempi belataseptin kanssa annosteltuna kuin siklosporiinin kanssa annosteltuna.

Immunosuppressiivinen hoito voi vaikuttaa rokotusvasteeseen. Siksi belataseptihoidon aikana annetut rokotukset voivat olla teholtaan heikompia; tätä ei tosin ole selvitetty kliinisissä tutkimuksissa. Eläviä taudinaiheuttajia sisältäviä rokotteita on vältettävä (ks. kohta 4.4).

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Hedelmällisessä iässä olevat naiset / Ehkäisy miehille ja naisille

Hedelmällisessä iässä olevien naisten on käytettävä luotettavaa raskauden ehkäisyä belataseptihoidon aikana ja 8 viikon ajan viimeisestä hoitoannoksesta, koska mahdollinen riski alkion tai sikiön kehitykselle on tuntematon.

Raskaus

Tiedot belataseptin raskauden aikaisesta käytöstä ovat riittämättömiä. Belataseptillä ei ole eläintutkimuksissa osoitettu suoria eikä epäsuoria haitallisia vaikutuksia alkion tai sikiön kehitykseen, silloin kun annos on ollut AUC-arvon perusteella 16 ja 19 kertaa suurempi kuin ihmiselle käytetty annos 10 mg/kg. Tutkimuksessa, jossa arvioitiin rotanpoikasten kehitystä ennen syntymää ja sen jälkeen, havaittiin immuunitoiminnassa vähäisiä muutoksia, kun annos oli AUC-arvon perusteella 19 kertaa suurempi kuin ihmiselle käytetty annos 10 mg/kg (ks. kohta 5.3). Belataseptia saa käyttää raskaana olevalle naiselle vain, jos se on selvästi välttämätöntä.

Imetys

Rotilla tehdyissä tutkimuksissa belatasepti erittyi rintamaitoon. Ei tiedetä, erittyykö belatasepti äidinmaitoon (ks. kohta 5.3). Belataseptiin perustuvan hoito-ohjelman aikana ei saa imettää.

Hedelmällisyys

Saatavilla ei ole tietoja belataseptin käytön vaikutuksesta ihmisen hedelmällisyyteen. Belatasepti ei ollut haitallinen rottanaaraiden tai -urosten hedelmällisyydelle (ks. kohta 5.3).

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn

Belataseptilla on vähäinen vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn, koska se voi aiheuttaa väsymystä, huonovointisuutta ja/tai pahoinvointia. Jos tällaisia oireita ilmenee, potilasta on kehoitettava välttämään mahdollisesti vaarallisia tehtäviä, kuten auton ajamista ja koneiden käyttämistä.

4.8 Haittavaikutukset

Yhteenveto turvallisuusprofiilista

Immunosuppressanttien haittavaikutusprofiilia on usein vaikea vahvistaa perussairauden ja samanaikaisen monilääkityksen vuoksi.

Tutkimuksissa, joissa tarkasteltiin vastikään siirteen saaneita potilaita, yleisimmät ($\geq 2\%$) vakavat haittavaikutukset, joita ilmoitettiin kumulatiivisesti kolmanteen hoitovuoteen mennessä belataseptin molemmissa hoito-ohjelmissa (MI = more intensive; intensiivisempi hoito ja LI = less intensive; vähemmän intensiivinen hoito), olivat virtsatieinfektio, CMV-infektio, kuume, veren kreatiinipitoisuuden suureneminen, pyelonefriitti, ripuli, gastroenteriitti, siirteen toimintahäiriö, leukopenia, keuhkokuume, tyvisolusyöpä, anemia ja elimistön kuivuminen.

Molempia belataseptipohjaisia hoitoja (MI-hoitoa ja LI-hoitoa) saaneilla potilailla kolmanteen hoitovuoteen mennessä ilmoitetut yleisimmät ($\geq 20\%$) haittavaikutukset olivat ripuli, anemia, virtsatieinfektio, ääreisturvotus, ummetus, verenpaineen nousu, kuume, pahoinvointi, siirteen toimintahäiriö, yskä, oksentelu, leukopenia, hypofosfatemia ja päänsärky.

Haittavaikutuksia, jotka kolmanteen hoitovuoteen mennessä johtivat belataseptihoidon keskeyttämiseen tai lopettamiseen $\geq 1\%$:lla potilaista, olivat munuaislaskimon tukos ja CMV-infektio.

Haittavaikutustaulukko

Taulukossa 2 on lueteltu kumulatiivisesti elinjärjestelmittäin ja esiintymistiheyksittäin sellaiset haittavaikutukset, joita kliinisissä tutkimuksissa ilmoitettiin kolmanteen hoitovuoteen mennessä belataseptin molemmissa hoito-ohjelmissa (MI ja LI) vastikään siirteen saaneilla potilailla ja joilla oli ainakin epäilty syy-yhteys belataseptiin.

Esiintymistiheydet on määritelty seuraavasti: hyvin yleinen ($\geq 1/10$); yleinen ($\geq 1/100$, $< 1/10$); melko harvinainen ($\geq 1/1\,000$, $< 1/100$). Haittavaikutukset on lueteltu kussakin yleisyysluokassa vakavimmasta lievimpään.

Taulukko 2: Kliinisissä tutkimuksissa ilmenneet haittavaikutukset vastikään siirteen saaneilla potilailla

Infektiot	
Hyvin yleinen	Virtsatieinfektio, ylähengitysteiden infektiot, CMV-infektio*, keuhkoputkitulehdus
Yleinen	Sepsis, keuhkokuume, influenssa, gastroenteriitti, vyöruusu, sinuiitti, herpes simplex, suun kandidiaasi, pyelonefriitti, kynsisilsa, BK-virusinfektio, hengitystieinfektio, kandidiaasi, riniitti, selluliitti, haavainfektio, paikallistunut infektiot, herpesvirusinfektio, sieninfektio, sienen aiheuttama ihoinfektio
Melko harvinainen	Progressiivinen multifokaalinen leukoencefalopatia*, aivojen sieninfektio, CMV-koliitti, polyomavirusinfektioon liittyvä munuaissairaus, sukupuolielinten herpes, stafylokokki-infektio, endokardiitti, tuberkuloosi*, bronkiektasiatauti, osteomyeliitti, strongyloidiaasi, <i>Blastocystis</i> -infektio, giardiaasi, imusuonitulehdus
Hyvän- ja pahanlaatuiset kasvaimet (mukaan lukien kystat ja polypit)*	
Yleinen	Ihon okasolusyöpä, tyvisolusyöpä, ihon papilloomat
Melko harvinainen	EBV:hen liittyvä lymfoproliferatiivinen sairaus**, keuhkasyöpä, peräsuolisyöpä, rintasyöpä, sarkooma, Kaposin sarkooma, eturauhassyöpä, kohdunkaulan karsinoma, kurkunpääsyöpä, lymfooma, multippeli myelooma, välimuotoisen epiteelin karsinoma
Veri ja imukudos	
Hyvin yleinen	Anemia, leukopenia
Yleinen	Trombosytopenia, neutropenia, leukosytoosi, polysytomia, lymfopenia
Melko harvinainen	Monosytopenia, puhdas punasoluaplasia, agranulosytoosi, hemolyyysi, hyperkoagulaatio
Immuunijärjestelmä	
Yleinen	Veren IgG-pitoisuuden pieneneminen, veren IgM-pitoisuuden pieneneminen
Melko harvinainen	Hypogammaglobulinemia, kausiluonteinen allergia
Umpieritys	
Yleinen	Cushingin taudin tai oireyhtymän kaltaiset oireet
Melko harvinainen	Lisämunuaisten vajaatoiminta
Aineenvaihdunta ja ravitsemus	
Hyvin yleinen	Hypofosfatemia, hypokalemia, dyslipidemia, hyperkalemia, hyperglykemia, hypokalsemia
Yleinen	Painonnousu, diabetes mellitus, elimistön kuivuminen, painonlasku, asidoosi, nesteretentio, hyperkalsemia, hypoproteinemia
Melko harvinainen	Diabeettinen ketoasidoosi, diabeettiset jalkaongelmat, alkaloosi, ruokahalun heikkeneminen, D-vitamiinin puutos
Psyykkiset häiriöt	
Hyvin yleinen	Unettomuus, ahdistuneisuus
Yleinen	Masennus
Melko harvinainen	Poikkeavat unet, mielialan vaihtelut, tarkkaavuus- ja ylivilkkaushäiriö, sukupuolivietin voimistuminen

Hermosto	
Hyvin yleinen	Päänsärky
Yleinen	Vapina, tuntoharha, aivoverisuonitapahtuma, heitehuimaus, pyörtäminen, letargia, perifeerinen neuropatia
Melko harvinainen	Aivotulehdus, Guillain-Barrén oireyhtymä*, aivoturvotus, kallonsisäisen paineen nousu, enkefalopatia, kouristus, hemipareesi, demyelinaatio, kasvohalvaus, makuhäiriö, kognitiivinen häiriö, muistin heikkeneminen, migreeni, poltteluntunne, diabeettinen neuropatia, levottomat jalat
Silmät	
Yleinen	Kaihi, silmien verekkyyys, näön sumeneminen
Melko harvinainen	Verkkokalvotulehdus, sidekalvotulehdus, silmätulehdus, sarveiskalvotulehdus, valonarkuus, silmäluomien turvotus
Kuulo ja tasapainoelin	
Yleinen	Kiertohuimaus, korvakipu, korvien soiminen
Melko harvinainen	Huonokuuloisuus
Sydän	
Yleinen	Takykardia, bradykardia, eteisvärinä, sydämen vajaatoiminta, rasisrintakipu, vasemman kammion hypertrofia
Melko harvinainen	Sepelvaltimotautikohtaus, toisen asteen eteis kammiokatkos, aorttaläppävika, supraventrikulaarinen rytmihäiriö
Verisuonisto	
Hyvin yleinen	Hypertensio, hypotensio
Yleinen	Sokki, infarkti, verenpurkauma, lymfosele, verisuonisairaus, valtimon fibroosi
Melko harvinainen	Laskimotukos, valtimotukos, tromboflebiitti, aortan ahtauma, katkokävely, flushing-oire
Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina	
Hyvin yleinen	Hengenahdistus, yskä
Yleinen	Keuhkopöhö, hengityksen vinkuna, hypokapnia, ortopnea, nenäverenvuoto, suunielukipu
Melko harvinainen	Äkillinen hengitysvaikeusoireyhtymä, keuhkoverenpainetauti, pneumoniitti, veriyskä, bronkopneumopatia, hengityskipu, pleuraeffuusio, uniapnea, ääntöhäiriö, suunielun rakkulointi
Ruoansulatuselimistö	
Hyvin yleinen	Ripuli, ummetus, pahoinvointi, oksentelu, vatsakipu
Yleinen	Dyspepsia, aftainen suutulehdus, vatsatyrä
Melko harvinainen	Ruoansulatuselimistön häiriö, haimatulehdus, paksusuolihaavauma, veriuloste, maha-pohjukaissuolihaavauma, peräsuolen verenvuoto, ohutsuolitukos, huulitulehdus, ienten liikakasvu, sylkirauhaskipu, ulosteen värimuutos
Maksa ja sappi	
Yleinen	Sytolyyttinen hepatiitti, maksan toimintakokeiden poikkeavat tulokset
Melko harvinainen	Sappikivitauti, maksakysta, maksan rasvoittuminen
Iho ja ihonalainen kudος	
Yleinen	Akne, kutina, hiustenlähtö, iholeesio, ihottuma, yöhikoilu, liikkahikoilu
Melko harvinainen	Psoriaasi, poikkeava karvoittuminen, kynsien lohkeilu (onychoclasia), siirtimen haavauma, kasvojen turvotus, karvojen/hiusten murtuminen (trichorrhexis)

Luusto, lihakset ja sidekudos	
Hyvin yleinen	Nivelkipu, selkäkipu, raajakipu
Yleinen	Lihaskipu, lihasheikkous, luukipu, nivelten turvotus, nikamavälilevyhäiriö, nivelten lukkiutuminen, lihasnykäykset, nivelrikko
Melko harvinainen	Luuaineenvaihdunnan häiriö, luutulehdus, osteolyysi, synoviitti
Munuaiset ja virtsatiet	
Hyvin yleinen	Proteinuria, veren kreatiniinipitoisuuden suureneminen, dysuria, hematuria
Yleinen	Munuaistiehyiden kuolio, munuaislaskimon tukos*, munuaisvaltimon ahtauma, glukosuria, hydronefroosi, vesikoureteraalinen refluksi, virtsainkontinenssi, virtsaumpi, tihentynyt virtsaamistarve yöllä
Melko harvinainen	Munuaisvaltimon tukos*, munuaistulehdus, nefroskleroosi, munuaistiehyiden surkastuminen, verenvuotoinen virtsarakkotulehdus, munuaisten fibroosi
Sukupuolielimet ja rinnat	
Melko harvinainen	Lisäkivistulehdus, priapismi, kohdunkaulan dysplasia, rintakyhmy, kiveskipu, ulkosynnyttimien haavautuminen, atrofien vulvovaginiitti, hedelmättömyys, kivespussien turvotus
Synnyttäiset ja perinnölliset/geneettiset häiriöt	
Yleinen	Hydroseele
Melko harvinainen	Hypofosfatasia
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat	
Hyvin yleinen	Ääreisturvotus, kuume
Yleinen	Rintakipu, väsymys, huonovointisuus, paranemisen hidastuminen
Melko harvinainen	Infuusioon liittyvä reaktio*, ärtyneisyys, fibroosi, inflammaatio, sairauden uusiutuminen, kuumoitus, haavauma
Tutkimukset	
Yleinen	C-reaktiivisen proteiinin arvon suureneminen, veren lisäkilpirauhashormonipitoisuuden suureneminen
Melko harvinainen	Haimaentsyymipitoisuuden suureneminen, troponiinipitoisuuden suureneminen, elektrolyyttihäiriö, PSA-arvon suureneminen, veren virtsahappopitoisuuden suureneminen, virtsamäärän väheneminen, verensokeriarvon pieneneminen, CD4-lymfosyyttien väheneminen
Vammat ja myrkytykset	
Hyvin yleinen	Siirteen toimintahäiriö
Yleinen	Siirteen pitkäaikainen munuaissairaus (CAN), haavatyry
Melko harvinainen	Siirteen vajaatoiminta, verensiirtoreaktio, haavan avautuminen, murtuma, jännerepeämä, toimenpiteeseen liittyvä verenpaineen lasku, toimenpiteeseen liittyvä verenpaineen nousu, toimenpiteen jälkeinen verenpurkauma, toimenpiteeseen liittyvä kipu, toimenpiteeseen liittyvä päänsärky, ruhjevamma

*Ks. kohta Valikoitujen haittavaikutusten kuvaus

**Sisältää kaikki tapahtumat, joita on ilmoitettu vastikään siirteen saaneita potilaita tarkastelevissa kolmannen vaiheen tutkimuksissa 3,3 vuoden (mediaani) aikana ja toisen vaiheen tutkimuksissa vastikään siirteen saaneilla potilailla noin 7 vuoden (mediaani) aikana.

Tutkimuksen 1 ja tutkimuksen 2 pitkäkestoiset jatkotutkimukset

Niistä 1209:stä potilaasta, joille oli vastikään tehty elinsiirto ja jotka oli satunnaistettu kahdessa kolmannen vaiheen tutkimuksessa (ks. kohta 5.1), 761 potilasta jatkoi kolmannen hoitovuoden jälkeen pitkäkestoisessa jatkotutkimuksessa enintään neljän lisävuoden ajan. Potilaat saivat jatkotutkimuksessa tutkimuslääkettä alkuperäisen hoitomääräyksen mukaisesti. Verrattuna ensimmäisten kolmen vuoden tuloksiin uusia haittavaikutuksia tai haittavaikutusten määrän kasvua (edellä luetteloitu ensimmäisen kolmivuotisjakson haittavaikutukset) ei havaittu neljän vuoden avoimen pitkäkestoisen jatkotutkimuksen aikana.

Siirtymätutkimukset 1 ja 2

Belataseptin kokonaisturvallisuusprofiili, joka kahdessa siirtymätutkimuksessa oli yhdenmukainen tunnetun, vastikään elinsiirteen saaneita potilaita koskevien tutkimusten olemassa olevan kliinisen populaation turvallisuusprofiilin kanssa, on esitetty edellä taulukossa 2.

Valikoitujen haittavaikutusten kuvaus

Pahanlaatuiset syövät ja elinsiirron jälkeinen lymfoproliferatiivinen häiriö (PTLD)

Taulukossa 3 on esitetty vastikään elinsiirteen saaneita potilaita koskevien tutkimusten pahanlaatuisten syöpien esiintymistiheydet ensimmäisenä ja kolmantena hoitovuotena, lukuun ottamatta PTLD:tä, jonka esiintymistiheys koskee ensimmäistä hoitovuotta ja ajanjaksoa kolmannelta hoitovuodesta eteenpäin (seurannan mediaanikesto oli 1 199 päivää belataseptin MI-hoidossa, 1 206 päivää belataseptin LI-hoidossa ja 1 139 päivää siklosporiinihoidossa). Pahanlaatuisten kasvainten (pois lukien muut ihosyövät kuin melanooma) esiintymistiheys oli kolmantena hoitovuotena samaa luokkaa belataseptin LI-ryhmässä ja siklosporiini-ryhmässä ja näitä suurempi belataseptin MI-ryhmässä. PTLD:tä esiintyi enemmän belataseptin molemmissa hoitoryhmissä kuin siklosporiini-ryhmässä (ks. kohta 4.4). Muita ihosyöpiä kuin melanoomaa esiintyi belataseptin LI-ryhmässä vähemmän kuin MI-ryhmässä tai siklosporiini-ryhmässä.

Taulukko 3: Pahanlaatuiset syövät hoitoryhmittäin (%)

	≤ vuosi 1			≤ vuosi 3 ^{*,**}		
	Belatasepti, MI n = 477	Belatasepti, LI n = 472	Siklosporiini n = 476	Belatasepti, MI n = 477	Belatasepti, LI n = 472	Siklosporiini n = 476
Mikä tahansa pahanlaatuinen kasvain	3,4	1,9	3,4	8,6	5,7	7,1
Muut ihosyövät kuin melanooma	1,0	0,2	1,5	4,2	1,5	3,6
Pahanlaatuiset kasvaimet (pois lukien muut ihosyövät kuin melanooma)	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
Pahanlaatuiset kasvaimet (pois lukien muut ihosyövät kuin melanooma ja PTLD)	1,5	0,8	1,7	2,7	3,2	3,4

*Seurannan mediaanikesto (ei koske PTLD:tä) oli yhdistetyissä tutkimustuloksissa 1 092 päivää kummassakin hoitoryhmässä.

**PTLD-seurannan mediaanikesto oli yhdistetyissä tutkimustuloksissa 1 199 päivää MI-ryhmässä, 1 206 päivää LI-ryhmässä ja 1 139 päivää siklosporiini-ryhmässä.

Belataseptin kolmessa tutkimuksessa vastikään elinsiirteen saaneilla potilailla (yksi toisen vaiheen ja kaksi kolmannen vaiheen tutkimusta, tutkimus 1 ja tutkimus 2) PTLD:tä esiintyi kumulatiivisesti enemmän belataseptin suositellussa LI-hoidossa (1,3 %; 6/472) kuin siklosporiinihoidossa (0,6 %; 3/476) ja eniten belataseptin MI-ryhmässä (1,7 %; 8/477). PTLD:tä esiintyi 14:llä belataseptipotilaalla, joista 9:llä sairaus ilmeni keskushermostossa. Havainnointijakson aikana 14 PTLD-potilaasta 8 kuoli (näistä 6:lla oli keskushermoston PTLD). Belataseptin LI-hoidossa ilmeni PTLD 6 potilaalla, joista 3:lla sairaus oli keskushermostossa ja johti kuolemaan.

PTLD:n vaara on erityisen suuri immunosuppressantteja saavilla EBV-seronegatiivisilla potilailla (ks. kohdat 4.3 ja 4.4). Kliinisissä tutkimuksissa PTLD:n vaara oli suurempi belataseptihoitoa saaneilla

EBV-seronegatiivisilla kuin EBV-seropositiivisilla siirrepotilailla: 7,7 % (7/91) vs 0,7 % (6/810). Belataseptin suositushoitoa saaneista 404 oli EBV-seropositiivisia siirrepotilaita ja PTLD ilmeni 4:llä (1,0 %). Näistä 2:lla PTLD oli keskushermostossa.

Pitkäkestoisen jatkotutkimuksen aikana pahanlaatuisia syöpiä (myös PTLD:tä) raportoitiin 10,3 %:lla potilaista belataseptin MI ryhmässä, 8,4 %:lla belataseptin LI ryhmässä ja 14,7 %:lla siklosporiiniryhmässä tutkimuksessa 1 sekä 19,2 %:lla potilaista belataseptin MI-ryhmässä, 13,3 %:lla belataseptin LI-ryhmässä ja 16,1 %:lla siklosporiiniryhmässä tutkimuksessa 2. PTLD:n esiintyminen vaihteli serologisen tilan mukaan. Tutkimuksessa 1 raportoitiin lisäksi siklosporiiniryhmässä yksi PTLD:n esiintymä potilaalla, joka oli EBV-seropositiivinen elinsiirron aikana. Tutkimuksessa 2 sellaisten potilaiden joukossa, jotka olivat EBV-seropositiivisia elinsiirron aikana, oli yksi PTLD:n esiintymä kussakin kolmessa hoitoryhmässä. Tutkimuksessa 2 sellaisten potilaiden joukossa, jotka olivat EBV-seronegatiivisia elinsiirron aikana (joille belataseptin käyttöä ei suositella), oli kolme PTLD:n esiintymää belataseptin LI-ryhmässä eikä yhtään esiintymää belataseptin MI-ryhmässä tai siklosporiiniryhmässä.

Infektiot

Taulukossa 4 on esitetty hoitoryhmittäin hoitovuosina 1 ja 3 ilmenneiden infektioiden esiintymistiheydet vastikään elinsiirteen saaneita potilaita koskevissa tutkimuksissa. Tuberkuloosi-infektioita ja muita kuin vakavia herpesinfektioita ilmeni kaiken kaikkiaan enemmän belataseptiryhmissä kuin siklosporiiniryhmässä. Useimmat tuberkuloositapaukset ilmenivät potilailla, jotka asuivat tutkimushetkellä tai olivat aiemmin asuneet maassa, jossa tuberkuloosin esiintyvyys on suurta (ks. kohta 4.4). Polyoomavirus- ja sieni-infektioita ilmeni kaiken kaikkiaan lukumääräisesti vähemmän belataseptin LI-ryhmässä kuin belataseptin MI-ryhmässä ja siklosporiiniryhmässä.

Belataseptin kliinisessä tutkimusohjelmassa todettiin PML kahdella potilaalla. Toisessa PML-tapauksessa, joka johti kuolemaan, munuaissiirrepotilas oli saanut kolmannen vaiheen tutkimuksessa belataseptin MI-hoitoa, IL-2-reseptorin salpaajaa, mykofenolaattimofetiilia ja kortikosteroideja 2 vuoden ajan. Toinen PML-tapauksista ilmeni toisen vaiheen tutkimuksessa maksasiirrepotilaalla, joka sai belataseptin tehostettua MI-hoitoa 6 kuukautta, suositeltua suurempia mykofenolaattimofetiiliannoksia ja kortikosteroideja (ks. kohta 4.4).

Keskushermoston infektiota ilmeni enemmän belataseptin MI-ryhmässä (8 potilaalla, mukaan lukien edellä mainittu PML-tapaus; 1,7 %), kuin belataseptin LI-ryhmässä (2 potilaalla; 0,4 %) ja siklosporiiniryhmässä (1 potilaalla; 0,2 %). Yleisin keskushermoston infektio oli kryptokokin aiheuttama aivokalvotulehdus.

Taulukko 4: Infektiot hoitoryhmittäin tutkimuksissa vastikään elinsiirteen saaneilla potilailla (%)

	≤ vuosi 1			≤ vuosi 3*		
	Belatasepti, MI n = 477	Belatasepti, LI n = 472	Siklosporiini n = 476	Belatasepti, MI n = 477	Belatasepti, LI n = 472	Siklosporiini n = 476
Infektiot	70,7	71,8	73,7	79,2	82,0	80,6
Vakavat infektiot	26,8	23,3	27,3	35,8	33,5	37,8
Virusinfektiot	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
Polyoomavirus	4,8	2,3	4,8	6,3	3,8	5,7
Herpes	8,0	6,6	6,1	15,5	14,2	10,7
Sieni-infektiot	13,8	11,0	15,1	22,9	16,7	20,6
Tuberkuloosi	0,4	0,4	0,2	1,3	1,3	0,2

*Mediaanialtistus yhdistetyissä tutkimustuloksissa oli 1 092 päivää kussakin hoitoryhmässä.

Vastikään elinsiirteen saaneita potilaita koskevien tutkimusten pitkäkestoisten jatkotutkimusten aikana vakavia infektiota esiintyi 30,3 %:lla potilaista belataseptin MI-ryhmässä ja 23,5 %:lla belataseptin

LI-ryhmässä sekä 27,2 %:lla potilaista siklosporiiniryhmässä tutkimuksessa 1 sekä 35,6 %:lla potilaista belataseptin MI-ryhmässä ja 38,1 %:lla belataseptin LI-ryhmässä sekä 37,9 %:lla potilaista siklosporiiniryhmässä tutkimuksessa 2. Siklosporiiniryhmässä (tutkimus 1) raportoitiin yksi PML:n esiintymä 82 kuukautta elinsiirron jälkeen (yli 56 päivää hoidon lopettamisen jälkeen).

Elinsiirteen tukos

Kolmannen vaiheen tutkimuksessa vastikään elinsiirteen saaneilla potilailla, jossa potilaat saivat suboptimaalisen munuaissiirteen (extended criteria donor graft) (tutkimus 2), ilmeni siirteen tukoksia useammin belataseptiryhmissä (4,3 % MI-ryhmässä ja 5,1 % LI-ryhmässä) kuin siklosporiiniryhmässä (2,2 %). Toisessa kolmannen vaiheen tutkimuksessa vastikään elinsiirteen saaneilla potilailla, jossa siirteet oli saatu eläviltä luovuttajilta ja vakiokriteerit täyttäviltä kuolleilta luovuttajilta (tutkimus 1), siirteen tukosten ilmaantuvuus oli 2,3 % MI-ryhmässä, 0,4 % LI-ryhmässä ja 1,8 % siklosporiiniryhmässä. Toisen vaiheen tutkimuksessa vastikään elinsiirteen saaneilla potilailla siirteen tukos todettiin kahdella potilaalla, joista toinen sai MI-hoitoa ja toinen LI-hoitoa (ilmaantuvuus 1,4 % kummassakin ryhmässä), mutta ei yhdelläkään (0 %) siklosporiiniryhmässä. Yleensä siirteen tukos ilmeni varhain ja johti useimmiten siirteen menetykseen. Markkinoilletulon jälkeen potilailla, joilla oli munuaissiirteen tukokselle altistavia riskitekijöitä, raportoitiin munuaissiirteen tukoksia, kun immunosuppressiivi-induktiona annettu aloitusannos antitymosiittiglobuliinia annettiin samanaikaisesti tai melkein samaan aikaan kuin ensimmäinen belataseptiannos (ks. kohta 4.4).

Infuusioon liittyvät reaktiot

Anafylaksiaa on ilmoitettu markkinoilletulon jälkeen (ks. kohta 4.4).

Tutkimuksissa, joissa potilaat olivat vastikään saaneet elinsiirteen, infuusioon liittyviä akuutteja reaktioita (reaktiot, jotka ilmenivät yhden tunnin kuluessa infuusiosta) ilmeni kolmanteen hoitovuoteen mennessä 5,5 %:lla belataseptin MI-ryhmässä ja 4,4 %:lla belataseptin LI-ryhmässä. Belataseptin kummassakin hoitoryhmässä useimmin ilmoitetut infuusioon liittyvät akuutit reaktiot olivat verenpaineen liiallinen lasku tai nousu, kasvojen ja kaulan punertuminen ja päänsärky. Useimmat tapahtumat eivät olleet vakavia, ne olivat vaikeusasteeltaan lieviä tai keskivaikeita eivätkä uusiutuneet. Belatasepti ei eronnut vertailussa lumeinfuusiosta tapahtumien määrien suhteen (lumeinfuusiota annettiin belataseptin LI-hoidon viikoilla 6 ja 10 MI- ja LI-hoitohen sokkouttamiseksi).

Immunogeenisuus

Kahdessa kolmannen vaiheen tutkimuksessa vastikään elinsiirteen saaneilla potilailla arvioitiin belataseptimolekyylin vasta-aineita 796 munuaissiirrepotilaassa (joista 551 sai hoitoa vähintään 3 vuotta). Lisäksi vastikään elinsiirteen saaneiden potilaiden toisen vaiheen tutkimuksen pitkäkestoisessa jatkotutkimuksessa 51 potilasta sai hoitoa keskimäärin 7 vuotta. Vasta-aineiden muodostumiseen belataseptille ei liittynyt belataseptin puhdistuman muutosta.

Belataseptihoidon aikana vasta-aineita muodostui 45 potilaalle 847:stä (5,3 %). Yksittäisissä tutkimuksissa vasta-aineita muodostui 4,5–5,2 %:lle potilaista kolmannen vaiheen tutkimuksissa ja 11,8 %:lle toisen vaiheen tutkimuksen pitkäkestoisessa jatkotutkimuksessa. Kaikissa näissä kolmessa tutkimuksessa niiden potilaiden lukumäärä, joilla immunogeenisuutta todettiin, normalisoitui kuitenkin altistuksen ajaksi yhdenmukaisesti 2,0–2,1 potilaaseen 100:aa potilasvuotta kohti. Vasta-ainemuodostusta arvioitiin 153 potilaassa vähintään 56 päivää (noin 6 puoliintumisaikaa) belataseptihoidon lopettamisen jälkeen. Vasta-aineita muodostui myös 10 muulle potilaalle (6,5 %). Yleensä vasta-ainepitoisuudet olivat pieniä, eivätkä ne olleet pysyviä, ja hoidon jatkuessa ne pienenevät alle mittauskynnyksen.

Neutraloivien vasta-aineiden esiintymistä arvioitiin in vitro -testissä, jossa oli mukana 29 potilaan näytteet, joissa oli todettu sitoutumisaktiivisuutta molekyylin modifioituun CTLA-4-antigeeniin (sytotoksisen T-imusulun antigeeni 4): neutraloivia vasta-aineita osoitettiin 8 potilaalla (27,6 %). Neutraloivien vasta-aineiden kliinistä merkitystä ei tunneta.

Autoimmunitetti

Vastikään elinsiirteen saaneita potilaita koskevien tutkimusten keskeisissä kliinisissä tutkimuksissa autoimmuunitapahtumia ilmeni vähän: esiintymistiheys oli kolmanteen hoitovuoteen mennessä MI-

ryhmässä 1,7 %, LI-ryhmässä 1,7 % ja siklosporiiniryhmässä 1,9 %. Yhdelle belataseptin MI-ryhmän potilaalle kehittyi Guillain-Barrén oireyhtymä, jonka vuoksi hoito oli lopetettava, minkä jälkeen oireyhtymä hävisi. Autoimmunitapahtumia ilmoitettiin kliinisissä tutkimuksissa kaiken kaikkiaan vähän, mikä viittaa siihen, ettei pitkäaikainen belataseptialtistus suurena autoimmunitapahtumien kehittymisen vaaraa.

Pitkäkestoisen jatkotutkimuksen aikana autoimmunitapahtumia esiintyi 2,6 %:lla potilaista belataseptin MI-ryhmässä ja 3,0 %:lla belataseptin LI-ryhmässä sekä 3,7 %:lla potilaista siklosporiiniryhmässä tutkimuksessa 1 sekä 5,8 %:lla potilaista belataseptin MI-ryhmässä ja 3,5 %:lla belataseptin LI-ryhmässä sekä 0 %:lla potilaista siklosporiiniryhmässä tutkimuksessa 2.

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haittatasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista [liitteessä V](#) luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta.

4.9 Yliannostus

Enintään 20 mg/kg:n kerta-annokset eivät ole aiheuttaneet ilmeistä toksisuutta. Mahdollisessa yliannostuksessa potilasta tulisi tarkkailla haittavaikutusten merkkien ja oireiden varalta ja hänelle tulisi aloittaa asianmukainen oireenmukainen hoito.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Immunosuppressantit, selektiiviset immunosuppressantit, ATC-koodi: LO4AA28.

Belatasepti on selektiivinen kostimulaation salpaaja ja liukoinen fuusioproteiini. Se koostuu ihmisen sytotoksisten T-imusolujen antigeeni 4:n (CTLA-4) muunnetusta solunulkoisesta domeenista, joka on fuusioitu ihmisen immunoglobuliini G1:n (IgG1) Fc-osaan (CH2- ja CH3-domeenien välinen sarana-alue). Belatasepti on tuotettu yhdistelmä-DNA-tekniikalla nisäkässoluviljelmässä. Ligandin sitoutumiskohdassa CTLA-4:ssä on kaksi aminohappoa korvattu toisella (L104 -> E; A29 -> Y).

Vaikutusmekanismi

Belatasepti sitoutuu antigeenia esittelevien solujen CD80- ja CD86-molekyyleihin ja salpaa näin CD28-välitteistä T-solujen kostimulaatiota, jolloin T-solut eivät aktivoitu. Immunologinen vaste munuaissiirteeseen välittyy pääasiassa juuri aktivoituneiden T-solujen kautta. Belataseptin (joka on CTLA4-Ig:n muunnos) aviditeetti eli sitoutumisvoima CD80- ja CD86-molekyyleihin on suurempi kuin CTLA-4-Ig-kantamolekyylillä, josta belatasepti on johdettu. Suuremman aviditeetin ansiosta saadaan aikaan riittävän voimakas immunosuppressio, joka on välttämätöntä, jotta estettäisiin immuunivälitteinen siirteen vajaatoiminta tai toimintahäiriö.

Farmakodynaamiset vaikutukset

Eräissä kliinisissä tutkimuksissa todettiin belataseptin ensimmäisen annon jälkeen, että ääreisverenkierron olevien antigeenia esittelevien solujen pinnalla olevien CD86-reseptoreiden saturaatioaste oli noin 90 %. CD86-reseptoreiden saturaatio pysyi 85-prosenttisena elinsiirtoa seuraavan kuukauden ajan. Suositellussa hoito-ohjelmassa CD86-saturaatio pysyi elinsiirron jälkeen kolmanteen kuukauteen asti noin 70-prosenttisena, ja 12:n kuukauden kohdalla saturaatioaste oli noin 65 %.

Kliininen teho ja turvallisuus

Tutkimukset 1 ja 2: kolmannen vaiheen tutkimukset vastikään munuaissiirteen saaneilla potilailla
Belataseptin turvallisuutta ja tehoa osana munuaissiirron jälkeistä immunosuppressiivista hoitoa on arvioitu kahdessa satunnaistetussa ja osittain sokkoutetussa 3 vuoden monikeskustutkimuksessa. Ensisijaista päätetapahtumaa arvioitiin yhden vuoden kuluttua. Näissä tutkimuksissa verrattiin kahta erilaista belataseptihoitoa (MI- ja LI-hoito) siklosporiiniin potilailla, jotka olivat saaneet joko tavanomaiset kriteerit täyttävän siirteen (tutkimus 1) tai suboptimaalisen siirteen (tutkimus 2). Kaikki potilaat saivat basiliksimabia, mykofenolaattimofetiilia ja kortikosteroideja. Belataseptin MI-hoidossa, jossa annos oli suurempi ja antoväli lyhyempi elinsiirtoa seuranneiden 6 kuukauden ajan, belataseptialtistus oli kaksinkertainen verrattuna LI-hoitoon elinsiirtoa seuranneina kuukausina 2–7. Teho oli MI- ja LI-hoidoissa samaa luokkaa, mutta kokonaisturvallisuusprofiili oli parempi LI-hoidossa. Siksi belataseptin suositeltu hoitoannos on sama kuin LI-ryhmässä.

Tutkimus 1: potilaat, jotka saivat munuaissiirteen elävältä luovuttajalta tai tavanomaiset kriteerit täyttävältä kuolleelta luovuttajalta

Tavanomaiset kriteerit täyttävä siirre määriteltiin elävän tai kuolleen luovuttajan siirteeksi, jonka arvioitu kylmäiskemia-aika oli < 24 tuntia ja joka ei täyttänyt suboptimaalisen siirteen määritelmää. Tutkimukseen 1 ei otettu (1) vastaanottajia, joille elinsiirto oli ensimmäinen ja joiden PRA-testitulos oli $\geq 50\%$, (2) vastaanottajia, joille oli aiemminkin tehty elinsiirto ja joiden PRA-testitulos oli nyt $\geq 30\%$, (3) vastaanottajia, joiden aiempi siirre oli menetetty akuutin hyljinnän vuoksi, eikä niitä, joiden T-solujen lymfositotoksinen ristikoetulos oli positiivinen.

Tähän tutkimukseen otettiin 666 potilasta, jotka satunnaistettiin ja joille tehtiin elinsiirto. Potilaista 219 sai belataseptin MI-hoitoa, 226 belataseptin LI-hoitoa ja 221 siklosporiinia. Iän mediaani oli 45 vuotta, 58 % siirteistä oli elävältä luovuttajilta, 3 %:lle potilaista oli tehty aiemminkin elinsiirto, 69 % heistä oli miehiä, 61 % valkoisia, 8 % mustia/afroamerikkalaisia, 31 % luokiteltu muunrotuisiksi, 16 %:lla PRA-testitulos oli $\geq 10\%$, ja 41 %:lla oli 4–6 HLA-yhteensopimattomuutta.

Kaikkien hoitoryhmien kortikosteroidiannosta vähennettiin 6 kuukautta elinsiirron jälkeen. Belataseptihoidon yhteydessä annetun kortikosteroidiannoksen mediaani oli 1. kuukauden aikana 20 mg, 2. ja 3. kuukauden aikana 12 mg, ja 4.–6. kuukauden aikana 10 mg.

Tutkimus 2: potilaat, jotka saivat suboptimaalisen munuaissiirteen

Elinsiirteen suboptimaaliset luovuttajat määriteltiin kuolleiksi luovuttajiksi, joita koski vähintään yksi seuraavista kohdista: (1) ikä ≥ 60 v.; (2) ikä ≥ 50 v. ja lisäksi muita samanaikaisia sairauksia (vähintään kaksi seuraavista: aivohalvaus, verenpainetauti, seerumin kreatiniini $> 1,5$ mg/dl); (3) elinluovutus sydänkuoleman jälkeen tai (4) arvioitu kylmäiskemia-aika ≥ 24 tuntia. Tutkimukseen 2 ei otettu vastaanottajia, joiden PRA-testitulos oli siinä vaiheessa $\geq 30\%$, joille oli aiemminkin tehty elinsiirto tai joiden T-solujen lymfositotoksinen ristikoetulos oli positiivinen.

Tähän tutkimukseen otettiin 543 potilasta, jotka satunnaistettiin ja joille tehtiin elinsiirto. Potilaista 184 sai belataseptin MI -hoitoa, 175 belataseptin LI-hoitoa ja 184 siklosporiinia. Iän mediaani oli 58 vuotta, 67 % potilaista oli miehiä, 75 % valkoisia, 13 % mustia/afroamerikkalaisia, 12 % luokiteltu muunrotuisiksi, 3 %:lla PRA-testitulos oli $\geq 10\%$, ja 53 %:lla oli 4–6 HLA-yhteensopimattomuutta.

Kaikkien hoitoryhmien kortikosteroidiannosta vähennettiin 6 kuukautta elinsiirron jälkeen. Belataseptihoidon yhteydessä annetun kortikosteroidiannoksen mediaani oli 1. kuukauden aikana 21 mg, 2. ja 3. kuukauden aikana 13 mg, ja 4.–6. kuukauden aikana 10 mg.

Taulukossa 5 on belataseptin LI- ja siklosporiinihoitojen vertailutulokset ensisijaisten tehopäätetapahtumien (kuolema ja siirteen menetys), yhdistetyn päätetapahtuman (munuaistoiminnan heikkeneminen) ja akuutin hyljinnän suhteen. Akuutin hyljinnän määritelmänä oli akuutin hyljinnän kliininen epäily, joka oli vahvistettu biopsialla. Potilaiden ja siirteiden eloonjääneisyys oli belatasepti- ja siklosporiiniryhmissä samaa luokkaa. Siklosporiiniryhmään verrattuna belataseptiryhmässä yhdistetyn päätetapahtuman (munuaistoiminnan heikkeneminen) saavutti pienempi potilasjoukko ja glomerulusten keskimääräinen suodatusnopeus (GFR) oli suurempi.

Akuuttia hyljintää ilmeni useammin belataseptiryhmässä kuin siklosporiiniryhmässä tutkimuksessa 1 ja saman verran belataseptiryhmässä kuin siklosporiiniryhmässä tutkimuksessa 2. Noin 80 % akuuteista hyljintäepisodista ilmeni kolmanteen kuukauteen mennessä, ja niitä ilmeni vain vähän kuudennen kuukauden jälkeen. Tutkimuksessa 1 kolmanteen hoitovuoteen mennessä ilmenneet siirteen akuutit hyljintäreaktiot olivat Banff 97 -luokkaa $\geq$ IIb 11 belataseptipotilaalla (n = 39) ja 3 siklosporiinipotilaalla (n = 21). Tutkimuksessa 2 kolmanteen hoitovuoteen mennessä ilmenneet siirteen akuutit hyljintäreaktiot olivat Banff 97 -luokkaa $\geq$ IIb 9 belataseptipotilaalla (n = 33) ja 5 siklosporiinipotilaalla (n = 29). Akuuttia hyljintää hoidettiin T-imusolujen vajausta aiheuttavalla hoidolla (PTLD:n riskitekijä, ks. kohta 4.4) useammin belataseptiryhmässä kuin siklosporiiniryhmässä. Molemmissa tutkimuksissa toiseen hoitovuoteen mennessä akuutin hyljintäreaktion saaneille potilaille muodostui luovuttajalle spesifisiä vasta-aineita (yksi vasta-ainevälitteisen hyljintäreaktion diagnoosin kriteereistä) kolmanteen hoitovuoteen mennessä seuraavasti: 6 %:sta (2/32, tutkimus 2) 8 %:iin (3/39, tutkimus 1) belataseptipotilaista ja 20 %:sta (4/20, tutkimus 1) 26 %:iin (7/27, tutkimus 2) siklosporiinipotilaista. Kolmanteen hoitovuoteen mennessä akuutin hyljintäreaktion uusiutuvuus oli molemmissa ryhmissä samaa luokkaa (< 3 %), ja ensimmäisen vuoden protokollabiopsiassa todettiin subkliininen akuutti hyljintäreaktio 5 %:lla kummassakin hoitoryhmässä. Tutkimuksessa 1 akuutin hyljintäreaktion saaneista potilaista siirteen menetti 5/39 belataseptiryhmässä ja 1/21 siklosporiiniryhmässä. Tästä samasta joukosta kolmanteen hoitovuoteen mennessä kuoli 5/39 belataseptiryhmässä mutta ei yhtään potilasta siklosporiiniryhmässä. Tutkimuksessa 2 akuutin hyljintäreaktion saaneista potilaista siirteen menetti 5/33 belataseptiryhmässä ja 6/29 siklosporiiniryhmässä. Tästä samasta joukosta kolmanteen hoitovuoteen mennessä kuoli 5/33 belataseptiryhmässä ja 5/29 siklosporiiniryhmässä. Molemmissa tutkimuksissa glomerulusten keskimääräinen suodatusnopeus oli akuutin hyljintäreaktion jälkeen samaa luokkaa belatasepti- ja siklosporiinipotilailla.

Taulukko 5: Teho: keskeiset tutkimustulokset vuosina 1 ja 3

	Tutkimus 1: elävät ja tavanomaiset kriteerit täyttävät kuolleet elinluovuttajat		Tutkimus 2: suboptimaaliset elinluovuttajat	
Parametri	Belatasepti, LI	Siklosporiini	Belatasepti, LI	Siklosporiini
	n = 226	n = 221	n = 175	n = 184
Potilaan ja siirteen eloonjääneisyys (%) Vuosi 1 [95 %:n luottamusväli]	96,5 [94,1–98,9]	93,2 [89,9–96,5]	88,6 [83,9–93,3]	85,3 [80,2–90,4]
Vuosi 3 [95 %:n luottamusväli]	92,0 [88,5–95,6]	88,7 [84,5–92,9]	82,3 [76,6–87,9]	79,9 [74,1–85,7]
Kuolema (%) Vuosi 1	1,8	3,2	2,9	4,3
Vuosi 3	4,4	6,8	8,6	9,2
Siirteen menetys (%) Vuosi 1	2,2	3,6	9,1	10,9
Vuosi 3	4,0	4,5	12,0	12,5
Potilaat (%), joilla saavutettiin ensimmäisenä hoitovuotena yhdistetty päätetapahtuma (munuaistoiminnan heikkeneminen)^a	54,2	77,9	76,6	84,8
p-arvo	< 0,0001	–	< 0,07	–

	Tutkimus 1: elävät ja tavanomaiset kriteerit täyttävät kuolleet elinluovuttajat		Tutkimus 2: suboptimaaliset elinluovuttajat	
Parametri	Belatasepti, LI	Siklosporiini	Belatasepti, LI	Siklosporiini
	n = 226	n = 221	n = 175	n = 184
Akuutti hyljintä (%)				
Vuosi 1 (%) [95 %-n luottamusväli]	17,3 [12,3–22,2]	7,2 [3,8–10,7]	17,7 [12,1–23,4]	14,1 [9,1–19,2]
Vuosi 3 (%) [95 %-n luottamusväli]	17,3 [12,3–22,2]	9,5 [5,6–13,4]	18,9 [13,1–24,7]	15,8 [10,5–21,0]
Keskimääräinen mitattu GFR^b ml/min/1,73 m²				
Vuosi 1	63,4	50,4	49,6	45,2
Vuosi 2	67,9	50,5	49,7	45,0
Keskimääräinen laskennallinen GFR^c ml/min/1,73 m²				
Kuukausi 1	61,5	48,1	39,6	31,8
Vuosi 1	65,4	50,1	44,5	36,5
Vuosi 2	65,4	47,9	42,8	34,9
Vuosi 3	65,8	44,4	42,2	31,5

^aNiiden potilaiden osuus, joilla mitattu GFR oli < 60 ml/min/1,73 m² tai mitattu GFR pieneni ≥ 10 ml/min/1,73 m² kuukausina 3–12.

^bMitattu GFR arvioitiin iotalamaatilla vain vuosina 1 ja 2.

^cLaskennallinen GFR arvioitiin MDRD-kaavalla ensimmäisenä kuukautena ja vuosina 1, 2 ja 3.

Kroonisen munuaissairauden (CKD) eteneminen

Tutkimuksessa 1 keskimääräinen laskennallinen GFR oli kolmanteen vuoteen mennessä 21 ml/min/1,73 m²:n verran suurempi belataseptiryhmässä ja CKD 4–5 -potilaita (GFR < 30 ml/min/1,73 m²) oli belataseptiryhmässä 10 % ja siklosporiiniryhmässä 20 %. Tutkimuksessa 2 keskimääräinen laskennallinen GFR oli kolmanteen vuoteen mennessä 11 ml/min/1,73 m²:n verran suurempi belataseptiryhmässä ja CKD 4–5 -potilaita (GFR < 30 ml/min/1,73 m²) oli belataseptiryhmässä 27 % ja siklosporiiniryhmässä 44 %.

Siirteen pitkäaikainen munuaissairaus (CAN) / interstitiaalinen fibroosi ja munuaistiehyiden atrofia (IFTA)

Tutkimuksissa 1 ja 2 CAN:n/IFTA:n lukumääräinen esiintyvyys oli ensimmäisenä vuotena belataseptiryhmässä pienempi (~9,4 %) kuin siklosporiiniryhmässä (~5 %).

Diabeteksen puhkeaminen ja verenpaine

Tutkimusten 1 ja 2 tutkimussuunnitelmaan sisällytynyt ensimmäisen vuoden yhdistettyjen tulosten analyysi osoitti, että diabetes puhkesi, (määritelmä: diabeteslääkkeen käyttö ≥ 30 päivää tai paastoverensokeri ≥ 2 kertaa elinsiirron jälkeen > 126 mg/dl [7,0 mmol/l]) 5 %:lla belataseptiryhmässä ja 10 %:lla siklosporiiniryhmässä. Kolmantena vuotena uutena puhjenneen diabeteksen esiintyvyys oli 8 %:lla belataseptiryhmässä ja 10 %:lla siklosporiiniryhmässä.

Tutkimuksissa 1 ja 2 vuosina 1 ja 3 belataseptiryhmässä mitattu keskimääräinen systolinen verenpaine oli 6–9 mmHg pienempi ja keskimääräinen diastolinen verenpaine noin 2–4 mmHg pienempi sekä verenpainelääkkeiden käyttö vähäisempää kuin siklosporiiniryhmässä.

Tutkimuksen 1 ja tutkimuksen 2 pitkäkestoiset jatkotutkimukset

Yhteensä 321 belataseptia (MI: 155 ja LI: 166) saavaa potilasta ja 136 siklosporiinia saavaa potilasta osallistui tutkimuksen 1 kolmen hoitovuoden jälkeen neljä vuotta kestäväan avoimeen pitkäkestoiseen jatkotutkimukseen (yhteensä enintään seitsemän vuotta). Useampi potilas siklosporiiniryhmästä (32,4 %) keskeytti pitkäkestoisessa jatkotutkimuksessa verrattuna kuhunkin belataseptiryhmään.

(17,4 % MI-ryhmässä ja 18,1 % LI-ryhmässä). Yhteensä 217 belataseptia (MI: 104 ja LI: 113) saavaa potilasta ja 87 siklosporiinia saavaa potilasta osallistui tutkimuksen 2 kolmen hoitovuoden jälkeen neljä vuotta kestäväan avoimeen pitkäkestoiseen jatkotutkimukseen (yhteensä enintään seitsemän vuotta). Useampi potilas siklosporiiniryhmästä (34,5 %) keskeytti pitkäkestoisessa jatkotutkimuksessa verrattuna kuhunkin belataseptiryhmään (28,8 % MI ryhmässä ja 25,7 % LI ryhmässä).

Verrattuna siklosporiiniin ja arvioituna ad hoc -Coxin regressioanalyysistä saaduilla riskisuhteen (HR) arvioilla (kuolemasta ja siirteen menetyksestä) potilaiden ja siirteiden eloonjääneisyys oli kaiken kaikkiaan suurempaa belataseptillä hoidetuilla potilailla tutkimuksessa 1; HR 0,588 (95 %:n luottamusväli: 0,356–0,972) MI-ryhmässä ja HR 0,585 (95 %:n luottamusväli: 0,356–0,961) LI-ryhmässä; ja tutkimuksessa 2 ryhmien välillä ei havaittu eroa eloonjääneisyydessä; HR 0,932 (95 %:n luottamusväli: 0,635–1,367) MI-ryhmässä ja HR 0,944 (95 %:n luottamusväli: 0,644–1,383) LI-ryhmässä. Kuolleiden tai siirteen menettäneiden potilaiden osuus oli tutkimuksessa 1 kaiken kaikkiaan pienempi belataseptillä hoidettujen potilaiden joukossa (MI: 11,4 %, LI: 11,9 %) verrattuna siklosporiinilla hoidettuihin potilaisiin (17,6 %). Kuolleiden tai siirteen menettäneiden potilaiden osuus oli kaiken kaikkiaan samaa luokkaa tutkimuksen 2 kaikissa hoitoryhmissä (29,3 % MI-ryhmässä, 30,9 % LI-ryhmässä ja 28,3 % siklosporiiniryhmässä). Tutkimuksessa 1 potilaista kuoli 7,8 % MI-ryhmässä, 7,5 % LI-ryhmässä ja 11,3 % siklosporiiniryhmässä ja siirteen menetti 4,6 % MI-ryhmässä, 4,9 % LI-ryhmässä ja 7,7 % siklosporiiniryhmässä. Tutkimuksessa 2 potilaista kuoli 20,1 % MI-ryhmässä, 21,1 % LI-ryhmässä ja 15,8 % siklosporiiniryhmässä ja siirteen menetti 11,4 % MI-ryhmässä, 13,1 % LI-ryhmässä ja 15,8 % siklosporiiniryhmässä. Kuolleiden suurempi osuus tutkimuksen 2 LI-ryhmässä johtui pääasiassa kasvaimista (MI: 3,8 %, LI: 7,1 %, siklosporiini: 2,3 %).

Ensimmäisten kolmen hoitovuoden aikana belataseptillä hoidetuilla potilailla havaittu suurempi laskennallinen GFR, verrattuna siklosporiinilla hoidettuihin potilaisiin, pysyi suurempana pitkäkestoisen jatkotutkimuksen aikana. Tutkimuksessa 1 keskimääräinen laskennallinen GFR oli seitsemän vuoden kohdalla 74,0 ml/min/1,73 m² belataseptin MI-ryhmässä, 77,9 ml/min/1,73 m² belataseptin LI-ryhmässä ja 50,7 ml/min/1,73 m² siklosporiiniryhmässä. Tutkimuksessa 2 keskimääräinen laskennallinen GFR oli seitsemän vuoden kohdalla 57,6 ml/min/1,73 m² belataseptin MI-ryhmässä, 59,1 ml/min/1,73 m² belataseptin LI-ryhmässä ja 44,6 ml/min/1,73 m² siklosporiiniryhmässä. Kuolemaan, siirteen menetykseen tai GFR-tasoon < 30,0 ml/min/1,73 m² kulunut aika analysoitiin seitsemän vuoden ajalta: tutkimuksessa 1 havaittiin belataseptiryhmien potilailla noin 60 % pienempi kuoleman, siirteen menetyksen tai GFR-tason < 30,0 ml/min/1,73 m² riski verrattuna siklosporiinia saaneisiin potilaisiin. Tutkimuksessa 2 havaittiin belataseptiryhmien potilailla noin 40 % pienempi vastaava riski verrattuna siklosporiinia saaneisiin potilaisiin.

Siirtyminen kalsineuriinin estäjä -pohjaisesta (CNI) hoito-ohjelmasta belataseptipohjaiseen hoito-ohjelmaan

Siirtymätutkimus 1:

Prospektiiviseen, satunnaistettuun avoimeen monikeskustutkimukseen otettiin yhteensä 173 kalsineuriinin estäjä -pohjaista ylläpitohoitoa (76 siklosporiinia eli CsA:ta saavaa potilasta tai 97 takrolimuusia eli TAC:ia saavaa potilasta) saavaa munuaissiirrepotilasta, jotka olivat saaneet munuaissiirteen elävältä tai kuolleelta luovuttajalta 6–36 kuukautta ennen tutkimukseen osallistumista. Tutkimukseen ei otettu potilaita, joilla oli aiemmin ollut biopsialla varmennettu akuutti hyljintäreaktio (biopsy-proven acute rejection, BPAR) korkeintaan kolme kuukautta ennen tutkimukseen osallistumista, uusiutunut biopsialla varmennettu akuutti hyljintäreaktio, Banff-luokituksen IIA tai tätä vakavampi soluvälitteinen hyljintäreaktio tai vasta-ainevälitteinen nykyisen siirteen hyljintä tai jotka olivat menettäneet aiemman siirteen biopsialla varmennetun akuutin hyljintäreaktion takia tai joiden T-solujen lymfositotoksinen ristikoetulos nykyisen siirteen aikana oli positiivinen ja joilla täten katsottiin olevan suurempi immunologinen riski. Potilaat satunnaistettiin suhteessa 1:1 joko jatkamaan kalsineuriinin estäjä -pohjaista hoito-ohjelmaa tai siirtymään belataseptipohjaiseen hoito-ohjelmaan. Siirtymävaiheessa belataseptia annettiin ylläpitoannos päivänä 1 ja tämän jälkeen kahden viikon välein ensimmäisen 8 viikon aikana (ks. kohta 4.2.). Kalsineuriinin estäjä -annosta pienennettiin asteittain päivien 1 ja 29 välillä: Potilaat saivat täyden kalsineuriinin estäjä -annoksen päivänä 1, 40–60 prosenttia täydestä kalsineuriinin estäjä -annoksesta päivänä 15, 20–30 prosenttia täydestä kalsineuriinin estäjä -annoksesta päivänä 23 ja ei lainkaan kalsineuriinin estäjää päivänä 29. Alun kahdeksan viikon siirtymävaiheen jälkeen belataseptia annettiin joka neljäs viikko ylläpitoannos,

alkaen 12 viikkoa ensimmäisen annoksen jälkeen (ks. kohta 4.2). Tutkimus kesti 12 kuukautta, ja siihen kuului myös pitkäkestoinen jatkotutkimusvaihe, joka alkoi kuukaudesta 12 ja kesti kuukauteen 36. Ensisijainen (deskriptiivinen) päätetapahtuma oli munuaistoiminta (laskennallisen GFR:n muutos lähtötilanteesta) 12 kuukauden kohdalla.

Kuukauden 12 kohdalla kaikki 84 potilasta (100 %) belataseptihoitoon siirtyneiden ryhmässä ja 98,9 prosenttia potilaista (88/89) kalsineuriinin estäjä -pohjaista hoito-ohjelmaa jatkaneiden ryhmässä olivat elossa, ja heillä oli toimiva siirre. Biopsialla varmennettuja akuutteja hyljintäreaktioita ilmoitettiin 7,1 prosentilla (6/84) potilaista belataseptiin siirtyneiden ryhmässä, mutta ei yhtään kalsineuriinin estäjä -ryhmässä. Kummastakin ryhmästä 81 potilasta osallistui pitkäkestoiseen jatkotutkimusvaiheeseen (hoitoaikkeen mukaisen (ITT) populaation LT-alaryhmä). Kuukauden 36 kohdalla näistä potilaista belataseptiin siirtyneiden ryhmässä 97 prosenttia (79/81) ja kalsineuriinin estäjä -pohjaista hoito-ohjelmaa jatkaneiden ryhmässä 98,8 prosenttia (80/81) oli elossa, ja heillä oli toimiva siirre. Pitkäkestoisessa jatkotutkimusvaiheessa belataseptiin siirtyneiden ryhmässä ilmoitettiin yksi biopsialla varmennettu akuutti hyljintäreaktio ja kalsineuriinin estäjä -pohjaista hoito-ohjelmaa jatkaneiden ryhmässä kolme tapausta; 36 kuukauden kohdalla ITT-populaation LT-alaryhmässä ilmoitettiin biopsialla varmennettu akuutti hyljintäreaktio 6,2 prosentilla (5/81) belataseptiryhmän potilaista ja 3,7 prosentilla (3/81) kalsineuriinin estäjä -pohjaista hoito-ohjelmaa jatkaneiden ryhmän potilaista. Yksikään biopsialla varmennetuista akuuteista hyljintäreaktioista ei ollut vaikeusasteeltaan Banff-luokkaa III. Kummassakin ryhmässä yksi potilas menetti siirteen biopsialla varmennetun akuutin hyljintäreaktion jälkeen. Kuukauden 12 kohdalla keskimääräinen (SD) muutos glomerulusten laskennallisessa suodatusnopeudessa (cGFR) lähtötasosta oli +7,0 (12,0) ml/min/1,73 m² belataseptiin siirtyneiden ryhmässä (N = 84) ja +2,1 (10,3) ml/min/1,73 m² kalsineuriinin estäjä -pohjaista hoito-ohjelmaa jatkaneiden ryhmässä (N = 89). Kuukauden 36 kohdalla keskimääräinen muutos glomerulusten laskennallisessa suodatusnopeudessa (cGFR) lähtötasosta oli +8,2 (16,1) ml/min/1,73 m² belataseptiin siirtyneiden ryhmässä (N = 72) ja +1,4 (16,9) ml/min/1,73 m² kalsineuriinin estäjä -pohjaista hoito-ohjelmaa jatkaneiden ryhmässä (N = 69).

Siirtymätutkimus 2:

Prospektiiviseen, satunnaistettuun avoimeen monikeskustutkimukseen otettiin yhteensä 446 kalsineuriinin estäjä -pohjaista ylläpitohoitoa (48 siklosporiinia saavaa potilasta ja 398 takrolimuusia saavaa potilasta) saavaa munuaissiirrepotilasta, jotka olivat saaneet munuaissiirteen elävältä tai kuolleelta luovuttajalta 6–60 kuukautta ennen tutkimukseen osallistumista. Tutkimukseen ei otettu potilaita, joilla oli aiemmin ollut biopsialla varmennettu akuutti hyljintäreaktio (biopsy-proven acute rejection, BPAR) korkeintaan kolme kuukautta ennen tutkimukseen osallistumista, uusiutunut biopsialla varmennettu akuutti hyljintäreaktio, Banff-luokituksen IIA tai tätä vakavampi soluvälitteinen hyljintäreaktio tai vasta-ainevälitteinen nykyisen siirteen hyljintä tai jotka olivat menettäneet aiemman siirteen biopsialla varmennetun akuutin hyljintäreaktion takia tai joiden T-solujen lymfositotoksinen ristikoetulos nykyisen siirteen aikana oli positiivinen ja joilla täten katsottiin olevan suurempi immunologinen riski. Potilaat satunnaistettiin suhteessa 1:1 joko jatkamaan kalsineuriinin estäjä -pohjaista hoito-ohjelmaa tai siirtymään belataseptipohjaiseen hoito-ohjelmaan. Vaihe, jossa kalsineuriinin estäjä -hoito lopetettiin asteittain ja siirryttiin belataseptihoitoon, noudatti samanlaista hoito-ohjelmaa kuin siirtymätutkimuksessa 1 (ks. edellä). Tutkimus kesti 24 kuukautta. Ensisijainen (deskriptiivinen) yhdistetty päätetapahtuma oli niiden potilaiden osuus, jotka olivat elossa kuukauden 24 kohdalla ja joilla oli toimiva siirre.

Kuukauden 24 kohdalla niiden potilaiden osuus, jotka olivat elossa ja joilla oli toimiva siirre, oli samankaltainen belataseptiin siirtyneiden ryhmässä (98,2 %; 219/223) ja kalsineuriinin estäjä -pohjaista hoito-ohjelmaa jatkaneiden ryhmässä (97,3 %; 217/223). Kummassakin ryhmässä oli kuollut neljä potilasta (1,8 %), ja kaksi potilasta (0,9 %) kalsineuriinin estäjä -pohjaista hoito-ohjelmaa jatkaneiden ryhmässä oli menettänyt siirteen. Kuukauden 12 kohdalla biopsialla varmennettua akuuttia hyljintäreaktiota oli ilmoitettu 18 potilaalla 223:sta (8,1 %) belataseptihoitoon siirtyneiden ryhmässä ja 4 potilaalla 223:sta (1,8 %) kalsineuriinin estäjä -pohjaista hoito-ohjelmaa jatkaneiden ryhmässä. Kuukauden 24 kohdalla belataseptiin siirtyneiden ryhmässä ei ollut uusia biopsialla varmennettuja akuutteja hyljintäreaktioita, mutta kalsineuriinin estäjä -pohjaista hoito-ohjelmaa jatkaneiden ryhmässä ilmoitettiin 5 uutta tapausta (yhteensä 9/223 (4 %) kuukauden 24 kohdalla). Suurin osa belataseptiin siirtyneiden ryhmässä ilmoitetuista biopsialla varmennetuista akuuteista hyljintäreaktioista ilmeni

ensimmäisen 6 kuukauden aikana; kaikki tapaukset onnistuttiin hoitamaan, eikä kukaan potilaista menettänyt siirrettään. Biopsialla varmennettujen akuuttien hyljintäreaktioiden kokonaisvaikeusaste oli korkeampi belataseptiin siirtyneiden ryhmässä kuin kalsineuriinin estäjä -pohjaista hoito-ohjelmaa jatkaneiden ryhmässä. Kun kuolema ja siirteen menetys imputoitiin analyysissä arvoon nolla, laskennallisen GFR:n arvojen korjatut keskiarvot kuukauden 24 kohdalla olivat 55,5 ml/min/1,73 m² belataseptihoitoon siirtyneiden ryhmässä ja 48,5 ml/min/1,73 m² kalsineuriinin estäjä -pohjaista hoito-ohjelmaa jatkaneiden ryhmässä. Vastaavat arvot laskennallisen GFR:n korjatulle muutokselle lähtötasosta olivat +5,2 ml/min/1,73 m² belataseptihoitoon siirtyneiden ryhmässä ja -1,9 ml/min/1,73 m² kalsineuriinin estäjä -pohjaista hoito-ohjelmaa jatkaneiden ryhmässä.

Toisen vaiheen maksasiirretutkimus

Belataseptin käyttöä ortotooppisille *de novo* -maksasiirrepotilaille on selvitetty yhdessä satunnaistetussa ja kontrolloidussa toisen vaiheen monikeskustutkimuksessa. Yhteensä 250 tutkittavaa satunnaistettiin viiteen eri hoitoryhmään (3 belataseptiryhmää ja 2 takrolimuusiryhmää). Tämän maksatutkimuksen kaikissa kolmessa belataseptiryhmässä käytettiin belataseptiannosta, joka oli suurempi kuin toisen ja kolmannen vaiheen munuaissiirretutkimuksissa käytetty belataseptiannos.

Belataseptin LI-hoidon ja mykofenolaattimofetiilin yhdistelmää saaneessa ryhmässä havaittiin liiallista kuolleisuutta ja siirteen menetyksiä, ja belataseptin MI-hoidon ja mykofenolaatin yhdistelmää saaneessa ryhmässä havaittiin liiallista kuolleisuutta. Yhteneväisyyttä kuolinsyissä ei tunnistettu. Virus- ja sieni-infektiot lisääntyivät belataseptiryhmissä verrattuna takrolimuusiryhmiin, mutta vakavien infektioiden kokonaisesiintyvyys oli sama kaikissa hoitoryhmissä (ks. kohta 4.4).

Iäkkäät potilaat

Belataseptia on annettu yhdessä toisen vaiheen tutkimuksessa ja kahdessa kolmannen vaiheen munuaistutkimuksessa kahdellesadalleseitsemälletoista (217:lle) vähintään 65-vuotiaalle potilaalle. Belataseptin turvallisuutta ja tehoa koskevat tulokset potilaiden ja siirteen eloonjääneisyyden, munuaistoiminnan ja akuutin hyljinnän suhteen olivat iäkkäillä potilailla yhdenmukaiset koko muun tutkimuspopulaation tulosten kanssa.

Pediatriset potilaat

Euroopan lääkevirasto on myöntänyt lykkäyksen velvoitteelle toimittaa tutkimustulokset belataseptin käytöstä munuaissiirtohoidossa yhdessä tai useammassa pediatrisessa potilasryhmässä (ks. kohta 4.2 ohjeet käytöstä pediatrien potilaiden hoidossa).

5.2 Farmakokinetiikka

Imeytyminen

Belataseptin farmakokinetiikka munuaissiirrepotilaissa ja terveissä tutkittavissa vaikutti olevan toisiinsa verrattavaa. Kun belataseptia annettiin terveille tutkittaville 1–20 mg/kg kerta-annoksena laskimoon, farmakokinetiikka oli lineaarista ja altistus suureni suhteellisesti. Kun belataseptia infusoitiin munuaissiirrepotilaille toistuvasti 6 mg/kg laskimoon, annoksella saavutettujen farmakokineettisten arvojen geometriset keskiarvot (CV %), populaatiofarmakokineettisestä mallista simuloituina, olivat: terminaalinen puoliintumisaika 9,6 (27) päivää; systeeminen puhdistuma 0,59 (22) ml/h/kg; vakaan tilan jakaantumistilavuus 0,15 (21) l/kg. Suositeltua hoito-ohjelmaa käytettäessä vakaan tilan belataseptipitoisuus seerumissa saavutettiin elinsiirtoleikkausta seuraavan aloitusvaiheen 8:nteen viikkoon mennessä ja ylläpitovaiheen 6:nteen kuukauteen mennessä. Elinsiirtoleikkauksen jälkeen belataseptin ennakoidun (pienimmän) pitoisuuden geometriset keskiarvot (CV %) olivat ensimmäisenä kuukautena 24 (31) mikrog/ml, neljäntenä kuukautena 5,3 (50) mikrog/ml ja kuudentena kuukautena 3,1 (49) mikrog/ml.

Jakautuminen

Populaatiofarmakokineettisessä analyysissä, jossa oli mukana elinsiirtoleikkausta seuraavan ensimmäisen vuoden tulokset 944 munuaissirrepotilaasta, belataseptin farmakokinetiikka oli elinsiirtoleikkauksen jälkeen samankaltaista eri mittausjaksoina. Pienin belataseptipitoisuus säilyi yhdenmukaisena jopa 5 vuoden ajan elinsiirtoleikkauksen jälkeen. Populaatiofarmakokineettistä analyysistä munuaissirrepotilaista käytettiin määrittämään belataseptin systeeminen kertyminen, kun belataseptia infusoitiin toistuvasti 6 tai 10 mg/kg neljän viikon välein. Systeeminen kertyminen oli minimaalista, kun kertymluku (accumulation index) oli vakaassa tilassa 1,1.

Eliminaatio

Populaatiofarmakokineettinen analyysi munuaissirrepotilaista osoitti trendin, jonka mukaan belataseptin puhdistuma suureni potilaan painon myötä. Ikä, sukupuoli, rotu, munuaistoiminta (laskennallinen GFR), diabetes ja samanaikainen dialyysihoito eivät tunnistettavasti vaikuttaneet belataseptin puhdistumaan kliinisesti merkityksellisellä tavalla.

Saatavilla ei ole tietoa potilaista, joiden maksatoiminta on heikentynyt.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Belataseptin aktiivisuus jyrsijöissä on vähäisempää kuin abataseptin. Abatasepti on fuusioproteiini, joka eroaa belataseptista kahden aminohapon verran CD80/86-sitoutumisosissa. Koska abatasepti on rakenteeltaan ja vaikutusmekanismiltaan samankaltainen kuin belatasepti ja koska sen aktiivisuus jyrsijöissä on suurempaa, sitä käytettiin jyrsijöille belataseptia aktiivisempana homologina. Belataseptin omia turvallisuustutkimuksia on siis täydennetty prekliinisillä abataseptitutkimuksilla.

Abataseptillä ei todettu *in vitro* -tutkimuksissa mutageenisuutta eikä klastogeenisuutta. Hiirillä tehdyssä karsinogeenisuustutkimuksessa pahanlaatuisten lymfoomien ja (naaraiden) nisäkasvainten ilmaantuvuudet suurenlivat. Lymfoomien ja nisäkasvainten ilmaantuvuuksien suureneminen abataseptillä hoidetuissa hiirissä on saattanut liittyä hiiren ja rotan leukemiaviruksen ja hiiren nisäkasvainviruksen kontrollin heikkenemiseen pitkäaikaisessa immunomodulaatiossa. *Cynomolgus*-apinoilla tehdyissä belataseptin ja abataseptin 6 kuukauden ja yhden vuoden toksisuustutkimuksissa ei havaittu merkitsevää toksisuutta. Korjaantuvia farmakologisia vaikutuksia olivat seerumin IgG-pitoisuuden pieneneminen minimaalisesti sekä hyvin vähäisestä vaikeaan vaihteleva imusolvajepernan ja/tai imusolvukkeiden itukeskuksissa. Kummassakaan tutkimuksessa ei saatu näyttöä lymfoomista eikä preneoplastisista morfologisista muutoksista. Näyttöä ei saatu siitä huolimatta, että abataseptitutkimuksessa todettiin lymfokryptovirus, jonka tiedetään aiheuttaneen tällaisia leesioita immunosuppressoituille apinoille näiden tutkimusten kestoja vastaavan ajan kuluessa. Virologista tilaa ei määritetty belataseptitutkimuksessa, mutta koska lymfokryptovirus on apinoilla yleinen, sitä todennäköisesti oli myös tutkimuksessa käytetyillä apinoilla.

Belatasepti ei ollut haitallinen naaras- eikä urosrottien hedelmällisyydelle. Belatasepti ei ollut teratogeeninen, kun sitä annettiin päivittäin tiineille rotille enintään 200 mg/kg ja tiineille kaniineille enintään 100 mg/kg. AUC-arvon perusteella tämä rotan annos tuottaa noin 16 kertaa ja kaniinin annos noin 19 kertaa suuremman altistuksen kuin ihmisen suositeltu enimmäisannos 10 mg/kg. Naarasrotille tiineyden ja koko imetyksen ajan päivittäin annettuihin kaikkiin belataseptiannoksiin (≥ 20 mg/kg, AUC-arvon perusteella ≥ 3 kertaa suurempi altistus kuin ihmisen suositellulla enimmäisannoksella 10 mg/kg) liittyi infektoita prosentuaalisesti pienellä määrällä emoja. Kun annos oli enintään 200 mg/kg (AUC-arvon perusteella 19 kertaa suurempi altistus ihmisen suositellulla enimmäisannoksella), jälkeläisillä ei ilmennyt haittavaikutuksia. Belataseptin osoitettiin läpäisevän rotan ja kaniinin istukan. Naarasrotille tiineyden ja koko imetyksen ajan kolmen päivän välein annettu abatasepti ei aiheuttanut jälkeläisille haittavaikutuksia, kun annos oli enintään 45 mg/kg. Tämä annos tuottaa AUC-arvon perusteella 3 kertaa suuremman altistuksen kuin ihmisen suositeltu enimmäisannos 10 mg/kg. Kun annos oli sen sijaan 200 mg/kg (AUC-arvon perusteella 11 kertaa suurempi altistus kuin ihmisen suositellulla enimmäisannoksella 10 mg/kg), havaittiin immuunitoiminnan muutoksia: T-soluista riippuvainen vasta-ainevaste 9-kertaistui naaraspuolisilla poikasilla ja yhdellä naaraspoikasella

todettiin kilpirauhastulehdus. Ei tiedetä, viittaavatko nämä löydökset autoimmuunisairauksien riskiin henkilöillä, jotka ovat sikiöaikanaan altistuneet abataseptille tai belataseptille.

Rotilla tehdyissä abataseptitutkimuksissa osoitettiin immuunitoiminnan poikkeavuuksia, mm. kuolemaan johtaneita infektioita, joiden ilmaantuvuus oli pieni (nuoret rotat). Lisäksi sekä nuorilla että täysikasvuisilla rotilla todettiin kilpirauhas- ja haimatulehduksia. Täysikasvuisille hiirille ja apinoille tehdyissä tutkimuksissa ei ole saatu samansuuntaisia löydöksiä. Nuorilla rotilla havaittu lisääntynyt herkkyys saada opportunisti-infektioita liittyy todennäköisesti abataseptille altistumiseen ennen muistivasteiden muodostumista.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Sakkaroosi
Natriumdivetyfosfaattimonohydraatti
Natriumkloridi
Natriumhydroksidi (pH:n säätöön)
Kloorivetyhappo (pH:n säätöön)

6.2 Yhteensopimattomuudet

Tätä lääkevalmistetta ei saa sekoittaa muiden lääkevalmisteiden kanssa, lukuun ottamatta niitä, jotka mainitaan kohdassa 6.6.

NULOJIXia ei saa käyttää silikonoitujen ruiskujen kanssa sakkamuodostuksen välttämiseksi (ks. kohta 6.6).

6.3 Kestoaika

Avaamaton injektiopullo

3 vuotta.

Käyttövalmiiksi saatettu liuos

Käyttövalmiiksi saatettu liuos on siirrettävä heti injektiopullosta infuusiopussiin tai -pulloon.

Laimennettu liuos

Infuusioliuoksen kemiallinen ja fysikaalinen käytönaikainen säilyvyys on osoitettu 24 tuntiin asti, silloin kun infuusioliuos säilytetään jääkaapissa (2 °C – 8 °C). Tämä lääkevalmiste on käytettävä heti mikrobiologisista syistä. Jos infuusioliuosta ei käytetä heti, sitä voi säilyttää jääkaapissa (2– 8 °C) enintään 24 tuntia. Näistä 24 tunnista infuusioliuosta saa säilyttää alle 25 °C:ssa enintään 4 tuntia. Ei saa jäätyä.

NULOJIX-infuusion on oltava päättynyt 24 tunnin kuluessa kuiva-aineen käyttövalmiiksi saattamisesta.

6.4 Säilytys

Säilytä jääkaapissa (2 °C – 8 °C).

Säilytä alkuperäispakkauksessa. Herkkä valolle.

Käyttökuntoon saatetun ja laimennetun lääkevalmisteen säilytys ks. kohta 6.3.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoko (pakkauskoot)

NULOJIX toimitetaan injektiopullossa, joka on tyyppin I piilasia ja jossa on suljin (harmaa, butyylikumia) ja repäisysinetti (alumiinia). Injektiopullon pakkauksessa on mukana polypropeenista valmistettu kertakäyttöruisku.

Pakkauskoot: 1 injektiopullo ja 1 ruisku tai 2 injektiopulloa ja 2 ruiskua.

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet

- Saata injektiopullon sisältö käyttövalmiiksi ja laimenna liuos antoa varten aseptista tekniikkaa noudattaen.
- Saata injektiopullon sisältö käyttövalmiiksi ja lisää liuos infuusionesteeseen pakkauksessa olevalla silikonittomalla kertakäyttöruiskulla. Näin vältät sakkamuodostuksen (ks. kohta 6.2).
- Älä ravista injektiopulloa. Näin vältät vaahtomuodostuksen.
- Infuusioliuos on annettava steriilin, pyrogeenittoman, proteiinia niukasti sitovan suodattimen läpi (huokoskoko 0,2–1,2 mikrom).

Annoksen valitseminen ja injektiopullojen käyttövalmiiksi saattaminen

Laske annos ja NULOJIX-injektiopullojen tarvittava määrä. Yhdestä NULOJIX-injektiopullostsa saadaan 250 mg belataseptia.

- Belataseptin kokonaisannos (mg) = potilaan paino (kg) x belataseptiannos (mg/kg) (6 tai 10 mg/kg, ks. kohta 4.2).
- Jos potilaan painonmuutos on alle 10 %, NULOJIX-annoksen muuttamista ei suositella.
- Tarvittavien injektiopullojen lukumäärä = jaa belataseptiannos (mg) 250:llä ja pyöristä tulos ylöspäin lähimpään kokonaislukuun.
- Valmista annos lisäämällä jokaiseen injektiopulloon 10,5 ml käyttövalmiiksi saattamiseen käytettävää liuosta.
- Potilaan tarvitsema käyttövalmiin liuoksen määrä (ml) = jaa belataseptin kokonaisannos (mg) 25:llä.

Ohjeet injektiopullojen käyttövalmiiksi saattamista varten

Saata yksi injektiopullo kerrallaan käyttövalmiiksi lisäämällä pulloon aseptisesti pakkauksessa mukana olevalla kertakäyttöruiskulla (sakkavaaran välttämiseksi) ja 18–21 gaugen injektioneulalla 10,5 ml jotakin seuraavista liuottimista: injektioneesteisiin käytettävä vesi, 9 mg/ml (0,9 %) natriumkloridi-infuusioneste tai 50 mg/ml (5 %) glukoosi-infuusioneste. Ruiskun annosasteikon annosväli on 0,5 ml; pyöristä siis laskettu annos lähimpään 0,5 ml:aan.

Poista injektiopullon repäisysinetti ja pyyhi suljin etanolipitoisella puhdistusaineella. Työnnä ruiskun neula injektiopulloon keskeltä kumisuljinta. Suuntaa nestesuihku injektiopullon lasiseinämaa vasten, ei kuiva-aineeseen. Vedä ruisku ja neula pois, kun olet lisännyt injektiopulloon 10,5 ml liuotinta.

Kääntelee injektiopulloa sekä sivusuunnassa että ylösalaisin varovasti vaahtomuodostuksen minimoimiseksi vähintään 30 sekuntia tai kunnes kuiva-aine on kokonaan liennut. Älä ravista. Vaikka käyttövalmiin liuoksen pinnalla saattaa olla hieman vaahtoa, jokaisessa belatasepti-injektiopullossa on riittävä ylimäärä, joka kompensoi liuoksen injektioruiskuun vetämisestä aiheutuvan hukan. Yhdestä injektiopullostsa saadaan siis 10 millilitraa belataseptiliuosta, jonka pitoisuus on 25 mg/ml.

Käyttövalmiin liuoksen on oltava kirkasta tai hieman himmeää sekä väritöntä tai vaaleankellertävää. Älä käytä liuosta, jos siinä on läpikuultamattomia hiukkasia tai muita vierashiukkasia tai jos liuos on värjäytynyt. Käyttövalmiin liuoksen siirtämistä heti injektiopullostsa infuusiopussiin tai -pulloon suositellaan.

Ohjeet infuusioliuoksen valmistamista varten

Laimenna käyttövalmiiksi saatetun liuoksen tilavuus 100 ml:aan 9 mg/ml (0,9 %) natriumkloridi-infuusionesteellä tai 50 mg/ml (5 %) glukoosi-infuusionesteellä. Vedä 9 mg/ml (0,9 %) natriumkloridi-infuusionesteen tai 50 mg/ml (5 %) glukoosi-infuusionesteen 100 ml:n infuusiopussista tai -pullosta ruiskulla saman verran liuosta kuin mitä tarvitaan käyttövalmiin belataseptiannoksen antamiseen (ml = kokonaisannos [mg] jaettuna 25:llä), ja hävitä poisvetämäsi liuos. 100 ml infuusioliuosta on tavallisesti sopiva määrä useimmille potilaille ja annoksiin, mutta infuusioliuoksen kokonaismäärä voi olla myös 50–250 ml. Lisää nyt hitaasti tarvittava määrä käyttövalmiiksi saatettua belataseptiliuosta injektiopulloista infuusiopussiin tai -pulloon samalla kertakäyttöruiskulla, jolla saatoit kuiva-aineen käyttövalmiiksi. Sekoita infuusiosäiliön sisältö varovasti. Näin saatavan infuusioliuoksen belataseptipitoisuuden tulee olla 2–10 mg/ml.

Injektiopullon mahdollisesti käyttämätön sisältö on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

Anto

Kun liuos saatetaan käyttövalmiiksi ja laimennetaan aseptisesti, NULOJIX-infuusio pitäisi aloittaa heti tai sen on oltava päättynyt 24 tunnin kuluessa kuiva-aineen käyttövalmiiksi saattamisesta. Jos infuusioliuosta ei käytetä heti, sitä voi säilyttää jääkaapissa (2 °C–8 °C) enintään 24 tuntia. Ei saa jäätyä. Infuusioliuosta saa säilyttää 24 tunnin kokonaisajasta enintään 4 tuntia alle 25 °C:ssa. Infuusion on oltava päättynyt 24 tunnin kuluessa kuiva-aineen käyttövalmiiksi saattamisesta. Tarkasta infuusioliuos ennen antoa silmämääräisesti hiukkasten tai värjäytymisen varalta. Hävitä liuos, jos siinä on hiukkasia tai se on värjäytynyt. Anna koko laimennettu annos 30 minuutin kuluessa infuusiolaitteella, jossa on steriili, pyrogeeniton ja proteiinia niukasti sitova suodatin (huokoskoko 0,2–1,2 mikrom). Koko annoksen antamisen varmistamiseksi suositellaan laskimolinjan huuhtelua infuusioliuoksella annon jälkeen.

Älä säilytä mahdollisesti käyttämättä jäänyttä infuusioliuosta uudelleenkäyttöä varten.

NULOJIX-infuusiota ei saa antaa laskimolinjaan samanaikaisesti muiden aineiden kanssa. Fyysisiä tai biokemiallisia yhteensopivuustutkimuksia, joissa arvioidaan NULOJIX-valmisteen samanaikaista käyttöä muiden aineiden kanssa, ei ole tehty.

Hävittäminen

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

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

8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/11/694/001-002

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 17. kesäkuuta 2011

Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: 18. helmikuuta 2016

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on Euroopan lääkeviraston verkkosivuilla <http://www.ema.europa.eu> ja Fimean <http://www.fimea.fi> verkkosivulla.

LIITE II

- A. BIOLOGISEN VAIKUTTAVAN AINEEN VALMISTAJA JA ERÄN VAPAUTTAMISESTA VASTAAVA VALMISTAJA**
- B. TOIMITTAMISEEN JA KÄYTTÖÖN LIITTYVÄT EHDOT TAI RAJOITUKSET**
- C. MYYNTELUVAN MUUT EHDOT JA EDELLYTYKSET**
- D. EHDOT TAI RAJOITUKSET, JOTKA KOSKEVAT LÄÄKEVALMISTEEN TURVALLISTA JA TEHOKASTA KÄYTTÖÄ**

A. BIOLOGISEN VAIKUTTAVAN AINEEN VALMISTAJAT JA ERÄN VAPAUTTAMISESTA VASTAAVA VALMISTAJA

Biologisen vaikuttavan aineen valmistajien nimi ja osoite

Lotte Biologics USA, LLC
6000 Thompson Road, East Syracuse
New York 13057 – U.S.A

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

Erän vapauttamisesta vastaavan valmistajan nimi ja osoite

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

B. TOIMITTAMISEEN JA KÄYTTÖÖN LIITTYVÄT EHDOT TAI RAJOITUKSET

Reseptilääke, jonka määräämiseen liittyy rajoitus (ks. liite I: valmisteyhteenvedon kohta 4.2).

C. MYYNTILUVAN MUUT EHDOT JA EDELLYTYKSET

- Määräaikaiset turvallisuuskatsaukset

Tämän lääkevalmisteen osalta velvoitteet määräaikaisten turvallisuuskatsausten toimittamisesta on määriteltä Euroopan unionin viitepäivämäärät (EURD) ja toimittamisvaatimukset sisältävässä luettelossa, josta on säädetty Direktiivin 2001/83/EY 107 c artiklan 7 kohdassa, ja kaikissa luettelon myöhemmissä päivityksissä, jotka on julkaistu Euroopan lääkeviraston verkkosivuilla.

D. EHDOT TAI RAJOITUKSET, JOTKA KOSKEVAT LÄÄKEVALMISTEEN TURVALLISTA JA TEHOKASTA KÄYTTÖÄ

- Riskienhallintasuunnitelma (RMP)

Myyntiluvan haltijan on suoritettava vaaditut lääketurvatoimet ja interventiot myyntiluvan moduulissa 1.8.2 esitetyn sovitun riskienhallintasuunnitelman sekä mahdollisten sovittujen riskienhallintasuunnitelman myöhempien päivitysten mukaisesti.

Päivitetty RMP tulee toimittaa

- Euroopan lääkeviraston pyynnöstä
- kun riskienhallintajärjestelmää muutetaan, varsinkin kun saadaan uutta tietoa, joka saattaa johtaa hyöty-riskiprofiilin merkittävään muutokseen, tai kun on saavutettu tärkeä tavoite (lääketurvatoiminnassa tai riskien minimoinnissa).

LIITE III
MYYNTIPÄÄLLYSMERKINNÄT JA PAKKAUSSELOSTE

A. MYYNTIPÄÄLLYSMERKINNÄT

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT

ULKOPAKKAUS

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

NULOJIX 250 mg kuiva-aine välikonsentraatiksi infuusionestettä varten, liuos
belatasepti

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Yksi injektiopullo sisältää 250 mg belataseptia.
Yksi millilitra käyttövalmistesta sisältää 25 mg belataseptia.

3. LUETTELO APUAINEISTA

Apuaineet: sakkaroosi, natriumdivetyfosfaattimonohydraatti, natriumkloridi ja pH:n säätöön
natriumhydroksidi ja kloorivetyhappo. Lue pakkausseloste ennen käyttöä.

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

Kuiva-aine välikonsentraatiksi infuusionestettä varten, liuos

1 injektiopullo
1 ruisku

2 injektiopulloa
2 ruiskua

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Kerta-antoon.
Lue pakkausseloste ennen käyttöä.
Laskimoon.

6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN

Käytä vain pakkauksessa olevaa ruiskua valmisteen käyttövalmiiksi saattamiseen ja laimentamiseen.

TÄRKEÄÄ TIETOA

Uusi ylläpitoannos, ks. pakkausseloste

8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

Katso käyttökuntoon saatetun ja laimennetun liuoksen kesto aika pakkausselosteesta.

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

Säilytä jääkaapissa.

Säilytä alkuperäispakkauksessa. Herkkä valolle.

10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN

Hävitä mahdollisesti käyttämättä jäänyt liuos.

11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE

Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG

Plaza 254

Blanchardstown Corporate Park 2

Dublin 15, D15 T867

Irlanti

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/11/694/001

EU/1/11/694/002

13. ERÄNUMERO

Lot

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU**15. KÄYTTÖOHJEET****16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA**

NULOJIX

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunniste.

18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT

PC

SN

<NN>

**SISÄPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT
INJEKTIOPULLON ETIKETTI**

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

NULOJIX 250 mg kuiva-aine välikonsentraatiksi infuusionestettä varten, liuos
belatasepti

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Yksi injektiopullo sisältää 250 mg belataseptia.
Yksi millilitra käyttövalmistesta konsentraattia sisältää 25 mg belataseptia.

3. LUETTELO APUAINEISTA

Apuaineet: sakkaroosi, natriumdivetyfosfaattimonohydraatti, natriumkloridi ja pH:n säätöön
natriumhydroksidi ja kloorivetyhappo. Lue pakkausseloste ennen käyttöä.

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

Kuiva-aine konsentraattia varten
250 mg

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Kerta-antoon.
Lue pakkausseloste ennen käyttöä.
Laskimoon.

**6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN
ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ**

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN

Käytä vain pakkauksessa olevaa ruiskua valmisteen käyttövalmiiksi saattamiseen ja laimentamiseen.

8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP
Lue pakkausseloste ennen käyttöä.

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET
--

Säilytä jääkaapissa.

Säilytä alkuperäispakkauksessa. Herkkä valolle.

10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN
--

Hävitä mahdollisesti käyttämättä jäänyt liuos.

11. MYYNTELUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE
--

Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG

Dublin 15, D15 T867

Ireland

12. MYYNTELUVAN NUMERO(T)

EU/1/11/694/001

EU/1/11/694/002

13. ERÄNUMERO

Lot

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU
--

15. KÄYTTÖOHJEET

16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIIVAKOODI

18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT
--

B. PAKKAUSSELOSTE

Pakkausseloste: Tietoa käyttäjälle

NULOJIX 250 mg kuiva-aine välikonsentraatiksi infuusionestettä varten, liuos belatasepti

Lue tämä pakkausseloste huolellisesti ennen kuin aloitat lääkkeen käyttämisen, sillä se sisältää sinulle tärkeitä tietoja.

- Säilytä tämä pakkausseloste. Voit tarvita sitä myöhemmin.
- Jos sinulla on kysyttävää, käänny lääkärin tai apteekkihenkilökunnan puoleen.
- Jos havaitset haittavaikutuksia, kerro niistä lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Ks. kohta 4.

Tässä pakkausselosteessa kerrotaan:

1. Mitä NULOJIX on ja mihin sitä käytetään
2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin käytät NULOJIXia
3. Miten NULOJIXia käytetään
4. Mahdolliset haittavaikutukset
5. NULOJIXin säilyttäminen
6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

1. Mitä NULOJIX on ja mihin sitä käytetään

NULOJIXin sisältämä vaikuttava aine belatasepti on niin sanottu immunosuppressantti. Immunosuppressantit vähentävät elimistön oman puolustusmekanismin, immuunijärjestelmän, toimintaa.

NULOJIXia käytetään aikuisille, jotta immuunijärjestelmä ei hyökkäisi munuaissiirrettä vastaan ja aiheuttaisi siirteen hyljintää. NULOJIXia käytetään yhdessä muiden immunosuppressanttien, muun muassa mykofenolihapon ja kortikosteroidien kanssa.

2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin käytät NULOJIXia

Älä käytä NULOJIXia

- **jos olet allerginen** belataseptille tai tämän lääkkeen jollekin muulle aineelle (lueteltu kohdassa 6). Kliinisissä tutkimuksissa on ilmoitettu belataseptin käyttöön liittyviä allergisia reaktioita.
- **Jos et ole altistunut Epstein-Barrin virukselle (EBV)** tai et ole varma aiemmasta altistumisestasi, NULOJIX-hoito ei sovi sinulle. EBV on virus, joka aiheuttaa mononukleoosin. Jos sinulla ei ole ollut EBV:tä, saatat sairastua tavanomaista herkemmin elinsiirron jälkeiseen lymfoproliferatiiviseen häiriöön (PTLD). Jos et ole varma, onko sinulla joskus aiemmin ollut EBV-infektiota, keskustele lääkärisi kanssa.

Varoitukset ja varotoimet

Lymfoproliferatiivinen häiriö elinsiirtoleikkauksen jälkeen

NULOJIX suurentaa vaaraa sairastua tilaan nimeltä lymfoproliferatiivinen häiriö (PTLD, post-transplant lymphoproliferative disorder). PTLD ilmenee NULOJIX-hoidon yhteydessä useimmiten aivoissa ja voi johtaa kuolemaan. PTLD:n vaara on suurentunut, jos

- sinulla ei ole ollut Epstein-Barrin virusta ennen elinsiirtoa
- sinulla on sytomegaloviruksen (CMV) aiheuttama infektio
- olet saanut elinsiirteen akuuttiin hyljintään hoitoa, esimerkiksi antitymosyyttiglobuliinia, joka vähentää T-solujen määrää. T-solut ylläpitävät elimistön vastustuskykyä sairauksia ja infektioita vastaan. Ne voivat kuitenkin saada elimistön myös hylkimään munuaissiirrettä.
- Jos et ole varma, koskeeko jokin edellä mainituista kohdista sinua, keskustele lääkärisi kanssa.

Vakavat infektiot

NULOJIX-hoidon yhteydessä voi ilmetä vakavia, mahdollisesti kuolemaan johtavia infektioita. NULOJIX heikentää infektioiden vastustuskykyä. Mahdollisesti ilmeneviä vakavia infektioita ovat mm.

- tuberkuloosi
- sytomegalovirus- eli CMV-infektiot, jotka voivat olla vakavia kudosisinfektioita tai veren infektoita
- vyöruusu
- muut herpesviruksen aiheuttamat infektiot.

NULOJIX-hoidon yhteydessä on ilmoitettu harvinainen aivoinfektio, jota kutsutaan progressiiviseksi eli eteneväksi multifokaaliseksi leukoenkefaloalopatiaksi (PML). Se johtaa usein vaikeaan toimintakyvttömyyteen tai kuolemaan.

Kerro hoidostasi läheillesi tai muille sinua hoitaville henkilöille. Sinulla voi ilmetä oireita, joita et välttämättä itse huomaa. Oireitasi on ehkä tutkittava tarkemmin, jotta PML, PTLD ja muut infektiot saadaan poissuljettua. Katso oireet kohdasta 4, ”Mahdolliset haittavaikutukset”.

Ihosityöpä

Rajoita altistumistasi auringonvalolle ja ultraviolettisäteilylle NULOJIXin käytön aikana. Käytä ihoa suojaavaa vaatekangasta ja suuren suojakertoimen aurinkovoidetta. NULOJIX-hoito suurentaa tiettyjen syöpien, erityisesti ihosityövän, vaaraa.

Verihyytymät munuaissiirteessä

Jotkin munuaissiirteistä ovat tyypiltään sellaisia, että niihin saattaa muodostua tavanomaista herkemmin verihyytymiä.

Käyttö siirryttäessä toisen tyyppisestä immunosuppressiivisesta ylläpito- tai hoitohoidosta

Jos lääkäri määrää sinulle ylläpito- tai hoitohoidoksi NULOJIX-pohjaista immunosuppressiivista hoitoa, munuaistesi toimintaa saatetaan joutua tutkimaan useammin hoitomuutoksen jälkeen hyljinnän merkkien varalta.

Käyttö maksasiirrepotilaille

NULOJIXin käyttöä maksasiirrepotilaille ei suositella.

Käyttö yhdessä muiden immunosuppressanttien kanssa

NULOJIXia käytetään yleensä steroideihin yhdistettynä. Steroidiannoksen vähentäminen liian nopeasti voi lisätä riskiä, että keho hylkii siirrettyä munuaista. Ota steroideja tarkalleen lääkärin määrääminä annoksina.

Lapset ja nuoret

NULOJIXin käyttöä alle 18-vuotiaille lapsille ja nuorille ei ole tutkittu, joten sitä ei suositella tälle ikäryhmälle.

Muut lääkevalmisteet ja NULOJIX

Kerro lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle, jos parhaillaan käytät tai olet äskettäin käyttänyt muita lääkkeitä.

Kysy lääkäriltä tai apteekista neuvoa ennen minkään lääkkeen käyttöä NULOJIX-hoidon aikana.

NULOJIX-hoidon aikana on vältettävä eläviä taudinaiheuttajia sisältäviä rokotteita. Keskustele lääkärisi kanssa, jos tarvitset rokotuksia; hän neuvoa sinua niiden suhteen.

Raskaus ja imetys

Jos olet raskaana tai imetät, epäilet olevasi raskaana tai jos suunnittelet lapsen hankkimista, kysy lääkäriltä neuvoa ennen tämän lääkkeen käyttöä.

Jos tulet raskaaksi NULOJIXin käytön aikana, kerro asiasta lääkärillesi.

Älä käytä NULOJIXia raskausaikana, jollei lääkärisi ole sitä erityisesti suositellut. NULOJIXin vaikutukset raskauteen eivät ole tiedossa. NULOJIX-hoidon aikana ei saa tulla raskaaksi, koska NULOJIXista alkion tai sikiön koituvaa mahdollista vaaraa ei tunneta. Jos olet hedelmällisessä iässä oleva nainen, käytä luotettavaa raskauden ehkäisyä NULOJIX-hoidon aikana ja 8 viikon ajan viimeisestä hoitoannoksesta. Lääkäriltä saat neuvoja luotettavasta raskauden ehkäisymenetelmästä.

NULOJIX-hoidon aikana ei saa imettää. Ei tiedetä, erittyykö tämän lääkevalmisteen vaikuttava aine (belatasepti) äidinmaitoon.

Ajaminen ja koneiden käyttö

Belataseptilla on vähäinen vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn. Älä kuitenkaan aja äläkä käytä mitään työvälineitä tai koneita, jos sinua väsyttää tai olet huonovointinen NULOJIX-annoksen saatua.

NULOJIX sisältää natriumia

Kerro lääkärillesi ennen NULOJIX-hoidon aloittamista, jos sinun on noudatettava vähäsuolaista ruokavaliota.

Tämä lääkevalmiste sisältää 55 mmol (13 mg) natriumia per injektioampulli. Tämä vastaa 0,64%:a suositellusta natriumin enimmäisvuorokausiannoksesta aikuiselle.

3. Miten NULOJIXia käytetään

NULOJIX-hoidon määrää ja sitä valvoo munuaissiirtoihin perehtynyt erikoislääkäri. NULOJIXin antaa lääkäri tai sairaanhoitaja.

NULOJIX annetaan tiputuksena (infuusiona) laskimoon noin 30 minuutin aikana.

Suositusannos perustuu potilaan painoon (kg), ja annoksen määrittää lääkäri. Annos ja antovälit ovat seuraavassa taulukossa.

Aloitustapa	Annos
Elinsiirtopäivä, ennen implantaatiota (päivä 1)	
Päivät 5, 14 ja 28	10 mg/kg
Elinsiirtoa seuraavien viikkojen 8 ja 12 lopussa	
Ylläpitovaihe	Annos
4 viikon välein ($\pm$ 3 vrk), elinsiirtoa seuraavan viikon 16 lopusta alkaen	6 mg/kg

Munuaissiirron aikana sinulle saatetaan antaa NULOJIX-valmistetta yhdessä muiden immuunivastetta vähentävien lääkkeiden kanssa, jotta elimistösi ei hylkisi munuaissiirrettä.

Lääkäri voi päättää vaihtaa immuunivastetta vähentävän lääkityksesi NULOJIX-hoitoon ylläpitovaiheessa munuaissiirron jälkeen.

Tämän pakkausselosteen lopussa on terveydenhuollon ammattilaisille tarkoitettua tietoa NULOJIX-annoksen laskemisesta, valmistelusta ja antamisesta.

Jos saat enemmän NULOJIXia kuin sinun pitäisi

Jos näin käy, sinua tarkkaillaan haittavaikutusten mahdollisten merkkien tai oireiden varalta ja saat hoitoa tarpeen mukaan.

Jos unohdat käyttää NULOJIXia

On erittäin tärkeää, että käytät hoitopaikassasi sovitusti saamassa kaikki NULOJIX-annokset. Jos aikataulun mukainen NULOJIX-annos jää väliin, sovi hoitopaikkasi kanssa uusi käyntiaika.

Jos lopetat NULOJIXin käytön

Jos lopetat NULOJIXin käytön, elimistösi saattaa alkaa hylkiä munuaissiirrettä. NULOJIX-hoidon lopettamispäätös tulee tehdä yhdessä lääkärin kanssa; sinulle aloitetaan yleensä jokin toinen hoito. Jos ensin lopetat NULOJIX-hoidon pitkäksi aikaa etkä käytä mitään muita elinsiirteen hyljinnän estolääkkeitä ja sitten aloitat hoidon uudelleen, ei tiedetä, vaikuttaako belatasepti edelleen samalla tavalla kuin aiemmin.

Jos sinulla on kysymyksiä tämän lääkkeen käytöstä, käänny lääkärin tai apteekkihenkilökunnan puoleen.

4. Mahdolliset haittavaikutukset

Kuten kaikki lääkkeet, tämäkin lääke voi aiheuttaa haittavaikutuksia. Kaikki eivät kuitenkaan niitä saa. NULOJIX voi kuitenkin aiheuttaa vakavia, mahdollisesti hoitoa vaativia haittavaikutuksia. Kerro hoidostasi läheisillesi tai muille sinua hoitaville henkilöille, koska et itse välttämättä huomaa kaikkia oireita.

Kerro heti lääkärillesi, jos sinä huomaat tai läheisesi huomaa jonkin seuraavista oireista:

Hermosto-oireita voivat olla muistikatos, puhe- ja kommunikaatiovaikeudet, mielialan tai käyttäytymisen muutos, sekavuus tai lihasten hallinnan menettäminen, kehon toispuoleinen voimattomuus, näkökyvyn muutokset, päänsärky.

Infektio-oireita voivat olla kuume; selittämätön painonlasku; imusolmukkeiden turvotus; vilustumisoireet, kuten nuha tai kurkkukipu; erittävä yskä; verta ysköksissä; korvakipu; punoittavat haavat tai raapiutumat; lämmin tai erittyvä märkä.

Munuais- tai virtsarakko-oireita voivat olla aristus munuaissiirteen kohdalla, virtsaamisvaikeudet, erittyvän virtsamäärän muutos, verta virtsassa, kipu tai polttelu virtsatessa.

Ruoansulatuselimistön oireita voivat olla nielemiskipu, suun kivuliaat haavaumat, valkoiset täplät suussa tai nielussa, vatsavaivat, vatsakipu, oksentelu, ripuli.

Ihomuutoksia voivat olla selittämättömät mustelmat tai verenvuodot; ruskea tai musta ihomuutos, joka on rajoiltaan epätarkka tai joka ei näytä kokonaan samanlaiselta; luomen koon tai värin muutos; uusi ihomuutos tai -kyhmy.

Allergisia oireita voivat olla (muunkinlaisia oireita voi ilmetä) ihottuma, ihon punoitus, nokkosihottuma, kutina, huulten turvotus, kielen turvotus, kasvojen turvotus, koko kehon turvotus, rintakipu, hengenahdistus, hengityksen vinkuna, heitehuimaus.

Hyvin yleisiä haittavaikutuksia (saattaa esiintyä useammalla kuin yhdellä käyttäjällä kymmenestä) ovat:

- virtsarakko- tai munuaisinfektio, ylähengitysteiden infektio, CMV-infektio (voi aiheuttaa vakavan veren infektion tai kudosisinfektion), kuume, yskä, keuhkoputkitulehdus
- hengenahdistus
- ummetus, ripuli, pahoinvointi, oksentelu, vatsakipu
- liian korkea verenpaine, liian matala verenpaine
- päänsärky, unihäiriöt, hermostuneisuus tai ahdistuneisuus, raajojen turvotus
- nivelkipu, selkäkipu, raajakipu
- kipu virtsatessa, verta virtsassa.

Tutkimuksissa voi ilmetä:

- verisolumäärien pieneneminen tai anemia, valkosolumäärän pieneneminen
- veren kreatiniinipitoisuuden suureneminen (munuaistoimintaa mittaava verikoe), virtsan valkuaisainemäärän suureneminen
- veren eri suola- ja elektrolyyttipitoisuuksien muutokset

- kolesterolin ja triglyseridiarvojen (veren rasva-arvojen) suureneminen
- suuri sokeripitoisuus veressä

Yleisiä haittavaikutuksia (saattaa esiintyä enintään yhdellä käyttäjällä kymmenestä) ovat:

- ihon pahan- ja hyvänlaatuiset kasvaimet
- verenpaineen vaarallinen aleneminen, joka voi hoitamattomana johtaa tajunnanmenetykseen, koomaan ja kuolemaan
- aivohalvaus
- verenvirtauksen estymisestä johtuva kudostuho
- maksatulehdus (syttölyttinen hepatiitti)
- munuaisvaurio
- nesteen kertyminen keuhkoihin (keuhkopöhö), hengityksen vinkuna, rintakipu tai raskausrintakipu, sydänlihaksen (alaosan) laajentuma
- verenvirtaus tai kudostuho, hengitystietuho, keuhkokuume, vilustuminen, sivuontelotulehdus, nuha, kurkkukipu, suuontelun kipu, herpesvirusinfektio, vöruusu ja muut virusinfektio, suu haavaumat, sammas, munuaisinfektio, sienien aiheuttamat ihoinfektio, kynsisila ja muut sieninfektio, ihoinfektio, pehmytkudostuho, haavainfektio, paikallinen infektio, paranemisen hidastuminen, verinen mustelma, immunesteen kertyminen munuaissierteen ympäriille
- sydämen syketiheyden nopeutuminen, sydämen syketiheyden hidastuminen, sydämen rytmihäiriöt, heikko sydän
- diabetes
- elimistön kuivuminen
- maha-suolitulehdus, jonka aiheuttaja on tavallisesti virus
- vatsavaivat
- epätavallinen kihelmöinti, raajojen puutuminen tai heikkous
- ihottuma, kutina
- lihaskipu, lihasheikkous, luukipu, nivelten turvotus, selkärangan nikamavälien epänormaali rustottuminen, nivelten äkillinen lukkiutuminen, lihasnykäykset, niveltulehdus
- munuaisverisuonen tukos; munuaisen laajentuma, joka syntyy, kun virtsaneritys munuaisista estyy; virtsan takaisinvirtaus virtsarakosta munuaistietuihin; virtsankarkailu; virtsarakon puutteellinen tyhjeneminen; tihentynyt virtsaamistarve öisin; virtsan sokeriarvon suureneminen
- painonnousu, painonlasku
- kaihi, silmien verestäminen, näön sumeneminen
- vapina, heitehuimaus, pyörtäminen, korvakipu, korvien surina, soiminen tai muu itsepiintainen ääni korvissa
- akne, huustenlähtö, epänormaali ihomuutos, liikahikoilu, yöhikoilu
- jo parantuneen vatsan leikkaushaavan peittäminen, mikä aiheuttaa vatsalihasten heikkoutta tai kuopan vatsalihaksiin, vatsatyrä
- masennus, väsymys, väsymyksen tunne, uneliaisuus tai tarmottomuus, yleinen huonovointisuus, hengitysvaikeus makuuasennossa, nenäverenvuoto
- ulkonäkömuutokset, jotka ovat tyypillisiä runsaasti steroideja käyttäville, kuten kuukasvoisuus, niskakyhmy, rasvan kertyminen ylävartaloon
- nesteen poikkeava kertyminen.

Tutkimuksissa voi ilmetä:

- verihiutaleäärän pieneneminen, valkosolunäärän liiallinen suureneminen, punasolunäärän liiallinen suureneminen
- veren hiilidioksidipitoisuuden muutokset, nesteumpi, veren valkuaisäärän väheneminen
- maksan toimintakokeiden poikkeavat tulokset, veren lisäkilpirauhashormonipitoisuuden suureneminen
- tulehduksesta kertovan veren valkuaisaineen (C-reaktiivinen proteiini, CRP) määrän suureneminen
- veressä olevien vasta-aineiden (infektioita vastaan taistelevien valkuaisaineiden) väheneminen.

Melko harvinaisia haittavaikutuksia (saattaa esiintyä enintään yhdellä käyttäjällä sadasta) ovat:

- keuhkosityöpi; peräsuolisyöpi; rintasyöpi; eräs luustossa, lihaksissa tai rasvakudoksessa ilmenevä syöpi; herpesviruksen aiheuttamat iho- ja suolistokasvaimet immuunipuolustukseltaan

- heikentyneillä potilailla; eturauhassyöpä; kohdunkaulasyöpä; kurkkusyöpä; imusolmukesyöpä; luuydinsyöpä; munuais-, munuaistiehyt- tai virtsarakkosyöpä
- aivojen sieni-infektio, aivotulehdus, vakava aivoinfektio nimeltään progressiivinen multifokaalinen leukoenkefalopatia eli PML
 - aivoturvotus; kallonsisäisen paineen ja aivopaineen nousu; kouristuskohtaus; heikkous, joka johtaa kehon toispuoleiseen toimintakyvyn menetykseen; hermosyitä peittävän aineen häviäminen; kasvohalvaus
 - aivosairaudet, jotka aiheuttavat päänsärkyä, kuumetta, aistiharhoja, sekavuutta, puhe- ja liikehäiriöitä
 - heikentynyt verenvirtaus sydämeen, sydämen johtumishäiriöt, sydämen valtavaltimon (aortan) läppävika, poikkeavan nopea sydämen syketiheys
 - keuhkovaurioon johtava äkillinen hengitysvaikeus, kohonnut keuhkoverenpaine, keuhkotulehdus, veriyskä, keuhkojen ja keuhkoputkien sairaus, nesteen kertyminen keuhkopussiin, unenaikaiset hengityskatkokset, ääntöhäiriö
 - sukupuolielinten herpesinfektio
 - sytomegaloviruksen aiheuttama paksusuolitulehdus; haimatulehdus; mahalaukku-, ohutsuoli- tai paksusuolihaavauma; ohutsuolitukos; musta, tervamainen uloste; peräsuolen verenvuoto; ulosteen värimuutos
 - bakteeri-infektiot; sydämen sisäkalvon tulehdus tai infektio; tuberkuloosi; luuinfektio; imusolmuketulehdus; keuhkojen ilmäteiden pitkäaikainen laajeneminen, johon liittyy usein ilmeneviä keuhkoinfektioita
 - Strongyloides-madon aiheuttama infektio, Giardia-loisen aiheuttama ripuli-infektio
 - viruksen (polyomaviruksen) aiheuttama munuaissairaus, munuaistulehdus, munuaisten sidekudostuminen, pienten munuaistiehyiden surkastuminen, verenvuotoinen virtsarakkotulehdus
 - munuaisvaltimon tukos
 - Guillain-Barrén oireyhtymä (aiheuttaa lihasheikkoutta tai halvauksen)
 - Epstein-Barrin viruksen (EBV) aiheuttama lymfoproliferatiivinen sairaus
 - laskimotukokset, laskimotulehdus, ajoittaiset jalkakrampit
 - valtimopoikkeavuudet, valtimoiden sidekudostuminen, valtimotukokset, valtimoahtautumat, kasvojen/ihon ohimenevä punoitus, kasvojen turvotus
 - sappikivitauti, nestetäyteinen rakkula (kysta) maksassa, maksan rasvoittuminen
 - psoriaasi (sairaus, johon ihossa esiintyy paksuja, punoittavia läiskiä ja usein hopeanhoitoista hilseilyä), poikkeava karvoittuminen, karvojen/hiusten liiallinen katkeilu, kynsien katkeilu, siittimen haavauma
 - luusto-ongelmia aiheuttavat elimistön kivennäisainehäiriöt, luutulehdus, luuongelmia aiheuttava luuston epänormaali heikkeneminen, nivelkalvotulehdus, harvinainen luusairaus
 - kivistulehdus, epänormaalisti pitkittynyt siittimen erektio, poikkeavuutta kohdunkaulan soluissa (papakokeen epänormaali tulos), rintakyhmy, kiveskipu, ulkosynnyttimien haavauma, emätinseinämien oheneminen, hedelmättömyys tai hedelmöitymättömyys, kivespussien turvotus.
 - kausiluonteinen allergia
 - ruokahalun heikkeneminen, makuhäiriö, kuulon heikkeneminen
 - poikkeavat unet, mielialan vaihtelut, tarkkaavuus- ja ylivilkkaushäiriö, ymmärrys- tai ajatteluvaikeus, muistin heikkeneminen, migreeni, ärtyneisyys
 - puutuminen tai heikkous, joka johtuu huonossa hoitotasapainossa olevasta diabeteksestä; diabeteksestä johtuvat jalkaongelmat; levottomat jalat
 - näkökyvyn muutoksia aiheuttava silmän takaosan turvotus, silmätulehdus, silmien epämiellyttävä/lisääntynyt valonarkuus, silmäluomien turvotus
 - suupielien rokahtuminen, ienten turvotus, sylkirauhaskipu
 - sukupuolihaluun voimistuminen
 - poltteluntunne
 - tiputuksen aiheuttama reaktio, sidekudoksen muodostuminen, tulehdus, sairauden uusiutuminen, kuumoitus, haavauma

- liian vähäinen virtsaneritys
- elinsiirteen vajaatoiminta, verensiirron aikaiset tai jälkeiset ongelmat, paranevan haavan reunojen avautuminen, luunmurtuma, täydellinen jännerepeämä, verenpaineen lasku toimenpiteen aikana tai jälkeen, verenpaineen nousu toimenpiteen aikana tai jälkeen, mustelma/veren kertyminen pehmytkudoksiin toimenpiteen jälkeen, toimenpiteeseen liittyvä kipu, toimenpiteeseen liittyvä päänsärky, pehmytkudosten ruhje

Tutkimuksissa voi ilmetä:

- punasolumäärän vaarallinen pieneneminen, valkosolumäärän vaarallinen pieneneminen, punasolujen tuhoutuminen, veren hyytymisongelmat, diabeteksesta johtuva veren happamoituminen, veren liian vähäinen happamuus
- lisämunuaisten hormonituotannon häiriöt
- D-vitamiinin puutos
- veren haimaentsyymipitoisuuden suureneminen, veren troponiinipitoisuuden suureneminen, PSA (prostata spesifinen antigeeni, eturauhaselle tyypillinen merkkiaine) -arvon suureneminen, veren suuri virtsahappopitoisuus, CD4-valkosolumäärän pieneneminen, verensokeriarvon pieneneminen.

Haittavaikutuksista ilmoittaminen

Jos havaitset haittavaikutuksia, kerro niistä lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Voit ilmoittaa haittavaikutuksista myös suoraan [liitteessä V](#) luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta. Ilmoittamalla haittavaikutuksista voit auttaa saamaan enemmän tietoa tämän lääkevalmisteen turvallisuudesta.

5. NULOJIXin säilyttäminen

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

Älä käytä tätä lääkettä injektiopullon etiketissä ja ulkopakkauksessa mainitun viimeisen käyttöpäivämäärän jälkeen (EXP). Viimeinen käyttöpäivämäärä tarkoittaa kuukauden viimeistä päivää.

Tätä lääkevalmistetta säilytetään hoitopaikassa, jossa se sinulle annetaan.

Säilytä jääkaapissa (2 °C–8 °C).

Säilytä alkuperäispakkauksessa. Herkkä valolle.

Käyttövalmiiksi saatettu liuos on siirrettävä heti injektiopullosta infuusiopussiin tai -pulloon.

Laimennettu lääkevalmiste on mikrobiologisista syistä käytettävä heti. Jos infuusioliuosta ei käytetä heti, sitä voi säilyttää jääkaapissa (2 °C–8 °C) enintään 24 tuntia. Infuusioliuosta saa säilyttää 24 tunnin kokonaisajasta enintään 4 tuntia alle 25 °C:ssa. Ei saa jäätyä. NULOJIX-infuusion on oltava päättynyt 24 tunnin kuluessa kuiva-aineen käyttövalmiiksi saattamisesta.

Älä käytä NULOJIXia, jos huomaat käyttövalmiiksi saatetussa tai laimennetussa liuoksessa hiukkasia tai jos liuos on värjäytynyt.

Lääkkeitä ei tule heittää viemäriin eikä hävittää talousjätteiden mukana. Kysy käyttämättömien lääkkeiden hävittämisestä apteekista. Näin menetellen suojelit luontoa.

6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

Mitä NULOJIX sisältää

- Vaikuttava aine on belatasepti. Yksi injektiopullo sisältää 250 mg belataseptia. Yksi millilitra käyttövalmista konsentraattia sisältää 25 mg belataseptia.
- Muut aineet ovat natriumkloridi, natriumdivetyfosfaattimonohydraatti, sakkaroosi, natriumhydroksidi (pH:n säätöön) ja kloorivetyhappo (pH:n säätöön). (Katso kohta 2.)

Lääkevalmisteen kuvaus ja pakkauskoot

NULOJIX kuiva-aine välikonsentraatiksi infuusionestettä varten, liuos (kuiva-aine konsentraattia varten) on valkoinen tai lähes valkoinen kuiva-aine, joka on yhtenäinen tai palasiksi särkynyt kakku. Yksi injektiopullo sisältää 250 mg belataseptia.

Pakkauksessa on joko 1 lasi-injektiopullo ja 1 ruisku tai 2 lasi-injektiopulloa ja 2 ruiskua.

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

Myyntiluvan haltija ja valmistaja

Myyntiluvan haltija:

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

Valmistaja:

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

Tämä pakkausseloste on tarkistettu viimeksi

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on saatavilla Euroopan lääkeviraston verkkosivulla <http://www.ema.europa.eu> ja Fimean <http://www.fimea.fi> verkkosivulla.

Seuraavat tiedot on tarkoitettu vain terveydenhuollon ammattilaisille:

- Valmistelet injektiopullot ja laimenna liuos antoa varten aseptista tekniikkaa noudattaen.
- Saata injektiopullon sisältö käyttövalmiiksi ja lisää liuos infuusionesteeseen pakkauksessa olevalla silikonittomalla kertakäyttöruiskulla. Näin vältät sakkamuodostuksen.
- Älä ravista injektiopulloa. Näin vältät vaahtomuodostuksen.
- Infuusioliuos on annettava steriilin, pyrogeenittoman, proteiinia niukasti sitovan suodattimen läpi (huokoskoko 0,2–1,2 mikrom).

Annoksen valitseminen ja injektiopullojen käyttövalmiiksi saattaminen

Laske annos ja NULOJIX-injektiopullojen tarvittava määrä. Yhdestä NULOJIX-injektiopullostsa saadaan 250 mg belataseptia.

- Belataseptin kokonaisannos (mg) = potilaan paino (kg) x belataseptiannos (mg/kg) (6 tai 10 mg/kg, ks. kohta 3).
- Jos potilaan painonmuutos on alle 10 %, NULOJIX-annoksen muuttamista ei suositella.
- Tarvittavien injektiopullojen lukumäärä = jaa belataseptiannos (mg) 250:llä ja pyöristä tulos ylöspäin lähimpään kokonaislukuun.

- Valmista annos lisäämällä jokaiseen injektiopulloon 10,5 ml käyttövalmiiksi saattamiseen käytettävää liuosta.
- Potilaan tarvitsema käyttövalmiin liuoksen määrä (ml) = jaa belataseptin kokonaisannos (mg) 25:llä.

Ohjeet injektiopullojen käyttövalmiiksi saattamista varten

Saata yksi injektiopullo kerrallaan käyttövalmiiksi lisäämällä pulloon aseptisesti pakkauksessa mukana olevalla kertakäyttöruiskulla (sakkavaaran välttämiseksi) ja 18–21 gaugen injektioneulalla 10,5 ml jotakin seuraavista liuottimista: injektionesteisiin käytettävä vesi, 9 mg/ml (0,9 %) natriumkloridi-infuusioneste tai 50 mg/ml (5 %) glukoosi-infuusioneste. Ruiskun annosasteikon annosväli on 0,5 ml; pyöristä siis laskettu annos lähimpään 0,5 ml:aan.

Poista injektiopullon repäisysinetti ja pyyhi suljin etanolipitoisella puhdistusaineella. Työnnä ruiskun neula injektiopulloon keskeltä kumisuljinta. Suuntaa nestesuihku injektiopullon lasiseinämaa vasten, ei kuiva-aineeseen. Vedä ruisku ja neula pois, kun olet lisännyt injektiopulloon 10,5 ml liuotinta.

Kääntelee injektiopulloa sekä sivusuunnassa että ylösalaisin varovasti vaahtomuodostuksen minimoimiseksi vähintään 30 sekuntia tai kunnes kuiva-aine on kokonaan liennut. Älä ravista. Vaikka käyttövalmiin liuoksen pinnalla saattaa olla hieman vaahtoa, jokaisessa belatasepti-injektiopullossa on riittävä ylimäärä, joka kompensoi liuoksen injektioruiskuun vetämisestä aiheutuvan hukan. Yhdestä injektiopullosta saadaan siis 10 millilitraa belataseptiliuosta, jonka pitoisuus on 25 mg/ml.

Käyttövalmiin liuoksen on oltava kirkasta tai hieman himmeää sekä väritöntä tai vaaleankellertävää. Älä käytä liuosta, jos siinä on läpikuultamattomia hiukkasia tai muita vierashiukkasia tai jos liuos on värjäytynyt. Käyttövalmiin liuoksen siirtämistä heti injektiopullosta infuusiopussiin tai -pulloon suositellaan.

Ohjeet infuusioliuoksen valmistamista varten

Laimenna käyttövalmiiksi saatetun liuoksen tilavuus 100 ml:aan 9 mg/ml (0,9 %) natriumkloridi-infuusionesteellä tai 50 mg/ml (5 %) glukoosi-infuusionesteellä. Vedä 9 mg/ml (0,9 %) natriumkloridi-infuusionesteen tai 50 mg/ml (5 %) glukoosi-infuusionesteen 100 ml:n infuusiopussista tai -pullosta ruiskulla saman verran liuosta kuin mitä tarvitaan käyttövalmiin belataseptiannoksen antamiseen (ml = kokonaisannos [mg] jaettuna 25:llä), ja hävitä poisvetämäsi liuos. 100 ml infuusioliuosta on tavallisesti sopiva määrä useimmille potilaille ja annoksiin, mutta infuusioliuoksen kokonaismäärä voi olla myös 50–250 ml. Lisää nyt hitaasti tarvittava määrä käyttövalmiiksi saatettua belataseptiliuosta injektiopulloista infuusiopussiin tai -pulloon samalla kertakäyttöruiskulla, jolla saatoit kuiva-aineen käyttövalmiiksi. Sekoita infuusioliuoksen sisältö varovasti. Näin saatavan infuusioliuoksen belataseptipitoisuuden tulee olla 2–10 mg/ml.

Injektiopullon mahdollisesti käyttämätön sisältö on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

Anto

Kun liuos saatetaan käyttövalmiiksi ja laimennetaan aseptisesti, NULOJIX-infuusio pitäisi aloittaa heti tai sen on oltava päättynyt 24 tunnin kuluessa kuiva-aineen käyttövalmiiksi saattamisesta. Jos infuusioliuosta ei käytetä heti, sitä voi säilyttää jääkaapissa (2 °C – 8 °C) enintään 24 tuntia. Ei saa jäätyä. Infuusioliuosta saa säilyttää 24 tunnin kokonaisajasta enintään 4 tuntia alle 25 °C:ssa. Infuusion on oltava päättynyt 24 tunnin kuluessa kuiva-aineen käyttövalmiiksi saattamisesta. Tarkasta infuusioliuos ennen antoa silmämääräisesti hiukkasten tai värjäytymisen varalta. Hävitä liuos, jos siinä on hiukkasia tai se on värjäytynyt. Anna koko laimennettu annos 30 minuutin kuluessa infuusiolaitteella, jossa on steriili, pyrogeeniton ja proteiinia niukasti sitova suodatin (huokoskoko 0,2–1,2 mikrom). Koko annoksen antamisen varmistamiseksi suositellaan laskimolinjan huuhtelua infuusioliuoksella annon jälkeen.

NULOJIX-infuusiota ei saa antaa laskimolinjaan samanaikaisesti muiden aineiden kanssa. Fyysisiä tai biokemiallisia yhteensopivuustutkimuksia, joissa arvioidaan NULOJIX-valmisteen samanaikaista käyttöä muiden aineiden kanssa, ei ole tehty.

Älä säilytä mahdollisesti käyttämättä jäänyttä infuusioliuosta uudelleenkäyttöä varten.

Hävittäminen

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.