

I. MELLÉKLET
ALKALMAZÁSI ELŐÍRÁS

1. A GYÓGYSZER NEVE

NULOJIX 250 mg por oldatos infúzióhoz való koncentrátumhoz

2. MINŐSÉGI ÉS MENNYISÉGI ÖSSZETÉTEL

250 mg belataceptet tartalmaz injekciós üvegenként.

Feloldás után a koncentrátum 25 mg belataceptet tartalmaz milliliterenként.

A belatacept olyan fúziós protein, amit kínai hörcsög petefészek sejtekben állítanak elő, rekombináns DNS technológiával.

Ismert hatású segédanyag:

0,55 mmol nátriumot tartalmaz injekciós üvegenként.

A segédanyagok teljes listáját lásd a 6.1 pontban.

3. GYÓGYSZERFORMA

Por oldatos infúzióhoz való koncentrátumhoz (por koncentrátumhoz).

A por fehér vagy törtfehér, egész vagy töredezett porpogácsa.

4. KLINIKAI JELLEMZŐK

4.1 Terápiás javallatok

A NULOJIX kortikoszteroidokkal és mikofenolsavval (MPA) kombinálva a graft kilökődés profilaxisára javallott, vesetranszplantáción áteső felnőtteknél (a veseműködésre vonatkozó adatokat lásd az 5.1 pontban).

4.2 Adagolás és alkalmazás

A kezelést az immunszuppresszív terápiában és a vesetranszplantált betegek kezelésében jártas szakorvosnak kell elrendelnie és felügyelnie.

A belataceptet nem vizsgálták 30%-nál nagyobb panel reaktív antitestű (PRA) betegek esetében (akik gyakran igényelnek fokozott immunszuppressziót). Az együttesen nagy immunszuppressziós terhelés kockázata miatt a belatacept kizárólag akkor alkalmazható ezeknél a betegeknél, ha más alternatív terápiát is számításba vettek (lásd 4.4 pont).

Adagolás

A kezelés megkezdése a transzplantáció idején

Azoknál a transzplantált betegeknél, akik a transzplantáció időpontjától kezdve NULOJIX-kezelésben részesülnek („újonnan transzplantált betegek”), egy interleukin-2 (IL-2) -receptor antagonistával történő kiegészítés javasolt.

A javasolt adag a beteg testtömegén (kg) alapul. Az adag és a kezelés gyakorisága az alábbiakban kerül megadásra.

1. táblázat: A belatacept adagja vesetranszplantált recipienseknél

Kezdeti fázis	Adag
A transzplantáció napja, a beültetés előtt (1. nap)	10 mg/kg
5. nap, 14. nap és 28. nap	10 mg/kg
A transzplantációt követő 8. és 12. hét vége	10 mg/kg
Fenntartó fázis	Adag
Minden 4. héten (± 3 nap), a transzplantációt követő 16. hét végén kezdve	6 mg/kg

Az adag kiszámítására vonatkozó további részleteket lásd a 6.6 pontban.

A betegeknek a belatacept adása előtt nincs szükségük premedikációra.

A transzplantáció idején: A NULOJIX-et baziliximab indukcióval, mikofenolát-mofetillel és kortikoszteroidokkal kombinációban kell adni. A belataceptet kapó betegeknél a kortikoszteroid fokozatos leépítését óvatosan kell végrehajtani, különösen azoknál a betegeknél, akiknél a 4-től 6-ig humán leukocyta antigén (HLA) eltérés van (lásd 4.4 és 5.1 pont).

Átállás kalcineurin inhibitor (CNI) -alapú kezelésről legalább 6 hónappal a transzplantáció után

Azoknál a betegeknél, akik legalább 6 hónapja átestek a transzplantáción, a CNI alapú fenntartó kezelésről NULOJIX alapú fenntartó kezelésre való átálláshoz az első 8 hétben 6 mg/kg dózisban ajánlott a NULOJIX készítményt alkalmazni 2 hetente, majd ugyanezt a dózist kell ismételni 4 hetente. A NULOJIX-kezelés megkezdése után a kalcineurin-inhibitor alkalmazását a kezdeti NULOJIX adag infúziója után legalább 4 hétig folytatni kell, csökkenő dózisokban (lásd 5.1 pont). Az akut kilökődés gyakoribb monitorozása ajánlott, a helyi előírásoknak megfelelően, a NULOJIX készítményre történő áttérést követően legalább 6 hónapig (lásd 4.4 pont).

A klinikai vizsgálatok során a belatacept alkalmazásával járó, az infúzióval összefüggő reakciókról számoltak be. Ha bármilyen súlyos allergiás vagy anaphylaxiás reakció előfordul, akkor a belatacept-kezelést azonnal abba kell hagyni, és megfelelő kezelést kell kezdeni (lásd 4.4 pont).

A belatacept terápiás monitorozására nincs szükség.

A klinikai vizsgálatok során a belatacept dózisát a testtömeg kevesebb, mint 10%-os változása miatt nem módosították.

Különleges betegcsoportok

Idősek

Dózismódosítás nem szükséges (lásd 5.1 és 5.2 pont).

Vesekárosodás

Vesekárosodásban szenvedő vagy dializált betegeknél nem javasolt a dózis módosítása (lásd 5.2 pont).

Májkárosodás

A vesetranszplantációs protokollokban májkárosodásban szenvedő betegeket nem vizsgáltak, ezért májkárosodásban a belatacept dózis módosítása nem javasolható.

Gyermekek és serdülők

A belatacept biztonságosságát és hatásosságát 0-18 éves gyermekek és serdülők esetében nem igazolták. Nincsenek rendelkezésre álló adatok.

Az alkalmazás módja

A NULOJIX csak intravénásan alkalmazható.

A hígított oldatot intravénás infúzió formájában, viszonylag állandó sebességgel, 30 perc alatt kell beadni. Az első adag infúziót közvetlenül a preoperatív időszakban vagy a műtét alatt, de még a transzplantátum ér-anastomosisainak befejezése előtt kell beadni.

A gyógyszer alkalmazás előtti feloldására és hígítására vonatkozó utasításokat lásd a 6.6 pontban.

4.3 Ellenjavallatok

Olyan, transzplantátumot kapó recipiensek, akik Epstein–Barr vírus (EBV) szeronegatívak vagy szerológiai státuszuk ismeretlen.

A készítmény hatóanyagával vagy a 6.1 pontban felsorolt bármely segédanyagával szembeni túlérzékenység (lásd 4.4 pont).

4.4 Különleges figyelmeztetések és az alkalmazással kapcsolatos óvintézkedések

Nyomonkövethetőség

A biológiai gyógyszerek nyomonkövethetőségének javítása érdekében az alkalmazott készítmény nevét és gyártási sorozatának számát egyértelműen rögzíteni kell.

Poszt-transzplantációs lymphoproliferatív kórkép (PTLD)

Az újonnan transzplantált betegek II. fázisú és III. fázisú vizsgálataiban (3 vizsgálat) a PTLD előfordulási gyakorisága magasabb volt a belatacepttel, mint a ciklosporinnal kezelt betegeknél (lásd 4.8 pont). A belatacepttel kezelt, EBV szeronegatív, transzplantátumot kapó betegeknél nagyobb a PTLD kockázata, mint az EBV szeropozitívaknál (lásd 4.8 pont). Az EBV szerológiát a belatacept adása előtt ellenőrizni kell. A transzplantátumot kapó EBV szeronegatív vagy ismeretlen szerológiai státuszú recipiensek nem kaphatnak belataceptet (lásd 4.3 pont).

Az EBV szeronegatív státuszon kívül a PTLD egyéb ismert kockázati tényezői közé tartozik a cytomegalovírus (CMV) fertőzés és a T-sejtszám depléciót okozó kezelés, amit a belatacepttel kezelt betegek III. fázisú klinikai vizsgálataiban gyakrabban alkalmaztak az akut kilökődés kezelésére (lásd 5.1 pont).

A PTLD a belatacepttel kezelt betegeknél gyakrabban jelentkezik a központi idegrendszerben. Az orvosoknak a differenciáldiagnózis során gondolniuk kell a PTLD-re az olyan betegeknél, akiknél új vagy súlyosbodó neurológiai, kognitív vagy magatartási jelek vagy tünetek jelentkeznek.

Fertőzések

Az immunszuppresszánsok, köztük a belatacept alkalmazása is fokozhatja a fertőzésekkel szembeni fogékonyságot, beleértve a fatális fertőzéseket, az opportunista fertőzéseket, a tuberculosist és a herpest is (lásd alább a progresszív multifokális leukoencephalopathiával [PML] kapcsolatos figyelmeztetéseket és a 4.8 pontot is).

A transzplantáció után legalább 3 hónapig CMV profilaxis javasolt, különösen az olyan betegeknél, akiknél fokozott a CMV-fertőzés kockázata. A transzplantációt követően legalább 6 hónapig Pneumocystis pneumonia profilaxis javasolt.

A klinikai vizsgálatokban a belataceptet kapó betegeknél gyakrabban észleltek tuberculosist, mint a ciklosporint kapóknál (lásd 4.8 pont). A tuberculosisos esetek többsége olyan betegeknél fordult elő, akik aktuálisan vagy korábban olyan országokban éltek, ahol magas a tuberculosis prevalenciája. A

betegeket a belatacept elkezdése előtt tuberculosis irányába ki kell vizsgálni, és vizsgálni kell a látens fertőzést is. A látens tuberculosis fertőzés adekvát kezelését a belatacept alkalmazása előtt el kell kezdeni.

Progresszív multifokális leukoencephalopathia

A progresszív multifokális leukoencephalopathia (PML) a központi idegrendszer ritka, gyakran rapidan progresszív és fatális kimenetelű, opportunista fertőzése, amit a John-Cunningham (JC) vírus okoz. A klinikai vizsgálatokban a belataceptet a javasolt rezsimmnél magasabb dózisokban kapó betegeknél 2 PML esetről számoltak be. A belatacepttel végzett vesetranszplantációs vizsgálatokban egy PML esetről számoltak be, egy olyan betegnél, aki egyidejű kezelésként egy IL-2 receptor antagonistát, mikofenolát-mofetilt és kortikoszteroidokat kapott. A májtranszplantációs vizsgálatban a beteg egyidejű kezelésként mikofenolát-mofetilt és kortikoszteroidokat kapott. Mivel az erőteljes immunszuppresszió a PML és az egyéb fertőzések fokozott kockázatával járt, ezért a belatacept és az egyidejűleg adott immunszuppresszív szerek, köztük a mikofenolát-mofetil és a mikofenolsav javasolt adagjait nem szabad túllépni (lásd 4.5 pont).

A korai diagnózis és kezelés mérsékelheti a PML hatását. Az orvosoknak a differenciáldiagnózis során gondolniuk kell a PML-re az olyan betegeknél, akiknél új vagy súlyosbodó neurológiai, kognitív vagy magatartási jelek vagy tünetek jelentkeznek. A PML rendszerint agyi képalkotó vizsgálattal, köztük mágneses rezonancia vizsgálattal (MRI) vagy komputer tomográfiával (CT) és a cerebrospinalis folyadék JC-vírus DNS-ének polimeráz-láncreakció (PCR) vizsgálatával kerül diagnosztizálásra. Amikor a PML klinikai gyanúja nagy, és a PML diagnózisát a cerebrospinalis folyadék, a polimeráz-láncreakció és az agyi képalkotó vizsgálatok segítségével nem lehet felállítani, akkor mérlegelni kell a betegeknél az agyi biopszia elvégzését. Minden gyanús vagy igazolt PML esetén neurológiai konzílium javasolt.

PML diagnosztizálásakor, a graft veszélyeztetettségét számításba véve, az immunszuppresszió csökkentése vagy elhagyása javasolt. A plazmaferézis gyorsíthatja a belatacept eltávolítását.

Malignitások

A PTLTD mellett az immunszuppresszív rezsimeket, köztük belataceptet kapó betegeknél fokozott a malignitások, köztük a bőrrák kockázata (lásd 4.8 pont). A napfény és ultraibolya sugárzás expozíciót védőruházat viselésével és magas fényvédő faktorú naptej alkalmazásával korlátozni kell.

Graft thrombosis

Klinikai vizsgálatokban, a kiterjesztett kritériumrendszerű donorból származó allograftot kapóknál a graft thrombosis nagyobb előfordulási arányát figyelték meg a poszt-transzplantációs időszakban (lásd 4.8 pont). Forgalomba hozatalt követően vese-allograft thrombosis előfordulását jelentették olyan betegeknél, akiknél a vese-allograft thrombosisra hajlamosító, más kockázati tényezők is fennálltak, amikor az anti-thymocyt globulin kezdő adagját a belatacept első adagjával egyidőben vagy közel egyidejűleg alkalmazták együtt (lásd 4.8 pont).

Átállítás CNI-alapú fenntartó kezelési rendről

A CNI-alapú fenntartó kezelést kapó, klinikailag stabil betegek belatacept alapú kezelésre történő átalakítása kezdetben növelheti az akut kilökődés kockázatát. Az akut kilökődés szorosabb monitorozása ajánlott a belataceptre történő áttérést követően legalább 6 hónapig, a helyi előírásoknak megfelelően. Nincsenek adatok az átállásról a magasabb immunológiai kockázatúnak tekintett betegek esetén, mivel őket kizárták a konverziós vizsgálatokból a kilökődési előzményekhez kapcsolódó, protokoll által meghatározott kritériumok alapján (lásd 5.1 pont). Az ilyen betegeknél kezdetben az akut kilökődés további kockázata állhat fenn a belataceptre történő átállást követően a jelenleg tanulmányozott beteghez képest. Magas immunológiai kockázatú betegeknél az átállítás csak akkor mérlegelhető, ha a várható előnyök meghaladják a kockázatokat.

Májtranszplantáció

A belatacept biztonságosságát és hatásosságát májtranszplantált betegek esetében nem igazolták, ezért alkalmazása nem javasolt. Egy II. fázisú klinikai vizsgálatban *de novo* májtranszplantált betegek esetében a halálesetek számának növekedését figyelték meg a 3 belatacept-alapú vizsgált rezsím közül 2 esetében. Ezek a belatacept adagolási rezsimek eltértek a vesetranszplantációt kapók esetében vizsgáltaktól (lásd 5.1 pont).

Más immunszuppresszív szerekkel történő egyidejű alkalmazás

A klinikai vizsgálatokban a belataceptet az alábbi immunszuppresszív szerekkel adták: baziliximab, egy mikofenolsav és kortikoszteroidok.

Lymphocyta-depléciót okozó kezelések és a mikofenolsav: Mivel az immunszuppresszió összesített mértéke a malignitások és az opportunist fertőzések kockázati tényezője, ezért az egyidejűleg alkalmazott immunszuppresszív szerek javasoltnál magasabb dózisait kerülni kell. Az akut kilökődés kezelésére szolgáló, lymphocyta-depléciót okozó kezeléseket óvatosan kell alkalmazni.

A magas PRA-jú betegek gyakran fokozott immunszuppressziót igényelnek. A belataceptet nem vizsgálták 30%-nál nagyobb PRA-jú betegek esetében (lásd 4.2 pont).

A kortikoszteroid leépítése: A belataceptet kapó betegeknél a kortikoszteroid fokozatos leépítését óvatosan kell végrehajtani, különösen azoknál a betegeknél, akiknél nagy az immunológiai kockázat, például azoknál, akiknél a 4-től 6-ig humán leukocita antigén (HLA) eltérés van. A forgalomba hozatalt követő tapasztalat szerint a belatacept alkalmazása a baziliximab indukcióval, mikofenolát-mofetillel és kortikoszteroid napi 5 mg-ra történő leépítésével a transzplantációt követő 6. hétre az akut kilökődés, különösen a III. fokozatú kilökődés megnövekedett arányával járt. Ezek a III. fokozatú kilökődések olyan betegeknél fordultak elő, akiknél a 4-től 6-ig HLA eltérés van (lásd 4.2 és 5.1 pont).

Azoknál a betegeknél, akiket elképzelhető, hogy a belataceptről egy másik immunszuppresszánsra váltanak át, a belatacept elhagyása utáni potenciálisan gyengébb vagy fokozott immunszuppresszió elkerülése érdekében az orvosoknak tudniuk kell, hogy a belatacept felezési ideje 9-10 nap.

Allergiás reakciók

A klinikai vizsgálatok során a belatacept alkalmazásával járó, az infúzióval összefüggő reakciókról számoltak be. Az allergiás reakciók megelőzése érdekében nem szükséges a betegeket premedikálni (lásd 4.8 pont). Fokozott elővigyázatosság szükséges azoknál a betegeknél, akiknek az anamnesisében a belatacepttel vagy a készítmény bármely segédanyagával szembeni allergiás reakció szerepel. A forgalomba hozatalt követő surveillance során anaphylaxiáról számoltak be (lásd 4.8 pont). Ha bármilyen súlyos allergiás vagy anaphylaxiás reakció fordul elő, akkor a NULOJIX-kezelést azonnal abba kell hagyni, és megfelelő kezelést kell kezdeni.

Védőoltások

Az immunszuppresszáns kezelés befolyásolhatja a vakcinációra adott válaszreakciót. Ezért a belatacept-kezelés alatt a védőoltás kevésbé hatásos lehet, bár ezt a klinikai vizsgálatokban nem vizsgálták. Az élő kórokozókat tartalmazó védőoltások alkalmazását kerülni kell (lásd 4.5 pont).

Autoimmun folyamat

Fennáll az elméleti lehetősége annak, hogy a belatacept-kezelés növelheti az autoimmun folyamatok kockázatát (lásd 4.8 pont).

Immunogenitás

Noha csak néhány betegnél alakultak ki antitestek, és nem volt nyilvánvaló összefüggés az antitestképződés és a klinikai válaszreakció vagy a nemkívánatos események között, túlságosan kevés az adat ahhoz, hogy végleges értékelést lehessen végezni (lásd 4.8 pont).

A belatacept biztonságosságát és hatásosságát nem vizsgálták a kezelés újraindítása esetén. Az előzetesen kialakult belatacept-ellenes antitestek potenciális hatását számításba kell venni, ha a belatacept-kezelés újraindítását veszik fontolóra egy hosszú ideig tartó kezelésmentes időszak után, különösen azoknál a betegeknél, akik nem kaptak folyamatos immunszuppressziót.

Nátriumtartalom

A készítmény 0,55 mmol azaz 13 mg nátriumot tartalmaz injekciós üvegenként, ami a WHO (Egészségügyi Világszervezet) által felnőtteknél javasolt maximális napi bevitelnek megfelelő 2 g nátrium 0,64%-a, amit kontrollált nátrium diéta mellett történő kezelés során figyelembe kell venni.

4.5 Gyógyszerkölsönhatások és egyéb interakciók

A belatacept egy fúziós protein, amit a citokróm P450 (CYP) enzimek és az UDP-glükuroniltranszferázok várhatóan nem metabolizálnak. Úgy tűnik, a belatacept nem gyakorol jelentős, közvetlen hatást a citokinek szintjeire májtranszplantált recipienseknél és egészséges önkénteseknél. Ezért a belatacept a citokinekre gyakorolt hatásain keresztül várhatóan nem befolyásolja a citokróm P450 enzimeket.

A belatacept várhatóan nem szakítja meg a mikofenolsav enterohepaticus körforgását. Egy adott mikofenolat-mofetil dózis esetén a mikofenolsav-expozíció a belatacept egyidejű alkalmazásakor megközelítőleg 40%-kal magasabb, mint a ciklosporin egyidejű adásakor.

Az immunszuppresszáns kezelés befolyásolhatja a vakcinációra adott válaszreakciót. Ezért a belatacept-kezelés alatt a védőoltás kevésbé hatásos lehet, bár ezt a klinikai vizsgálatokban nem vizsgálták. Az élő kórokozókat tartalmazó védőoltások alkalmazását kerülni kell (lásd 4.4 pont).

4.6 Termékenység, terhesség és szoptatás

Fogamzóképes korú nők / Fogamzásgátlás férfiak és nők esetében

Fogamzóképes korú nőknek hatékony fogamzásgátlást kell alkalmazniuk a belatacept-kezelés alatt és 8 hétig az utolsó adaggal végzett kezelést követően, mivel az embrionális/magzati fejlődésre gyakorolt potenciális kockázat nem ismert.

Terhesség

Terhes nőknél történő alkalmazásra nincs megfelelő adat a belatacept tekintetében. A humán 10 mg/kg-os dózis melletti AUC alapján legfeljebb 16-szoros és 19-szeres dózisokkal végzett állatkísérletek nem utalnak az embrionális/magzati fejlődést közvetlenül vagy közvetett módon károsan befolyásoló hatásokra. A humán 10 mg/kg-os dózis melletti AUC alapján 19-szeres dózisokkal patkányokon végzett pre- és posztnatális fejlődési vizsgálatokban az immunfunkciók korlátozott változásait észlelték (lásd 5.3 pont). A belataceptet terhes nőknél nem szabad alkalmazni, csak akkor, ha erre egyértelműen szükség van.

Szoptatás

Patkányokkal végzett vizsgálatok a belatacept anyatejbe történő kiválasztódását mutatták. Nem ismert, hogy a belatacept kiválasztódik-e a humán anyatejbe (lásd 5.3 pont). A nők a belatacept-alapú rezsimmel végzett kezelés ideje alatt nem szoptathatnak.

Termékenység

Nincsenek a belatacept alkalmazásának a humán fertilitásra gyakorolt hatásaira vonatkozó adatok. Patkányoknál a belataceptnek nem voltak a hím és nőtény fertilitásra gyakorolt nemkívánatos hatásai (lásd 5.3 pont).

4.7 A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre

A belatacept kismértékben befolyásolja a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességeket, mivel fáradtságot, rossz közérzetet és/vagy hányingert okozhat. A betegeket arra kell utasítani, hogy ha ezeket a tüneteket tapasztalják, akkor kerülniük kell a potenciálisan veszélyes tevékenységeket, például a gépjárművezetést és a gépek kezelését.

4.8 Nemkívánatos hatások, mellékhatások

A biztonságossági profil összefoglalása

Az immunszuppresszív szerekkel járó mellékhatás-profil az alapbetegség és a többféle gyógyszer egyidejű alkalmazása miatt gyakran nehéz megállapítani.

Az újonnan végzett vesetranszplantáció során történő alkalmazás alátámasztására végzett vizsgálatokban leggyakrabban ($\geq 2\%$) jelentett, legfeljebb 3 éven át kumulálódó súlyos mellékhatás a belatacept mellett mindkét rezsim (intenzívebb és kevésbé intenzív) esetén a húgyúti fertőzés, a CMV fertőzés, a láz, a vér emelkedett kreatininszintje, a pyelonephritis, a hasmenés, a gastroenteritis, a graft dysfunctio, a leukopenia, a pneumonia, a basalsejtes carcinoma, az anaemia és a dehydratio volt.

A mindkét belatacept-alapú rezsimmel (intenzívebb és kevésbé intenzív) kezelt betegek között a 3 év alatt leggyakrabban ($\geq 20\%$) jelentett mellékhatások a hasmenés, az anaemia, a húgyúti fertőzés, a perifériás oedema, a székrekedés, a hypertonia, a láz, a hányinger, a graft dysfunctio, a köhögés, a hányás, a leukopenia, a hypophosphataemia és a fejfájás voltak.

A 3 év alatt a betegek $\geq 1\%$ -ánál a belatacept-kezelés megszakítását vagy abbahagyását eredményező mellékhatás a vena renalis thrombosis és a CMV fertőzés volt.

A mellékhatások táblázatos felsorolása

A mindkét (intenzívebb és kevésbé intenzív) belatacept rezsimből összegyűjtött, az újonnan transzplantált betegek klinikai vizsgálataiban jelentett, legfeljebb 3 éven át kumulálódó és legalább feltételezett okozati összefüggéssel bíró mellékhatások listája a 2. táblázatban szervrendszeri csoportosításban és gyakorisági kategóriáiként szerepel.

A gyakorisági kategóriák meghatározása a következő: nagyon gyakori ($\geq 1/10$), gyakori ($\geq 1/100$ - $< 1/10$), nem gyakori ($\geq 1/1000$ - $< 1/100$). Az egyes gyakorisági kategóriákon belül a mellékhatások csökkenő súlyosság szerint kerülnek megadásra.

2. táblázat: Az újonnan transzplantált betegek klinikai vizsgálataiban előfordult mellékhatások

Fertőző betegségek és parazitafertőzések	
Nagyon gyakori	húgyúti fertőzés, felső légúti fertőzés, cytomegalovírus fertőzés*, bronchitis
Gyakori	sepsis, pneumonia, influenza, gastroenteritis, herpes zoster, sinusitis, herpes simplex, oralis candidiasis, pyelonephritis, onychomycosis, BK vírus fertőzés, légúti fertőzés, candidiasis, rhinitis, cellulitis, sebfertőzés, lokalizált fertőzés, herpes vírus fertőzés, gombafertőzés, gombás bőrfertőzés
Nem gyakori	PML*, cerebralis gombafertőzés, cytomegalovírus (CMV) colitis, polyomavírus nephropathia, genitális herpes, staphylococcus fertőzés, endocarditis, tuberculosis*, bronchiectasia, osteomyelitis, strongyloidiasis, Blastocystis fertőzés, giardiasis, lymphangitis
Jó-, rosszindulatú és nem meghatározott daganatok (beleértve a cisztákat és polipokat is)*	
Gyakori	a bőr squamosus sejtes carcinómája, basalsejtes carcinoma, bőr papilloma
Nem gyakori	EBV-sal társuló lymphoproliferatív kórkép**, tüdőrák, végbélrák, emlőrák, sarcoma, Kaposi sarcoma, prosztatarák, cervix carcinoma, gégerák, lymphoma, myeloma multiplex, átmeneti sejtes carcinoma
Vérképzőszervi és nyirokrendszeri betegségek és tünetek	
Nagyon gyakori	anaemia, leukopenia
Gyakori	thrombocytopenia, neutropenia, leukocytosis, polycythaemia, lymphopenia
Nem gyakori	monocytopenia, tiszta vörösvértest aplasia, agranulocytosis, haemolysis, hypercoagulatio
Immunrendszeri betegségek és tünetek	
Gyakori	csökkent immunglobulin G-szint a vérben, csökkent immunglobulin M-szint a vérben
Nem gyakori	hypogammaglobulinaemia, szezonális allergia
Endokrin betegségek és tünetek	
Gyakori	Cushingoid szindróma
Nem gyakori	mellékvese-elégtelenség
Anyagcsere- és táplálkozási betegségek és tünetek	
Nagyon gyakori	hypophosphataemia, hypokalaemia, dyslipidaemia, hyperkalaemia, hyperglykaemia, hypocalcaemia
Gyakori	testtömeg-növekedés, diabetes mellitus, dehydratio, testtömeg-csökkenés, acidosis, folyadékretenció, hypercalcaemia, hypoproteinaemia
Nem gyakori	diabeteses ketoacidosis, diabeteses láb, alkalosis, csökkent étvágy, D-vitamin-hiány
Pszichiátriai kórképek	
Nagyon gyakori	insomnia, szorongás
Gyakori	depresszió
Nem gyakori	különös álmok, hangulatingadozások, figyelemhiányos/hiperaktivitási szindróma, emelkedett libido
Idegrendszeri betegségek és tünetek	
Nagyon gyakori	fejfájás
Gyakori	tremor, paraesthesia, cerebrovascularis történés, szédülés, syncope, lethargia, perifériás neuropathia
Nem gyakori	encephalitis, Guillain-Barré szindróma*, agyi oedema, intracranialis nyomásfokozódás, encephalopathia, convulsio, hemiparesis, demyelinatio, arcbénulás, dysgeusia, kognitív zavar, memóriazavar, migrén, égő érzés, diabeteses neuropathia, nyugtalan láb szindróma

Szembetegségek és szemészeti tünetek	
Gyakori	cataracta, ocularis hyperaemia, homályos látás
Nem gyakori	retinitis, conjunctivitis, szemgyulladás, keratitis, photophobia, szemhéj oedema
A fül és az egyensúly-érzékelő szerv betegségei és tünetei	
Gyakori	vertigo, fülfájdalom, tinnitus
Nem gyakori	hypacusis
Szívbetegségek és a szívvel kapcsolatos tünetek	
Gyakori	tachycardia, bradycardia, pitvarfibrillatio, szívelégtelenség, angina pectoris, balkamra hypertrophia
Nem gyakori	akut coronaria szindróma, másodfokú atrioventricularis blokk, aortabillentyű-elégtelenség, supraventricularis arrhythmia
Érbetegségek és tünetek	
Nagyon gyakori	hypertonia, hypotonia
Gyakori	sokk, infarctus, haematoma, lymphokele, angiopathia, arteria fibrosis
Nem gyakori	vénás thrombosis, artériás thrombosis, thrombophlebitis, arteriosclerosis, claudicatio intermittens, kipirulás
Légzőrendszeri, mellkasi és mediastinalis betegségek és tünetek	
Nagyon gyakori	dyspnoe, köhögés
Gyakori	pulmonalis oedema, sípoló légzés, hypocapnia, orthopnoe, epistaxis, oropharyngeális fájdalom
Nem gyakori	akut respirációs distressz szindróma, pulmonalis hypertonia, pneumonitis, haemoptysis, bronchopneumopathia, fájdalmas légzés, pleuralis folyadékgyülem, alvási apnoe szindróma, dysphonia, oropharyngeális hólyagok
Emésztőrendszeri betegségek és tünetek	
Nagyon gyakori	hasmenés, székrekedés, hányinger, hányás, hasi fájdalom
Gyakori	dyspepsia, stomatitis aphthosa, hernia abdominalis
Nem gyakori	gastrointestinalis zavarok, pancreatitis, vastagbélfekély, melaena, gastroduodenalis fekély, rectalis vérzés, vékonybél obstructio, cheilitis, gingiva hyperplasia, nyálmirigy-fájdalom, széklet elszíneződése
Máj- és epebetegségek, illetve tünetek	
Gyakori	cytolyticus hepatitis, a májfunkciós vizsgálatok kóros eredménye
Nem gyakori	cholelithiasis, cysta hepatis, steatosis hepatis
A bőr és a bőr alatti szövet betegségei és tünetei	
Gyakori	acne, pruritus, alopecia, bőrlésio, bőrkiütés, éjszakai verejtékezés, hyperhidrosis
Nem gyakori	psoriasis, kóros szőrnövekedés, onychoclasia, penis ulceratio, arcduzzanat, trichorrhhexis
A csont- és izomrendszer, valamint a kötőszövet betegségei és tünetei	
Nagyon gyakori	arthralgia, hátfájás, végtagfájdalom
Gyakori	myalgia, izomgyengeség, csontfájdalom, ízületi duzzanat, intervertebrális discus betegsége, ízületi elakadás, izomgörcsök, osteoarthritis
Nem gyakori	csontanyagcsere-zavar, osteitis, osteolysis, synovitis
Vese- és húgyúti betegségek és tünetek	
Nagyon gyakori	proteinuria, emelkedett kreatininszint a vérben, dysuria, haematuria
Gyakori	renalis tubularis necrosis, vena renalis thrombosis*, arteria renalis stenosis, glycosuria, hydronephrosis, vesicourethralis reflux, vizelet-inkontinencia, vizeletretenció, nocturia
Nem gyakori	arteria renalis thrombosis*, nephritis, nephrosclerosis, renalis tubularis atrophia, cystitis haemorrhagica, vese fibrosis

A nemi szervekkel és az emlőkkel kapcsolatos betegségek és tünetek	
Nem gyakori	epididymitis, priapismus, cervicalis dysplasia, csomó az emlőben, herefájdalom, vulva ulceratio, atrophias vulvovaginitis, infertilitás, scrotalis oedema
Veleszületett, örökletes és genetikai rendellenességek	
Gyakori	hydrokele
Nem gyakori	hypophosphatasia
Általános tünetek, az alkalmazás helyén fellépő reakciók	
Nagyon gyakori	perifériás oedema, láz
Gyakori	mellkasi fájdalom, fáradtság, rossz közérzet, gyógyulási zavar
Nem gyakori	infúzióval kapcsolatos reakció*, irritabilitás, fibrosis, gyulladás, betegség kiújulása, melegség érzés, fekély
Laboratóriumi és egyéb vizsgálatok eredményei	
Gyakori	emelkedett C-reaktív proteinszint, emelkedett mellékpajzsmirigy-hormonszint a vérben
Nem gyakori	hasnyálmirigy enzimszintek emelkedése, emelkedett troponinszint, elektrolit zavar, prosztata-specifikus antigénszint emelkedés, a húgysavszint emelkedése a vérben, vizeletmennyiség csökkenése, vércukorszint-csökkenés, csökkent CD4 lymphocytaszám
Sérülés, mérgezés és a beavatkozással kapcsolatos szövődmények	
Nagyon gyakori	graft dysfunctio
Gyakori	krónikus allograft nephropathia (CAN), posztoperatív sérv
Nem gyakori	sikertelen transzplantáció, transzfúziós reakció, a seb szétnyílása, csonttörés, ínruptúra, beavatkozással kapcsolatos hypotonia, beavatkozással kapcsolatos hypertonia, beavatkozás utáni haematoma, beavatkozással kapcsolatos fájdalom, beavatkozással kapcsolatos fejfájás, suffusio

* Lásd „A kiválasztott mellékhatások leírása” részt

**Beleértve az összes eseményt, amit a 3,3 éves medián időtartamú fázis III vizsgálatokban jelentettek újonnan transzplantált betegeknek, és a megközelítőleg 7 éves medián időtartamú fázis II vizsgálatban jelentettek újonnan transzplantált betegeknek.

Az 1. és a 2. vizsgálat hosszú távú kiterjesztése

A két, III. fázisú vizsgálatban résztvevő 1209 randomizált és újonnan transzplantált beteg közül (lásd 5.1 pont) 761 beteg folytatta a részvételt a 3. év után, egy további, legfeljebb 4 évig tartó, hosszú távú kiterjesztés időszakban, és kapta tovább a vizsgálati készítményt az eredeti besorolás szerint. Az első 3 év eredményeihez viszonyítva a 4 éves hosszú távú, nyílt kiterjesztés alatt nem észleltek új mellékhatásokat vagy a mellékhatások előfordulási gyakoriságának növekedését (az első 3 éves időszakból származó mellékhatások fent vannak felsorolva).

1. és 2. konverziós vizsgálat

A belatacept átfogó biztonságossági profilja a két konverziós vizsgálatban megegyezett a újonnan vesetranszplantált betegek klinikai populációjában a fenti 2. táblázatban bemutatott ismert biztonsági profillal.

A kiválasztott mellékhatások leírása

Malignitások és poszt-transzplantációs lymphoproliferatív kórkép

Az újonnan transzplantált betegek vizsgálataiban 1. és a 3. évben előforduló malignitások gyakoriságát a 3. táblázat mutatja, kivéve a PTLD eseteket, amelyek az 1. évben és a 3. év után jelentettek (a követés medián időtartama 1199 nap volt az intenzívebb belatacept, 1206 nap volt a kevésbé intenzív belatacept és 1139 nap volt a ciklosporin esetén). A malignus daganatok 3. éves gyakorisága a nem melanoma jellegű bőrrákok kivételével hasonló volt a kevésbé intenzív belatacept- és a ciklosporin-csoportokban, és magasabb volt az intenzívebb belatacept-csoportban. A PTLD magasabb arányban fordult elő mindkét, belatacept terápiás csoportban, mint a ciklosporin-csoportban (lásd 4.4 pont). A nem melanoma jellegű bőrrákok ritkábban fordultak elő a kevésbé intenzív belatacept rezsim, mint a ciklosporin vagy az intenzívebb belatacept rezsim esetén.

3 táblázat: Előforduló malignitások terápiás csoportonként (%)

	Az 1. év végéig			A 3 év végéig*,**		
	Intenzívebb belatacept N = 477	Kevésbé intenzív belatacept N = 472	Ciklosporin N = 476	Intenzívebb belatacept N = 477	Kevésbé intenzív belatacept N = 472	Ciklosporin N = 476
Bármilyen malignus daganat	3,4	1,9	3,4	8,6	5,7	7,1
Nem melanoma jellegű bőrrák	1,0	0,2	1,5	4,2	1,5	3,6
Malignus daganatok, kivéve a nem melanoma jellegű bőrrákot	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
Malignitások, kivéve a nem melanoma jellegű bőrrákot és a PTLD-t	1,5	0,8	1,7	2,7	3,2	3,4

*Az összesített vizsgálatokban a követés medián időtartama minden terápiás csoportban 1092 nap volt kivéve a PTLD-t.

**A PTLD-re vonatkozó követés medián időtartama az összesített vizsgálatokban 1199 nap volt az intenzívebb, 1206 nap a kevésbé intenzív, illetve 1139 nap a ciklosporin-csoportban.

A 3, újonnan transzplantált betegekre vonatkozó vizsgálatban (egy II. fázisú és 2 III. fázisú vizsgálatban, 1. és 2. vizsgálat) a PTLD kumulatív gyakorisága magasabb volt a belatacepttel kezelt betegeknek a javasolt adagolási rezsimm (kevésbé intenzív) mellett (1,3%; 6/472), mint a ciklosporin-csoportban (0,6%; 3/476), és a legmagasabb az intenzívebb belatacept-csoportban volt (1,7%; 8/477). A belatacepttel kezelt betegek között észlelt 14 PTLD esetből 9 a központi idegrendszerre lokalizálódott, és a megfigyelési időszakon belül a 14 esetből 8 végzetes volt (a fatális esetek közül 6 a központi idegrendszert érintette). A kevésbé intenzív rezsimm mellett előforduló 6 PTLD eset közül 3 a központi idegrendszert érintette, és végzetes volt.

Az immunszuppresszánsokat kapó, EBV szeronegatív betegeknek különösen magas a PTLD kockázata (lásd 4.3 és 4.4 pont). A klinikai vizsgálatokban belatacepttel kezelt, EBV szeronegatív státuszú, transzplantátum recipienseknél nagyobb volt a PTLD kockázata, mint azoknál, akik EBV pozitívak voltak (sorrendben 7,7%; 7/91 illetve 0,7%; 6/810). A belatacept javasolt adagolási rezsime mellett 404 EBV pozitív recipiens volt, és 4 PTLD eset fordult elő (1,0%), ezek közül 2 a központi idegrendszerben alakult ki.

A hosszú távú kiterjesztési periódus alatt malignitásokról (köztük PTLD-ről) számoltak be az intenzívebb belatacept-csoport betegeinek 10,3%-ánál, a kevésbé intenzív belatacept-csoport betegeinek 8,4%-ánál és a ciklosporin-csoport betegeinek 14,7%-ánál az 1. vizsgálatban, továbbá az intenzívebb belatacept-csoport betegeinek 19,2%-ánál, a kevésbé intenzív belatacept-csoport betegeinek 13,3%-ánál és a ciklosporin-csoport betegeinek 16,1%-ánál a 2. vizsgálatban. A PTLD előfordulása a szerológiai státusz szerint változott. Az 1. vizsgálatban egy további PTLD esetről számoltak be a ciklosporin-csoportban, egy olyan betegnél, aki a transzplantáció időpontjában EBV-szeropozitív volt. A 2. vizsgálatba a transzplantáció időpontjában EBV-szeropozitív betegek közül egy-egy PTLD-eset volt a három terápiás csoport mindegyikében. A 2. vizsgálatba a transzplantáció időpontjában EBV-szeronegatív betegek közül (akiknél a belatacept alkalmazása nem javasolt), három PTLD-eset volt a kevésbé intenzív belatacept-csoportban, és nem volt az intenzívebb belatacept- és a ciklosporin-csoportban.

Fertőzések

Az újonnan transzplantált betegek vizsgálataiban 1. évben és a 3. évben előforduló fertőzések terápiás csoportonkénti gyakoriságát a 4. táblázat mutatja. A tuberculosis fertőzések és a nem súlyos herpes fertőzések összesített előfordulása magasabb volt a belatacept rezsimnek, mint a ciklosporin rezsim esetén. A tuberculosisos esetek többsége olyan betegeknél fordult elő, akik aktuálisan vagy korábban olyan országokban éltek, ahol magas a tuberculosis prevalenciája (lásd 4.4 pont). A polyomavírus fertőzések és a gombás fertőzések összesített előfordulása számszerűen alacsonyabb volt a kevésbé intenzív belatacept-csoportban, mint az intenzívebb belatacept- és a ciklosporin-csoportban.

A belatacept klinikai programon belül 2 beteg volt, akiknél PML-t diagnosztizáltak. Egy III. fázisú vizsgálatban 2 éven át intenzívebb belatacept rezsimmel, egy IL-2 receptor antagonistával, mikofenolát-mofetilrel és kortikoszteroidokkal kezelt, vesetranszplantált recipiens esetén egy végzetes kimenetű PML-ről számoltak be. Egy másik PML esetről egy II. fázisú vizsgálatban, egy máj transzplantátumot kapó betegnél számoltak be, akit 6 hónapon át kezeltek egy megnövelt intenzívebb belatacept rezsimmel, a javasoltnál magasabb dózisú mikofenolát-mofetilrel és kortikoszteroidokkal (lásd 4.4 pont).

A központi idegrendszeret érintő fertőzések gyakoribbak voltak az intenzívebb belatacept-csoportban (8 eset, beleértve a fent tárgyalt PML esetet is, 1,7%), mint a kevésbé intenzív belatacept- (2 eset, 0,4%) és a ciklosporin-csoportban (1 eset, 0,2%). A leggyakoribb központi idegrendszeri fertőzés a cryptococcus meningitis volt.

4. táblázat: Az újonnan transzplantált betegek vizsgálataiban előforduló fertőzések terápiás csoportonként (%)

	Az 1. év végéig			A 3. év végéig*		
	Intenzívebb belatacept N = 477	Kevésbé intenzív belatacept N = 472	Ciklosporin N = 476	Intenzívebb belatacept N = 477	Kevésbé intenzív belatacept N = 472	Ciklosporin N = 476
Fertőző betegségek és parazitafertőzések	70,7	71,8	73,7	79,2	82,0	80,6
Súlyos fertőzések	26,8	23,3	27,3	35,8	33,5	37,8
Vírusfertőzések	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
Polyomavírus	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
Gombás fertőzések	13,8	11,0	15,1	22,9	16,7	20,6
Tuberculosis	0,4	0,4	0,2	1,3	1,3	0,2

*Az expozíció medián időtartama az összesített vizsgálatok esetén az összes terápiás csoportban 1092 nap.

Az újonnan transzplantált betegek vizsgálataiban hosszú távú kiterjesztési periódus alatt súlyos fertőzések fordultak elő az intenzívebb belatacept-csoport betegeinek 30,3%-ánál és a kevésbé intenzív belatacept-csoport betegeinek 23,5%-ánál, valamint a ciklosporin-csoport betegeinek 27,2%-ánál az 1. vizsgálatban, továbbá az intenzívebb belatacept-csoport betegeinek 35,6%-ánál és a kevésbé intenzív belatacept-csoport betegeinek 38,1%-ánál, valamint a ciklosporin-csoport betegeinek 37,9%-ánál a 2. vizsgálatban. Egyetlen progresszív multifokális leukoencephalopathia esetet jelentettek a ciklosporin-csoportban (az 1. vizsgálatban) a transzplantáció után 82. hónappal (több mint 56 nappal a kezelés abbahagyása után).

Graft thrombosis

Egy III. fázisú újonnan transzplantáltak vizsgálatában a kiterjesztett kritériumrendszerű donorból származó veséket kapóknál (2. vizsgálat), a graft thrombosis gyakrabban fordult elő a belatacept-csoportokban (4,3% az intenzívebb és 5,1% a kevésbé intenzív rezsim esetén), szemben a ciklosporin mellett észlelt 2,2%-kal. Egy másik III. fázisú újonnan transzplantált betegek

vizsgálatában az élő donortól származó és standard kritériumú cadaver donor veséket kapóknál (1. vizsgálat), a graft thrombosis előfordulási gyakorisága az intenzívebb rezsim esetén 2,3% és a kevésbé intenzív rezsim esetén 0,4% volt, szemben a ciklosporin mellett észlelt 1,8%-kal. Egy II. fázisú újonnan transzplantált betegek vizsgálatában 2 esetben fordult elő graft thrombosis, az intenzívebb és a kevésbé intenzív csoportban 1-1 (az előfordulási gyakoriság mindkét esetben 1,4%), szemben a ciklosporin-csoporttal, ahol egyetlen esetet sem észleltek. Általánosságban ezek az események korán kialakultak, és a többségük graftvesztést eredményezett. Forgalomba hozatalt követően vese-allograft thrombosis előfordulását jelentették olyan betegeknél, akiknél a vese-allograft thrombosisra hajlamosító, más kockázati tényezők is fennálltak, amikor az anti-thymocyt globulin kezdő adagját a belatacept első adagjával egyidőben vagy közel egyidejűleg alkalmazták együtt (lásd 4.4 pont).

Infúzióval összefüggő reakciók

A forgalomba hozatalt követően anaphylaxiáról számoltak be (lásd 4.4 pont).

Az újonnan transzplantáltak vizsgálataiban a 3. évig akut, infúzióval összefüggő reakciók (az infúziót követő 1 órán belül megjelenő reakciók) az intenzívebb belatacept-csoportban a betegek 5,5%-ánál és a kevésbé intenzív belatacept-csoportban a betegek 4,4%-ánál fordultak elő. A leggyakrabban jelentett akut, infúzióval összefüggő reakciók a kombinált belatacept rezsimen esetén a hypotonia, a hypertonia, a kipirulás és a fejfájás voltak. A legtöbb esemény nem volt súlyos, enyhe - közepesen súlyos intenzitású volt, és nem ismétlődött. Ha a belataceptet a placebo infúziókhoz hasonlították, az események arányában nem volt különbség (a placebo infúziókat a kevésbé intenzív belatacept rezsim 6. és 10. hetében adták, hogy az intenzívebb és a kevésbé intenzív rezsimekkel végzett vizsgálatok elrendezését vakká tegyék).

Immunogenitás

A belatacept molekula ellen irányuló antitesteket a két III. fázisú újonnan transzplantált betegek vizsgálatában, 796, vesetranszplantátumot kapó recipiensnél vizsgálták (közülük 551 beteget kezeltek legalább 3 évig). Egy II. fázisú újonnan transzplantált betegek vizsgálatának hosszú távú kiterjesztésében további 51 beteget kezeltek átlagosan 7 évig. A belatacept-ellenes antitestek kialakulása nem járt a belatacept-clearance megváltozásával.

A belatacept-kezelés alatt a 847 beteg közül összesen 45-nél (5,3%) alakultak ki antitestek. Az egyes vizsgálatokban az antitesttel bíró betegek százalékaránya a III. fázisú vizsgálatokban észlelt 4,5% és 5,2%, valamint a II. fázisú vizsgálat hosszú távú kiterjesztésében észlelt 11,8% közé esett. Ugyanakkor az expozíció időtartamára normalizált immunogenitási ráta a három vizsgálatban 100 betegre vetítve konzisztensen 2,0-2,1 között volt. A 153 beteg közül, akiknél az antitesteket a belatacept befejezése után még legalább 56 napig (a felezési idő kb. 6-szorosa) vizsgálták, további 10 betegnél (6,5%) alakultak ki antitestek. Általánosságban az antitest-titerek alacsonyok voltak, rendszerint nem voltak tartósak, és a kezelés folytatásával általában kimutathatatlaná váltak.

A neutralizáló antitestek jelenlétének kimutatására 29, olyan betegről vettek mintákat, akiknél a molekula módosult cytotoxicus T-lymphocyt antigen 4 (CTLA-4) régiójához való kötődési aktivitását egy *in vitro* assay-vel bizonyították. Nyolc betegnél (27,6%) kimutatták a neutralizáló antitestek jelenlétét. Ezeknek az antitesteknek a klinikai jelentősége nem ismert.

Autoimmunitás

Az újonnan transzplantált betegek vizsgálataiban legfontosabb klinikai vizsgálatok során az autoimmun események kialakulása ritka volt, és a 3. évre az intenzívebb, kevésbé intenzív és ciklosporin-csoportokban sorrendben 1,7%-os, 1,7%-os és 1,9%-os arányban jelentkeztek. Egy, intenzívebb belatacept-rezsimet kapó betegnél Guillian-Barré-szindróma alakult ki, ami a kezelés felfüggesztéséhez vezetett, majd azt követően megszűnt. Összességében, a klinikai vizsgálatok alatt kapott néhány jelentés arra utal, hogy a tartós belatacept-expozíció nem hajlamosítja a betegeket az autoimmun események kialakulásának fokozott kockázatára.

A hosszú távú kiterjesztési periódus alatt autoimmun események fordultak elő az intenzívebb belatacept-csoport betegeinek 2,6%-ánál és a kevésbé intenzív belatacept-csoport betegeinek

3,0%-ánál, valamint a ciklosporin csoport betegeinek 3,7%-ánál az 1. vizsgálatban, és az intenzívebb belatacept-csoport betegeinek 5,8%-ánál és a kevésbé intenzív belatacept-csoport betegeinek 3,5%-ánál, valamint a ciklosporin csoport betegeinek 0%-ánál a 2. vizsgálatban.

Feltételezett mellékhatások bejelentése

A gyógyszer engedélyezését követően lényeges a feltételezett mellékhatások bejelentése, mert ez fontos eszköze annak, hogy a gyógyszer előny/kockázat profilját folyamatosan figyelemmel lehessen kísérni. Az egészségügyi szakembereket kérjük, hogy jelentsék be a feltételezett mellékhatásokat a hatóság részére az [V. függelékben](#) található elérhetőségek valamelyikén keresztül.

4.9 Túlادagolás

Egyszeri dózisokat, legfeljebb 20 mg/kg-ig nyilvánvaló toxicus hatás nélkül alkalmaztak. Túlادagolás esetén a betegnél a mellékhatások okozta valamennyi panasz és tünet monitorozása, valamint megfelelő tüneti kezelés elkezdése javasolt.

5. FARMAKOLÓGIAI TULAJDONSÁGOK

5.1 Farmakodinámiás tulajdonságok

Farmakoterápiás csoport: Immunsuppressansok, szelektív immunsuppressansok, ATC kód: L04AA28.

A belatacept, egy szelektív ko-stimuláció blokkoló, egy oldható fúziós protein, ami a humán cytotoxicus T-lymphocytá antigén 4 (CTLA-4) egy módosított extracelluláris doménjéből áll, ami a humán immunglobulin G1 antitest Fc doménjének egy részével (hinge-CH2-CH3 domének) fuzionált. A belataceptet rekombináns DNS technológiával egy emlőssejt expressziós rendszerben állítják elő. A CTLA-4 ligand-kötő régiójában 2 aminosav szubsztitúciót végeztek (az L104-et E-re, az A29-et Y-ra).

Hatásmechanizmus

A belatacept az antigén prezentáló sejteken lévő CD80-hoz és CD86-hoz kötődik. Ennek eredményeként a belatacept blokkolja a T-sejtek CD28-mediálta ko-stimulációját, és gátolja azok aktiválódását. Az aktivált T-sejtek a transzplantált vesére adott immunológiai válasz legfőbb mediátorai. A belatacept, a CTLA-4-Ig egy módosított formája, erősebben kötődik a CD80-hoz és CD86-hoz, mint a CTLA-4-Ig kiindulási molekula, amelyből származik. Ez a fokozott kötődés olyan fokú immunsuppressziót biztosít, ami az immun-mediálta allograft elégtelenség és dysfunctio megelőzéséhez szükséges.

Farmakodinámiás hatások

Egy klinikai vizsgálatban a belatacept első adását követően a perifériás vérben lévő antigén prezentáló sejtek felszínén a CD86-receptorok megközelítőleg 90%-os szaturációját észlelték. A transzplantációt követő első hónap alatt a CD86 85%-os szaturációja fennmaradt. A transzplantációt követő legfeljebb 3 hónapban, a javasolt adagolási rezsim mellett a CD86 szaturációs szintje megközelítőleg 70%-os szinten és a 12. hónapban kb. 65%-os szinten maradt.

Klinikai hatásosság és biztonságosság

1. és 2. vizsgálat: Újonnan transzplantált betegekkel végzett III. fázisú vizsgálatok

A belatacept biztonságosságát és hatásosságát egy immunsuppresszív rezsim részeként, vesetranszplantációt követően vizsgálták két randomizált, részben vak, multicentrikus, 3 évig tartó vizsgálatban, ahol az elsődleges végpontot az 1. évben határozták meg. Ezek a vizsgálatok a belatacept két adagolási rezsimét (intenzívebb és kevésbé intenzív) a ciklosporinnal hasonlították össze olyan recipienseknél, akik standard kritériumoknak megfelelő (1. vizsgálat) vagy kiterjesztett kritériumrendszer szerinti donortól származó szervet kaptak (2. vizsgálat). Minden beteg kapott

baziliximabot, mikofenolát-mofetil és kortikoszteroidokat. Az intenzívebb rezsim, amely a transzplantációt követő első 6 hónapban adott magasabb dózisokból és gyakoribb adagolásból állt, a transzplantációt követő 2 - 7 hónapban 2-szer magasabb belatacept-expozíciót eredményezett, mint a kevésbé intenzív rezsim. Az intenzívebb és a kevésbé intenzív rezsim hatásossága hasonló volt, miközben az összesített biztonságossági profil a kevésbé intenzív rezsim esetén kedvezőbb volt. Ezért a belatacept javasolt adagja a kevésbé intenzív adagolási rezsim.

1. vizsgálat: Élő donortól származó és standard kritériumoknak megfelelő cadaver donor vese recipiensek

A standard kritériumú donorszervek definíciója a következő volt: olyan, élő donorból vagy elhunyt donorból származó szerv, ahol az előre jelzett hideg ischaemia ideje kevesebb, mint 24 óra, és nem teljesülnek a kiterjesztett kritériumú donorszervek feltételei. Az 1. vizsgálat kizárta (1) azokat a recipienseket, akik az első transzplantáción estek át, és akiknél az aktuális PRA $\geq 50\%$ volt; (2) azokat a recipienseket, akik ismételt transzplantáción estek át, és akiknél az aktuális PRA $\geq 30\%$ volt; (3) azokat a recipienseket, akiknél a korábbi graftvesztés akut kilökődés következménye volt, egy pozitív T-sejtes lymphocytotoxicus keresztezés esetén.

Ebbe a vizsgálatba 666 beteget vontak be, randomizáltak és transzplantáltak, 219-et az intenzívebb belatacept, 226-ot a kevésbé intenzív belatacept és 221-et a ciklosporin karon. A medián életkor 45 év volt; a donor szervek 58%-a élő betegből származott; 3% volt az ismételt transzplantált; a vizsgálati populáció 69%-a volt férfi; a betegek 61%-a volt fehér, 8%-a volt feketebőrű/afro-amerikai, 31%-ukat sorolták más rasszba; 16%-nál volt a PRA $\geq 10\%$; és 41%-nál volt a 4-től 6-ig HLA eltérés.

Az összes terápiás csoportban alkalmazott kortikoszteroid dózist a transzplantáció utáni első 6 hónapban fokozatosan leépítették. A legfeljebb 1, 3 és 6 hónapig javasolt belatacept rezsimmel adott medián kortikoszteroid dózis sorrendben 20 mg, 12 mg és 10 mg volt.

2. vizsgálat: Kiterjesztett kritériumrendszernek megfelelő donorból származó vesét kapó recipiensek

A kiterjesztett kritériumrendszernek megfelelő donor definíciója a következő volt: a következők legalább egyikének megfelelő cadaver donor: (1) a donor életkora ≥ 60 év, (2) a donor életkora ≥ 50 év és a donornak egyéb kísérőbetegségei voltak (≥ 2 a következők közül: stroke, hypertonia, szérum kreatininszint $> 1,5$ mg/dl), (3) a donatio a szívhalál után történt, vagy (4) az előre jelzett hideg ischaemia ideje ≥ 24 óra. A 2. vizsgálatból kizárták azokat a recipienseket, akiknél az aktuális PRA $\geq 30\%$ volt, az ismételt transzplantált betegeket, és a betegeket a pozitív T-sejtes lymphocytotoxicus keresztezett egyezés esetén.

Ebbe a vizsgálatba 543 beteget vontak be, randomizáltak és transzplantáltak, 184-et az intenzívebb belatacept, 175-öt a kevésbé intenzív belatacept és 184-et a ciklosporin karon. A medián életkor 58 év volt; a vizsgálati populáció 67%-a volt férfi; a betegek 75%-a volt fehér, 13%-a volt feketebőrű/afro-amerikai, 12%-ukat sorolták más rasszba; 3%-nál volt a PRA $\geq 10\%$; és 53%-nál volt a 4-től 6-ig HLA eltérés.

Az összes terápiás csoportban alkalmazott kortikoszteroid dózist a transzplantáció utáni első 6 hónapban fokozatosan leépítették. A legfeljebb 1, 3 és 6 hónapig javasolt belatacept rezsimmel adott medián kortikoszteroid dózis sorrendben 21 mg, 13 mg és 10 mg volt.

Az 5. táblázat a kevésbé intenzív belatacept rezsim eredményeit foglalja össze, és hasonlítja a ciklosporinhoz a halálozás, graftvesztés, valamint a beszűkült veseműködés és akut kilökődés (meghatározása a klinikailag gyanított, biopsziával bizonyított akut rejekció) komponensekből álló összetett elsődleges hatásossági végpont tekintetében. A betegek és a graft túlélése a belatacept és a ciklosporin esetén hasonló volt. Kevesebb beteg felelt meg a beszűkült veseműködés kompozit végpontnak, és az átlagos glomeruláris filtrációs ráta (GFR) magasabb volt a belatacept, mint a ciklosporin esetén.

Akut rejekció (AR) gyakrabban fordult elő a belatacept, mint a ciklosporin esetén az 1. vizsgálatban, és gyakorisága a belatacept és a ciklosporin mellett is hasonló volt a 2. vizsgálatban. Az akut kilökődési epizódok megközelítőleg 80%-a a 3. hónapra kialakult, és a 6. hónap után ritka volt. Az

1. vizsgálatban, a 3. évre a belatacept mellett 11/39, míg a ciklosporin mellett 3/21 akut kilökődés volt Banff 97 Grade $\geq$ IIb. A 2. vizsgálatban, a 3. évre a belatacept mellett 9/33, míg a ciklosporin mellett 5/29 akut kilökődés volt Banff 97 Grade $\geq$ IIb. Az akut rejekeciót gyakrabban kezelték lymphocytá depléciót okozó terápiával (a PTLD kockázati tényezője, lásd 4.4 pont) a belatacept-csoportban, mint a ciklosporin-csoportban. A 2. évre azoknál a betegeknél, akiknél akut rejekeció fordult elő, az antitest-mediálta kilökődés diagnózisának egyik kritériumát képező donor-specifikus antitestek a belatacept-csoportban 6% (2/32, 2. vizsgálat) -8%-ban (3/39, 1. vizsgálat), a ciklosporin-csoportban 20% (4/20, 1. vizsgálat) - 26%-ban (7/27, 2. vizsgálat) voltak jelen a 3. évre mindkét vizsgálatban. A 3. évre a csoportokban a visszatérő akut rejekeció hasonló volt ($< 3\%$), és az 1. évben protokoll-biopsziával felismert, szubklinikai akut kilökődés mindkét csoportban 5% volt. Az 1. vizsgálatban azok közül a betegek közül, akiknél akut kilökődés fordult elő, 5/39, belatacepttel kezelt betegnél, míg a ciklosporin esetén 1/21 betegnél észleltek graftvesztést, és a 3. évre azok közül a betegek közül, akiknél akut kilökődés fordult elő, a belatacepttel kezelt betegekből 5/39, míg a ciklosporinnal kezelt betegek közül egyetlen beteg sem halt meg. A 2. vizsgálatban azok közül a betegek közül, akiknél akut kilökődés fordult elő, 5/33, belatacepttel kezelt betegnél, míg a ciklosporin esetén 6/29 betegnél észleltek graftvesztést, és a 3. évre azok közül a betegek közül, akiknél akut kilökődés fordult elő, a belatacepttel kezelt betegekből 5/33, míg a ciklosporinnal kezelt betegekből 5/29 halt meg. Az akut rejekeciót követően az átlagos GFR a belatacepttel és a ciklosporinnal kezelt betegeknél is mindkét vizsgálatban hasonló volt.

5. táblázat: A legfontosabb hatásossági végpontok az 1. és a 3. évben

	1. vizsgálat: élő és standard kritériumú cadaver donorok		2. vizsgálat: kiterjesztett kritériumrendszernek megfelelő donorok	
Paraméter	Kevésbé intenzív belatacept	Ciklosporin	Kevésbé intenzív belatacept	Ciklosporin
	N = 226	N = 221	N = 175	N = 184
Beteg és graft túlélés (%)				
1. év [95%-os CI]	96,5 [94,1–98,9]	93,2 [89,9–96,5]	88,6 [83,9–93,3]	85,3 [80,2–90,4]
3. év [95%-os CI]	92,0 [88,5–95,6]	88,7 [84,5–92,9]	82,3 [76,6–87,9]	79,9 [74,1–85,7]
Halálozás (%)				
1. év	1,8	3,2	2,9	4,3
3. év	4,4	6,8	8,6	9,2
Graftvesztés (%)				
1. év	2,2	3,6	9,1	10,9
3. év	4,0	4,5	12,0	12,5
Az 1. évben a beszűkült veseműködés kompozit végpontot teljesítő betegek %-aránya^a	54,2	77,9	76,6	84,8
p-érték	$< 0,0001$	-	$< 0,07$	-
Akut rejekeció (%)				
1. év (%) [95%-os CI]	17,3 [12,3-22,2]	7,2 [3,8-10,7]	17,7 [12,1-23,4]	14,1 [9,1-19,2]
3. év (%) [95%-os CI]	17,3 [12,3-22,2]	9,5 [5,6-13,4]	18,9 [13,1-24,7]	15,8 [10,5-21,0]
Átlagos mért GFR^b (ml/perc/1,73 m²)				
1. év	63,4	50,4	49,6	45,2
2. év	67,9	50,5	49,7	45,0

	1. vizsgálat: élő és standard kritériumú cadaver donorok		2. vizsgálat: kiterjesztett kritériumrendszernek megfelelő donorok	
Paraméter	Kevésbé intenzív belatacept	Ciklosporin	Kevésbé intenzív belatacept	Ciklosporin
	N = 226	N = 221	N = 175	N = 184
Átlagos számított GFR^c (ml/perc/1,73 m²)				
1. hónap	61,5	48,1	39,6	31,8
1. év	65,4	50,1	44,5	36,5
2. év	65,4	47,9	42,8	34,9
3. év	65,8	44,4	42,2	31,5

^a Azoknak a betegeknek az aránya, akiknél a mért GFR < 60 ml/perc/1,73 m² vagy akiknél a mért GFR-ben a 3. hónaptól a 12. hónapig bekövetkezett csökkenés ≥ 10 ml/perc/1,73 m².

^b A mért GFR-t csak az 1. és a 2. évben, iotalamáttal vizsgálták.

^c A számított GFR-t az 1. hónapban, az 1., a 2. és a 3. évben, az MDRD-képlettel (Modification of Diet in Renal Disease - az étrend módosítása vesebetegségben) számították.

A krónikus vesebetegség progressziója, stádiumai

Az 1. vizsgálatban a 3. évre az átlagos számított GFR 21 ml/perc/1,73 m²-rel magasabb volt a belatacept mellett, és a belatacepttel a betegek 10%-a, illetve a ciklosporinnal a betegek 20%-a került a krónikus vesebetegség 4/5 stádiumába (GFR < 30 ml/perc/1,73 m²). Az 2. vizsgálatban a 3. évre az átlagos számított GFR 11 ml/perc/1,73 m²-rel magasabb volt a belatacept mellett, és a belatacepttel a betegek 27%-a, illetve a ciklosporinnal a betegek 44%-a került a krónikus vesebetegség 4/5 stádiumába (GFR < 30 ml/perc/1,73 m²).

Krónikus allograft nephropathia (CAN)/interstitialis fibrosis és tubularis atrophia (IFTA)

A CAN/IFTA 1. éves prevalenciája számszerűleg alacsonyabb volt a belatacept esetében, mint a ciklosporinnál az 1. és 2. vizsgálatban (~ 9,4% és 5%).

Újonnan megjelenő diabetes mellitus és a vérnyomás

Az 1. és 2. vizsgálat egy előre meghatározott, összesített analízisében az újonnan megjelenő diabetes mellitus, melynek meghatározása a transzplantációt követően egy antidiabeticus szer ≥ 30 napig történő alkalmazása vagy ≥ 2 éhomi plazma glükózszint > 126 mg/dl (7,0 mmol/l) 1. éves incidenciája a belatacept esetén 5% és a ciklosporin esetén 10% volt. A 3. évre az újonnan megjelenő diabetes mellitus előfordulási gyakorisága a belatacept esetén 8% és a ciklosporin esetén 10% volt.

Az 1. és 2. vizsgálat esetén az 1. és 3. évben a belatacept 6-9 Hgmm-rel alacsonyabb átlagos szisztolés vérnyomással és kb. 2-4 Hgmm-rel alacsonyabb átlagos diasztolés vérnyomással járt, és kevesebb vérnyomáscsökkentő gyógyszert kellett alkalmazni mellette, mint a ciklosporin esetén.

Az 1. vizsgálat és a 2. vizsgálat hosszú távú kiterjesztése

Összesen 321, belataceptet kapó beteg (intenzívebb: 155 és kevésbé intenzív: 166), valamint 136, ciklosporint kapó beteg fejezte be a 3 éves kezelést a 1. vizsgálatban, és lépett be a 4 éves, hosszú távú, nyílt kiterjesztésű periódusba (összesen akár 7 év). A hosszú távú kiterjesztésű időszak alatt több beteg hagyta abba a kezelést a ciklosporin-csoportban (32,4%), mint az egyes belatacept-csoportokban (17,4% az intenzívebb és 18,1% a kevésbé intenzív csoportban). Összesen 217, belataceptet kapó beteg (intenzívebb: 104 és kevésbé intenzív: 113), valamint 87, ciklosporint kapó beteg fejezte be a 3 éves kezelést a 2. vizsgálatban, és lépett be a 4 éves, hosszú távú, nyílt kiterjesztésű periódusba (összesen akár 7 év). A hosszú távú kiterjesztésű időszak alatt több beteg hagyta abba a kezelést a ciklosporin-csoportban (34,5%), mint az egyes belatacept-csoportokban (28,8% az intenzívebb és 25,7% a kevésbé intenzív csoportban).

Egy ad hoc Cox-regressziós elemzéssel kiszámították a halálozás vagy graftvesztés relatív házárdját (HR), mely szerint a ciklosporinhoz képest a beteg és a graft túlélése az 1. vizsgálatban nagyobb valószínűségű volt a belatacepttel kezelt betegek körében (az intenzívebb kezeléssel HR 0,588

[95%-os CI: 0,356-0,972] a kevésbé intenzív kezeléssel HR 0,585 [95%-os CI: 0,356-0,961]), a 2. vizsgálatban pedig hasonló volt a kezelt csoportokban (az intenzívebb kezeléssel HR 0,932 [95%-os CI: 0,635-1,367] a kevésbé intenzív kezeléssel HR 0,944 [95%-os CI: 0,644-1,383]). Az elhalálozott vagy graftvesztésen átesett betegek összesített aránya kisebb volt a belatacepttel kezelt betegekénél (intenzívebb csoport: 11,4% kevésbé intenzív csoport: 11,9%), mint a ciklosporinnal kezelt betegekénél (17,6%) az 1. vizsgálatban. Az elhalálozott vagy graftvesztésen átesett betegek összesített aránya a 2. vizsgálatban hasonló volt a terápiás csoportokban (intenzívebb csoport: 29,3%, kevésbé intenzív csoport: 30,9% és ciklosporin 28,3%). Az 1. vizsgálatban halálozás az intenzívebb csoportban a betegek 7,8%-ánál, a kevésbé intenzív csoportban a betegek 7,5%-ánál, és a ciklosporin csoportban a betegek 11,3%-ánál fordult elő, míg graftvesztés a csoportok ugyanilyen sorrendjében a betegek 4,6%-ánál, 4,9%-ánál és 7,7%-ánál fordult elő. Az 2. vizsgálatban halálozás az intenzívebb csoportban a betegek 20,1%-ánál, a kevésbé intenzív csoportban a betegek 21,1%-ánál és a ciklosporin csoportban a betegek 15,8%-ánál fordult elő, míg graftvesztés a csoportok ugyanilyen sorrendjében a betegek 11,4%-ánál, 13,1%-ánál és 15,8%-ánál fordult elő. A 2. vizsgálatban, a kevésbé intenzív csoportban észlelt gyakoribb halálozás elsősorban daganatok miatt volt (intenzívebb csoport: 3,8% kevésbé intenzív csoport: 7,1%, ciklosporin: 2,3%).

A magasabb számított GFR, amit az első 3 év alatt a belatacepttel kezelt betegekénél figyeltek meg a ciklosporinnal kezelt betegekhez képest, a hosszú távú kiterjesztés időszak alatt is fennmaradt. Az 1. vizsgálatban az átlagos számított GFR a 7. év végén 74,0 ml/perc/1,73 m² volt az intenzívebb belatacept-csoportban, 77,9 ml/perc/1,73 m² volt a kevésbé intenzív belatacept-csoportban, és 50,7 ml/perc/1,73 m² volt a ciklosporin-csoportban. A 2. vizsgálatban az átlagos számított GFR a 7. év végén ugyanezekben a csoportokban sorrendben 57,6 ml/perc/1,73 m², 59,1 ml/perc/1,73 m² és 44,6 ml/perc/1,73 m² volt. A halálozásig, a graftvesztésig vagy a 30 ml/perc/1,73 m² alatti GFR-ig eltelt időtartamot elemezték a 7 éves periódus alatt: az 1. vizsgálatban a halálozás, a graftvesztés vagy a 30 ml/perc/1,73 m² alatti GFR kockázatában bekövetkezett 60%-os csökkenést figyeltek meg a belatacept-csoportokba tartozó betegekénél, a ciklosporinra besorolt betegekhez képest. A 2. vizsgálatban ennek a kockázatnak megközelítőleg a 40%-os csökkenését figyelték meg a belatacept-csoportokba tartozó betegekénél, a ciklosporinra besorolt betegekhez képest.

Átállás kalcineurin-inhibitor (CNI) alapú kezelésről belatacept-alapú kezelési rendre

1. konverziós vizsgálat:

Összesen 173 vesetranszplantált, CNI-alapú fenntartó kezelésben részesült (ciklosporin; CsA: 76 beteg vagy takrolimus; TAC: 97 beteg), a vizsgálatban való részvétel előtt 6-36 hónappal, élő vagy elhunyt donortól származó vese allograftot kapott beteget vontak be egy multicentrikus, prospektív, randomizált, nyílt vizsgálatba. Azokat a betegeket, akiknek a kórelőzményében a következők szerepeltek magasabb immunológiai kockázatnak tekintették és kizárták a vizsgálatból: a vizsgálatban való részvételt megelőző 3 hónapon belül biopsziával igazolt akut kilökődés (biopsy proven acute rejection, BPAR), kiújuló BPAR, Banff IIA fokozatú vagy magasabb sejtes kilökődés vagy antitest által közvetített kilökődés a jelenlegi allografttal összefüggésben; egy korábbi allograft elvesztése BPAR következtében; vagy pozitív T-sejtes lymphocytotoxicus keresztezett egyezés az aktuális transzplantáció idején. A betegeket 1:1 arányban randomizálták a CNI-alapú kezelés folytatására, vagy a belatacept-alapú kezelésre történő átállásra. Az átállás fázisában a belatacept fenntartó dózisát alkalmazták az 1. napon, majd az első 8 hét során 2 hetente (lásd 4.2 pont). A CNI adagját fokozatosan csökkentették az 1. és 29. nap között: Az 1. napon a betegek a CNI adag 100%-át kapták, majd a 15. napon a 40-60%-át, a 23. napon a 20-30%-át, a 29. napon pedig nem kaptak további adagot. A kezdeti, 8 hetes átállási fázist követően a belatacept fenntartó dózisát alkalmazták 4 hetente, az első dózis után 12 héttel kezdődően (lásd 4.2 pont). A vizsgálat időtartama 12 hónap volt, amelyet a 12. és 36. hónap között egy hosszú távú kiterjesztés (long term extension, LTE) időszak követett. Az elsődleges (leíró) végpont a vesefunkció (az eGFR kiindulási értékhez viszonyított változása) volt a 12. hónapban.

A 12. hónapban a belatacept konverziós csoportban mind a 84 beteg (100%), a CNI-kezelést folytató csoport pedig a betegek 98,9%-a (88/89) életben volt, megfelelően működő transzplantátummal. A belatacept konverziós csoportban a betegek 7,1%-ánál (6/84) számoltak be BPAR kialakulásáról, a CNI-kezelést folytató csoportban pedig egyik betegnél sem. Az LTE időszakba az egyes csoportokból belépő 81-81 beteg (ITT-LT szubpopuláció) közül a belatacept konverziós csoportban 97% (79/81), a

CNI-kezelést folytató csoportban pedig 98,8% (80/81) volt életben a 36. hónapban, megfelelően működő transzplantátummal. A belatacept konverziós csoportban egy BPAR-esetről, a CNI-kezelést folytató csoportban három BPAR-esetről számoltak be az LTE időszak alatt; az ITT-LT szubpopulációban a 36. hónapig a belatacept konverziós csoportban a betegek 6,2%-ánál (5/81) számoltak be BPAR előfordulásáról, szemben a CNI-kezelést folytató csoporttal, ahol ez az arány 3,7% (3/81) volt. A BPAR-események egyike sem volt Banff III fokozatú. Azoknál a betegeknél, akiknél az egyes csoportokban BPAR alakult ki, ezt követően minden esetben graftvesztés történt. A 12. hónapban a cGFR kiindulási értékhez viszonyított átlagos változása +7,0 (12,0) ml/perc/1,73 m² volt a belatacept konverziós csoportban (N = 84), illetve +2,1 (10,3) ml/perc/1,73 m² a CNI-kezelést folytató csoportban (N = 89). A 36. hónapra a cGFR kiindulási értékhez viszonyított átlagos változása +8,2 (16,1) ml/perc/1,73 m² volt a belatacept konverziós csoportban (N = 72), illetve +1,4 (16,9) ml/perc/1,73 m² a CNI-kezelést folytató csoportban (N = 69).

2. konverziós vizsgálat:

Összesen 446 vesetranszplantált beteg részesült CNI-alapú fenntartó kezelésben (CsA: 48 beteg vagy TAC: 398 beteg), a vizsgálatban való részvétel előtt 6-60 hónappal, élő vagy elhunyt donortól származó vese allograftot kapott beteget vontak be egy multicentrikus, prospektív, randomizált, nyílt vizsgálatba. Azokat a betegeket, akiknek a kórelőzményében a következők szerepeltek magasabb immunológiai kockázatnak tekintették és kizárták a vizsgálatból: a vizsgálatban való részvételt megelőző 3 hónapon belül biopsziával igazolt akut kilökődés (biopsy proven acute rejection, BPAR), kiújuló BPAR, Banff IIA fokozatú vagy magasabb sejtes kilökődés vagy antitest által közvetített kilökődés a jelenlegi allografttal összefüggésben; egy korábbi allograft elvesztése BPAR következtében; vagy pozitív T-sejtes lymphocytotoxicus keresztezett egyezés az aktuális transzplantáció idején. A betegeket 1: 1 arányban randomizálták a CNI-alapú kezelés folytatására, vagy a belatacept-alapú kezelésre történő átállásra. A CNI leépítési és a belatacept konverziós szakasz az 1. konverziós vizsgálatához hasonló kezelési rend szerint történt (lásd fent). A vizsgálat időtartama 24 hónap volt. Az elsődleges (leíró) összetett végpont a megfelelően működő grafttal túlélő alanyok aránya volt a 24. hónapban.

A megfelelően működő grafttal túlélő betegek aránya hasonló volt a belatacept konverziós csoportban (98,2%; 219/223) és a CNI-kezelést folytató (97,3%; 217/223) csoportban a 24. hónapban. Mindegyik csoportból négy beteg (1,8%) hunyt el, és a CNI-kezelést folytató csoportban két betegnél (0,9%) alakult ki graftvesztés. A 12. hónapban a belatacept konverziós csoportban a 223 beteg közül 18 esetében (8,1%) számoltak be BPAR kialakulásáról, a CNI-kezelést folytató csoportban pedig 223 beteg közül 4 esetben (1,8%). A 24. hónapban a belatacept konverziós csoportban nem fordult elő további BPAR eset, de a CNI-kezelést folytató csoportban további 5 esetet jelentettek (a 24. hónapban összesen 9/223 (4%)). A belatacept konverziós csoportban jelentett BPAR esetek többsége az első 6 hónapban fordult elő; mindegyik esetet sikeresen kezelték későbbi graftvesztés nélkül. A BPAR események súlyosabbak voltak a belatacept-kezelésre történő átállást követően, mint a CNI-kezelést folytató csoportban. A halálozás és a graftvesztés esetében nullára történő imputálással elvégezve az elemzést a korrigált átlagos cGFR a 24. hónapban 55,5 ml/perc/1,73 m² volt a belatacept konverziós csoportban és 48,5 ml/perc/1,73 m² a CNI-kezelést folytató csoportban. A cGFR kiindulási értékhez viszonyított korrigált változása sorrendben + 5,2 és -1,9 ml/perc/1,73 m² volt.

II. Fázisú májtranszplantációs vizsgálat

Egy randomizált, multicentrikus, kontrollos II. fázisú belatacept vizsgálatban a *de novo*, orthotop májtranszplantációban részesülő betegeket vizsgálták. Összesen 250 beteget randomizáltak az 5 kezelési csoport egyikébe (3 belatacept- és 2 takrolimusz-csoport). Ebben a májtranszplantációs vizsgálatban a belatacept adag magasabb volt mindhárom belatacept-karon, mint a vesetranszplantációs II. fázisú és III. fázisú vizsgálatokban alkalmazott belatacept adag.

A halálozás és a graftvesztés emelkedett számát figyelték meg a kevésbé intenzív belatacept- és a mikofenolát-mofetil-csoportban, továbbá a halálozás emelkedett számát figyelték meg az intenzívebb belatacept- és a mikofenolát-mofetil-csoportban. A halálokoknál nem azonosítottak mortalitási mintázatot. A vírusos és gombás fertőzések száma a takrolimusz-csoportokhoz képest emelkedett a belatacept-csoportokban, azonban a súlyos fertőzések teljes előfordulási aránya nem különbözött a kezelési csoportokban (lásd 4.4 pont).

Idősek

Egy II. fázisú és két III. fázisú vizsgálatban kétszáztizethét (217), 65 éves és idősebb beteg kapott belataceptet.

A betegek és a graft túlélésével, a veseműködéssel és az akut kilökődéssel jellemzett biztonságosság és hatásosság tekintetében az idős betegek a teljes vizsgálati populációval hasonlóságot mutattak.

Gyermekek

Az Európai Gyógyszerügynökség a gyermekek esetén minden korosztálynál halasztást engedélyez a belatacept vizsgálati eredményei benyújtási kötelezettségét illetően vesetranszplantációban (lásd 4.2 pont, gyermekgyógyászati alkalmazásra vonatkozó információk).

5.2 Farmakokinetikai tulajdonságok

Felszívódás

A belatacept vesetranszplantált betegeknél és egészséges alanyoknál mutatott farmakokinetikája hasonlóknak tűnt. Egészséges alanyoknál 1-20 mg/kg-os dózis intravénás infúzióban történő egyszeri adása után a belatacept farmakokinetikája lineáris volt, és a belatacept-expozíció arányosan növekedett. A belatacept farmakokinetikai paramétereinek mértani átlagai (CV%) több, 6 mg/kg intravénás infúzió után vesetranszplantált betegeknél a populációs farmakokinetikai modell alapján szimulálva az alábbi értékeket adták: terminális féléletidő 9,6 (27) nap, szisztémás clearance 0,59 (22) ml/ó/kg, és eloszlási térfogat steady state állapotban 0,15 (21) l/kg. A javasolt adagolási rezsim mellett a szérumkoncentráció a dinamikus egyensúlyi állapotot a transzplantációt követő kezdeti fázisban rendszerint a 8. hétre, a fenntartó fázis alatt a 6. hónapra érte el. A transzplantációt követő 1., 4. és 6. hónapban a belatacept jóvolt minimális koncentrációinak mértani átlagai (CV%) sorrendben a következők voltak: 24 (31); 5,3 (50) és 3,1 (49) µg/ml.

Eloszlás

Kilencszáznegyvennégy, vesetranszplantált beteg transzplantációt követő, legfeljebb 1 éves populációs farmakokinetikai analízise alapján a belatacept farmakokinetikai tulajdonságai a transzplantációt követő, különböző periódusokban hasonlóak voltak. A belatacept minimális koncentrációja a transzplantációt követően legfeljebb 5 évig egyenletesen fennmaradt. A vesetranszplantált betegeknél populációs farmakokinetikai elemzéssel határozták meg a belatacept szisztémás akkumulációját a 4 hetente 6, illetve 10 mg/kg dózisokban alkalmazott többszörös infúzió után. A minimális szisztémás akkumuláció steady state állapotban 1,1 akkumulációs index mellett fordult elő.

Elimináció

A vesetranszplantált betegekkel végzett populációs farmakokinetikai analízis egy, a testtömeg növekedésével egy magasabb belatacept-clearance-re irányuló trendet mutatott. Az életkor, a nem, a rassz, a vesefunkció (számított GFR-rel mérve), a diabetes vagy az egyidejűleg végzett dialysis nem volt klinikailag releváns hatással a belatacept clearance-re.

Májkárosodásban szenvedő betegeknél nem állnak rendelkezésre adatok.

5.3 A preklinikai biztonságossági vizsgálatok eredményei

Rágcsálóknál a belatacept hatása gyengébb, mint az abatacepté, ami egy olyan fúziós fehérje, ami a belatacepttől a CD80/86-kötő domain-ben 2 aminosavban különbözik. Az abatacept belatacepthez való strukturális és hatásmechanizmusában való hasonlósága miatt, valamint azért, mert rágcsálóknál a hatásossága nagyobb, az abataceptet a rágcsálóknál a belatacept aktívabb homológjaként alkalmazták. Ezért a belatacepttel végzett vizsgálatokon kívül az abatacepttel végzett preklinikai vizsgálatokat is felhasználták arra, hogy alátámasszák a belatacept biztonságosságát.

Az abatacepttel végzett *in vitro* vizsgálatsorozatokban nem észleltek mutagenitást vagy klasztogenitást. Egy egerekkel végzett karcinogenitási vizsgálatban a malignus lymphomák és mamma tumorok (nőstényeknél) előfordulási gyakoriságának növekedése jelentkezett. A lymphomáknak és a mamma tumorok előfordulási gyakoriságának az abatacepttel kezelt egereknél észlelt növekedése a hosszú távú immunmoduláció fennállásakor kialakuló murin leukaemia vírus és eger mamma tumor vírus feletti kontroll csökkenésével lehet összefüggésben. Egy cynomolgus majmokkal belatacepttel végzett hathónapos és abatacepttel végzett egyéves toxicitási vizsgálatban nem észleltek jelentős toxicitást. A reverzibilis farmakológiai hatások a szérum IgG minimális csökkenéséből és a lép és/vagy a nyirokcsomók centrum germinativumaiban kialakuló minimális - súlyos lymphoid-deplécióból álltak. Egyik vizsgálatban sem észleltek lymphomákra vagy preneoplasziás morfológiai elváltozásokra utaló bizonyítékokat. Ez annak ellenére így volt, hogy az abatacepttel végzett vizsgálatban jelen volt egy vírus, a lymphocryptovírus, amiről ismert, hogy immunszupprimált majmokban az ezeknek a vizsgálatoknak a megadott időtartamán belül ilyen leziókat okoz. A belatacepttel végzett vizsgálatban a virális státuszt nem határozták meg, de mivel ez a vírus majmokban gyakori, az valószínűleg ezekben a majmokban is jelen volt. Patkányoknál a belataceptnek nem voltak a hím és nőstény fertilitásra gyakorolt nemkívánatos hatásai. A belatacept nem volt teratogén, amikor azt vemhes patkányoknak legfeljebb napi 200 mg/kg-os és nyulaknak legfeljebb napi 100 mg/kg-os dózisokban adták, amelyek a javasolt 10 mg/kg-os maximális humán dózis mellett kialakuló AUC-vel járó expozíció sorrendben kb. 16-szorosának és 19-szeresének felelnek meg. Ha a belataceptet nőstény patkányoknak a gestatio alatt és a teljes laktációs periódus alatt naponként adták, az minden dózisban (≥ 20 mg/kg, az AUC-n alapuló javasolt maximális humán dózis melletti expozíció ≥ 3 -szorosa) az anyaállatok kis százalékában kialakuló fertőzésekkel járt, és legfeljebb 200 mg/kg-os dózisokban, ami az AUC-n alapuló javasolt maximális humán dózis melletti expozíció 19-szeresét jelenti, az utódoknál nem okozott mellékhatásokat. Kimutatták, hogy a belatacept patkányoknál és nyulaknál átjut a placentán. Ha az abataceptet nőstény patkányoknak a gestatio alatt és a teljes laktációs periódus alatt 3-naponként legfeljebb 45 mg/kg-os dózisokban adták, ami az AUC-n alapuló javasolt maximális 10 mg/kg-os humán dózis melletti expozíció 3-szorosát jelenti, az az utódoknál nem okozott mellékhatásokat. Ugyanakkor 200 mg/kg-os dózisban, a javasolt maximális humán dózis melletti expozíció 11-szerese mellett az immunfunkció megváltozását észlelték, ami nőstény kölyköknél a T-sejt dependens antitest-válasz 9-szeres emelkedéséből és egyetlen nőstény kölyöknél a pajzsmirigy gyulladásából áll. Nem ismert, hogy ezek az eredmények az *in utero* abatacept- vagy belatacept-expozíciónak kitett embereknél az autoimmun betegségek kialakulásának kockázatát jelzik-e.

Az abataceptet kapó patkányokkal végzett vizsgálatok immunrendszeri eltéréseket mutattak, beleértve a halálozáshoz vezető fertőzések alacsony incidenciáját (fiatal patkányoknál), valamint a pajzsmirigy és a hasnyálmirigy gyulladását (mind fiatal, mind felnőtt patkányoknál). A felnőtt egerekkel és majmokkal végzett vizsgálatok nem mutattak hasonló eredményeket. Valószínű, hogy a fiatal patkányoknál észlelt, az opportunist fertőzésekkel szembeni fokozott érzékenység a memóriaválasz kialakulása előtti abatacept-expozícióhoz társult.

6. GYÓGYSZERÉSZETI JELLEMZŐK

6.1 Segédanyagok felsorolása

Szacharóz
Nátrium-dihidrogén-foszfát-monohidrát
Nátrium-klorid
Nátrium-hidroxid (a pH beállításához)
Sósav (a pH beállításához)

6.2 Inkompatibilitások

Ez a gyógyszer kizárólag a 6.6 pontban felsorolt gyógyszerekkel keverhető.

A NULOJIX-et az aggregátum-képződés elkerülése érdekében nem szabad szilikonos fecskendőben alkalmazni (lásd 6.6 pont).

6.3 Felhasználhatósági időtartam

Bontatlan injekciós üveg

3 év

Feloldás után

Az elkészített oldatot az injekciós üvegből azonnal az infúziós zsákba vagy tartályba kell juttatni.

Hígítás után

Kimutatták, hogy az oldatos infúzió alkalmazás közbeni kémiai és fizikai stabilitása hűtőszekrényben (2 °C - 8 °C) tárolva 24 órán át marad fenn. Mikrobiológiai szempontból a készítményt azonnal fel kell használni. Ha nem kerül azonnal felhasználásra, az oldatos infúziót hűtőszekrényben (2 °C – 8 °C), legfeljebb 24 órán keresztül lehet tárolni. Ebből a 24 órából az oldatos infúziót 25 °C alatt maximum 4 órán át lehet tárolni. Nem fagyasztható!

A NULOJIX infúzió beadását a por feloldását követő 24 órán belül be kell fejezni.

6.4 Különleges tárolási előírások

Hűtőszekrényben (2 °C – 8 °C) tárolandó.

A fénytől való védelem érdekében az eredeti csomagolásban tárolandó.

A gyógyszer feloldás, hígítás utáni tárolására vonatkozó előírásokat lásd a 6.3 pontban.

6.5 Csomagolás típusa és kiszerelése

A NULOJIX 250 mg por oldatos infúzióhoz való koncentrátumhoz I. típusú flintüveg injekciós üvegben, dugóval (szürke butil gumi) és lepattintható (alumínium) kupakkal lezárva kerül forgalomba. Minden injekciós üveg mellé egy polipropilén fecskendő van csomagolva.

Kiszerelés: 1 injekciós üveg és 1 fecskendő vagy 2 injekciós üveg és 2 fecskendő.

Nem feltétlenül mindegyik kiszerelés kerül kereskedelmi forgalomba.

6.6 A megsemmisítésre vonatkozó különleges óvintézkedések és egyéb, a készítmény kezelésével kapcsolatos információk

- Az injekciós üveg tartalmának feloldásához és az oldat beadáshoz történő felhígításához aseptikus módszert kell alkalmazni.
- Az injekciós üvegben lévő por feloldásához és az oldatnak az infúzióhoz történő hozzáadásához a mellékelt szilikonmentes, egyszer használatos fecskendőt kell használni. Ez megakadályozza az aggregátum-képződést (lásd 6.2 pont).
- Ne rázza az injekciós üveget! Ez megakadályozza a habképződést.
- Az oldatos infúziót steril, pirogén-mentes, alacsony protein-kötő filteren (pórusméret 0,2 µm - 1,2 µm) keresztül kell beadni.

Dózisválasztás és az injekciós üvegben levő por elkészítése

Számítsa ki a szükséges dózist és a NULOJIX injekciós üvegek számát. Minden NULOJIX injekciós üvegben 250 mg belatacept van.

- A belatacept mg-ban mért teljes dózisa egyenlő a beteg kg-ban mért testtömegének és a belatacept mg/kg-ban számított dózisének (6 vagy 10 mg/kg, lásd a 4.2 pont) szorzatával.

- A NULOJIX dózisának módosítása a testtömeg kevesebb, mint 10%-os változása esetén nem javasolt.
- A szükséges injekciós üvegek száma egyenlő a belatacept mg-ban mért dózissal, majd osztva 250-nel, felkerekítve a következő egész számú injekciós üvegre.
- Minden injekciós üvegben levő port 10,5 ml oldószerral kell feloldani.
- Az elkészített oldatból beadandó térfogat (ml) egyenlő a mg-ban mért teljes belatacept dózissal, majd osztva 25-tel.

Az injekciós üvegben lévő por elkészítésének gyakorlati részletei

Minden injekciós üveg tartalmát, aszeptikus technikát és a mellékelt egyszer használatos fecskendőt (az aggregátum-képződés elkerülése érdekében), valamint egy 18-21 G-s tűt alkalmazva, a következő oldószerek valamelyikének 10,5 ml-ével kell feloldani: steril, injekcióhoz való víz, 9 mg/ml (0,9%-os) nátrium-klorid oldatos injekció vagy 5%-os glükóz oldatos injekció. A fecskendők 0,5 ml-es jelöléssel vannak ellátva, ezért a számított dózist a legközelebbi 0,5 ml-re kell kerekíteni.

Távolítsa el az injekciós üvegről a lepattintható kupakot, és törölje meg a dugó tetejét egy alkoholos törlővel. A fecskendőn lévő tűt a gumidugó közepén keresztül szúrja az injekciós üvegbe. A folyadéksugarat az injekciós üveg falára, és ne a porra irányítsa. Miután 10,5 ml oldószert fecskendezett az injekciós üvegbe, távolítsa el a fecskendőt és a tűt.

A habképződés minimálisra csökkentése érdekében óvatosan forgassa körbe-körbe és fejfel lefele az injekciós üveget, legalább 30 másodpercig vagy amíg a por teljesen feloldódik. Ne rázza össze! Bár valamennyi hab maradhat az elkészített oldat felszínén, minden egyes injekciós üveg belatacept elegendő mennyiségű túltöltést tartalmaz a kiszívás során keletkező veszteségek fedezésére. Így 10 ml 25 mg/ml-es belatacept oldat minden injekciós üvegből kiszívható.

Az elkészített oldatnak tisztának vagy enyhén opálosnak, valamint színtelennek vagy halványsárgának kell lennie. Ne használja fel, ha nem átlátszó részecskéket tartalmaz, ha elszíneződött, vagy egyéb idegen anyagok vannak benne. Az elkészített oldatot javasolt az injekciós üvegből azonnal az infúziós zsákba vagy tartályba juttatni.

Az oldatos infúzió elkészítésének gyakorlati részletei

A feloldást követően a készítményt 9 mg/ml (0,9%-os) nátrium-klorid vagy 5%-os glükóz oldatos injekcióval 100 ml-re kell hígítani. A dózis biztosítása érdekében egy 100 ml-es infúziós zsákból vagy palackból (jellemző módon a betegek és a dózisok többségénél a 100 ml-es infúziós térfogat megfelelő lesz, de 50 ml-től 250 ml-ig terjedő infúziós ösztérfogat alkalmazható) szívjon ki a feloldott belatacept oldat szükséges térfogatával (a ml-ek mennyisége megegyezik a mg-ban megadott teljes dózis 25-öd részével) egyező mennyiségű 9 mg/ml (0,9%-os) nátrium-klorid vagy 5%-os glükóz oldatos injekciót, majd dobja azt ki. Ugyanazzal, a por feloldásához használt egyszer használatos fecskendővel minden injekciós üvegből lassan fecskendezze be az infúziós zsákba vagy palackba a szükséges mennyiségű, elkészített belatacept oldatot. Óvatosan keverje össze az infúziós tartályt. Az infúzióban lévő belatacept koncentrációja 2 mg és 10 mg belatacept között kell legyen milliliterenként az oldatban.

Bármilyen fel nem használt, az injekciós üvegben lévő maradék megsemmisítését a helyi előírások szerint kell végrehajtani.

Alkalmazás

Ha a feloldás és hígítás aszeptikus körülmények között megtörtént, akkor a NULOJIX infúziót azonnal vagy a por feloldását követő 24 órán belül fel kell használni. Ha nem kerül azonnal felhasználásra, az oldatos infúziót hűtőszekrényben (2 °C – 8 °C) legfeljebb 24 órán keresztül lehet tárolni. Nem fagyasztható! Az oldatos infúziót a teljes 24 órából maximálisan 4 órát lehet 25 °C alatti hőmérsékleten tárolni. Az infúzió beadását a por feloldását követő 24 órán belül be kell fejezni. A beadás előtt az oldatos infúziót meg kell nézni, hogy nem tartalmaz-e szemcsés anyagot, vagy nem

színeződött-e el. Az oldatot el kell dobni, ha bármilyen szemcsés anyag észlelhető benne, vagy elszíneződött. Az felhígított infúzió teljes adagját 30 perc alatt egy steril, pirogén-mentes, alacsony protein-kötő filterrel (pórusméret 0,2 µm - 1,2 µm) ellátott infúziós szereléken keresztül kell beadni. A teljes dózis beadásának biztosítása érdekében a beadást követően az infúziós szerelék infúziós folyadékkal történő átmosása javasolt.

Az oldatos infúzió fel nem használt része ismételt felhasználás céljára nem tárolható.

A NULOJIX-ot nem szabad egyidejűleg más gyógyszerekkel együtt, ugyanazon az infúziós szereléken keresztül beadni. Nem végeztek a NULOJIX és más gyógyszerek együttes alkalmazását értékelő fizikai vagy biokémiai kompatibilitási vizsgálatokat.

Megsemmisítés

Bármilyen fel nem használt készítmény, illetve hulladékanyag megsemmisítését a gyógyszerekre vonatkozó előírások szerint kell végrehajtani.

7. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJA

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

8. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/11/694/001-002

9. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY ELSŐ KIADÁSÁNAK/ MEGÚJÍTÁSÁNAK DÁTUMA

A forgalomba hozatali engedély első kiadásának dátuma: 2011. június 17.

A forgalomba hozatali engedély legutóbbi megújításának dátuma: 2016. február 18.

10. A SZÖVEG ELLENŐRZÉSÉNEK DÁTUMA

A gyógyszeréről részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján (<http://www.ema.europa.eu>) található.

II. MELLÉKLET

- A. A BIOLÓGIAI EREDETŰ HATÓANYAG GYÁRTÓJA ÉS A GYÁRTÁSI TÉTELEK VÉGFELSZABADÍTÁSÁÉRT FELELŐS GYÁRTÓ**
- B. FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK AZ ELLÁTÁS ÉS HASZNÁLAT KAPCSÁN**
- C. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY EGYÉB FELTÉTELEI ÉS KÖVETELMÉNYEI**
- D. A GYÓGYSZER BIZTONSÁGOS ÉS HATÉKONY ALKALMAZÁSÁRA VONATKOZÓ FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK**

A. A BIOLÓGIAI EREDETŰ HATÓANYAG(OK) GYÁRTÓJA/GYÁRTÓI ÉS A GYÁRTÁSI TÉTELEK VÉGFELSZABADÍTÁSÁÉRT FELELŐS GYÁRTÓ(K)

A biológiai eredetű hatóanyag(ok) gyártójának/gyártóinak neve és címe

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

A gyártási tételek végfelszabadításáért felelős gyártó neve és címe

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

B. FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK AZ ELLÁTÁS ÉS HASZNÁLAT KAPCSÁN

Korlátozott érvényű orvosi rendelvényhez kötött gyógyszer (lásd I. Melléklet: Alkalmazási előírás, 4.2 pont).

C. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY EGYÉB FELTÉTELEI ÉS KÖVETELMÉNYEI

▪ **Időszakos gyógyszerbiztonsági jelentések (Periodic Safety Updated Reports PSURs)**

Erre a készítményre az időszakos gyógyszerbiztonsági jelentéseket a 2001/83/EK irányelv 107c. cikkének (7) bekezdésében megállapított és az európai internetes gyógyszerportálon nyilvánosságra hozott uniós referencia időpontok listája (EURD lista), illetve annak bármely későbbi frissített változata szerinti követelményeknek megfelelően kell benyújtani.

D. FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK A GYÓGYSZER BIZTONSÁGOS ÉS HATÉKONY ALKALMAZÁSÁRA VONATKOZÓAN

▪ **Kockázatkezelési terv (Risk Management Plan RMP)**

A forgalomba hozatali engedély jogosultja kötelezi magát, hogy a forgalomba hozatali engedély 1.8.2 moduljában leírt, jóváhagyott kockázatkezelési tervben, illetve annak jóváhagyott frissített verzióiban részletezett, kötelező farmakovigilanciai tevékenységeket és beavatkozásokat elvégzi.

A frissített kockázatkezelési terv benyújtandó a következő esetekben:

- ha az Európai Gyógyszerügynökség ezt indítványozza;
- ha a kockázatkezelési rendszerben változás történik, főként azt követően, hogy olyan új információ érkezik, amely az előny/kockázat profil jelentős változásához vezethet, illetve (a biztonságos gyógyszeralkalmazásra vagy kockázat-minimalizálásra irányuló) újabb, meghatározó eredmények születnek.

III. MELLÉKLET
CÍMKESZÖVEG ÉS BETEGTÁJÉKOZTATÓ

A. CÍMKESZÖVEG

A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

DOBOZ

1. A GYÓGYSZER NEVE

NULOJIX 250 mg por oldatos infúzióhoz való koncentrátumhoz
belatacept

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

250 mg belataceptet tartalmaz injekciós üvegenként.
Feloldás után a koncentrátum 25 mg belataceptet tartalmaz milliliterenként.

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

Segédanyagok: szacharóz, nátrium-dihidrogén-foszfát-monohidrát, nátrium-klorid, a pH beállításához nátrium-hidroxid és sósav. Használat előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

Por oldatos infúzióhoz való koncentrátumhoz

1 injekciós üveg
1 fecskendő

2 injekciós üveg
2 fecskendő

5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Kizárólag egyszeri alkalmazásra.
Használat előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!
Intravénás alkalmazás.

6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELÝ SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

A feloldáshoz és a hígításhoz kizárólag a csomagolásban lévő fecskendőt használja.

FONTOS INFORMÁCIÓ

Új fenntartó dózis, lásd a csomagolásban elhelyezett tájékoztatót

8. LEJÁRATI IDŐ

EXP

A gyógyszer feloldás és hígítás utáni tárolására vonatkozó előírásokat lásd a betegtájékoztatóban.

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

Hűtőszekrényben tárolandó.

A fénytől való védelem érdekében az eredeti csomagolásban tárolandó.

10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN

Az összes fel nem használt oldatot ki kell dobni.

11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME

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

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

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

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

14. A GYÓGYSZER RENDELHETŐSÉGE**15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK****16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK**

NULOJIX

17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD

Egyedi azonosítójú 2D vonalkóddal ellátva.

18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA

PC:

SN:

NN:

A KÖZVETLEN CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK
INJEKCIÓS ÜVEG CÍMKE

1. A GYÓGYSZER NEVE

NULOJIX 250 mg por koncentrátumhoz
belatacept

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

250 mg belataceptet tartalmaz injekciós üvegenként.
Feloldás után a koncentrátum 25 mg belataceptet tartalmaz milliliterenként.

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

Segédanyagok: szacharóz, nátrium-dihidrogén-foszfát-monohidrát, nátrium-klorid, a pH beállításához nátrium-hidroxid és sósav. Használat előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

Por koncentrátumhoz
250 mg

5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Kizárólag egyszeri alkalmazásra.
Használat előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!
Intravénás alkalmazásra.

6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELY SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

A feloldáshoz és a hígításhoz kizárólag a csomagolásban lévő fecskendőt használja.

8. LEJÁRATI IDŐ

EXP
Használat előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

Hűtőszekrényben tárolandó.

A fénytől való védelem érdekében az eredeti csomagolásban tárolandó.

10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN

Az összes fel nem használt oldatot ki kell dobni.

11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME

Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG

Dublin 15, D15 T867

Írország

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/11/694/001

EU/1/11/694/002

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

14. A GYÓGYSZER RENDELHETŐSÉGE**15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK****16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK****17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD****18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA**

B. BETEGTÁJÉKOZTATÓ

Betegájékoztató: Információk a felhasználó számára

NULOJIX 250 mg por oldatos infúzióhoz való koncentrátumhoz belatacept

Mielőtt elkezdi alkalmazni ezt a gyógyszert, olvassa el figyelmesen az alábbi betegájékoztatót, mert az Ön számára fontos információkat tartalmaz.

- Tartsa meg a betegájékoztatót, mert a benne szereplő információkra a későbbiekben is szüksége lehet.
- További kérdéseivel forduljon kezelőorvosához vagy gyógyszerészéhez.
- Ha Önnél bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa erről kezelőorvosát vagy gyógyszerészét. Ez a betegájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. Lásd 4. pont.

A betegájékoztató tartalma:

1. Milyen típusú gyógyszer a NULOJIX és milyen betegségek esetén alkalmazható?
2. Tudnivalók a NULOJIX alkalmazása előtt
3. Hogyan kell a NULOJIX-et alkalmazni?
4. Lehetséges mellékhatások
5. Hogyan kell a NULOJIX-et tárolni?
6. A csomagolás tartalma és egyéb információk

1. Milyen típusú gyógyszer a NULOJIX és milyen betegségek esetén alkalmazható?

A NULOJIX-ben lévő hatóanyag a belatacept, ami az immunrendszer működését gátló, immunszuppresszánsoknak nevezett gyógyszerek csoportjába tartozik. Ezek a gyógyszerek az immunrendszer működését, a szervezet természetes védekező képességét csökkentik.

A NULOJIX-et felnőtteknél alkalmazzák annak megakadályozására, hogy az immunrendszer megtámadja az átültetett vesét és annak kilökődését okozza. Más immunszuppresszív gyógyszerekkel, köztük mikofenolsavval és kortikoszteroidokkal együtt alkalmazzák.

2. Tudnivalók a NULOJIX alkalmazása előtt

Ne alkalmazza a NULOJIX-et

- ha allergiás a belataceptre vagy a gyógyszer (6. pontban felsorolt) egyéb összetevőjére. Belatacepttel összefüggésben jelentkező allergiás reakciókat jelentettek a klinikai vizsgálatokban.
- **ha NEM volt kitéve Epstein-Barr vírus (EBV) fertőzésnek**, vagy nem biztos, hogy volt ilyen fertőzése, akkor Önt tilos NULOJIX-szel kezelni. Az EBV vírus okozza a mirigylázat. Ha nem volt ilyen vírusfertőzése, Önnél nagy a rákos daganatok egyik fajtájának, az úgynevezett transzplantáció utáni, kóros fehérvérsejt szaporulattal járó betegség (PTLD) kialakulásának a kockázata. Ha nem biztos benne, hogy fertőződött-e korábban a vírussal, akkor beszéljen kezelőorvosával.

Figyelmeztetések és óvintézkedések

Transzplantáció utáni, kóros fehérvérsejt szaporulattal járó betegség

A NULOJIX-kezelés mellett megnő a transzplantáció utáni, fehérvérsejt szaporulattal járó betegségnek (PTLD-nek) nevezett rákos daganat kialakulásának a kockázata. A NULOJIX-kezelés mellett ez gyakrabban alakul ki az agyban, és halálos kimenetelű lehet. Az alábbi esetekben az embereknél nagyobb a PTLD kialakulásának kockázata:

- ha nem volt kitéve Epstein-Barr vírus fertőzésnek a transzplantációt megelőzően.
- ha egy citomegalovírus (CMV) nevű vírussal fertőzött.

- ha az akut szervkilökődés kezelésére olyan, a T-sejtek számát csökkentő kezelést kapott, mint például a timocita-ellenes globulin. A T-sejtek olyan sejtek, amelyek a szervezet betegségekkal és fertőzésekkel szembeni ellenállóképességének fenntartásáért felelősek. Ezek az átültetett vese kilökődését idézhetik elő.
- Ha nem biztos benne, hogy ezek az esetek érintik-e Önt, akkor beszéljen kezelőorvosával.

Súlyos fertőzések

A NULOJIX-kezelés mellett súlyos fertőzések alakulhatnak ki, és ezek halálos kimenetelűek lehetnek. A NULOJIX gyengíti a szervezet fertőzésekkel szembeni védekezőképességét. A súlyos fertőzések közé tartozhat:

- a tüdőbaj (tuberkulózis),
- a citomegalovírus (CMV) egy olyan vírus, ami a szövetek és a vér súlyos fertőzéseit okozhatja,
- övsömör,
- más herpesz vírus okozta fertőzések.

Vannak az agy egy ritka típusú, progresszív multifokális leukoencefalopátiának (PML-nek) nevezett fertőzéséről szóló beszámolók, ami olyan betegeknél fordult elő, akik NULOJIX-et kaptak. A PML gyakran vezet súlyos mozgásképtelenséghez vagy halálhoz.

Beszéljen családjának vagy gondozójának az Ön kezeléséről. Olyan tünetei is lehetnek, amelyeket lehet, hogy saját maga nem vesz észre. Lehet, hogy kezelőorvosának meg kell vizsgálnia az Ön tüneteit, hogy kizárja a PML-t, a PTLD-t vagy más fertőzéseket. Kérjük, a tünetek felsorolását nézze meg a 4. pontban: Lehetséges mellékhatások.

Bőrrák

A NULOJIX alkalmazása alatt kerülje a napfényt és az ultraibolya (UV) sugárzást. Viseljen védőruházatot és alkalmazzon magas fényvédő faktorú naptejet. A NULOJIX-et alkalmazó embereknél magasabb bizonyos egyéb típusú rákos daganatok, különösen a bőrrák kialakulásának a kockázata.

Vérrög képződése az átültetett veséjében

Attól függően, hogy milyen veseátültetést kapott, a vérrögek képződés nagyobb kockázata állhat fenn az átültetett veséjében.

Alkalmazás más típusú immunszuppresszív fenntartó terápiáról történő átállás során

Ha a kezelőorvosa megváltoztatja a fenntartó kezelést NULOJIX-alapú immunszuppresszív kezelésre, akkor a változás után egy ideig gyakrabban ellenőrizheti a veseműködését, hogy figyelemmel kísérje az esetleges kilökődést.

Alkalmazás májátültetésénél

A NULOJIX alkalmazása nem javasolt, ha Önnek májátültetése volt.

Alkalmazás más immunszuppresszív gyógyszerekkel

A Nulojix-et szteroidokkal együtt adják általában. Megnövekedhet a kockázata annak, hogy a szervezete az átültetett vesét kilöki, amennyiben a szteroid adagját túl gyorsan lecsökkentik. Kérjük, hogy pontosan azt a szteroid adagot vegye be, amit kezelőorvosa meghatározott.

Gyermekek és serdülők

A NULOJIX-et nem vizsgálták 18 évesnél fiatalabb gyermekeknél és serdülőknél, ezért alkalmazása ezekben a korcsoportokban nem javasolt.

Egyéb gyógyszerek és a NULOJIX

Feltétlenül tájékoztassa kezelőorvosát vagy gyógyszerészét a jelenleg vagy nemrégiben szedett egyéb gyógyszereiről.

Mielőtt bármilyen gyógyszert elkezdene szedni a NULOJIX alkalmazása alatt, beszélje meg kezelőorvosával vagy gyógyszerészével.

Az élő kórokozót tartalmazó védőoltások beadását kerülni kell NULOJIX alkalmazása mellett. Mondja el kezelőorvosának, ha védőoltást kell kapnia. Kezelőorvosa tanácsot ad Önnek, mit tegyen.

Terhesség és szoptatás

Ha Ön terhes vagy szoptat, illetve ha fennáll Önnél a terhesség lehetősége vagy gyermeket szeretne, a gyógyszer alkalmazása előtt beszéljen kezelőorvosával.

Amennyiben teherbe esik a NULOJIX alkalmazása alatt, mondja el kezelőorvosának.

Ne alkalmazza a NULOJIX-et, ha terhes, csak akkor, ha kezelőorvosa kifejezetten azt javasolta Önnek. A NULOJIX terhes nőkre gyakorolt hatása nem ismert. A NULOJIX alkalmazása alatt tilos teherbe esnie. Ha Ön fogamzóképes nő, akkor a NULOJIX-kezelés alatt és az utolsó adaggal végzett kezelést követően még 8 hétig hatékony fogamzásgátlást kell alkalmaznia, mivel az embrionális/magzati fejlődésre gyakorolt lehetséges kockázat nem ismert. Kezelőorvosa tájékoztatja Önt a megbízható fogamzásgátlással kapcsolatosan.

A NULOJIX-kezelés alatt abba kell hagynia a szoptatást. Nem ismeretes, hogy a hatóanyag, a belatacept kiválasztódik-e az emberi anyatejbe.

A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre

A NULOJIX kismértékben befolyásolja a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességeket. Ugyanakkor nem vezethet gépjárművet vagy nem kezelhet semmilyen gépet, ha fáradtnak érzi magát vagy nincs jól, miután megkapta a NULOJIX-et.

A NULOJIX nátriumot tartalmaz

Mondja el kezelőorvosának, ha alacsony nátriumtartalmú (kevés sót tartalmazó) étrendet tart, mielőtt NULOJIX-szel kezelik.

A gyógyszer 0,55 mmol (vagy 13 mg) nátriumot tartalmaz ampullánként. Ez a felnőttek esetén ajánlott, a nátriumra vonatkozó maximális étrendi bevitel 0,64%-ának felel meg.

3. Hogyan kell a NULOJIX-et alkalmazni?

A NULOJIX-kezelést a vesetranszplantációban jártas szakorvos fogja felírni és felügyelni.

A NULOJIX-et egy egészségügyi szakember adja be Önnek.

Cseppinfúzió formájában egy gyűjtőerébe (vénájába) fogják beadni, kb. 30 perc alatt.

A javasolt adag az Ön kilogrammban mért testtömegén alapul, és az orvos fogja majd kiszámítani. Az adag és a kezelés gyakorisága az alábbiakban kerül megadásra.

Kezdeti fázis	Adagolás
A transzplantáció napja, a beültetés előtt (1. nap) 5. nap, 14. nap és 28. nap A transzplantációt követő 8. és 12. hét vége	10 mg/kg
Fenntartó fázis	Adagolás
Minden 4. héten ($\pm$ 3 nap), a transzplantációt követő 16. hét végén kezdve	6 mg/kg

A vesetranszplantáció idején a NULOJIX készítményt más típusú immunszuppresszív gyógyszerekkel kombinálva alkalmazhatják, hogy megakadályozzák, hogy az átültetett vese kilökődjön a szervezetéből.

Kezelőorvosa dönthet úgy, hogy immunszuppresszív kezelését NULOJIX kezelésre változtatja a vesetranszplantációt követő fenntartó szakaszban.

Az orvosok és egészségügyi szakemberek számára szóló a NULOJIX adag kiszámítására, elkészítésére és beadására vonatkozó információ a betegtájékoztató végén található.

Ha az előírtnál több NULOJIX-et kapott

Ha ilyen előfordul, kezelőorvosa ellenőrizni fogja Önnél a mellékhatások okozta panaszokat vagy tüneteket, és ha szükséges, kezeli azokat.

Ha elfelejtette alkalmazni a NULOJIX-et

Nagyon fontos, hogy annak érdekében, hogy megkapja a NULOJIX-et, elmenjen a kezelésre minden megbeszélte időpontban. Ha a tervezett időpontban nem kapta meg a NULOJIX-et, kérdezze meg kezelőorvosát, mikorra ütemezi a következő adagot.

Ha idő előtt abbahagyja a NULOJIX alkalmazását

Ha idő előtt abbahagyja a NULOJIX alkalmazását, szervezete kilökheti az átültetett vesét. A NULOJIX abbahagyásáról hozott döntést meg kell beszélni kezelőorvosával, és rendszerint egy másik kezelést kell kezdeni.

Ha a NULOJIX-kezelést hosszú időre abbahagyja és semmilyen másik gyógyszert sem szed a kilökődés megelőzése érdekében, majd a kezelést újra elkezd, nem ismert, hogy a belatacept ugyanolyan hatásos lesz-e, mint előtte.

Ha bármilyen további kérdése van a gyógyszer alkalmazásával kapcsolatban, kérdezze meg kezelőorvosát vagy gyógyszerészét.

4. Lehetséges mellékhatások

Mint minden gyógyszer, így ez a gyógyszer is okozhat mellékhatásokat, amelyek azonban nem mindenkinél jelentkeznek. Azonban a NULOJIX okozhat olyan súlyos mellékhatásokat, amelyeket lehet, hogy kezelni kell.

Beszéljen családjának vagy gondozójának az Ön kezeléséről, mert olyan tünetei is lehetnek, amelyeket lehet, hogy saját maga nem vesz észre.

Azonnal szóljon kezelőorvosának, ha Ön vagy a családja az alább felsorolt tünetek bármelyikét észleli:

Idegrendszeri tünetek: memóriazavar, beszéd- és kommunikációs zavarok, hangulat- vagy viselkedésváltozások, zavartság vagy az izomműködés szabályozásának képtelensége, a test egyik oldalán kialakuló gyengeség, a látásban bekövetkező változások, vagy fejfájás.

Fertőzés tünetei: láz, megmagyarázhatatlan fogyás, megnagyobbodott nyirokcsomók, megfázásos tünetek, például orrfolyás vagy torokfájás, köpetürítéssel járó köhögés, véres köpet, fül-fájás, vörös berepedések vagy sérülések a bőrön, melyek környezete meleg és gennyesen váladékoznak.

Vesét és húgyhólyagot érintő tünetek: érzékenység az átültetett vese területén, vizeletürítési zavar, a termelő vizelet mennyiségének megváltozása, véres vizelet, vizelés közben jelentkező fájdalom vagy égő érzés.

Emésztőrendszeri tünetek: nyelési fájdalom, fájdalmas szájüregi fekélyek, fehér foltok a szájüregben vagy a garatban, gyomorpanaszok, hasi fájdalom, hányás, vagy hasmenés.

Bőrelváltozások: váratlanul kialakuló véraláfutás vagy vérzés, szabálytalan szélű barna vagy fekete bőrelváltozások, vagy az elváltozás egy része nem úgy néz ki, mint a többi, egy anyajegy méretének és színének a megváltozása, vagy újonnan kialakuló bőrelváltozás vagy dudor.

Az allergiás reakciók tünetei a következők lehetnek (teljes felsorolás nélkül): kiütés, a bőr kipirosodása, csalánkiütés, viszketés, az ajak, nyelv, arc vagy a test bármelyik részének duzzanata, mellkasi fájdalom, légzési nehézség, sípoló légzés vagy szédülés.

Nagyon gyakori mellékhatások (10 beteg közül több mint 1-et érinthet):

- húgyhólyag vagy vesefertőzés, felső légúti fertőzés, citomegalovírus fertőzés (ami a vér és a szövetek súlyos fertőzéseit okozhatja), láz, köhögés, hörghurut,
- légszomj,
- székrekedés, hasmenés, hányinger, hányás, hasi fájdalom,
- magas vérnyomás, alacsony vérnyomás,
- fejfájás, alvászavar, idegesség vagy szorongás, a kezek és a lábak feldagadása,
- ízületi fájdalom, hátfájás, végtagfájdalom,
- vizeletürítés közben jelentkező fájdalom, vér a vizeletben.

A laboratóriumi vizsgálatok jelezhetik:

- alacsony vörösvértestszám vagy vérszegénység, alacsony fehérvérsejtszám,
- a vérben lévő kreatinin mennyiségének a növekedése (a veseműködés értékelésére való vérvizsgálat), a vizeletben lévő fehérje mennyiségének a növekedése,
- különböző sók és elektrolitok szintjének változása a vérben,
- a koleszterin és a triglicerid (vérzsírok) mennyiségének növekedése,
- magas vércukorszint.

Gyakori mellékhatások (10 beteg közül legfeljebb 1-et érinthet):

- a bőr rákos és nem rákos daganatai,
- a vérnyomás veszélyes csökkenése, ami kezeletlenül ájuláshoz, kómához és halálhoz vezethet,
- sztrók (szélütés),
- szövetelhalás a vérellátás hiánya miatt,
- májgyulladás (citolitikus hepatitisz),
- vesekárosodás,
- folyadék a tüdőknél és sípoló légzés, mellkasi fájdalom vagy angina (szív eredetű mellkasi fájdalom), megvastagodott szívizom (a szív alsó részében),
- a vér vagy a szövetek fertőzése, légúti fertőzések, tüdőgyulladás, influenza, orrmelléküreg-gyulladás, orrfolyás, torokfájás, fájdalom a szájból/torokban, herpeszvírus fertőzések, övsömör és egyéb vírusfertőzések, szájüregi fekélyek, szájpenész, vesefertőzés, gombás bőrfertőzések, a köröm gombás fertőzése és egyéb gombás fertőzések, bőrfertőzés, lágyrészfertőzés, sebfertőzés, egy területre korlátozott fertőzés, lassú gyógyulás, vérömleny, az átültetett vese körül felgyülemelő nyirokfolyadék,
- gyorsult szívverés, lassú szívverés, kóros vagy szabálytalan szívverés, szívgyengeség,
- cukorbetegség,
- a szervezet vízhiánya,
- a gyomor és a belek gyulladása, amit rendszerint egy vírus okoz,
- gyomorpanaszok,
- szokatlan bizsergés, a kezek és lábak zsibbadása vagy gyengesége,
- bőrkíütés, viszketés,
- izomfájdalom, izomgyengeség, csontfájdalom, ízületi duzzanat, csigolyák közötti porckorongók betegsége, az ízület hirtelen kialakuló elakadása, izomgörcsök, ízületi gyulladás,
- elzáródás a vese ereiben, vesemégnagyobbodás a vizelet veséből történő elfolyásának akadályozottsága miatt, a vizelet húgyhólyagból történő visszafolyása a húgyvezetékbe, vizelettartási zavar, húgyhólyag ürítési zavar, éjszakai vizelés, cukor a vizeletben,
- a testtömeg növekedése vagy a testtömeg csökkenése,
- szürkehályog, vérbőség a szemben, homályos látás,
- remegés vagy reszketés, szédülés, ájulás vagy eszméletvesztés, fülfájás, fülzúgás, fülcsengés vagy más tartósan hallható zajok a fülben,
- faggyúmirigy-gyulladás, hajhullás, a bőr szokatlan elváltozása, fokozott verejtékezés, éjszakai verejtékezés,
- a hasizmok gyengesége és sérv a műtéti heg mentén, hasfali sérv,
- depresszió, kimerültség, fáradtság, álmoság, energiahány érzése, általános rossz közérzet, légzési nehézség lefekvéskor, orrvérzés,
- egy olyan emberre jellemző kinézet, mint akinek magas a szteroidszintje, például holdvilágarc, háti púp, a felsőtesten kialakuló elhízás,
- kóros folyadékfelhalmozódás.

A laboratóriumi vizsgálatok jelezhetik:

- alacsony vérlemezkeszám a vérben, túl sok fehérvérsejt, túl sok vörösvértest a vérben,
- a vér szén-dioxid szintjének változása, folyadékviszatartás, alacsony fehérjesszint a vérben,
- kóros májfunkciós vizsgálati eredmények, emelkedett mellékpajzsmirigy-hormonszint a vérben,
- emelkedett fehérjesszint (C-reaktív protein) a vérben, ami gyulladást jelez,
- ellenanyagok (a fertőzés ellen küzdő fehérjék) szintjének csökkenése a vérben.

Nem gyakori mellékhatások (100 beteg közül legfeljebb 1-et érinthet):

- tüdőrák, végbélrák, emlőrák, egy bizonyos, csontokban, izmokban, zsírszövetben jelentkező daganat, legyengült immunrendszerű betegeknél előforduló, herpeszvírus okozta bőr és bélrendszeri daganat, prosztatatarák, méhnyakrák, gégerák, nyirokcsomó daganat, csontvelő daganat, vese-, húgyvezeték- vagy húgyhólyag daganat,
- az agy gombák okozta fertőzése, az agy gyulladása, az agy PML-nek (progresszív multifokális leukoencefalopátiának) nevezett súlyos fertőzése,
- kóros agyduzzanat, fokozott nyomás a koponyaűrben és az agyban, görcsroham, gyengeség, ami a test egyik oldalának bénulását okozza, az idegeket borító hüvely elvesztése, az arc izmainak bénulása,
- fejfájást okozó agyi betegség, láz, hallucinációk, zavartság, szokatlan beszéd és testmozgás,
- csökkent véráramlás a szívben, kimaradó szívverés, aorta szívbillentyű rendellenesség, kórosan gyors szívverés,
- hirtelen fellépő légzési probléma, ami tüdőkárosodáshoz vezethet, emelkedett vérnyomás a tüdőben, tüdőgyulladás, vér felkőhögése, a levegő ki és beáramlását biztosító légutak és a tüdő kóros eltérése, folyadék a tüdő körüli mellhártyaűrben, alvás közben időszakosan leálló légzés, kóros beszédhang,
- a nemiszervek herpesze,
- citomegalovírus okozta bélgyulladás (vastagbélgyulladás), hasnyálmirigy-gyulladás, gyomor-vékonybél- vagy vastagbélfekély, vékonybél-elzáródás, fekete, kátrányszerű széklet, végbélvérzés, a széklet kóros elszíneződése,
- baktérium okozta fertőzés, a szívbelhártya gyulladása vagy fertőzése, tüdőbaj (tuberkulózis), csontfertőzés, nyirokcsomók gyulladása, a tüdőben lévő légutak kóros tágulata gyakori tüdőgyulladással,
- a Strongyloides nevű féreg okozta fertőzés, a Giardia nevű parazita hasmenést okozó fertőzése,
- egy vírus által okozott vesebetegség (poliomavírus okozta nefropátia), vesegyulladás, vese hegesedése, vesecsatornácskák szűkülete, vérzéssel járó húgyhólyaggyulladás, vérrögképződés a vese verőérében,
- Guillain-Barré szindróma (egy izomgyengeséget vagy bénulást okozó betegség),
- Epstein-Barr vírus okozta kóros fehérvérsejt szaporulattal járó kórkép,
- vérrögképződés a vénákban, vénagyulladás, időszakosan jelentkező lábikragörcs,
- verőérbetegségek, a verőerek falának hegesedése, vérrögképződés az verőerekben, verőérszűkület, átmeneti pirosság az arcon/bőrön, az arc duzzanata,
- epekövek, folyadékkal teli hólyag a májban, a máj elzsírosodása,
- bőrvörösséggel és gyakran ezüstös szélű, a bőr megvastagodásával járó bőrbetegség, kóros szőrnövekedés, a haj fokozott töredezése, a körmök töredezettsége, fekély a hímvesszőn,
- ásványianyagok egyensúlyának felborulása a szervezetben, ami csontproblémát okoz, csontgyulladás, a csont kóros elvékonyodása ami csontproblémához vezet, az ízületeket bélelő hártya gyulladása, ritka csontbetegség,
- heregyulladás, a hímvessző kórosan sokáig tartó merevedése, kóros sejtek a méhnyakban, csomó a mellben, herefájdalom, fekély a külső női nemi szervek tájékán, elvékonyodott hüvelyfal, terméketlenség vagy teherbeesési probléma, herezacskó duzzanata,
- szezonális allergia,
- csökkent étvágy, ízérzési zavar, hallásromlás,
- különös álmok, hangulatingadozások, koncentrációs zavar és képtelenség a nyugodt ülésre, értelmi vagy gondolkodási zavar, memóriazavar, migrén, ingerlékenység,
- zsibbadás vagy gyengeség a rosszul beállított cukorbetegség miatt, cukorbetegség miatti lábélváltozások, nyugtalan lábak,
- a szemfenék vizenyője ami látászavart okoz, szemgyulladás, kényelmetlen/fokozott fényérzékenység, szemhéjgyulladás,

- a szájzug kirepedezése, ínyduzzanat, fájdalom a nyálmirigyben,
- fokozott szexuális vágy,
- égő érzés,
- infúzió kiváltotta reakció, szöveti hegesedés, gyulladás, a betegség kiújulása, melegség érzése, fekély,
- vizeletmennyiség csökkenése,
- az átültetett szerv elégtelen működése, vérátömlesztés alatt vagy után jelentkező problémák, a heg felszakadása a gyógyulás előtt, csonttörés, teljes inszakadás vagy ínleválás, alacsony vérnyomás a beavatkozás alatt vagy után, magas vérnyomás a beavatkozás alatt vagy után, vérömleny a lágyrészekben a beavatkozást követően, a beavatkozással kapcsolatos fájdalom, a beavatkozással kapcsolatos fejfájás, a lágyrészek bevérvése.

A laboratóriumi vizsgálatok jelezhetik:

- veszélyesen alacsony vörösvértestszám, veszélyesen alacsony fehérvérsejtszám, vörösvértestek pusztulása, véralvadási zavar, cukorbetegség miatti savasság a vérben, a savasság csökkenése a vérben,
- a mellékvese hormonok nem megfelelő termelődése,
- alacsony D-vitaminszint,
- emelkedett hasnyálmirigy enzimszint a vérben, emelkedett troponinszint a vérben, ún. prosztataspecifikus antigén (PSA, egy prosztátában termelődő fehérje) szintjének emelkedése, magas húgysavszint a vérben, CD-4 fehérvérsejtszám csökkenés, alacsony vércukorszint.

Mellékhatások bejelentése

Ha Önél bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa kezelőorvosát vagy gyógyszerészét. Ez a beteg tájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. A mellékhatásokat közvetlenül a hatóság részére is bejelentheti az [V. függelékben](#) található elérhetőségeken keresztül. A mellékhatások bejelentésével Ön is hozzájárulhat ahhoz, hogy minél több információ álljon rendelkezésre a gyógyszer biztonságos alkalmazásával kapcsolatban.

5. Hogyan kell a NULOJIX-et tárolni?

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

Az injekciós üveg címkéjén és a dobozon feltüntetett lejárati idő (EXP) után ne alkalmazza ezt a gyógyszert. A lejárati idő az adott hónap utolsó napjára vonatkozik.

Ezt a gyógyszert abban az egészségügyi intézményben fogják tárolni, ahol beadásra kerül.

Hűtőszekrényben (2 °C – 8 °C) tárolandó.

A fénytől való védelem érdekében az eredeti csomagolásban tárolandó.

A feloldás után az elkészített oldatot az injekciós üvegből azonnal az infúziós zsákba vagy tartályba kell juttatni.

A hígítás után és mikrobiológiai szempontból a készítményt azonnal fel kell használni. Ha nem kerül azonnal felhasználásra, az oldatos infúziót hűtőszekrényben (2 °C – 8 °C) legfeljebb 24 órán keresztül lehet tárolni. Az oldatos infúziót a 24 órából maximum 4 órán át lehet 25 °C alatti hőmérsékleten tárolni. Nem fagyasztható!

A NULOJIX infúzió beadását a por feloldását követő 24 órán belül be kell fejezni.

Ne alkalmazza a NULOJIX-et, ha az elkészített vagy hígított oldatban bármilyen részecskét lát vagy az oldat elszíneződését észleli.

Semmilyen gyógyszert ne dobjon a szennyvízbe vagy a háztartási hulladékba. Kérdezze meg gyógyszerészét, hogy mit tegyen a már nem használt gyógyszerével. Ezek az intézkedések elősegítik a környezet védelmét.

6. A csomagolás tartalma és egyéb információk

Mit tartalmaz a NULOJIX?

- A készítmény hatóanyaga a belatacept. 250 mg belataceptet tartalmaz injekciós üvegenként. Feloldás után a koncentrátum milliliterenként 25 mg belataceptet tartalmaz.
- Egyéb összetevők a nátrium-klorid, nátrium-dihidrogén-foszfát-monohidrát, szacharóz, nátrium-hidroxid (a pH beállításához) és sósav (a pH beállításához) (lásd 2 pont).

Milyen a NULOJIX külleme és mit tartalmaz a csomagolás?

A NULOJIX por oldatos infúzióhoz való koncentrátumhoz (por koncentrátumhoz) olyan fehér vagy törtfehér por, ami lehet egy tömbben vagy darabokban.

250 mg belataceptet tartalmaz injekciós üvegenként.

1 injekciós üveget és 1 fecskendőt vagy 2 injekciós üveget és 2 fecskendőt tartalmazó kiszerezés.

Nem feltétlenül mindegyik kiszerezés kerül kereskedelmi forgalomba.

A forgalomba hozatali engedély jogosultja és a gyártó

A forgalomba hozatali engedély jogosultja:

Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG

Plaza 254

Blanchardstown Corporate Park 2

Dublin 15, D15 T867

Írország

Gyártó:

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

Cruiserath Road, Mulhuddart

Dublin 15, D15 H6EF

Írország

A betegájékoztató legutóbbi felülvizsgálatának dátuma:

A gyógyszerrel részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján

(<http://www.ema.europa.eu>) található.

Az alábbi információk kizárólag egészségügyi szakembereknek szólnak:

- Az injekciós üveg tartalmának feloldásához és az oldat beadáshoz történő felhígításához aseptikus módszert kell alkalmazni.
- Az injekciós üvegben lévő por feloldásához és az oldatnak az infúzióhoz történő hozzáadásához a mellékelt szilikonmentes, egyszer használatos fecskendőt kell használni. Ez megakadályozza az aggregátum-képződést.
- Ne rázza az injekciós üveget! Ez megakadályozza a habképződést.
- Az oldatos infúziót steril, pirogén-mentes, alacsony protein-kötő filteren (pórusméret 0,2 µm - 1,2 µm) keresztül kell beadni.

Dózisválasztás és az injekciós üvegben levő por elkészítése

Számítsa ki a szükséges dózist és a NULOJIX injekciós üvegek számát. Minden NULOJIX injekciós üvegben 250 mg belatacept van.

- A belatacept mg-ban mért teljes dózisa egyenlő a beteg kg-ban mért testtömegének és a belatacept mg/kg-ban számított dózisának (6 vagy 10 mg/kg, lásd 3. pont) szorzatával.

- A NULOJIX dózisának módosítása a testtömeg kevesebb, mint 10%-os változása esetén nem javasolt.
- A szükséges injekciós üvegek száma egyenlő a belatacept mg-ban mért dózissal, majd osztva 250-nel, felkerekítve a következő egész számú injekciós üvegre.
- Minden injekciós üvegben levő port 10,5 ml oldószerrel kell feloldani.
- Az elkészített oldatból beadandó térfogat (ml) egyenlő a mg-ban mért teljes belatacept dózissal, majd osztva 25-tel.

Az injekciós üvegben lévő por elkészítésének gyakorlati részletei

Minden injekciós üveg tartalmát, aszeptikus technikát és a mellékelt egyszer használatos fecskendőt (az aggregátum-képződés elkerülése érdekében), valamint egy 18-21 G-s tűt alkalmazva, a következő oldószerek valamelyikének 10,5 ml-ével kell feloldani: steril, injekcióhoz való víz, 9 mg/ml (0,9%-os) nátrium-klorid oldatos injekció vagy 5%-os glükóz oldatos injekció. A fecskendő 0,5 ml-es jelöléssel vannak ellátva, ezért a számított dózist a legközelebbi 0,5 ml-re kell kerekíteni.

Távolítsa el az injekciós üvegről a lepattintható kupakot, és törölje meg a dugó tetejét egy alkoholos törlővel. A fecskendőn lévő tűt a gumidugó közepén keresztül szúrja az injekciós üvegbe. A folyadéksugarat az injekciós üveg falára, és ne a porra irányítsa. Miután 10,5 ml oldószert fecskendezett az injekciós üvegbe, távolítsa el a fecskendőt és a tűt.

A habképződés minimálisra csökkentése érdekében óvatosan forgassa körbe-körbe és fejfel lefele az injekciós üveget, legalább 30 másodpercig vagy amíg a por teljesen feloldódik. Ne rázza össze! Bár valamennyi hab maradhat az elkészített oldat felszínén, minden egyes injekciós üveg belatacept elegendő mennyiségű túltöltést tartalmaz a kiszívás során keletkező veszteségek fedezésére. Így 10 ml 25 mg/ml-es belatacept oldat minden injekciós üvegből kiszívható.

Az elkészített oldatnak tisztának vagy enyhén opálosnak, valamint színtelennek vagy halványsárgának kell lennie. Ne használja fel, ha nem átlátszó részecskéket tartalmaz, ha elszíneződött, vagy egyéb idegen anyagok vannak benne. Az elkészített oldatot javasolt az injekciós üvegből azonnal az infúziós zsákba vagy tartályba juttatni.

Az oldatos infúzió elkészítésének gyakorlati részletei

A feloldást követően a készítményt 9 mg/ml (0,9%-os) nátrium-klorid vagy 5%-os glükóz oldatos injekcióval 100 ml-re kell hígítani. A dózis biztosítása érdekében egy 100 ml-es infúziós zsákból vagy palackból (jellemző módon a betegek és a dózisok többségénél a 100 ml-es infúziós térfogat megfelelő lesz, de 50 ml-től 250 ml-ig terjedő infúziós össztérfogat alkalmazható) szívjon ki a feloldott belatacept oldat szükséges térfogatával (a ml-ek mennyisége megegyezik a mg-ban megadott teljes dózis 25-öd részével) egyező mennyiségű 9 mg/ml (0,9%-os) nátrium-klorid vagy 5%-os glükóz oldatos injekciót, majd dobja azt ki. Ugyanazzal, a por feloldásához használt egyszer használatos fecskendővel minden injekciós üvegből lassan fecskendezze be az infúziós zsákba vagy palackba a szükséges mennyiségű, elkészített belatacept oldatot. Óvatosan keverje össze az infúziós tartályt. Az infúzióban lévő belatacept koncentrációja 2 mg és 10 mg belatacept között kell legyen milliliterenként az oldatban.

Bármilyen fel nem használt, injekciós üvegben lévő maradék megsemmisítését a helyi előírások szerint kell végrehajtani.

Alkalmazás

Amikor a feloldás és hígítás aszeptikus körülmények között megtörtént, akkor a NULOJIX infúziót azonnal vagy a por feloldását követő 24 órán belül fel kell használni. Ha nem kerül azonnal felhasználásra, az oldatos infúziót hűtőszekrényben (2 °C – 8 °C) legfeljebb 24 órán keresztül lehet tárolni. Nem fagyasztható! Az oldatos infúziót a teljes 24 órából maximálisan 4 órán át lehet 25 °C alatti hőmérsékleten tárolni. Az infúzió beadását a por feloldását követő 24 órán belül be kell fejezni. A beadás előtt az oldatos infúziót meg kell nézni, hogy nem tartalmaz-e szemcsés anyagot, vagy nem színeződött-e el. Az oldatot el kell dobni, ha bármilyen szemcsés anyag észlelhető benne, vagy elszíneződött. Az összes felhígított infúziót 30 perc alatt egy steril, pirogén-mentes, alacsony protein-kötő filterrel (pórusméret 0,2 µm - 1,2 µm) ellátott infúziós szereléken keresztül kell beadni. A teljes

dózis beadásának biztosítása érdekében a beadást követően az infúziós szerelék infúziós folyadékkal történő átmosása javasolt.

A NULOJIX-et nem szabad egyidejűleg más gyógyszerekkel együtt, ugyanazon az infúziós szereléken keresztül beadni. Nem végeztek a NULOJIX és más gyógyszerek együttes alkalmazását értékelő fizikai vagy biokémiai kompatibilitási vizsgálatokat.

Az oldatos infúzió fel nem használt része ismételt felhasználás céljára nem tárolható.

Megsemmisítés

Bármilyen fel nem használt készítmény, illetve hulladékanyag megsemmisítését a gyógyszerekre vonatkozó előírások szerint kell végrehajtani.