

ANEXA I

REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

NULOJIX 250 mg pulbere pentru concentrat pentru soluție perfuzabilă

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Fiecare flacon conține belatacept 250 mg.

După reconstituire, fiecare ml de concentrat conține belatacept 25 mg.

Belatacept este o proteină de fuziune produsă în celule ovariene de hamster chinezesc prin tehnologia ADN-ului recombinant.

Excipient cu efect cunoscut

Fiecare flacon conține sodiu 0,55 mmol.

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Pulbere pentru concentrat pentru soluție perfuzabilă (pulbere pentru concentrat).

Pulberea este de culoare albă până la alb-gălbui, cu aspect compact sau fragmentat.

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

NULOJIX, în asociere cu corticosteroizi și acid micofenolic (AMF), este indicat în profilaxia rejetului de greă la adulții cu transplant renal (vezi pct. 5.1 pentru informații referitoare la funcția renală).

4.2 Doze și mod de administrare

Tratamentul trebuie prescris și monitorizat de medici specialiști cu experiență în managementul terapiei imunosupresoare și abordarea terapeutică a pacienților cu transplant renal.

Belatacept nu a fost studiat la pacienții cu procente ale anticorpilor reactivi pe panel (PRA - Panel Reactive Antibody) > 30% (care necesită adesea terapie imunosupresoare în doză mare). Din cauza riscului de supraîncărcare totală a terapiei imunosupresoare, la acești pacienți belatacept trebuie utilizat după luarea în considerare a unui tratament alternativ (vezi pct. 4.4).

Doze

Inițierea la momentul transplantului

Pentru primitorii de transplant cărora li se administrează tratamentul cu NULOJIX din momentul transplantului ("administrare de novo"), se recomandă asocierea unui antagonist al receptorului interleukinei 2 (IL 2) înainte de acest regim bazat pe NULOJIX.

Doza recomandată depinde de greutatea corporală a pacientului (kg). Doza și frecvența administrării sunt indicate mai jos.

Tabelul 1: Doza de belatacept la primitorii de transplant renal

Faza inițială	Doză
Ziua efectuării transplantului, înainte de implantare (ziua 1)	10 mg/kg
Ziua 5, ziua 14 și ziua 28	10 mg/kg
Sfârșitul săptămânii 8 și săptămâna 12 după efectuarea transplantului	10 mg/kg
Faza de întreținere	Doză
La interval de 4 săptămâni ($\pm$ 3 zile), începând cu sfârșitul săptămânii 16 după efectuarea transplantului	6 mg/kg

Pentru mai multe detalii privind calcularea dozei, vezi pct. 6.6.

Nu este necesară administrarea altor medicamente înainte de administrarea belatacept.

La momentul transplantului, NULOJIX trebuie administrat în asociere cu terapia de inducție cu basiliximab, micofenolat mofetil și corticosteroizi. Ajustarea dozei de corticosteroizi la pacienții tratați cu belatacept trebuie făcută cu precauție, în special la pacienții cu 4-6 nepotriviri ale antigenelor leucocitare umane (HLA) (vezi pct. 4.4 și 5.1).

Conversia de la un tratament bazat pe un inhibitor al calcineurinei (ICN) la cel puțin 6 luni după transplant

Pentru conversia pacienților la cel puțin 6 luni după transplant, de de la un regim pe bază de ICN la un regim de întreținere pe bază de NULOJIX, se recomandă o doză de 6 mg/kg NULOJIX administrată la fiecare 2 săptămâni pentru primele 8 săptămâni, urmată de aceeași doză la fiecare 4 săptămâni după aceea. După inițierea terapiei cu NULOJIX, inhibitorul calcineurinei trebuie continuat, în doze scăzute treptat, timp de cel puțin 4 săptămâni după perfuzarea dozei inițiale de NULOJIX (vezi pct. 5.1). Se recomandă monitorizarea mai frecventă pentru respingerea acută a grefei, conform standardului local de îngrijire, timp de cel puțin 6 luni după conversia la NULOJIX (vezi pct. 4.4).

În studiile clinice au fost raportate reacții asociate perfuziei cu belatacept. În cazul apariției unor reacții alergice sau anafilactice grave, terapia cu belatacept trebuie întreruptă imediat și trebuie inițiată terapia adecvată (vezi pct. 4.4).

Nu este necesară monitorizarea terapeutică a belatacept.

În timpul studiilor clinice, nu s-au efectuat modificări ale dozei de belatacept pentru modificări ale greutateii corporale mai mici de 10%.

Grupe speciale de pacienți

Vârstnici

Nu este necesară ajustarea dozei (vezi pct. 5.1 și 5.2).

Insuficiență renală

Nu se recomandă ajustarea dozei la pacienții cu insuficiență renală sau care efectuează ședințe de dializă (vezi pct. 5.2).

Insuficiență hepatică

Nu au fost investigați pacienți cu insuficiență hepatică în studiile la pacienți cu transplant renal; prin urmare, modificarea dozei de belatacept în insuficiența hepatică nu poate fi recomandată.

Copii și adolescenți

Siguranța și eficacitatea belatacept la copii și adolescenți cu vârsta cuprinsă între 0 și 18 ani nu au fost încă stabilite. Nu sunt disponibile date.

Mod de administrare

NULOJIX este doar pentru utilizare intravenoasă.

Soluția diluată trebuie administrată sub formă de perfuzie intravenoasă cu o viteză relativ constantă, în decurs de 30 minute. Administrarea în perfuzie a primei doze trebuie efectuată în intervalul imediat preoperator sau în timpul intervenției chirurgicale, însă înainte de efectuarea anastomozelor vasculare din cadrul transplantului.

Pentru instrucțiuni privind reconstituirea și diluarea medicamentului înainte de administrare, vezi pct. 6.6.

4.3 Contraindicații

Primitori de transplant seronegativi pentru virusul Epstein-Barr (EBV) sau cu status serologic necunoscut.

Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1 (vezi pct. 4.4).

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Trasabilitate

Pentru a avea sub control trasabilitatea medicamentelor biologice, numele și numărul lotului medicamentului administrat trebuie înregistrate cu atenție.

Boală limfoproliferativă posttransplant (BLPT)

În studiile de fază 2 și 3 (3 studii), la pacienți nou transplantați, incidența BLPT a fost mai mare la pacienții tratați cu belatacept comparativ cu cei tratați cu ciclosporină (vezi pct. 4.8). Primitorii de transplant tratați cu belatacept și seronegativi pentru EBV au risc crescut de BLPT comparativ cu cei seropozitivi pentru EBV (vezi pct. 4.8). Serologia pentru EBV trebuie stabilită înainte de inițierea administrării belatacept. Primitorilor de transplant seronegativi pentru EBV sau cu status serologic necunoscut nu trebuie să li se administreze belatacept (vezi pct. 4.3).

Pe lângă statusul seronegativ pentru EBV, alți factori de risc cunoscuți pentru BLPT includ infecția cu citomegalovirus (CMV) și terapia de depleție a limfocitelor T, care a fost mai frecvent utilizată pentru tratamentul rejetului acut la pacienții tratați cu belatacept în studiile clinice de fază 3 (vezi pct. 5.1).

La pacienții tratați cu belatacept, BLPT a apărut cel mai frecvent la nivelul sistemului nervos central (SNC). Medicii trebuie să aibă în vedere BLPT în diagnosticul diferențial la pacienții cu semne sau simptome neurologice, cognitive sau comportamentale, nou apărute sau agravate.

Infecții

Utilizarea imunosupresoarelor, incluzând belatacept, poate crește susceptibilitatea la infecții, inclusiv infecții letale, infecții oportuniste, tuberculoză și cu herpes virus (vezi atenționarea referitoare la leucoencefalopatia multifocală progresivă (LMP) și, de asemenea, pct. 4.8).

Profilaxia infecției cu CMV este recomandată timp de cel puțin 3 luni după transplant, mai ales în cazul pacienților cu risc crescut de infecție cu CMV. Profilaxia pneumoniei cu *Pneumocystis* este recomandată timp de cel puțin 6 luni după transplant.

În studii clinice, tuberculoza a fost mai frecvent observată la pacienții tratați cu belatacept comparativ cu cei tratați cu ciclosporină (vezi pct. 4.8). Majoritatea cazurilor de tuberculoză au apărut la pacienții care locuiesc în prezent sau care au locuit anterior în țări cu prevalență crescută a tuberculozei.

Pacienții trebuie evaluați pentru prezența tuberculozei și testați pentru a depista infecția latentă înainte de inițierea tratamentului cu belatacept. Înainte de utilizarea belatacept trebuie instituit tratamentul adecvat al infecției tuberculoase latente.

Leucoencefalopatia multifocală progresivă

LMP este o infecție cu germeni oportuniști a SNC, rară, adesea cu evoluție rapidă și letală, provocată de virusul John Cunningham (JC). În studiile clinice cu belatacept, s-au raportat 2 cazuri de LMP la pacienți tratați cu belatacept în doze mai mari decât regimul recomandat. În studiile cu belatacept la pacienți cu transplant renal, s-a raportat un caz de LMP la un pacient tratat cu un antagonist al receptorilor IL-2, micofenolat mofetil (MMF) și corticosteroizi ca terapie concomitentă. În studiul la pacienți cu transplant hepatic, pacientul a fost tratat cu MMF și corticosteroizi ca terapie concomitentă. Deoarece riscul crescut de LMP și alte infecții a fost asociat cu niveluri crescute ale imunosupresiei generale, nu trebuie depășite dozele recomandate de belatacept și imunosupresoare utilizate concomitent, inclusiv MMF sau AMF (vezi pct. 4.5).

Diagnosticul și tratamentul precoce pot reduce impactul LMP. Medicii trebuie să aibă în vedere LMP în diagnosticul diferențial la pacienți cu semne sau simptome neurologice, cognitive sau comportamentale nou apărute sau agravate. LMP este, de regulă, diagnosticată prin tehnici de imagistică cerebrală, incluzând imagistică prin rezonanță magnetică (IRM) sau tomografie computerizată (CT), și analiza lichidului cefalorahidian (LCR) pentru detectarea ADN viral JC prin reacția în lanț a polimerazei (PCR). Atunci când există suspiciune clinică mare pentru LMP, se va avea în vedere biopsia cerebrală la pacienții la care diagnosticul de LMP nu poate fi stabilit prin PCR a LCR și neuroimagică. Se recomandă consultarea unui neurolog pentru cazurile suspectate sau confirmate de LMP.

Dacă se diagnostichează LMP, se recomandă reducerea sau oprirea terapiei imunosupresoare ținând cont de riscul pentru grefă. Plasmafereza ar putea accelera eliminarea belatacept.

Afecțiuni maligne

Pe lângă BLPT, pacienți tratați cu terapii imunosupresoare, inclusiv belatacept, prezintă risc crescut de afecțiuni maligne, incluzând cancer cutanat (vezi pct. 4.8). Expunerea la lumina solară și la razele ultraviolete (UV) trebuie limitată prin purtarea articolelor de îmbrăcăminte protectoare și folosirea unei creme cu factor înalt de protecție solară.

Tromboza grefei

În perioada post-transplant, la pacienții cu alogrefe de la donatori pe baza unor criterii de selecție extinse, a fost observată, în studiile clinice, o incidență crescută a trombozei de grefă. În experiență de după punerea pe piață, la pacienții cu alți factori de risc predispozanți pentru tromboza alogrefei renale, a fost raportată tromboza de alogrefă renală atunci când doza inițială de globul-ine anti-timocit a fost administrată concomitent, în același sau aproape același timp cu prima doză de belatacept. (vezi pct. 4.8)

Conversia de la un regim de tratament de întreținere bazat pe ICN

Conversia pacienților stabili clinic care primesc un regim de întreținere pe bază de ICN la un regim pe bază de belatacept poate crește inițial riscul de respingere acută. Se recomandă o monitorizare mai atentă pentru rejet acut timp de cel puțin 6 luni după conversia la belatacept, conform standardului local de îngrijire. Nu există date privind conversia la pacienții considerați cu risc imunologic mai mare deoarece aceștia au fost excluși din studiile de conversie pe baza criteriilor definite de protocol legate de antecedentele lor anterioare de respingere a grefei (vezi pct. 5.1). Astfel de pacienți pot prezenta inițial un risc suplimentar de rejet acut după conversia la belatacept. La subiecții cu risc imunologic ridicat, conversia trebuie luată în considerare numai atunci când se anticipează că beneficiile potențiale vor depăși riscurile.

Transplant hepatic

Siguranța și eficacitatea belatacept nu au fost stabilite la pacienții cu transplant hepatic și, prin urmare, o astfel de utilizare nu este recomandată. Într-un singur studiu de fază 2 la pacienți cu transplant hepatic *de novo*, a fost observată o creștere a numărului de decese în 2 din cele 3 regimuri de tratament studiate conținând belatacept. Aceste regimuri de tratament cu belatacept au fost diferite de cele studiate la pacienții cu transplant renal (vezi pct. 5.1).

Utilizarea concomitentă cu alte medicamente imunosupresoare

În studiile clinice, belatacept a fost administrat împreună cu următoarele medicamente imunosupresoare: basiliximab, AMF și corticosteroizi.

Terapiile de depleție limfocitară și AMF: Deoarece doza totală de medicament imunosupresor reprezintă un factor de risc pentru afecțiuni maligne și infecții cu germeni oportuniști, trebuie evitată administrarea concomitentă de medicamente imunosupresoare în doze mai mari decât cele recomandate. Terapiile de depleție limfocitară pentru tratamentul rejetului acut trebuie utilizate cu precauție.

Pacienții cu PRA mari necesită adesea terapie imunosupresoare în doză mare. Belatacept nu a fost studiat la pacienții cu PRA > 30% (vezi pct. 4.2).

Ajustarea dozei de corticosteroizi: doza de corticosteroizi la pacienții tratați cu belatacept trebuie ajustată cu precauție, în special la pacienții cu risc imunologic crescut, cum sunt cei cu 4-6 nepotriviri ale antigenelor leucocitare umane (HLA). În experiența după punerea pe piață, utilizarea belatacept în asocieră cu tratamentul de inducție cu basiliximab, micofenolat mofetil și doza de corticosteroizi ajustată la 5 mg/zi până în săptămâna 6 post-transplant, a fost asociată cu incidență crescută a rejetului acut, în special rejet de grad III. Aceste rejeturi de grad III au apărut la pacienții cu 4-6 nepotriviri ale HLA (vezi pct. 4.2 și 5.1).

Pentru pacienții care ar putea fi trecuți de la tratamentul cu belatacept la cel cu alt imunosupresor, medicii trebuie să țină cont de timpul de înjumătățire plasmatică de 9-10 zile pentru belatacept, pentru a se evita eventuala imunosupresie insuficientă sau excesivă după întreruperea tratamentului cu belatacept.

Reacții alergice

În studiile clinice, au fost raportate reacții asociate administrării perfuziei cu belatacept. Pacienții nu necesită tratament în prealabil în vederea prevenirii reacțiilor alergice (vezi pct. 4.8). Sunt necesare precauții speciale la pacienții cu antecedente de reacții alergice la belatacept sau la oricare dintre excipienți. În timpul supravegherii după punerea pe piață, a fost raportată anafilaxia (vezi pct. 4.8). În cazul apariției unor reacții alergice sau anafilactice grave, terapia cu NULOJIX trebuie întreruptă imediat și trebuie inițiată terapia adecvată.

Vaccinări

Este posibil ca terapia cu imunosupresoare să afecteze răspunsul la vaccinare. De aceea, în timpul tratamentului cu belatacept, este posibil ca imunizările să aibă eficacitate mai redusă, deși acest aspect nu a fost studiat în studii clinice. Trebuie evitată utilizarea vaccinurilor vii (vezi pct. 4.5).

Procese autoimune

Teoretic, există posibilitatea ca tratamentul cu belatacept să crească riscul apariției proceselor autoimune (vezi pct. 4.8).

Imunogenitate

Deși au existat câțiva pacienți care au dezvoltat anticorpi și nu a existat o corelație evidentă între apariția de anticorpi și răspunsul clinic sau evenimentele adverse, datele sunt insuficiente pentru a se putea formula concluzii definitive (vezi pct. 4.8).

Siguranța și eficacitatea la reluarea tratamentului cu belatacept nu au fost studiate. Impactul potențial al anticorpilor preexistenți față de belatacept trebuie luat în considerare atunci când se are în vedere reluarea tratamentului cu belatacept după o întrerupere prelungită, în special la pacienții la care nu s-a administrat terapie imunosupresoare continuă.

Conținut de sodiu

Acest medicament conține sodiu 0,55 mmol sau 13 mg per flacon, echivalent cu 0,64% din aportul zilnic maxim recomandat de OMS de 2 g sodiu pentru un adult. Acest aspect trebuie luat în considerare în tratamentul pacienților care urmează o dietă cu restricție de sodiu.

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Belatacept este o proteină de fuziune care nu se așteaptă să fie metabolizată pe calea izoenzimelor citocromului P450 (CYP) și UDP-glucuronozil-transferazelor (UGT). Belatacept nu pare să aibă efecte directe relevante asupra nivelurilor de citokine la pacienții la care s-a efectuat un transplant hepatic sau la voluntari sănătoși. Prin urmare, nu este de așteptat ca belatacept să afecteze enzimele citocromului P450 prin intermediul efectelor asupra citokinelor.

Nu se așteaptă ca belatacept să întrerupă recirculația enterohepatică a AMF. Pentru o anumită doză de MFM, expunerea la AMF este cu aproximativ 40% mai mare în cazul administrării concomitente cu belatacept decât cu ciclosporină.

Terapia imunosupresoare poate afecta răspunsul la vaccinare. Ca urmare, în timpul tratamentului cu belatacept, vaccinările pot fi mai puțin eficace, cu toate că acest lucru nu a fost studiat în studii clinice. Utilizarea vaccinurilor vii trebuie evitată (vezi pct. 4.4).

4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

Femeile aflate la vârsta fertilă/Contracepția la bărbați și femei

Femeile aflate la vârsta fertilă trebuie să utilizeze măsuri contraceptive eficace în timpul tratamentului cu belatacept și până la 8 săptămâni după ultima doză de tratament, deoarece riscul potențial pentru dezvoltarea embrionară/fetală nu este cunoscut.

Sarcina

Nu există date adecvate provenite din utilizarea belatacept la gravide. Studiile la animale nu au evidențiat efecte dăunătoare directe sau indirecte asupra dezvoltării embrionare/fetale la doze de până la 16 ori și 19 ori mai mari decât doza de 10 mg/kg la om pe baza ASC. Într-un studiu privind dezvoltarea pre- și postnatală la șobolani, modificări limitate ale funcției imune au fost observate cu doze de 19 ori mai mari decât doza de 10 mg/kg la om pe baza ASC (vezi pct. 5.3). Belatacept nu trebuie utilizat în timpul sarcinii, cu excepția cazului în care este absolut necesar.

Alăptarea

Studiile efectuate la șobolani au evidențiat excreția belatacept în lapte. Nu se cunoaște dacă belatacept se excretă în laptele uman (vezi pct. 5.3). Alăptarea trebuie întreruptă în timpul tratamentului cu regimul pe bază de belatacept.

Fertilitatea

Nu există date privind utilizarea belatacept și efectul asupra fertilității la om. La șobolani, belatacept nu a avut efecte adverse asupra fertilității masculilor sau femelelor (vezi pct. 5.3).

4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje

Belatacept are influență mică asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje, deoarece poate provoca fatigabilitate, stare generală de rău și/sau greață. Pacienții trebuie instruiți ca în cazul apariției acestor simptome să evite activitățile care pot prezenta risc precum conducerea vehiculelor sau folosirea utilajelor.

4.8 Reacții adverse

Rezumatul profilului de siguranță

Profilul de reacții adverse asociat medicamentelor imunosupresoare este adesea dificil de stabilit din cauza bolii subiacente și utilizării concomitente a numeroase medicamente.

În studiile efectuate pentru a sprijini utilizarea la pacienții nou transplantați, cele mai frecvente reacții adverse grave ($\geq 2\%$) raportate la belatacept utilizat în ambele regimuri (administrare mai intensivă și mai puțin intensivă) cumulată până la 3 ani au fost: infecție urinară, infecție cu CMV, febră, creșterea creatininemiei, pielonefrită, diaree, gastroenterită, disfuncție a grefei, leucopenie, pneumonie, carcinom bazocelular, anemie, deshidratare.

Reacțiile adverse raportate cel mai frecvent ($\geq 20\%$) la pacienții tratați cu ambele regimuri pe bază de belatacept (mai intensiv și mai puțin intensiv) până la 3 ani sunt: diaree, anemie, infecție urinară, edeme periferice, constipație, hipertensiune arterială, febră, greață, disfuncție a grefei, tuse, vărsături, leucopenie, hipofosfatemie și cefalee.

Reacțiile adverse care au determinat întreruperea temporară sau definitivă a tratamentului cu belatacept la $\geq 1\%$ dintre pacienți până la 3 ani au fost tromboza venei renale și infecția cu CMV.

Lista reacțiilor adverse sub formă de tabel

În tabelul 2, sunt prezentate reacțiile adverse cu relație de cauzalitate cel puțin suspectată, raportate în studiile clinice la pacienții nou transplantați, cumulată până la 3 ani și pentru ambele regimuri de administrare a belatacept (mai intensivă și mai puțin intensivă), clasificate pe aparate, sisteme și organe și în funcție de categoriile de frecvență.

Categoriile de frecvență sunt definite după cum urmează: foarte frecvente ($\geq 1/10$); frecvente ($\geq 1/100$ și $< 1/10$); mai puțin frecvente ($\geq 1/1000$ și $< 1/100$). În cadrul fiecărei categorii de frecvență, reacțiile adverse sunt prezentate în ordinea descrescătoare a gravității.

Tabelul 2: Reacții adverse în studiile clinice la pacienții nou transplantați

Infecții și infestări	
Foarte frecvente	infecții urinare, infecții ale căilor respiratorii superioare, infecții cu citomegalovirus*, bronșită
Frecvente	sepsis, pneumonie, gripă, gastroenterită, herpes zoster, sinuzită, herpes simplex, candidoză orală, pielonefrită, onicomicoză, infecție cu virus BK, infecții ale tractului respirator, candidoză, rinită, celulită, infectarea plăgilor, infecție localizată, infecție cu virus herpetic, infecție fungică, infecție cutanată fungică
Mai puțin frecvente	leucoencefalopatie multifocală progresivă*, infecție fungică cerebrală, colită cu citomegalovirus (CMV), nefropatie asociată virusului poliomieltic, herpes genital, infecție stafilococică, endocardită, tuberculoză*, bronșiectazii, osteomielită, strongiloidoză, infecție cu Blastocystis, giardioză, limfangită
Tumori benigne, maligne și nespecificate (incluzând chisturi și polipi)*	
Frecvente	carcinom cutanat cu celule scuamoase, carcinom bazocelular, papilom cutanat
Mai puțin frecvente	boală limfoproliferativă asociată EBV**, cancer pulmonar, cancer rectal, cancer mamar, sarcom, sarcom Kaposi, cancer de prostată, carcinom de col uterin, cancer laringeal, limfom, mielom multiplu, carcinom cu celule de tranziție
Tulburări hematologice și limfatice	
Foarte frecvente	anemie, leucopenie
Frecvente	trombocitopenie, neutropenie, leucocitoză, policitemie, limfopenie
Mai puțin frecvente	monocitopenie, aplazie eritrocitară pură, agranulocitoză, hemoliză, hipercoagulare
Tulburări ale sistemului imunitar	
Frecvente	scăderea concentrației plasmatice a imunoglobulinei G, scăderea concentrației plasmatice a imunoglobulinei M
Mai puțin frecvente	hipogamaglobulinemie, alergii sezonieră
Tulburări endocrine	
Frecvente	status cushingoid
Mai puțin frecvente	insuficiență suprarenaliană
Tulburări metabolice și de nutriție	
Foarte frecvente	hipofosfatemie, hipokaliemie, dislipidemie, hiperkaliemie, hiperglicemie, hipocalcemie
Frecvente	creștere ponderală, diabet zaharat, deshidratare, scădere ponderală, acidoză, retenție hidrică, hipercalcemie, hipoproteinemie
Mai puțin frecvente	cetoacidoză diabetică, picior diabetic, alcaloză, scăderea apetitului alimentar, deficit de vitamină D
Tulburări psihice	
Foarte frecvente	insomnie, anxietate
Frecvente	depresie
Mai puțin frecvente	vise anormale, modificări ale dispoziției, deficit de atenție/tulburare de hiperactivitate, creșterea libidoului

Tulburări ale sistemului nervos	
Foarte frecvente	cefalee
Frecvente	tremor, parestezii, accident vascular cerebral, amețeli, sincopă, letargie, neuropatie periferică
Mai puțin frecvente	encefalită, sindrom Guillain-Barré*, edem cerebral, presiune intracraniană crescută, encefalopatie, convulsii, hemipareză, demielinizare, paralizie facială, disgeuzie, tulburare cognitivă, tulburări de memorie, migrenă, senzație de arsură, neuropatie diabetică, sindromul picioarelor neliniștite
Tulburări oculare	
Frecvente	cataractă, hiperemie oculară, vedere încețoșată
Mai puțin frecvente	retinită, conjunctivită, inflamație oculară, keratită, fotofobie, edem palpebral
Tulburări acustice și vestibulare	
Frecvente	vertij, otalgie, tinitus
Mai puțin frecvente	hipoacuzie
Tulburări cardiace	
Frecvente	tahicardie, bradicardie, fibrilație atrială, insuficiență cardiacă, angină pectorală, hipertrofie ventriculară stângă
Mai puțin frecvente	sindrom coronarian acut, bloc atrioventricular de grad II, valvulopatie aortică, aritmie supraventriculară
Tulburări vasculare	
Foarte frecvente	hipertensiune arterială, hipotensiune arterială
Frecvente	șoc, infarct, hematom, limfocel, angiopatie, fibroză arterială
Mai puțin frecvente	tromboză venoasă, tromboză arterială, tromboflebită, stenoză arterială, claudicație intermitentă, eritem facial
Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale	
Foarte frecvente	dispnee, tuse
Frecvente	edem pulmonar, wheezing, hipocapnie, ortopnee, epistaxis, durere orofaringiană
Mai puțin frecvente	sindrom de detresă respiratorie acută, hipertensiune pulmonară, pneumonie, hemoptizie, bronhopneumopatie, dureri la respirație, revărsat pleural, sindrom de apnee în somn, disfonie, vezicule la nivel orofaringian
Tulburări gastrointestinale	
Foarte frecvente	diaree, constipație, greață, vărsături, durere abdominală
Frecvente	dispepsie, stomatită aftoasă, hernie abdominală
Mai puțin frecvente	tulburări gastrointestinale, pancreatită, ulcer la nivelul intestinului gros, melenă, ulcer gastroduodenal, rectoragie, obstrucție la nivelul intestinului subțire, cheilită, hiperplazie gingivală, durere la nivelul glandelor salivare, modificări de culoare ale materiilor fecale
Tulburări hepatobiliare	
Frecvente	hepatită citolitică, rezultate anormale ale testelor funcției hepatice
Mai puțin frecvente	colelitiază, chist hepatic, steatoză hepatică
Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat	
Frecvente	acnee, prurit, alopecie, leziuni cutanate, erupție cutanată tranzitorie, transpirații nocturne, hiperhidroză
Mai puțin frecvente	psoriazis, tulburări ale creșterii părului, onicoclazie, ulceratii peniene, tumefiere facială, tricorexie

Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv	
Foarte frecvente	artralгии, durere de spate, durere la nivelul extremităților
Frecvente	mialgie, slăbiciune musculară, dureri osoase, tumefiere articulară, tulburări la nivelul discurilor intervertebrale, redoare articulară, spasme musculare, osteoartrită
Mai puțin frecvente	tulburări ale metabolismului osos, osteită, osteoliză, sinovită
Tulburări renale și ale căilor urinare	
Foarte frecvente	proteinurie, creatininemie crescută, disurie, hematurie
Frecvente	necroză tubulară renală, tromboză a venei renale*, stenoză a arterei renale, glicozurie, hidronefroză, reflux vezicoureteral, incontinență urinară, retenție urinară, nicturie
Mai puțin frecvente	tromboză a arterei renale*, nefrită, nefroscleroză, atrofie tubulară renală, cistită hemoragică, fibroză renală
Tulburări ale aparatului genital și sânului	
Mai puțin frecvente	epididimită, priapism, displazie de col uterin, masă tumorală la nivelul sânului, durere testiculară, ulcerații la nivelul vulvei, vulvovaginită atrofică, infertilitate, edem scrotal
Afecțiuni congenitale, familiale și genetice	
Frecvente	hidrocel
Mai puțin frecvente	hipofosfatazie
Tulburări generale și la nivelul locului de administrare	
Foarte frecvente	edeme periferice, febră
Frecvente	durere toracică, fatigabilitate, stare generală de rău, tulburări de vindecare
Mai puțin frecvente	reacții corelate cu administrarea în perfuzie*, iritabilitate, fibroză, inflamație, recurența bolii, senzație de căldură, ulcer
Investigații diagnostice	
Frecvente	creșterea concentrației plasmatice a proteinei C reactive, creșterea concentrației plasmatice a hormonului paratiroidian
Mai puțin frecvente	creșterea concentrațiilor enzimelor pancreatice, creșterea concentrației troponinei, tulburări electrolitice, creșterea concentrației antigenului specific prostatic, creșterea concentrației plasmatice a acidului uric, diureză scăzută, valori reduse ale glicemiei, reducere a numărului de limfocite CD4
Leziuni, intoxicații și complicații legate de procedurile utilizate	
Foarte frecvente	disfuncție a grefei
Frecvente	nefropatie cronică de alogrefă (NCA), hernie incizională
Mai puțin frecvente	eșecul transplantului, reacții transfuzionale, dehiscenta plăgii, fracturi, ruptură de tendon, hipotensiune arterială indusă de procedură, hipertensiune arterială indusă de procedură, hematom postprocedural, durere indusă de procedură, cefalee indusă de procedură, contuzii

* Vezi pct. "Descrierea reacțiilor adverse selectate".

** Include toate evenimentele adverse raportate într-o perioadă mediană de 3,3 ani în studiile de fază 3 la pacienții nou transplantați și o perioadă mediană de aproximativ 7 ani în studiul de fază 2 la pacienții nou transplantați.

Extensia pe termen lung în Studiul 1 și Studiul 2

Dintre cei 1209 pacienți randomizați și care au primit transplant nou, înrolați în cele două studii de fază 3 (vezi pct. 5.1), 761 pacienți au intrat după anul 3 într-o extensie pe termen lung cu durata de 4 ani și au primit în continuare medicamentul de studiu conform alocării inițiale la tratament. Comparativ cu rezultatele din primii 3 ani, în timpul perioadei deschise de extensie pe termen lung cu durata de 4 ani nu s-au evidențiat reacții adverse noi sau creșterea incidenței reacțiilor adverse (prezentate anterior din perioada inițială cu durata de 3 ani).

Studiile de conversie 1 și 2

În ambele studii de conversie profilul general de siguranță al belataceptului în cele două studii de conversie a fost în concordanță cu profilul de siguranță cunoscut în populația clinică existentă în populațiile de pacienți nou transplantați prezentate în Tabelul 2 de mai sus.

Descrierea reacțiilor adverse selectate

Afecțiunile maligne și boala limfoproliferativă posttransplant

În studiile efectuate pentru utilizarea la pacienți nou transplantați, frecvența afecțiunilor maligne la 1 an și la 3 ani este prezentată în tabelul 3, cu excepția cazurilor de BLPT care sunt prezentate la 1 an și la > 3 ani (perioada mediană de urmărire a fost de 1199 zile pentru belatacept administrat în regim mai intensiv, 1206 zile pentru belatacept administrat în regim mai puțin intensiv și 1139 zile pentru ciclosporină). Frecvența neoplaziilor maligne la 3 ani, excluzând cancerul cutanat altele decât melanomul, a fost similară în grupul tratat cu belatacept administrat în regim mai puțin intensiv și cel tratat cu ciclosporină și mai mare în grupul tratat cu belatacept în regim mai intensiv. BLPT a avut o incidență mai mare în ambele grupuri tratate cu belatacept comparativ cu cel tratat cu ciclosporină (vezi pct. 4.4). Cancerul cutanat altele decât melanomul au apărut mai puțin frecvent în grupul tratat cu regimul cu belatacept administrat mai puțin intensiv decât în cel tratat cu ciclosporină sau belatacept administrat în regim mai intensiv.

Tabelul 3: Incidența afecțiunilor maligne în funcție de grupul de tratament (%)

	Până în anul 1			Până în anul 3 ^{*,**}		
	Belatacept regim mai intensiv N = 477	Belatacept regim mai puțin intensiv N = 472	Ciclosporină N = 476	Belatacept regim mai intensiv N = 477	Belatacept regim mai puțin intensiv N = 472	Ciclosporină N = 476
Orice tip de tumoră malignă	3,4	1,9	3,4	8,6	5,7	7,1
Cancer cutanat altul decât melanomul	1,0	0,2	1,5	4,2	1,5	3,6
Tumori maligne, cu excepția cancerului cutanat altul decât melanomul	2,3	1,7	1,9	4,4	4,2	3,6
BLPT	0,8	0,8	0,2	1,7	1,3	0,6
Afecțiuni maligne, cu excepția cancerului cutanat altul decât melanomul și a BLPT	1,5	0,8	1,7	2,7	3,2	3,4

*Urmărirea mediană cu excluderea BLPT pentru studiile cumulate este de 1092 zile pentru fiecare grup de tratament.

**Urmărirea mediană pentru BLPT pentru studiile cumulate este de 1199 zile pentru regimul cu administrare mai intensivă, 1206 zile pentru regimul cu administrare mai puțin intensivă și 1139 zile pentru ciclosporină.

În cele 3 studii efectuate pentru utilizarea la pacienți nou transplantați (un studiu de fază 2 și două studii de fază 3, Studiul 1 și Studiul 2), frecvența cumulată a BLPT a fost mai mare la pacienții tratați cu regimul recomandat de administrare a belatacept (mai puțin intensiv) (1,3%; 6/472) comparativ cu cei la care s-a administrat ciclosporină (0,6%; 3/476) și a avut valoarea cea mai mare în grupul tratat cu belatacept administrat mai intensiv (1,7%; 8/477). Nouă din 14 cazuri de BLPT la pacienții tratați cu belatacept au apărut la nivelul SNC; în perioada de observație, 8 din 14 cazuri au fost letale (6

dintre cazurile letale au implicat SNC). Dintre cele 6 cazuri de BLPT la pacienții tratați cu regimul mai puțin intensiv, 3 au implicat SNC și au fost letale.

Mai ales pacienții seronegativi pentru EBV tratați cu imunosupresoare au un risc crescut pentru BLPT (vezi pct. 4.3 și 4.4). În studiile clinice, primitorii de transplant, seronegativi pentru EBV, tratați cu belatacept au prezentat risc crescut de BLPT comparativ cu cei seropozitivi pentru EBV (7,7%; 7/91 față de 0,7%; 6/810). Pentru regimul de doze recomandat pentru belatacept au existat 404 pacienți seropozitivi pentru EBV și au apărut 4 cazuri de BLPT (1,0%); 2 dintre acestea au apărut la nivelul SNC.

Pe durata perioadei de extensie pe termen lung, în Studiul 1, afecțiunile maligne (inclusiv BLPT) au fost raportate la 10,3%, 8,4% și 14,7% dintre pacienții din grupul de tratament cu belatacept administrat mai intensiv, belatacept administrat mai puțin intensiv și, respectiv, cu ciclosporină; și, în Studiul 2, la 19,2%, 13,3% și 16,1% dintre pacienți din grupurile de tratament cu belatacept administrat mai intensiv, belatacept administrat mai puțin intensiv și, respectiv, cu ciclosporină. Incidența cazurilor de BLPT a fost diferită în funcție de statusul serologic. În Studiul 1, s-a raportat un caz suplimentar de BLPT în grupul de tratament cu ciclosporină, la un pacient seropozitiv pentru EBV la momentul efectuării transplantului. În Studiul 2, dintre pacienții seropozitivi pentru EBV la momentul efectuării transplantului, a existat un caz de BLPT în fiecare dintre cele trei grupuri de tratament. La pacienții din Studiul 2 seronegativi pentru EBV la momentul efectuării transplantului (la care utilizarea belatacept nu este recomandată), au existat trei cazuri de BLPT în grupul de tratament cu belatacept administrat mai puțin intensiv și niciun caz în grupurile de tratament cu belatacept administrat mai intensiv și cu ciclosporină.

Infecții

În studiile efectuate pentru utilizarea la pacienții nou transplantați, incidența infecțiilor la 1 an și 3 ani pe grupuri de tratament este prezentată în Tabelul 4. Incidența generală a infecției tuberculoase și a infecțiilor herpetice non-grave a fost mai mare pentru regimurile cu belatacept decât pentru cel cu ciclosporină. Majoritatea cazurilor de tuberculoză au apărut la pacienții care locuiesc în prezent sau care au locuit în țări cu prevalență ridicată a tuberculozei (vezi pct. 4.4). Incidența generală a infecțiilor cu virus poliomielitic și a infecțiilor fungice a fost numeric mai redusă în grupul tratat cu belatacept administrat în regim mai puțin intensiv comparativ cu grupul la care s-a administrat tratament în regim mai intensiv cu belatacept și cel la care s-a administrat ciclosporină.

În cadrul programului clinic pentru belatacept, 2 pacienți au fost diagnosticați cu LMP. Un caz letal de LMP a fost raportat la un primitor de transplant renal tratat cu belatacept în regimul de administrare mai intensiv, un antagonist al receptorilor IL-2, MFM și corticosteroizi timp de 2 ani într-un studiu de fază 3. Celălalt caz de LMP a fost raportat într-un studiu de fază 2 la un primitor de transplant hepatic care a fost tratat timp de 6 luni cu un regim mai intensiv cu administrare suplimentară a belatacept, MFM în doze mai mari decât doza recomandată și corticosteroizi (vezi pct. 4.4).

Infecțiile care au implicat SNC au fost mai frecvente în grupul cu regim mai intensiv de administrare a belatacept (8 cazuri, inclusiv cazul de LMP discutat mai sus; 1,7%) decât în grupurile tratate cu belatacept mai puțin intensiv (2 cazuri, 0,4%) și cu ciclosporină (un caz; 0,2%). Cea mai frecventă infecție la nivelul SNC a fost meningita criptococică.

Tabelul 4: Incidența infecțiilor pe grupuri de tratament în studiile efectuate pentru administrare la pacienții nou transplantați (%)

	Până în anul 1			Până în anul 3*		
	Belatacept regim mai intensiv N = 477	Belatacept regim mai puțin intensiv N = 472	Ciclosporină N = 476	Belatacept regim mai intensiv N = 477	Belatacept regim mai puțin intensiv N = 472	Ciclosporină N = 476
Infecții și infestări	70,7	71,8	73,7	79,2	82,0	80,6
Infecții grave	26,8	23,3	27,3	35,8	33,5	37,8

Infecții virale	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
Virus poliomielitic	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
Infecții fungice	13,8	11,0	15,1	22,9	16,7	20,6
Tuberculoză	0,4	0,4	0,2	1,3	1,3	0,2

*Expunerea mediană pentru studiile cumulate este de 1092 zile pentru fiecare grup de tratament.

Pe durata perioadei de extensie pe termen lung în studiile efectuate pentru utilizarea la pacienții nou transplantați, infecțiile grave au survenit la 30,3% și la 23,5% dintre pacienții din grupul de tratament cu belatacept administrat mai intensiv și, respectiv, mai puțin intensiv, și la 27,2% dintre pacienții din grupul de tratament cu ciclosporină; și, în Studiul 2, la 35,6% și la 38,1% dintre pacienți din grupul de tratament cu belatacept administrat mai intensiv și, respectiv, mai puțin intensiv, și la 37,9% dintre pacienții din grupul de tratament cu ciclosporină. S-a raportat un caz de LMP (Studiul 1) în grupul de tratament cu ciclosporină la 82 de luni post-transplant (la peste 56 de zile după întreruperea terapiei).

Tromboza grefei

Într-un studiu de fază 3 la primitori (nou transplantați) de transplant renal de la donatori pe baza unor criterii de selecție extinse (Studiul 2), tromboza grefei a apărut mai frecvent în grupurile tratate cu belatacept (4,3% și 5,1% pentru regimurile cu administrare mai intensivă, respectiv mai puțin intensivă), față de 2,2% în cazul ciclosporinei. Într-un alt studiu de fază 3 la primitori (nou transplantați) de transplant renal de la donator viu și de la donator decedat pe baza criteriilor standard (Studiul 1), incidența trombozei grefei a fost de 2,3% și 0,4% pentru regimurile cu administrare mai intensivă, respectiv mai puțin intensivă, față de 1,8% în cazul ciclosporinei. Într-un studiu de fază 2 la pacienții nou transplantați, au existat 2 cazuri de tromboză a grefei, 1 în fiecare dintre grupurile cu administrare mai intensivă, respectiv mai puțin intensivă (incidență de 1,4% pentru ambele) față de 0 în grupul tratat cu ciclosporină. În general, aceste evenimente au survenit precoce și majoritatea au dus la pierderea grefei. În experiență de după punerea pe piață, la pacienții cu alți factori de risc predispozanți pentru tromboza alogrefei renale, a fost raportată tromboza de alogrefă renală atunci când doza inițială de globul-ine anti-timocit a fost administrată concomitent, în același sau aproape același timp cu prima doză de belatacept. (vezi pct. 4.4)

Reacțiile asociate perfuzării

După punerea pe piață, a fost raportată anafilaxia (vezi pct. 4.4).

În studiile efectuate pentru utilizarea la pacienții nou transplantați, reacțiile acute asociate perfuzării (reacții care apar în interval de o oră după perfuzare) au apărut la 5,5% dintre pacienții din grupul tratat cu belatacept în regim mai intensiv și 4,4% dintre pacienții tratați cu regimul mai puțin intensiv de belatacept până în anul 3. Cele mai frecvent raportate reacții adverse acute asociate perfuzării pentru ambele regimuri cu belatacept au fost hipotensiunea arterială, hipertensiunea arterială, hiperemia facială și cefaleea. Majoritatea evenimentelor nu au fost grave, au fost de intensitate ușoară până la moderată și nu au reapărut. Când belatacept a fost comparat cu perfuziile cu placebo, nu au existat diferențe în ceea ce privește frecvența evenimentelor adverse (perfuziile cu placebo au fost administrate în săptămânile 6 și 10 ale regimului de administrare mai puțin intensivă a belatacept pentru a asigura design-ul orb pentru regimurile cu administrare mai intensivă și mai puțin intensivă).

Imunogenitate

Anticorpii împotriva moleculei de belatacept au fost măsurați la 796 primitori de transplant renal (551 dintre aceștia au fost tratați cel puțin 3 ani) în cele două studii de fază 3, la pacienții nou transplantați. Un număr suplimentar de 51 pacienți au fost tratați în medie timp de 7 ani în extensia pe termen lung a unui studiu de fază 2, la pacienții nou transplantați. Dezvoltarea de anticorpi anti-belatacept nu a fost asociată cu modificarea clearance-ului belatacept.

Un total de 45 din 847 pacienți (5,3%) au dezvoltat anticorpi în timpul tratamentului cu belatacept. În studiile individuale, proporția de pacienți la care au apărut anticorpi a variat de la 4,5% și 5,2% în

studiile de fază 3, la 11,8% în extensia pe termen lung a studiului de fază 2. Cu toate acestea, rata imunogenității normalizată pentru durata expunerii s-a situat în mod consecvent la o valoare de 2,0 până la 2,1 la 100 pacienți-ani în cele trei studii. Pe lângă cei 153 pacienți evaluați pentru prezența anticorpilor timp de cel puțin 56 zile (aproximativ de 6 ori timpul de înjumătățire plasmatică) după întreruperea belatacept, încă 10 (6,5%) au dezvoltat anticorpi. În general, titrurile de anticorpi au fost mici, de regulă nu au fost persistente și frecvent au fost nedetectabile în condițiile continuării tratamentului.

Pentru a evalua prezența anticorpilor neutralizanți, probele de la 29 pacienți cu activitate confirmată de legare la regiunea modificată de tip antigen 4 asociat limfocitelor T citotoxice (CTLA-4) a moleculei au fost evaluate prin intermediul unei analize in vitro; s-a demonstrat că 8 (27,6%) pacienți aveau anticorpi neutralizanți. Semnificația clinică a acestor anticorpi nu este cunoscută.

Autoimunitate

În studiile la pacienții nou transplantați, apariția evenimentelor autoimune în studiile clinice principale a fost rară, având o incidență de 1,7%, 1,7% și 1,9% până la trei ani în grupurile tratate cu terapie mai intensivă, mai puțin intensivă și în cel tratat cu ciclosporină. Un pacient din grupul tratat cu belatacept în regim mai intensiv a dezvoltat sindrom Guillian-Barré care a dus la întreruperea tratamentului și ulterior s-a remis. În general, cele câteva raportări din studiile clinice sugerează că expunerea de lungă durată la belatacept nu predispozează pacienții la un risc crescut de apariție a evenimentelor autoimune.

Pe durata perioadei de extensie pe termen lung, în Studiul 1, evenimentele autoimune au survenit la 2,6% și la 3,0% dintre pacienții din grupurile de tratament cu belatacept administrat mai intensiv și, respectiv, mai puțin intensiv, și la 3,7% dintre pacienții din grupul de tratament cu ciclosporină, și, în Studiul 2, la 5,8% și la 3,5% dintre pacienții din grupurile de tratament cu belatacept administrat mai intensiv și, respectiv, mai puțin intensiv, și la 0% dintre pacienții din grupul de tratament cu ciclosporină.

Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată prin intermediul **sistemului național de raportare**, așa cum este menționat în [Anexa V](#).

4.9 Supradozaj

Doze unice de până la 20 mg/kg au fost administrate fără efecte toxice manifeste. În cazul unui supradozaj, se recomandă ca pacientul să fie monitorizat pentru orice semne sau simptome ale reacțiilor adverse și să se inițieze tratamentul simptomatic adecvat.

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: Imunosupresoare, imunosupresoare selective, codul ATC: L04AA28.

Belatacept, un blocant selectiv al costimulării, este o proteină de fuziune, solubilă, reprezentată de domeniul extracelular modificat al antigenului 4 asociat limfocitelor T citotoxice umane (CTLA-4) fuzionat cu o porțiune (regiunile balama CH2-CH3) a domeniului Fc al imunoglobulinei G1 umane. Belatacept este produs prin tehnologia ADN-ului recombinant într-un sistem de expresie al celulelor de mamifer. Două substituții de aminoacizi (L104 la E; A29 la Y) au fost efectuate în regiunea de legare a ligandului a CTLA-4.

Mecanism de acțiune

Belatacept se leagă de CD80 și CD86 de pe celulele care prezintă antigenul. În consecință, belatacept blochează costimularea mediată de CD28 a limfocitelor T, inhibând activarea acestora.

Limfocitele T activate sunt mediatorii predominanți ai răspunsului imunologic față de rinichiul transplantat. Belatacept, o formă modificată a CTLA4-Ig, se leagă de CD80 și CD86 cu afinitate mai mare decât molecula originală CTLA4-Ig din care este derivată. Această afinitate crescută asigură un nivel de imunosupresie necesar pentru prevenirea eșecului alogrefării și disfuncției de alogrefă mediate imun.

Efecte farmacodinamice

Într-un studiu clinic, a fost observată o saturare de aproximativ 90% a receptorilor CD86 de pe suprafața celulelor care prezintă antigenul în sângele periferic după administrarea inițială a belatacept. În prima lună posttransplant, s-a menținut un nivel de saturare de 85% a CD86. În luna 3 posttransplant, în condițiile regimului recomandat de administrare, nivelul de saturare a CD86 a fost menținut la aproximativ 70% și în luna 12, la aproximativ 65%.

Eficacitate și siguranță clinică

Studiul 1 și 2: Studii de fază 3 la pacienți nou transplantați

Siguranța și eficacitatea belatacept ca parte a unui regim de imunosupresie după transplant renal au fost evaluate în două studii randomizate, cu design parțial orb, multicentrice, cu durata de 3 ani, în care criteriul de evaluare final principal a fost specificat la 1 an. Aceste studii au comparat două regimuri de doze de belatacept (regim mai intensiv și mai puțin intensiv) cu ciclosporină la primitorii de transplant de la donatori de organe pe baza criteriilor standard (Studiul 1) sau extinse (Studiul 2). La toți pacienții s-au administrat basiliximab, MFM și corticosteroizi. Regimul cu administrare mai intensivă, care a inclus administrarea unor doze mai mari și mai frecvente în primele 6 luni posttransplant, a determinat o expunere de două ori mai mare la belatacept comparativ cu regimul cu administrare mai puțin intensivă între luna 2 și luna 7 posttransplant. Eficacitatea a fost similară între regimul de administrare mai intensivă și mai puțin intensivă, în timp ce profilul general de siguranță a fost superior pentru regimul de administrare mai puțin intensivă. Ca urmare, regimul de administrare mai puțin intensivă reprezintă regimul de doză recomandat pentru administrarea belatacept.

Studiul 1: Primitorii de transplant renal de la donator viu și donator decedat pe baza criteriilor standard

Organele de la un donator pe baza criteriilor standard au fost definite ca organe de la un donator viu sau donator decedat cu timp anticipat de ischemie rece < 24 ore și care nu îndeplinesc definiția organelor de la donator pe baza criteriilor extinse. Studiul 1 a exclus (1) primitorii aflați la primul transplant al căror PRA prezent era $\geq 50\%$; (2) primitorii supuși unui al doilea transplant al căror PRA prezent era $\geq 30\%$; (3) primitorii la care pierderea anterioară a grefei a fost determinată de rejetul acut și în caz de rezultat pozitiv la testul "cross match" al celulelor T limfocitotoxice.

În acest studiu, 666 pacienți au fost înrolați, randomizați și au primit transplant; 219 au fost repartizați în grupul de tratament cu regim mai intensiv de administrare a belatacept, 226 pentru un regim mai puțin intensiv de administrare a belatacept și la 221 s-a administrat ciclosporină. Vârsta mediană a fost de 45 ani; 58% dintre organe proveneau de la donatorii vii; 3% au fost re-transplantate; 69% din populația de studiu a fost reprezentată de bărbați; 61% dintre pacienți au fost de rasă albă, 8% au fost de culoare/afro-americieni, 31% au fost încadrați la alte tipuri rasiale; 16% au avut PRA $\geq 10\%$; și 41% au avut 4-6 nepotriviri ale HLA.

Doza de corticosteroizi utilizată la toate grupurile de tratament a fost ajustată pe parcursul primelor 6 luni post-transplant. Dozele medii de corticosteroizi administrate împreună cu regimul recomandat de belatacept până la lunile 1, 3 și 6 au fost de 20 mg, 12 mg și, respectiv, 10 mg.

Studiul 2: Primitorii cu transplant renal de la donator pe baza criteriilor extinse

Donatorii pe baza criteriilor extinse au fost definiți drept donatori decedați și cel puțin una dintre următoarele: (1) vârsta donatorului ≥ 60 ani; (2) vârsta donatorului ≥ 50 ani și alte afecțiuni subiacente ale donatorului (≥ 2 dintre următoarele: accident vascular cerebral, hipertensiune arterială, creatininemie $> 1,5$ mg/dl); (3) donare de organ după deces de cauză cardiacă sau (4) timp anticipat de ischemie rece ≥ 24 ore. Studiul 2 a exclus primitorii cu PRA prezent $\geq 30\%$, primitorii la care s-a repetat procedura de transplant și în caz de rezultat pozitiv la testul "cross match" al celulelor T limfocitotoxice.

În acest studiu, 543 pacienți au fost înrolați, randomizați și au primit transplant; 184 au fost repartizați în grupul de tratament cu regim mai intensiv de administrare a belatacept, 175 pentru un regim mai puțin intensiv de administrare a belatacept și la 184 s-a administrat ciclosporină. Vârsta mediană a fost de 58 ani; 75% dintre pacienți au fost de rasă albă, 13% au fost de culoare/afro-americani, 12% au fost încadrați la alte tipuri rasiale; 3% au avut PRA $\geq 10\%$; și 53% au avut 4-6 nepotriviri ale HLA.

Doza de corticosteroizi utilizată la toate grupurile de tratament a fost ajustată pe parcursul primelor 6 luni post-transplant. Dozele medii de corticosteroizi administrate împreună cu regimul recomandat de belatacept până la lunile 1, 3 și 6 au fost de 21 mg, 13 mg și, respectiv, 10 mg.

Tabelul 5 prezintă sumar rezultatele pentru regimul mai puțin intensiv de administrare a belatacept comparativ cu ciclosporină, referitoare la criteriile finale principale privind evaluarea eficacității, reprezentate de deces și pierderea grefei, criteriul de evaluare compus reprezentat de insuficiență renală și rejetul acut (definit ca rejet acut suspectat clinic demonstrat prin biopsie). Supraviețuirea pacienților și a grefei a fost similară între belatacept și ciclosporină. Mai puțini pacienți au îndeplinit criteriul de evaluare final compus reprezentat de insuficiența renală, iar valoarea medie a RFG a fost mai mare în cazul belatacept comparativ cu ciclosporina.

Rejetul acut (RA) a apărut mai frecvent cu belatacept comparativ cu ciclosporina în Studiul 1 și cu frecvență similară cu belatacept comparativ cu ciclosporina în Studiul 2. Aproximativ 80% dintre episoadele de RA au apărut până în luna 3 și au fost rare după luna 6. În Studiul 1, 11/39 din cazurile de rejet acut cu belatacept și 3/21 din cazurile de RA cu ciclosporină au fost de grad $\geq$ IIb pe scala Banff 97 până în anul 3. În Studiul 2, 9/33 din cazurile de rejet acut cu belatacept și 5/29 din cazurile de rejet acut cu ciclosporină au fost de grad $\geq$ IIb pe scala Banff 97 până în anul 3. RA a fost tratat mai frecvent cu terapie de depleție limfocitară (un factor de risc pentru BLPT; vezi pct. 4.4) în grupul de tratament cu belatacept, comparativ cu grupul de tratament cu ciclosporină. În ambele studii, la pacienții cu RA până în anul 2, anticorpii specifici donatorului, unul dintre criteriile pentru diagnosticul rejetului mediat de anticorpi, au fost prezenți la 6% (2/32, Studiul 2)-8% (3/39, Studiul 1) și 20% (4/20, Studiul 1)-26% (7/27, Studiul 2) din grupurile tratate cu belatacept și, respectiv, cu ciclosporină până în anul 3. Până în anul 3, incidența RA recurent a fost similară între grupuri ($< 3\%$) și incidența RA subclinic identificat cu ocazia efectuării la 1 an a biopsiei prevăzute în protocol a fost de 5% în ambele grupuri. În Studiul 1, la 5/39 pacienți tratați cu belatacept față de 1/21 pacienți tratați cu ciclosporină care au prezentat RA s-a înregistrat pierderea grefei și 5/39 pacienți tratați cu belatacept au decedat până în anul 3, în timp ce niciunul dintre pacienții tratați cu ciclosporină nu a decedat până în anul 3. În Studiul 2, la 5/33 pacienți tratați cu belatacept față de 6/29 pacienți tratați cu ciclosporină care au prezentat RA s-a înregistrat pierderea grefei și 5/33 pacienți tratați cu belatacept față de 5/29 pacienți tratați cu ciclosporină care au prezentat RA au decedat până în anul 3. În ambele studii, valoarea medie a RFG după RA a fost similară la pacienții tratați cu belatacept și ciclosporină.

Tabelul 5: Rezultatele principale referitoare la eficacitate în anul 1 și 3

	Studiul 1: donator viu și decedat pe baza criteriilor standard		Studiul 2: donator pe baza criteriilor extinse	
Parametru	Belatacept regim mai puțin intensiv	Ciclosporină	Belatacept regim mai puțin intensiv	Ciclosporină
	N = 226	N = 221	N = 175	N = 184
Supraviețuirea pacienților și a grefei (%) Anul 1 [Î 95%]	96,5 [94,1-98,9]	93,2 [89,9-96,5]	88,6 [83,9-93,3]	85,3 [80,2-90,4]
Anul 3 [Î 95%]	92,0 [88,5-95,6]	88,7 [84,5-92,9]	82,3 [76,6-87,9]	79,9 [74,1-85,7]
Deces (%) Anul 1	1,8	3,2	2,9	4,3
Anul 3	4,4	6,8	8,6	9,2
Pierderea grefei (%) Anul 1	2,2	3,6	9,1	10,9
Anul 3	4,0	4,5	12,0	12,5
% dintre pacienții care au îndeplinit obiectivul compozit de insuficiență renală la 1 an^a	54,2	77,9	76,6	84,8
Valoarea P	< 0,0001	-	< 0,07	-
RA (%) Anul 1 (%) [Î 95%]	17,3 [12,3-22,2]	7,2 [3,8-10,7]	17,7 [12,1-23,4]	14,1 [9,1-19,2]
Anul 3 (%) [Î 95%]	17,3 [12,3-22,2]	9,5 [5,6-13,4]	18,9 [13,1-24,7]	15,8 [10,5-21,0]
Valoarea medie măsurată a RFG^b <i>ml/min și 1,73 m²</i> Anul 1	63,4	50,4	49,6	45,2
Anul 2	67,9	50,5	49,7	45,0
Valoarea medie calculată a RFG^c <i>ml/min și 1,73 m²</i> Luna 1	61,5	48,1	39,6	31,8
Anul 1	65,4	50,1	44,5	36,5
Anul 2	65,4	47,9	42,8	34,9
Anul 3	65,8	44,4	42,2	31,5

^aProporția de pacienți cu RFG măsurată < 60 ml/min și 1,73 m² sau cu reducerea RFG măsurate ≥ 10 ml/min și 1,73 m² din luna 3 până în luna 12.

^bValoarea măsurată a RFG a fost evaluată cu iotalamat doar în anul 1 și 2

^cValoarea calculată a RFG a fost evaluată prin formula MDRD în luna 1, anul 1, 2 și 3

Progresia stadiului bolii renale cronice (BRC)

În studiul 1 până în anul 3, valoarea medie calculată a RFG a fost cu 21 ml/min și 1,73 m² mai mare pentru belatacept și 10%, respectiv 20% dintre pacienți au atins stadiul 4/5 de BRC (RFG < 30 ml/min și 1,73 m²) cu belatacept comparativ cu ciclosporină. În studiul 2 până în anul 3, valoarea medie calculată a fost cu 11 ml/min și 1,73 m² mai mare pentru belatacept și 27%, respectiv 44% dintre pacienți au atins stadiul 4/5 de BRC (RFG < 30 ml/min și 1,73 m²) cu belatacept comparativ cu ciclosporină.

Nefropatie cronică de alogrefă (NCA)/fibroză interstițială și atrofie tubulară (IFTA - Interstitial Fibrosis and Tubular Atrophy)

Prevalența NCA/IFTA la 1 an în Studiile 1 și 2, a fost mai redusă numeric în cazul belatacept comparativ cu ciclosporina (~ 9,4% și, respectiv, 5%).

Diabetul zaharat nou apărut și tensiunea arterială

Într-o analiză cumulată prespecificată a Studiilor 1 și 2 la 1 an, incidența diabetului zaharat nou apărut, definită ca utilizarea unui medicament antidiabetic timp de ≥ 30 zile sau ≥ 2 valori ale glicemiei în condiții de repaus alimentar > 126 mg/dl (7,0 mmol/l) posttransplant, a fost de 5% în cazul belatacept și 10% în cazul ciclosporinei. La 3 ani, incidența diabetului zaharat nou apărut a fost de 8% pentru belatacept și 10% pentru ciclosporină.

Pentru Studiile 1 și 2 în anul 1 și 3, comparativ cu ciclosporina, belatacept a fost asociat cu valori medii ale tensiunii arteriale sistolice mai mici cu 6-9 mm Hg, valori medii ale tensiunii arteriale diastolice cu aproximativ 2-4 mm Hg mai mici și utilizare mai redusă ale medicamentelor antihipertensive.

Extensia pe termen lung a Studiului 1 și a Studiului 2

În Studiul 1, în total, 321 pacienți tratați cu belatacept (administrat mai intensiv: 155 și administrat mai puțin intensiv: 166) și 136 pacienți tratați cu ciclosporină au încheiat 3 ani de tratament și au intrat în perioada deschisă de extensie pe termen lung cu durata de 4 ani (până la 7 ani în total). Mai mulți pacienți au întrerupt tratamentul în grupul tratat cu ciclosporină (32,4%) comparativ cu fiecare grup de tratament cu belatacept (17,4% și 18,1% în grupurile de tratament administrat mai intensiv și, respectiv, mai puțin intensiv) pe durata perioadei de extensie pe termen lung. În Studiul 2, în total, 217 pacienți tratați cu belatacept (administrat mai intensiv: 104 și administrat mai puțin intensiv: 113) și 87 pacienți tratați cu ciclosporină au încheiat 3 ani de tratament și au intrat în perioada deschisă de extensie pe termen lung cu durata de 4 ani (până la 7 ani în total). Mai mulți pacienți au întrerupt tratamentul în grupul tratat cu ciclosporină (34,5%) comparativ cu fiecare grup de tratament cu belatacept (28,8% și 25,7% pentru grupurile cu tratament administrat mai intensiv și, respectiv, mai puțin intensiv) pe durata perioadei de extensie pe termen lung.

În Studiul 1, într-o analiză ad hoc de regresie Cox, comparativ cu ciclosporina și evaluate conform estimărilor riscului relativ (RR) (pentru deces sau pierderea grefei) valorile corespunzătoare supraviețuirii generale a pacienților și grefei au fost mai mari pentru pacienții tratați cu belatacept, RR 0,588 (ÎI 95%: 0,356-0,972) pentru grupul cu tratament administrat mai intensiv și RR 0,585 (ÎI 95%: 0,356-0,961) pentru grupul de tratament administrat mai puțin intensiv și, în Studiul 2, comparabile între grupurile de tratament, RR 0,932 (ÎI 95%: 0,635-1,367) pentru grupul cu tratament administrat mai intensiv și RR 0,944 (ÎI 95%: 0,644-1,383) pentru grupul cu tratament administrat mai puțin intensiv. În Studiul 1, proporția totală de pacienți la care a survenit decesul sau pierderea grefei a fost mai mică în rândul pacienților tratați cu belatacept (administrat mai intensiv: 11,4%, administrat mai puțin intensiv: 11,9%) comparativ cu pacienții tratați cu ciclosporină (17,6%). În Studiul 2, proporția totală de pacienți la care a survenit decesul sau pierderea grefei a fost comparabilă între grupurile de tratament (29,3%, 30,9% și 28,3% pentru tratamentul administrat mai intensiv, mai puțin intensiv și, respectiv, pentru ciclosporină). În Studiul 1, în grupurile de tratament administrat mai intensiv, administrat mai puțin intensiv și, respectiv, cu ciclosporină, decesul a survenit la 7,8%, 7,5% și 11,3% dintre pacienți, iar pierderea grefei a survenit la 4,6%, 4,9% și 7,7% dintre pacienți. În Studiul 2, în grupurile de tratament administrat mai intensiv, mai puțin intensiv și, respectiv, cu ciclosporină, decesul a survenit la 20,1%, 21,1% și 15,8% dintre pacienți, iar pierderea grefei a survenit la 11,4%, 13,1% și 15,8% dintre pacienți. Proporția mai mare a deceselor în grupul administrat mai puțin intensiv în Studiul 2 s-a datorat în principal neoplaziilor (tratament administrat mai intensiv: 3,8%, tratament administrat mai puțin intensiv: 7,1%, ciclosporină: 2,3%).

Valoarea calculată mai mare a RFG observată la pacienții tratați cu belatacept comparativ cu cei tratați cu ciclosporină pe durata primilor 3 ani s-a menținut pe durata perioadei de extensie pe termen lung. În Studiul 1, valoarea medie calculată a RFG la 7 ani a fost de 74,0, 77,9 și 50,7 ml/min/1,73 m² în grupurile de tratament cu belatacept administrat mai intensiv, belatacept administrat mai puțin intensiv și, respectiv, cu ciclosporină. În Studiul 2, valoarea medie calculată a RFG la 7 ani a fost de 57,6, 59,1

și, respectiv. 44,6 ml/min/1,73 m², în aceleași grupuri. Intervalul de timp până la deces, pierderea grefei sau valori ale RFG <30 ml/min/1,73 m² au fost analizate pe durata perioadei de 7 ani: în Studiul 1, sa observat o scădere de aproximativ 60% a riscului de deces, pierdere a grefei sau de prezență a unor valori ale RFG <30 ml/min/1,73 m² în rândul pacienților din grupurile de tratament cu belatacept comparativ cu cei alocați pentru a primi tratament cu ciclosporină. În Studiul 2, s-a observat o scădere de aproximativ 40% a riscului în rândul pacienților din grupurile de tratament cu belatacept comparativ cu cei alocați pentru a primi tratament cu ciclosporină.

Conversia de la de la regim de tratament bazat pe inhibitor de calcineurină (ICN) la regim de tratament bazat pe belatacept

Studiul de Conversie 1:

Un total de 173 pacienți care au primit transplant de rinichi pe un regim de întreținere bazat pe ICN (ciclosporină; CsA: 76 pacienți sau tacrolimus; TAC: 97 pacienți), care au primit o alogrefă renală de la un donator viu sau decedat cu 6 până la 36 de luni înainte de participarea la studiu, au fost înscrși într-un studiu multicentric, prospectiv, randomizat, deschis. Pacienții cu antecedente de tratament pentru rejet acut dovedit prin biopsie (RADB) în termen de 3 luni înainte de participarea la studiu, RADB recurentă, rejet celular Banff de grad IIA sau mai mare, sau rerejet mediat de anticorpi cu alogrefa curentă; pierderea unei alogrefe anterioare din cauza RADB; sau o potrivire încrucișată pozitivă a limfocitotoxicității celulelor T la momentul transplantului curent au fost considerați a avea un risc imunologic mai mare și au fost excluși din studiu. Pacienții au fost randomizați 1:1, fie pentru a continua regimul lor pe bază de ICN, fie pentru conversie la un regim de tratament bazat pe belatacept. În timpul fazei de conversie, o doză de întreținere de belatacept a fost administrată în Ziua 1 și la fiecare două săptămâni în primele 8 săptămâni. (vezi pct. 4.2). Doza ICN a fost redusă treptat între Ziua 1 și Ziua 29: în Ziua 1 pacienții au primit 100% din doza ICN, urmată de 40-60% în Ziua 15, 20-30% în Ziua 23 și niciuna în Ziua 29. După faza inițială de conversie de 8 săptămâni, o doză de întreținere de belatacept a fost administrată la fiecare 4 săptămâni după aceea, începând cu 12 săptămâni după prima doză (vezi pct. 4.2). Durata studiului a fost de 12 luni, cu o perioadă de prelungire pe termen lung (PTL) din Luna 12 până în Luna 36. Obiectivul primar (descriptiv) a fost funcția renală (modificarea RFG față de valoarea inițială) la 12 luni.

La Luna 12, toți cei 84 de pacienți (100%) din grupul de conversie belatacept și 98,9% (88/89) pacienți din grupul de continuare ICN au supraviețuit cu o grefă funcțională. RADB a fost raportat la 7,1% (6/84) pacienți din grupul de conversie belatacept și niciunul din grupul de continuare ICN. Dintre cei 81 pacienți din fiecare grup care au intrat în perioada PTL (subpopulația ITT-TL), 97% (79/81) din grupul de conversie belatacept și 98,8% (80/81) din grupul de continuare ICN au supraviețuit cu o grefă funcțională până la Luna 36. A fost raportat un caz de RADB în grupul de conversie belatacept și trei cazuri de RADB au fost raportate în grupul de continuare ICN în perioada PTL; în subpopulația ITT-TL până la 36 de luni, RADB a fost raportată la 6,2% (5/81) față de 3,7% (3/81) din pacienții din grupurile de conversie belatacept, respectiv de continuare ICN. Niciunul dintre evenimentele RADB nu a avut severitatea gradului Banff III. Un pacient din fiecare grup cu RADB a suferit o pierdere ulterioară a grefei. La Luna 2, variația medie (SD) a RFG față de valoarea inițială a fost de + 7,0 (12,0) ml/min/1,73 m² în grupul de conversie belatacept (N = 84) comparativ cu + 2,1 (10,3) ml/min/1,73 m² în grupul de continuare ICN (N = 89). Până la Luna 36, variația medie (SD) a RFG față de valoarea inițială a fost de + 8,2 (16,1) ml/min/1,73 m² în grupul de conversie belatacept (N = 72) comparativ cu + 1,4 (16,9) ml/min/1,73 m² în grupul de continuare ICN (N = 69).

Studiul de Conversie 2:

Un total de 446 pacienți care au primit transplant de rinichi cărora li s-a administrat un regim de tratament de întreținere bazat pe ICN (ciclosporină; CsA: 48 pacienți sau tacrolimus; TAC: 398 pacienți), care au primit o alogrefă renală de la un donator viu sau decedat cu 6 până la 60 de luni înainte de participarea la studiu, au fost înrolați într-un studiu multicentric, prospectiv, randomizat, deschis. Pacienții cu antecedente de tratament pentru rejet acut dovedit prin biopsie (RADB) în termen de 3 luni înainte de participarea la studiu, RADB recurentă, rerejet celular Banff de grad IIA sau mai mare, sau rerejet mediat de anticorpi cu alogrefa curentă; pierderea unei alogrefe anterioare din cauza RADB; sau o potrivire încrucișată pozitivă a limfocitotoxicității celulelor T la momentul transplantului curent au fost considerați a avea un risc imunologic mai mare și au fost excluși din studiu. Pacienții au fost randomizați 1:1, fie pentru a continua regimul lor de tratament bazat pe ICN, fie pentru conversie

la un regim de tratament bazat pe belatacept. Faza de reducere treptată a dozei de ICN și conversie belatacept a urmat un regim similar cu Studiul de conversie 1 (vezi mai sus). Durata studiului a fost de 24 luni. Obiectivul primar (descriptiv) compozit a fost proporția subiecților care au supraviețuit cu o greafă funcțională la Luna 24.

Proporția pacienților care au supraviețuit cu o greafă funcțională a fost similară în grupurile de conversie belatacept (98,2%; 219/223) și de continuarea ICN (97,3%; 217/223) la Luna 24. Patru pacienți (1,8%) din fiecare grup au decedat și doi (0,9%) din grupul de continuare ICN au pierdut o greafă. La Luna 12, RADB a fost raportată pentru 18/223 pacienți (8,1%) în grupul de conversie belatacept și pentru 4/223 pacienți (1,8%) în grupul de continuare ICN. La Luna 24, nu au existat alte cazuri de RADB în grupul de conversie belatacept, dar 5 cazuri suplimentare au fost raportate în grupul de continuare ICN (total 9/223 (4%) la Luna 24). Majoritatea cazurilor de RADB raportate în grupul de conversie belatacept au apărut în primele 6 luni; toate au fost tratate cu succes fără pierderi ulterioare ale grefelor. Severitatea generală a evenimentelor RADB a fost mai mare după conversia belatacept comparativ cu cele din grupul de continuare ICN. Când au fost analizate cu atribuire la zero pentru deces și pierderea grefei, valorile RFG medii ajustate la Luna 24 au fost de 55,5 și 48,5 ml/min/1,73 m² în grupurile de conversie belatacept și, respectiv, de continuare a ICN. Modificarea corespunzătoare ajustată față de valorile inițiale ale RFG a fost de +5,2 și, respectiv, -1,9 ml / min / 1,73 m²

Studiul de fază 2 în transplantul hepatic

A fost efectuat un singur studiu de fază 2, randomizat, multicentric, controlat, în care belatacept a fost administrat la pacienți cu transplant hepatic ortotopic *de novo*. Un total de 250 subiecți au fost repartizați randomizat în 1 până la 5 grupuri de tratament (3 grupuri de tratament cu belatacept și 2 grupuri de tratament cu tacrolimus). Doza de belatacept utilizată în acest studiu privind transplantul hepatic a fost mai mare în toate cele 3 brațe de tratament cu belatacept comparativ cu doza de belatacept utilizată în studiile fază 2 și 3 privind transplantul renal.

În grupul de tratament cu belatacept administrat în regim mai puțin intensiv + MFM a fost observată o creștere a mortalității și a pierderii grefei, iar în grupul de tratament cu belatacept administrat în regim mai intensiv + MFM a fost observată o creștere a mortalității. Nu a fost identificat un tipar în ceea ce privește cauzele de deces. S-a observat o creștere a incidenței infecțiilor virale și fungice în grupurile de tratament cu belatacept comparativ cu grupurile de tratament cu tacrolimus; cu toate acestea, frecvența generală a infecțiilor grave nu a fost diferită între toate grupurile de tratament (vezi pct. 4.4).

Vârstnici

Un număr de 217 pacienți cu vârsta de 65 ani și peste au fost tratați cu belatacept într-un studiu de fază 2 și două studii de fază 3 privind transplantul renal.

Profilul de siguranță și eficacitatea la pacienții vârstnici, evaluate din punct de vedere al supraviețuirii pacientului și grefei, funcției renale și rejetului acut, au fost concordante cu populația generală a studiului.

Copii și adolescenți

Agenția Europeană a Medicamentului a suspendat temporar obligația de depunere a rezultatelor studiilor efectuate cu belatacept la una sau mai multe subgrupe de copii și adolescenți în transplantul renal (vezi pct. 4.2 pentru informații privind utilizarea la copii și adolescenți).

5.2 Proprietăți farmacocinetice

Absorbție

Se pare că farmacocinetica belatacept la pacienții cu transplant renal și subiecții sănătoși este comparabilă. Farmacocinetica belatacept a fost lineară și expunerea la belatacept a crescut proporțional la subiecții sănătoși după o doză unică de 1 până la 20 mg/kg administrată în perfuzie intravenoasă. Valorile geometrice medii (CV%) ale parametrilor farmacocinetici ai belatacept după

perfuzii intravenoase repetate cu doze de 6 mg/kg la subiecți cu transplant renal, simulat din modelul farmacocinetic al populației, au fost: timp de înjumătățire plasmatică prin eliminare 9,6 (27) zile, clearance sistemic 0,59 (22) ml/oră și kg, și volum de distribuție la starea de echilibru 0,15 (21) l/kg. Pentru regimul de administrare recomandat, concentrația serică a atins, de regulă, starea de echilibru în săptămâna 8 în faza inițială posttransplant și în luna 6 în timpul fazei de întreținere. În lunile 1, 4 și 6 posttransplant, valorile geometrice medii (CV%) ale concentrațiilor plasmatice prezise de belatacept înaintea administrării următoarei doze au fost 24 (31), 5,3 (50) și, respectiv, 3,1 (49) μg/ml.

Distribuție

Pe baza analizei populaționale de farmacocinetică la 944 pacienți cu transplant renal, efectuată pentru o perioadă de timp de până la 1 an posttransplant, profilul farmacocinetic al belatacept a fost similar în perioade diferite posttransplant. Concentrația plasmatică de belatacept înaintea administrării următoarei doze s-a menținut constant timp de până la 5 ani posttransplant. A fost utilizată analiza farmacocinetică populațională la pacienți cu transplant renal pentru a determina acumularea sistemică a belatacept în condițiile perfuzării repetate a unor doze de 6 sau 10 mg/kg la interval de 4 săptămâni. S-a produs acumulare sistemică minimă, cu un indice de acumulare la starea de echilibru de 1,1.

Eliminare

Analizele de farmacocinetică populațională la pacienți cu transplant renal au evidențiat existența unei tendințe de creștere a clearance-ului belatacept pentru valori mai mari ale greutateii corporale. Nu au fost identificate efecte clinice relevante asupra clearance-ului belatacept în ceea ce privește vârsta, sexul, rasa, funcția renală (RFG calculată), prezența diabetului zaharat sau efectuarea concomitentă de ședințe de dializă.

Nu sunt disponibile date la pacienții cu insuficiență hepatică.

5.3 Date preclinice de siguranță

Belatacept a avut o activitate mai redusă la rozătoare decât abatacept, o proteină de fuziune care se diferențiază de belatacept prin doi aminoacizi din domeniile de legare CD80/86. Datorită similitudinilor abatacept cu belatacept din punct de vedere al structurii și mecanismului de acțiune și al activității sale mai intense la rozătoare, abatacept a fost utilizat drept omolog mai activ al belatacept la rozătoare. De aceea, studiile preclinice efectuate cu abatacept au fost utilizate pentru a susține siguranța belatacept, alături de studiile efectuate cu belatacept.

Nu s-a observat mutagenitate sau clastogenitate cu abatacept într-o serie de studii *in vitro*. Într-un studiu privind carcinogenitatea la șoareci, au apărut creșteri ale incidenței limfoamelor maligne și tumorilor mamare (la femele). Este posibil ca incidența crescută a limfoamelor și tumorilor mamare observată la șoarecii la care s-a administrat abatacept să fi fost asociată cu scăderea controlului virusului leucemiei murine și virusului asociat tumorilor mamare la șoarece, în prezența imunomodulării de durată. Într-un studiu cu durata de șase luni și unul cu durata de un an privind toxicitatea la maimuțe cynomolgus, cu belatacept și, respectiv, abatacept, nu s-a evidențiat toxicitate semnificativă. Efectele farmacologice reversibile au fost reprezentate de reduceri minime ale IgG serice și depleție limfoidă minimă până la severă a centrelor germinale din splină și/sau ganglionii limfatici. În niciunul dintre studii nu s-a evidențiat apariția limfoamelor sau a modificărilor morfologice preneoplazice, în pofida prezenței în studiul cu abatacept a limfocriptovirus, un virus despre care se știe că determină acest tip de leziuni la maimuțe imunosupresate pe durata acestor studii. Statusul viral nu a fost determinat în studiul cu belatacept, însă, deoarece acest virus este prevalent la maimuțe, cel mai probabil a fost prezent și la aceste maimuțe. La șobolani, belatacept nu a avut niciun efect advers asupra fertilității masculilor și femelelor. Belatacept nu a avut efect teratogen atunci când a fost administrat la femele gestante de șobolan și iepure în doze de până la 200 mg/kg și, respectiv, 100 mg/kg zilnic, reprezentând aproximativ de 16 și 19 ori expunerea asociată dozei maxime recomandate la om de 10 mg/kg pe baza ASC. Belatacept administrat femelelor de șobolan zilnic în timpul gestației și pe durata alăptării a fost asociat cu infecții în proporție redusă la femele pentru orice doză (≥ 20 mg/kg, ≥ 3 ori expunerea asociată dozei maxime

recomandate la om pe baza ASC) și nu a determinat niciun efect advers la pui la doze de până la 200 mg/kg, reprezentând de 19 ori expunerea asociată dozei maxime recomandate la om, pe baza ASC. S-a demonstrat că belatacept traversează placenta la șobolani și iepuri. Abatacept administrat femelelor de șobolan la interval de trei zile în timpul gestației și pe durata alăptării, nu a produs nicio reacție adversă la pui la doze de până la 45 mg/kg, reprezentând de 3 ori expunerea asociată dozei maxime recomandate la om de 10 mg/kg pe baza ASC. Cu toate acestea, la doze de 200 mg/kg, reprezentând de 11 ori expunerea asociată dozei maxime recomandate la om, au fost observate alterări ale funcției imunitare, reprezentate de o creștere de 9 ori a răspunsului umoral dependent de limfocitele T la puii femele de câine și de inflamația tiroidei la un pui femelă de câine. Nu se cunoaște dacă aceste rezultate indică un risc pentru apariția bolilor autoimune la om în condițiile expunerii *in utero* la abatacept sau belatacept.

Studiile la șobolani expuși la abatacept au evidențiat tulburări ale sistemului imunitar, incluzând o incidență redusă a infecțiilor cu evoluție spre deces (șobolani tineri), precum și inflamația tiroidei și a pancreasului (atât la șobolani tineri, cât și la adulți). Studiile la șoareci adulți și maimuțe adulte nu au evidențiat rezultate similare. Probabil că susceptibilitatea crescută la infecții cu germeni oportuniști observată la șobolanii tineri se asociază cu expunerea la abatacept înaintea dezvoltării răspunsurilor memoriei imune.

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

Zahăr

Dihidrogenofosfat de sodiu monohidrat

Clorură de sodiu

Hidroxid de sodiu (pentru ajustarea nivelului pH-ului)

Acid clorhidric (pentru ajustarea nivelului pH-ului)

6.2 Incompatibilități

Acest medicament nu trebuie amestecat cu alte medicamente, cu excepția celor menționate la pct. 6.6.

Pentru a se evita formarea precipitatelor, NULOJIX nu trebuie folosit cu seringi din materiale care conțin silicon (vezi pct. 6.6).

6.3 Perioada de valabilitate

Flacon nedeschis

3 ani

După reconstituire

Soluția reconstituită trebuie transferată imediat din flacon în punga sau flaconul de perfuzie.

După diluare

Stabilitatea chimică și fizică în timpul utilizării soluției perfuzabile a fost demonstrată pentru 24 ore atunci când se păstrează la frigider (2 °C – 8 °C). Din punct de vedere microbiologic, produsul trebuie utilizat imediat. Dacă nu este utilizată imediat, soluția perfuzabilă poate fi păstrată la frigider (2 °C – 8 °C) timp de până la 24 ore. După cele 24 ore, soluția perfuzabilă poate fi păstrată la temperaturi de până la 25 °C timp de maxim 4 ore. A nu se congela.

Perfuzia cu NULOJIX trebuie finalizată în 24 ore după reconstituirea pulberii.

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

A se păstra la frigider (2 °C – 8 °C).

A se păstra în ambalajul original pentru a fi protejat de lumină.

Pentru condițiile de păstrare a medicamentului după reconstituire sau diluare, vezi pct. 6.3.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

NULOJIX este ambalat în flacon din sticlă flint de tip I închis cu dop (din cauciuc butilic de culoare gri) și sigiliu detașabil (aluminiu). În fiecare ambalaj există o seringă din polipropilenă, de unică folosință.

Mărimi de ambalaj: 1 flacon și 1 seringă sau 2 flacoane și 2 seringi.

Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate.

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor și alte instrucțiuni de manipulare

- A se folosi tehnici aseptice pentru reconstituirea conținutului flacoanelor și diluarea soluției pentru administrare.
- A se folosi seringă din material non-siliconic de unică folosință furnizată pentru reconstituirea conținutului flacoanelor și pentru adăugarea soluției în perfuzie. Se va evita, astfel, formarea precipitatelor (vezi pct. 6.2).
- A nu se agita flacoanele. Se va evita, astfel, formarea spumei.
- Soluția perfuzabilă se utilizează împreună cu un filtru steril, non-pirogen, cu legare scăzută la proteine (cu diametrul porilor cuprins între 0,2 μm și 1,2 μm).

Alegerea dozei și reconstituirea conținutului flacoanelor

Se calculează doza și numărul de flacoane cu NULOJIX necesare. Fiecare flacon cu NULOJIX conține belatacept 250 mg.

- Doza totală de belatacept exprimată în mg este egală cu greutatea corporală a pacientului exprimată în kg înmulțită cu doza de belatacept exprimată în mg/kg (6 sau 10 mg/kg, vezi pct. 4.2).
- Nu se recomandă modificarea dozei de NULOJIX pentru o variație a greutății corporale sub 10%.
- Numărul de flacoane necesar este egal cu doza de belatacept exprimată în mg împărțită la 250, rotunjită până la următorul număr întreg de flacoane.
- Conținutul fiecărui flacon se reconstituie cu 10,5 ml soluție de reconstituire.
- Volumul necesar de soluție reconstituită (ml) este egal cu doza totală de belatacept exprimată în mg împărțită la 25.

Informații practice privind reconstituirea conținutului flacoanelor

Utilizând o tehnică aseptică, se reconstituie conținutul fiecărui flacon folosind 10,5 ml din unul dintre următorii solvenți (apă sterilă pentru preparate injectabile, clorură de sodiu 9 mg/ml (0,9%) soluție pentru preparate injectabile sau glucoză 5% soluție pentru preparate injectabile), folosind seringă de unică folosință existentă în ambalaj (necesară pentru a preveni formarea precipitatelor) și un ac de calibru 18-21. Seringile sunt inscripționate în unități a 0,5 ml; de aceea, doza calculată trebuie rotunjită la cel mai apropiat multiplu al valorii de 0,5 ml.

Se îndepărtează sigiliul de pe flacon și se șterge capătul flaconului cu un tampon îmbibat în alcool medicinal. Se introduce acul seringii în flacon prin centrul dopului din cauciuc. Se direcționează fluxul de lichid spre pereții din sticlă al flaconului și nu spre pulbere. Se scoate seringă și acul după introducerea în flacon a 10,5 ml lichid de reconstituire.

Pentru a reduce la minim formarea de spumă, se rotește și se întoarce cu grijă flaconul timp de ce puțin 30 secunde sau până la dizolvarea completă a pulberii. A nu se agita flaconul. Deși este posibil ca o anumită cantitate de spumă să rămână la suprafața soluției reconstituite, în fiecare flacon există o cantitate suplimentară de belatacept suficientă pentru a compensa pierderile determinate de extragerea soluției. Astfel, din fiecare flacon poate fi extras un volum de 10 ml dintr-o soluție de belatacept 25 mg/ml.

Soluția reconstituită trebuie să fie limpede până la ușor opalescentă și incoloră până la galben pal. Nu se folosește soluția în cazul în care sunt prezente particule opace, modificări de culoare sau alte particule străine. Se recomandă ca transferul soluției reconstituite din flacon în punga sau flaconul de perfuzie să se efectueze imediat.

Informații practice privind pregătirea soluției perfuzabile

După reconstituire, se va dilua produsul până la 100 ml cu clorură de sodiu 9 mg/ml (0,9%) soluție pentru preparate injectabile sau glucoză 5% soluție pentru preparate injectabile. Dintr-o pungă sau flacon de perfuzie de 100 ml (de regulă, un volum perfuzabil de 100 ml va fi adecvat pentru majoritatea pacienților și dozelor, însă poate fi folosit un volum total cuprins între 50 ml și 250 ml), extrageți un volum de clorură de sodiu 9 mg/ml (0,9%) soluție pentru preparate injectabile sau glucoză 5% soluție pentru preparate injectabile egal cu volumul (exprimarea în ml este egală cu doza totală în mg împărțită la 25) soluției reconstituite de belatacept necesar pentru administrarea dozei și aruncați-l. Adăugați încet cantitatea necesară de soluție reconstituită de belatacept din fiecare flacon în punga sau flaconul de perfuzie folosind aceeași seringă de unică folosință, utilizată pentru reconstituirea pulberii. Se omogenizează încet conținutul recipientului pentru perfuzie. Concentrația de belatacept din perfuzie trebuie să fie cuprinsă între 2 mg și 10 mg belatacept per ml soluție.

Orice cantitate neutilizată rămasă în flacoane trebuie eliminată în conformitate cu reglementările locale.

Administrare

Când reconstituirea și diluarea sunt efectuate în condiții aseptice, perfuzia cu NULOJIX trebuie începută imediat sau trebuie finalizată în primele 24 ore după reconstituirea pulberii. Dacă nu este utilizată imediat, soluția perfuzabilă poate fi păstrată la frigider (2 °C – 8 °C) timp de până la 24 ore. A nu se congela. Soluția perfuzabilă poate fi păstrată timp de maxim 4 ore din intervalul total de 24 ore la temperaturi sub 25 °C. Perfuzia trebuie finalizată în interval de 24 ore după reconstituirea pulberii. Înainte de administrare, soluția perfuzabilă trebuie inspectată vizual pentru a se depista prezența particulelor sau a modificărilor de culoare. Aruncați soluția dacă se observă particule sau modificări de culoare. Cantitatea întregă și complet diluată de soluție perfuzabilă trebuie administrată într-un interval de 30 minute și trebuie administrată folosind un set de perfuzie și un filtru steril, non-pirogen, cu legare redusă la proteine (cu diametrul porilor cuprins între 0,2 μm și 1,2 μm). După administrare, se recomandă ca linia intravenoasă să fie spălată cu lichid pentru perfuzie pentru a asigura administrarea completă a dozei.

A nu se păstra cantitățile de soluție perfuzabilă neutilizate în scopul reutilizării.

NULOJIX nu trebuie administrat concomitent pe aceeași linie intravenoasă cu alți agenți. Nu s-au efectuat studii de compatibilitate fizică sau biochimică pentru a evalua administrarea concomitentă de NULOJIX cu alți agenți.

Eliminare

Orice medicament neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/11/694/001-002

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Data primei autorizări: 17 iunie 2011
Data ultimei reînnoiri a autorizației: 18 februarie 2016

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe website-ul Agenției Europene a Medicamentului <http://www.ema.europa.eu>.

ANEXA II

- A. FABRICANTUL SUBSTANȚEI BIOLOGIC ACTIVE ȘI FABRICANTUL
RESPONSABIL PENTRU ELIBERAREA SERIEI**
- B. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND FURNIZAREA ȘI UTILIZAREA**
- C. ALTE CONDIȚII ȘI CERINȚE ALE AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**
- D. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND UTILIZAREA SIGURĂ ȘI EFICACE A
MEDICAMENTULUI**

A. FABRICANȚII SUBSTANȚEI BIOLOGIC ACTIVE ȘI FABRICANTUL RESPONSABIL PENTRU ELIBERAREA SERIEI

Numele și adresa fabricantilor substanței biologice active

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

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

Numele și adresa fabricantului responsabil pentru eliberarea seriei

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

B. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND FURNIZAREA ȘI UTILIZAREA

Medicament eliberat pe bază de prescripție medicală restrictivă (Vezi Anexa I: Rezumatul caracteristicilor produsului, pct. 4.2).

C. ALTE CONDIȚII ȘI CERINȚE ALE AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

- Rapoartele periodice actualizate privind siguranța (RPAS)

Cerințele pentru depunerea rapoartelor periodice actualizate privind siguranța pentru acest medicament, sunt prezentate în lista de date de referință și frecvențe de transmitere la nivelul Uniunii (lista EURD), menționată la articolul 107c alineatul (7) din Directiva 2001/83/CE și orice actualizări ulterioare ale acesteia, publicată pe portalul web european privind medicamentele.

D. CONDIȚII SAU RESTRICȚII CU PRIVIRE LA UTILIZAREA SIGURĂ ȘI EFICACE A MEDICAMENTULUI

- Planul de management al riscului (PMR)

Deținătorul autorizației de punere pe piață (DAPP) se angajază să efectueze activitățile și intervențiile de farmacovigilență necesare detaliate în PMR-ul aprobat și prezentat în modulul 1.8.2 al autorizației de punere pe piață și orice actualizări ulterioare aprobate ale PMR.

O versiune actualizată a PMR trebuie depusă:

- la cererea Agenției Europene a Medicamentului;
- la modificarea sistemului de management al riscului, în special ca urmare a primirii de informații noi care pot duce la o schimbare semnificativă în raportul beneficiu/risc sau ca urmare a atingerii unui obiectiv important (de farmacovigilență sau de reducere la minimum a riscului).

ANEXA III
ETICHETAREA ȘI PROSPECTUL

A. ETICHETAREA

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR**CUTIE****1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

NULOJIX 250 mg pulbere pentru concentrat pentru soluție perfuzabilă
belatacept

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(LOR) ACTIVE

Fiecare flacon conține belatacept 250 mg.
După reconstituire, fiecare ml de concentrat conține belatacept 25 mg.

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

Excipienți: zahăr, dihidrogenofosfat de sodiu monohidrat, clorură de sodiu, și, pentru ajustarea pH-ului, hidroxid de sodiu și acid clorhidric. A se citi prospectul înainte de utilizare.

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

Pulbere pentru concentrat pentru soluție perfuzabilă

1 flacon
1 seringă

2 flacoane
2 seringi

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

Pentru o singură utilizare.
A se citi prospectul înainte de utilizare.
Administrare intravenoasă.

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)

Pentru reconstituire și diluare, utilizați doar seringă furnizată în ambalaj.

INFORMAȚII IMPORTANTE

Doză de întreținere nouă, vezi prospect

8. DATA DE EXPIRARE

EXP

A se vedea prospectul, pentru perioada de valabilitate după reconstituire și diluare.

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

A se păstra la frigider.

A se păstra în ambalajul original pentru a fi protejat de lumină.

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL

A se elimina orice cantitate de soluție neutilizată.

11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE**15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE****16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE**

NULOJIX

17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL

cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic.

18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE

PC:

SN:

NN:

**INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR
ETICHETA FLACONULUI**

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

NULOJIX 250 mg pulbere pentru concentrat
belatacept

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(LOR) ACTIVE

Fiecare flacon conține belatacept 250 mg.
După reconstituire, fiecare ml de concentrat conține belatacept 25 mg.

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

Excipienți: zahăr, dihidrogenofosfat de sodiu monohidrat, clorură de sodiu, și, pentru ajustarea pH-ului, hidroxid de sodiu și acid clorhidric A se citi prospectul înainte de utilizare.

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

Pulbere pentru concentrat
250 mg

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

Pentru o singură utilizare.
A se citi prospectul înainte de utilizare.
Administrare intravenoasă.

**6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE
PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR**

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)

Pentru reconstituire și diluare, utilizați doar seringă furnizată în ambalaj.

8. DATA DE EXPIRARE

EXP
A se citi prospectul înainte de utilizare.

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

A se păstra la frigider.

A se păstra în ambalajul original pentru a fi protejat de lumină.

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL

A se elimina orice cantitate de soluție neutilizată.

11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

12. NUMĂRUL(E) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/11/694/001

EU/1/11/694/002

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE**15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE****16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE****17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL****18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE**

B. PROSPECTUL

Prospect: Informații pentru utilizator

NULOJIX 250 mg pulbere pentru concentrat pentru soluție perfuzabilă belatacept

Citiți cu atenție și în întregime acest prospect înainte de a începe să utilizați acest medicament deoarece conține informații importante pentru dumneavoastră.

- Păstrați acest prospect. S-ar putea să fie necesar să-l recitiți.
- Dacă aveți orice întrebări suplimentare, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului.
- Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului. Acestea includ orice posibile reacții adverse nementionate în acest prospect. Vezi pct. 4.

Ce găsiți în acest prospect:

1. Ce este NULOJIX și pentru ce se utilizează
2. Ce trebuie să știți înainte să utilizați NULOJIX
3. Cum să utilizați NULOJIX
4. Reacții adverse posibile
5. Cum se păstrează NULOJIX
6. Conținutul ambalajului și alte informații

1. Ce este NULOJIX și pentru ce se utilizează

NULOJIX conține substanța activă belatacept, care aparține unui grup de medicamente denumite imunosupresoare. Acestea sunt medicamente care reduc activitatea sistemului imunitar, mecanismul natural de apărare al organismului.

NULOJIX este utilizat la adulți pentru a împiedica sistemul imunitar să atace rinichiul transplantat și să determine respingerea transplantului. Este utilizat împreună cu alte medicamente imunosupresoare, inclusiv acid micofenolic și corticosteroizi.

2. Ce trebuie să știți înainte să utilizați NULOJIX

Nu utilizați NULOJIX

- **Dacă sunteți alergic** la belatacept sau la oricare dintre celelalte componente ale acestui medicament (enumerate la punctul 6). În studiile clinice, au fost raportate reacțiile alergice legate de utilizarea belatacept.
- **Dacă nu ați fost expus la virusul Epstein-Barr (VEB)** sau nu sunteți sigur că nu ați fost expus anterior, nu trebuie să fiți tratat cu NULOJIX. VEB este virusul care provoacă febră glandulară. Dacă nu ați fost expus la acest virus, aveți un risc mai mare de a dezvolta un tip de cancer numit boală limfoproliferativă posttransplant (BLPT). Dacă nu sunteți sigur dacă ați fost infectat cu acest virus anterior, adresați-vă medicului dumneavoastră.

Atenționări și precauții

Boală limfoproliferativă posttransplant

Tratamentul cu NULOJIX crește riscul de apariție a unui tip de cancer numit boală limfoproliferativă posttransplant (BLPT). În cazul tratamentului cu NULOJIX, acest tip de cancer apare cel mai adesea la nivelul creierului și poate duce la deces. Riscul de apariție a BLPT este mai mare în cazurile următoare:

- dacă nu ați fost expus la VEB înainte de a fi supus transplantului
- dacă sunteți infectat cu un virus denumit citomegalovirus (CMV)

- dacă vi s-au administrat medicamente pentru tratamentul rejetului acut, cum este globulina antitimocitară pentru reducerea numărului de limfocite T. Limfocitele T sunt celulele responsabile pentru menținerea capacității organismului de a lupta împotriva bolilor și infecțiilor. Acestea pot determina respingerea rinichiului dumneavoastră transplantat.
- dacă nu sunteți sigur dacă oricare dintre aceste afecțiuni este valabilă în cazul dumneavoastră, adresați-vă medicului dumneavoastră.

Infecții grave

În cazul tratamentului cu NULOJIX pot să apară infecții grave care pot duce la deces.

NULOJIX scade capacitatea organismului de a lupta împotriva infecțiilor. Infecțiile grave pot include

- Tuberculoză
- Infecția cu citomegalovirus (CMV), un virus care poate provoca infecții grave ale țesuturilor și sângelui
- Herpes zoster
- Alte infecții cu virus herpetic.

Au existat raportări ale unui tip rar de infecție cerebrală, denumită leucoencefalopatie multifocală progresivă (LMP), care a apărut la pacienți cărora li s-a administrat NULOJIX. LMP duce adesea la invaliditate severă sau deces.

Spuneți familiei sau persoanei care vă îngrijește despre tratamentul dumneavoastră. Este posibil să aveți simptome pe care să nu le recunoașteți singur. Este posibil să fie necesar ca medicul dumneavoastră să vă investigheze simptomele pentru a elimina posibilitatea prezenței LMP, BLPT sau altor infecții. Pentru a vedea lista simptomelor, vezi punctul 4, "Reacții adverse posibile".

Cancer de piele

Limitați expunerea la lumina solară și la ultraviolete (UV) în timpul utilizării NULOJIX. Purtați articole de îmbrăcăminte protectoare și folosiți o cremă cu un factor înalt de protecție solară.

Persoanele care utilizează NULOJIX au un risc mai mare de apariție a altor tipuri de cancer, în special cancer de piele.

Cheaguri de sânge în rinichiul dumneavoastră transplantat

În funcție de tipul de rinichi transplantat pe care l-ați primit, puteți prezenta un risc mai mare de formare de cheaguri de sânge în rinichiul dumneavoastră transplantat.

Utilizarea în conversia de la dintr-un alt tip de tratament de întreținere imunosupresor

Dacă medicul dumneavoastră vă schimbă tratamentul de întreținere într-un regim de tratament imunosupresor bazat pe NULOJIX, el/ea vă poate verifica funcția renală mai des pentru o perioadă de timp după schimbare, pentru a monitoriza respingerea.

Utilizarea pentru transplanturile de ficat

Utilizarea NULOJIX nu este recomandată la persoanele care au avut transplant de ficat.

Utilizarea împreună cu alte medicamente imunosupresoare

Nulojix este, în mod obișnuit, administrat împreună cu corticosteroizi. O reducere prea rapidă a dozei de corticosteroizi administrată pe cale orală poate crește riscul ca organismul dumneavoastră să respingă rinichiul transplantat. Vă rugăm să luați exact doza de corticosteroizi stabilită de medicul dumneavoastră.

Copii și adolescenți

NULOJIX nu a fost studiat la copii și adolescenți cu vârsta sub 18 ani; prin urmare, nu este recomandat la această grupă de vârstă.

NULOJIX împreună cu alte medicamente

Vă rugăm să spuneți medicului dumneavoastră sau farmacistului dacă luați, ați luat recent sau s-ar putea să luați orice alte medicamente.

Adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului pentru recomandări înainte de a lua orice medicament în timpul utilizării NULOJIX.

Administrarea vaccinurilor vii trebuie evitată în timpul utilizării NULOJIX. Spuneți medicului dumneavoastră dacă trebuie să fiți vaccinat. Medicul dumneavoastră vă va spune cum să procedați.

Sarcina și alăptarea

Dacă sunteți gravidă sau alăptați, credeți că ați putea fi gravidă sau intenționați să rămâneți gravidă, adresați-vă medicului pentru recomandări înainte de a lua acest medicament.

Dacă rămâneți gravidă în timpul utilizării NULOJIX, spuneți medicului dumneavoastră.

Nu utilizați NULOJIX dacă sunteți gravidă decât la recomandarea specifică a medicului. Efectele NULOJIX la gravide nu sunt cunoscute. Nu trebuie să rămâneți gravidă în timpul utilizării NULOJIX. Dacă vă aflați la vârstă fertilă, trebuie să folosiți metode contraceptive eficiente în timpul tratamentului cu NULOJIX și timp de 8 săptămâni după administrarea ultimei doze din cadrul tratamentului, deoarece nu se cunoaște riscul potențial pentru dezvoltarea embrionară/fetală. Medicul dumneavoastră vă va sfătui cu privire la folosirea unui contraceptiv sigur.

Trebuie să întrerupeți alăptarea dacă sunteți tratată cu NULOJIX. Nu se cunoaște dacă belatacept, substanța activă, trece în laptele uman.

Conducerea vehiculelor și folosirea utilajelor

Belatacept are o influență mică asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje. Cu toate acestea, nu trebuie să conduceți sau să folosiți utilaje dacă vă simțiți obosit sau nu vă simțiți bine după ce vi se administrează NULOJIX.

NULOJIX conține sodiu

Spuneți medicului dumneavoastră dacă urmați o dietă cu restricție de sodiu (cu conținut redus de sare) înainte de inițierea tratamentului cu NULOJIX.

Acest medicament conține 0,55 mmol (sau 13 mg) de sodiu per flacon. Acesta este echivalent cu 0,64% din aportul zilnic maxim recomandat zilnic de sodiu pentru un adult.

3. Cum să utilizați NULOJIX

Tratamentul cu NULOJIX va fi prescris și supravegheat de un specialist în transplantul de rinichi. NULOJIX vă va fi administrat de un cadru medical.

Vă va fi administrat prin perfuzie ("picurare") într-o venă, pe durata a aproximativ 30 minute.

Doza recomandată se bazează pe greutatea dumneavoastră corporală (exprimată în kg) și va fi calculată de către un cadru medical. Doza și frecvența administrării sunt indicate mai jos.

Faza inițială	Doză
Ziua efectuării transplantului, înainte de implantare (ziua 1)	10 mg/kg
Ziua 5, ziua 14 și ziua 28	
Sfârșitul săptămânii 8 și săptămâna 12 după efectuarea transplantului	
Faza de întreținere	Doză
La interval de 4 săptămâni ($\pm$ 3 zile), începând cu sfârșitul săptămânii 16 după efectuarea transplantului	6 mg/kg

La momentul transplantului de rinichi, vi se poate administra NULOJIX în asociere cu alte tipuri de medicamente imunosupresoare pentru a ajuta la prevenirea respingerii rinichiului transplantat de către corpul dumneavoastră.

Medicul dumneavoastră poate decide să vă schimbe tratamentul imunosupresor cu un regim bazat pe NULOJIX în timpul fazei de întreținere după transplantul dumneavoastră de rinichi.

Informații pentru profesioniștii din domeniul sănătății privind calculul dozei, pregătirea și administrarea NULOJIX, sunt prezentate la finalul prospectului.

Dacă vi se administrează mai mult NULOJIX decât trebuie

Dacă se întâmplă acest lucru, medicul dumneavoastră vă va supraveghea pentru apariția semnelor sau simptomelor reacțiilor adverse și va trata aceste simptome dacă este necesar.

Dacă uitați să utilizați NULOJIX

Este foarte important să vă prezentați la toate vizitele pentru administrarea NULOJIX. Dacă nu participați la una dintre ședințele programate pentru administrarea NULOJIX, întrebați medicul dumneavoastră când trebuie programată următoarea doză.

Dacă încetați să utilizați NULOJIX

Dacă încetați să utilizați NULOJIX, este posibil ca organismul dumneavoastră să respingă rinichiul care v-a fost transplantat. Decizia de a opri utilizarea NULOJIX trebuie discutată cu medicul dumneavoastră și, în general, se va începe o altă terapie.

Dacă întrerupeți tratamentul cu NULOJIX pentru o perioadă lungă de timp și nu luați alte medicamente pentru a preveni respingerea transplantului și apoi reîncepeți tratamentul, nu se știe dacă NULOJIX va avea același efect ca mai înainte.

Dacă aveți orice întrebări suplimentare cu privire la acest medicament, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului.

4. Reacții adverse posibile

Ca toate medicamentele, acest medicament poate provoca reacții adverse, cu toate că nu apar la toate persoanele. Cu toate acestea, NULOJIX poate provoca reacții adverse grave care pot necesita tratament.

Spuneți familiei sau persoanei care vă îngrijește despre tratamentul dumneavoastră, deoarece puteți să aveți simptome pe care să nu le recunoașteți singur.

Spuneți imediat medicului dumneavoastră dacă dumneavoastră sau membrii familiei dumneavoastră observați oricare dintre simptomele enumerate mai jos:

Simptomele legate de sistemul nervos pot include pierderi de memorie; dificultăți de vorbire și comunicare; modificare a dispoziției sau a comportamentului; confuzie sau incapacitate de control al mușchilor; slăbiciune pe o parte a corpului; modificări ale vederii sau dureri de cap.

Simptomele legate de infecție pot include febră; scădere inexplicabilă în greutate; umflare a ganglionilor; simptome de răceală cum sunt secreții nazale sau dureri în gât; tuse productivă (cu spută); sânge în sputa expectorată; dureri de ureche; tăieturi sau zgârieturi roșiatice; senzație de căldură și puroi care drenează.

Simptomele legate de rinichi sau vezica urinară pot include sensibilitate la nivelul rinichiului transplantat; dificultăți de eliminare a urinei; modificări ale cantității de urină produsă de rinichi; prezența de sânge în urină; durere sau senzație de arsură la urinare.

Simptomele gastrointestinale pot include durere la înghițire; ulcerații dureroase la nivelul gurii; zone de culoare albă în cavitatea bucală sau în gât; jenă gastrică; dureri de stomac; vărsături sau diaree.

Modificările la nivelul pielii pot include vânătăi sau sângerări neașteptate; leziuni de culoare maronie sau neagră pe piele cu margini neuniforme sau o zonă a leziunii cu aspect diferit de celelalte; modificare a dimensiunii și culorii unei alunițe; sau leziune sau umflătură nou apărută la nivelul pielii.

Reacțiile alergice pot include, dar nu sunt limitate la erupții trecătoare pe piele; înroșire a pielii; urticarie; mâncărimi; umflare a buzelor; umflare a limbii; umflare a feței; umflare a întregului corp; durere în piept; scurtare a respirației; respirație șuierătoare; sau amețeli.

Reacțiile adverse foarte frecvente (pot afecta mai mult de 1 din 10 persoane) **sunt:**

- Infecții ale vezicii urinare sau rinichiului, infecție ale căilor respiratorii superioare, infecție cu CMV (poate provoca infecții grave ale sângelui sau țesuturilor), febră, tuse, bronșită
- Scurtare a respirației
- Constipație, diaree, greață, vărsături, dureri abdominale
- Tensiune arterială mare, tensiune arterială mică
- Dureri de cap, dificultăți la adormire, senzație de nervozitate sau teamă fără motiv, umflare a mâinilor și picioarelor
- Dureri ale articulațiilor, dureri de spate, durere la nivelul extremităților
- Durere în timpul urinării, sânge în urina eliminată

Analizele pot indica:

- Scădere a numărului celulelor din sânge sau anemie, scădere a numărului de globule albe din sânge
- Creștere a cantității de creatinină (test de sânge care măsoară funcția rinichiului) în sânge, creștere a cantității de proteine în urină
- Modificări ale valorilor diferitelor săruri sau electroliți din sânge
- Creștere a cantității de colesterol și trigliceride (grăsimi) din sânge
- Valori mari a concentrației de zahăr din sânge

Reacțiile adverse frecvente (pot afecta până la 1 din 10 persoane) **sunt:**

- Tumori canceroase și necanceroase la nivelul pielii
- Scădere periculoasă a tensiunii arteriale, care, netratată, poate duce la colaps, comă și deces
- Accident vascular cerebral
- Distrugere a țesuturilor din cauza opririi aportului de sânge
- Inflamație a ficatului (hepatită citolitică)
- Afectare a rinichilor
- Acumulare de lichid în plămâni, respirație șuierătoare, durere în piept sau angină pectorală, creștere în volum a mușchiului inimii (la nivelul părții inferioare a inimii)
- Infecții ale sângelui sau țesuturilor, infecții respiratorii, pneumonie, gripă, inflamație a sinusurilor, secreții nazale, dureri în gât, durere la nivelul cavității bucale/faringelui, infecție cu virus herpetic, zona zoster și alte infecții virale, ulceratii la nivelul gurii, candidoză orală, infecții ale rinichiului, infecții fungice la nivelul pielii, infecții fungice ale unghiilor și alte tipuri de infecții fungice, infecții ale pielii, infecții la nivelul țesuturilor moi, infectare a rănilor, infecții limitate la o singură zonă, vindecare lentă a rănilor, vânătăie de culoare roșie, acumulare de lichid limfatic în jurul rinichiului transplantat
- Accelerare a frecvenței bătăilor inimii, reducere a frecvenței bătăilor inimii, bătăi anormale și neregulate ale inimii, bătăi slabe ale inimii
- Diabet zaharat
- Deshidratare
- Inflamație a stomacului și a intestinelor, de regulă cauzată de un virus
- Jenă gastrică
- Senzație neobișnuită de furnicături și înțepături, senzație de amorțeală sau slăbiciune la nivelul membrelor superioare și inferioare
- Erupții trecătoare pe piele, mâncărime
- Dureri ale mușchilor, slăbiciune musculară, dureri ale oaselor, umflare a articulațiilor, apariție anormală de cartilaj între vertebrele coloanei vertebrale, incapacitate apărută brusc de a îndoi articulația, spasme musculare, artrită
- Blocare a vaselor de sânge de la nivelul rinichiului, creștere în volum a rinichiului din cauza neeliminării urinei din rinichi, întoarcere a urinei din vezică în tubii rinichiului, incapacitate de a reține urina, golire incompletă a vezicii urinare, urinare în timpul nopții, prezența de zahăr în urină
- Creștere în greutate, scădere în greutate

- Cataractă, acumulare crescută de sânge la nivelul vaselor de sânge ale ochiului, vedere încețoșată
- Frisoane sau tremurături, amețeli, leșin sau pierdere a stării de conștiență, durere de ureche, țuit, țârăit sau alt zgomot persistent în ureche
- Acnee, cădere în exces a părului, modificări anormale la nivelul pielii, transpirații excesive, transpirații în timpul nopții
- Slăbiciune/defect la nivelul mușchilor abdominali și aspect proeminent al pielii peste cicatrice, hernie a peretelui stomacului
- Depresie, oboseală, senzație de oboseală, amețeli sau lipsă de energie, senzație generală de rău, dificultăți la respirație în poziția culcat, sângerări nazale
- Aspect caracteristic de persoană cu valori mari ale corticosteroizilor în sânge, cum sunt față rotundă, „ceafă de bizon”, obezitate la nivelul jumătății superioare a corpului
- Acumulare anormală de lichid

Analizele pot indica:

- Scădere a numărului de trombocite din sânge, prea multe globule albe în sânge, prea multe globule roșii în sânge
- Modificări ale valorii dioxidului de carbon din sânge, retenție de lichide, valori mici ale proteinelor în sânge
- Rezultate anormale ale analizelor funcției ficatului, creștere a concentrației hormonului paratiroidian în sânge
- Creștere a concentrației proteinei din sânge (proteina C reactivă) care indică prezența unei inflamații
- O scădere a nivelului de anticorpi (proteine care luptă împotriva infecției) din sângele dumneavoastră

Reacțiile adverse mai puțin frecvente (pot afecta până la 1 din 100 de persoane) sunt:

- Cancer de plămâni, cancer rectal, cancer de sân, o formă de cancer la nivelul oaselor, mușchilor sau țesutului gras, tumoră la nivelul pielii și tractului intestinal cauzată de un virus herpetic și observată la pacienții cu sistem imunitar slăbit, cancer de prostată, cancer de col uterin, cancer al gâtului, cancer al ganglionilor limfatici, cancer al măduvei osoase, cancer de rinichi, căi urinare sau de vezică urinară
- Infecție fungică la nivelul creierului, inflamație a creierului, infecție gravă a creierului denumită LMP (leucoencefalopatie multifocală progresivă)
- Umflare anormală a creierului, presiune crescută în interiorul craniului și la nivelul creierului, convulsii, slăbiciune care determină incapacitate de mișcare la nivelul unei părți a corpului, dispariție a învelișului nervilor, incapacitate de mișcare a mușchilor feței
- Orice afecțiune a creierului care determină durere de cap, febră, halucinații, confuzie, tulburări de vorbire sau mișcări anormale ale corpului
- Aport redus de sânge la nivelul inimii, bătăi cardiace blocate, tulburări ale valvei aortice, bătăi anormal de rapide ale inimii
- Probleme respiratorii apărute brusc care duc la afectare pulmonară, creștere a tensiunii arteriale la nivelul plămânilor, inflamație a plămânilor, tuse urmată de expectorație cu sânge, anomalii ale plămânilor și căilor respiratorii care permit intrarea și ieșirea aerului din plămâni, acumulare de lichid la nivelul învelișului plămânilor, oprire temporară a respirației în timpul somnului, sunet anormal al vocii
- Herpes genital
- Inflamație a colonului (intestinul gros) cauzată de citomegalovirus, inflamație a pancreasului, ulcer la nivelul stomacului, intestinului subțire sau gros, blocare a intestinului subțire, scaune de culoare neagră, ca smoala, sângerare rectală, culoare anormală a scaunelor
- Infecții bacteriene, inflamație sau infecție a învelișului intern al inimii, tuberculoză, infecție osoasă, inflamație a ganglionilor limfatici, dilatare cronică a căilor respiratorii cu infecții pulmonare frecvente
- Infecție cu parazitul strongyloides, diaree determinată de infecția cu parazitul Giardia
- Boală renală cauzată de un virus (nefropatie asociată infecției cu Polyomavirus), inflamație a rinichilor, cicatrizare la nivelul rinichilor, atrofiere a tubilor mici de la nivel rinichilor, inflamație a vezicii urinare cu sângerare
- Cheaguri de sânge în artera renală

- Sindrom Guillian-Barré (o afecțiune care determină slăbiciune musculară sau paralizie)
- Boală limfoproliferativă cu VEB (virus Epstein-Barr)
- Cheaguri de sânge în vene, inflamație a venelor, crampe periodice la nivelul membrelor inferioare
- Anomalii ale arterelor, cicatrizare la nivelul arterelor, cheaguri de sânge în artere, îngustare a arterelor, înroșire temporară a feței/pielii, umflare a feței
- Calculi la nivelul veziculei biliare, formare a unui sac cu lichid la nivelul ficatului, acumulare de grăsime la nivelul ficatului
- Afecțiune a pielii cu zone îngroșate în care pielea are aspect roșu, adesea cu scuame argintii, creștere anormală a părului, rupere excesivă a firelor de păr, rupere a unghiilor, ulcer la nivelul penisului
- Dezechilibre ale mineralelor din organism care determină probleme osoase, inflamație a oaselor, reducere anormală a rezistenței oaselor care duce la probleme osoase, inflamație a învelișului articulațiilor, afecțiune rară a oaselor
- Inflamație a testiculelor, erecție cu durată anormal de lungă, anomalii ale celulelor de la nivelul colului uterin, apariție a unor tumori la nivelul sânului, durere la nivelul testiculelor, ulcer în zona genitală la femei, subțiere a pereților vaginali, infertilitate sau incapacitate de a rămâne gravidă, umflare la nivelul scrotului
- Alergie sezonieră
- Scădere a poftei de mâncare, tulburări ale gustului, diminuare a auzului
- Vise anormale, dispoziție schimbătoare, lipsă anormală a capacității de concentrare și de a sta liniștit, dificultăți de înțelegere sau de gândire, pierderi de memorie, migrenă, iritabilitate
- Senzație de amorțeală sau slăbiciune din cauza controlului insuficient al diabetului zaharat, modificări la nivelul piciorului la pacienții cu diabet zaharat, mișcări nestăpânite ale picioarelor
- Umflare în partea din spate a ochiului, care determină modificări ale vederii, inflamație la nivelul ochilor, disconfort/sensibilitate crescută la lumină, umflare a pleoapelor
- Fisuri la nivelul colțurilor gurii, umflare a gingiilor, durere la nivelul glandei salivare
- Creștere a apetitului sexual
- Senzație de arsură
- Reacție la administrarea perfuziei, țesut cicatriceal, inflamație, revenire a bolii, senzație de căldură, ulcerații
- Formare a unei cantități insuficiente de urină
- Eșec al funcționării organului transplantat, probleme în timpul sau după transfuzii, dezlipire a marginilor plăgilor înainte de vindecare, fracturi osoase, ruptură completă sau dezlipire de tendon, tensiune arterială mică în timpul sau după efectuarea unei proceduri, tensiune arterială mare în timpul sau după efectuarea unei proceduri, vânătaie/acumulare de sânge la nivelul țesuturilor moi după efectuarea unei proceduri, durere corelată cu efectuarea unei proceduri, durere de cap corelată cu efectuarea unei proceduri, vânătaie la nivelul țesuturilor moi

Analizele pot indica:

- Număr periculos de mic al globulelor roșii din sânge, număr periculos de mic al globulelor albe din sânge, distrugere a globulelor roșii din sânge, probleme de coagulare a sângelui, prezența de acid în sânge la pacienții cu diabet zaharat, absență a acidului din sânge
- Producție anormală de hormoni de către glandele suprarenale
- Concentrații mici ale vitaminei D
- Creștere a valorilor enzimelor pancreatice în sânge, creștere a valorii troponinei în sânge, creștere a valorii antigenului specific prostatic (PSA) în sânge, valori mari de acid uric în sânge, reducere a numărului de limfocite CD-4, valoare mică a concentrației de zahăr din sânge

Raportarea reacțiilor adverse

Dacă vreuna dintre reacțiile adverse devine gravă, vă rugăm să spuneți medicului dumneavoastră sau farmacistului. Acestea includ orice reacții adverse nemenționate în acest prospect. De asemenea, puteți raporta reacțiile adverse direct prin intermediul **sistemului național de raportare, așa cum este menționat în Anexa V**. Raportând reacțiile adverse, puteți contribui la furnizarea de informații suplimentare privind siguranța acestui medicament.

5. Cum se păstrează NULOJIX

Nu lăsați acest medicament la vederea și îndemâna copiilor.

Nu utilizați acest medicament după data de expirare înscrisă pe eticheta flaconului și cutie, după EXP. Data de expirare se referă la ultima zi a lunii respective.

Acest medicament va fi păstrat în spitalul unde vi se va administra.

A se păstra la frigider (2 °C – 8 °C).

A se păstra în ambalajul original pentru a fi protejat de lumină.

După reconstituire, soluția reconstituită trebuie transferată imediat din flacon în punga sau flaconul de perfuzie.

După diluare și din punct de vedere microbiologic, medicamentul trebuie utilizat imediat. Dacă nu este utilizată imediat, soluția perfuzabilă poate fi păstrată la frigider (2 °C – 8 °C) timp de până la 24 ore. Soluția perfuzabilă poate fi păstrată maxim 4 ore din intervalul total de 24 ore la temperaturi sub 25 °C. A nu se congela.

Perfuzia NULOJIX trebuie finalizată în interval de 24 ore după reconstituirea pulberii.

Nu utilizați NULOJIX dacă observați particule sau modificarea culorii soluției reconstituite sau diluate.

Nu aruncați niciun medicament pe calea apei sau a reziduurilor menajere. Întrebați farmacistul cum să aruncați medicamentele pe care nu le mai folosiți. Aceste măsuri vor ajuta la protejarea mediului.

6. Conținutul ambalajului și alte informații

Ce conține NULOJIX

- Substanța activă este belatacept. Fiecare flacon conține belatacept 250 mg. După reconstituire, fiecare ml de concentrat conține belatacept 25 mg.
- Celelalte componente sunt clorură de sodiu, dihidrogenofosfat de sodiu monohidrat, zahăr, hidroxid de sodiu (pentru ajustarea pH-ului) și acid clorhidric (pentru ajustarea pH-ului) (Vezi pct. 2).

Cum arată NULOJIX și conținutul ambalajului

NULOJIX pulbere pentru concentrat pentru soluție perfuzabilă (pulbere pentru concentrat) este o pulbere de culoare albă până la alb-gălbui și poate avea aspect solid sau fragmentat.

Fiecare flacon conține belatacept 250 mg.

Cutii care conțin fie 1 flacon din sticlă și 1 seringă, fie 2 flacoane din sticlă și 2 seringi.

Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate.

Deținătorul autorizației de punere pe piață și fabricantul

Deținătorul autorizației de punere pe piață:

Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG

Plaza 254

Blanchardstown Corporate Park 2

Dublin 15, D15 T867

Irlanda

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

Acest prospect a fost revizuit în .

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe web-site-ul Agenției Europene a Medicamentului: <http://www.ema.europa.eu>.

Următoarele informații sunt destinate numai profesioniștilor din domeniul sănătății:

- A se folosi tehnici aseptice pentru reconstituirea conținutului flacoanelor și diluarea soluției pentru administrare.
- A se folosi seringă din material non-siliconic de unică folosință furnizată pentru reconstituirea conținutului flacoanelor și pentru adăugarea soluției în perfuzie. Se va evita, astfel, formarea precipitatelor.
- A nu se agita flacoanele. Se va evita, astfel, formarea spumei.
- Soluția perfuzabilă se utilizează împreună cu un filtru steril, non-pirogen, cu legare scăzută la proteine (cu diametrul porilor cuprins între 0,2 μ m și 1,2 μ m).

Alegerea dozei și reconstituirea conținutului flacoanelor

Se calculează doza și numărul de flacoane cu NULOJIX necesare. Fiecare flacon cu NULOJIX conține belatacept 250 mg.

- Doza totală de belatacept exprimată în mg este egală cu greutatea corporală a pacientului exprimată în kg înmulțită cu doza de belatacept exprimată în mg/kg (6 sau 10 mg/kg, vezi pct. 3)
- Nu se recomandă modificarea dozei de NULOJIX pentru o variație a greutatei corporale mai mică de 10%.
- Numărul de flacoane necesar este egal cu doza de belatacept exprimată în mg împărțită la 250, rotunjită până la următorul număr întreg de flacoane.
- Conținutul fiecărui flacon se reconstituie cu 10,5 ml soluție de reconstituire.
- Volumul necesar de soluție reconstituită (ml) este egal cu doza totală de belatacept exprimată în mg, împărțită la 25.

Informații practice privind reconstituirea conținutului flacoanelor

Utilizând o tehnică aseptică, reconstituiți conținutul fiecărui flacon folosind 10,5 ml din unul dintre următorii solvenți (apă sterilă pentru preparate injectabile, clorură de sodiu 9 mg/ml (0,9%) soluție pentru preparate injectabile sau glucoză 5% soluție pentru preparate injectabile), folosind seringă din material non-siliconic, de unică folosință existentă în ambalaj (necesară pentru a preveni formarea precipitatelor) și un ac de calibru 18-21. Seringile sunt inscripționate în unități a 0,5 ml; de aceea, doza calculată trebuie rotunjită la cel mai apropiat multiplu al valorii de 0,5 ml.

Îndepărtați sigiliul de pe flacon și ștergeți capătul flaconului cu un tampon îmbibat în alcool medicinal. Introduceți acul seringii în flacon prin centrul dopului din cauciuc. Direcționați fluxul de lichid spre peretele din sticlă al flaconului și nu spre pulbere. Scoateți seringă și acul după introducerea în flacon a 10,5 ml lichid de reconstituire.

Pentru a reduce la minim formarea de spumă, rotiți și întoarceți cu grijă flaconul timp de cel puțin 30 secunde sau până la dizolvarea completă a pulberii. A nu se agita flaconul. Deși este posibil ca o anumită cantitate de spumă să rămână la suprafața soluției reconstituite, în fiecare flacon există o cantitate suplimentară de belatacept, suficientă pentru a compensa pierderile determinate de extragerea soluției. Astfel, din fiecare flacon poate fi extras un volum de 10 ml dintr-o soluție de belatacept 25 mg/ml.

Soluția reconstituită trebuie să fie limpede până la ușor opalescentă și incoloră până la galben pal. Nu folosiți soluția în cazul în care sunt prezente particule opace, modificări de culoare sau alte particule străine. Se recomandă ca transferul soluției reconstituite din flacon în punga sau flaconul de perfuzie să se efectueze imediat.

Informații practice privind pregătirea soluției perfuzabile

După reconstituire, soluția se va dilua până la 100 ml cu clorură de sodiu 9 mg/ml (0,9%) soluție pentru preparate injectabile sau glucoză 5% soluție pentru preparate injectabile. Dintr-o pungă sau flacon de perfuzie a 100 ml (de regulă, un volum perfuzabil de 100 ml va fi adecvat pentru majoritatea pacienților și dozelor, însă poate fi folosit un volum perfuzabil total cuprins între 50 ml și 250 ml), extrageți un volum de clorură de sodiu 9 mg/ml (0,9%) soluție pentru preparate injectabile sau glucoză 5% soluție pentru preparate injectabile egal cu volumul (numărul de ml este egal cu doza totală exprimată în mg împărțită la 25) soluției reconstituite NULOJIX necesar pentru administrarea dozei și aruncați-l. Adăugați încet cantitatea necesară de soluție reconstituită NULOJIX din fiecare flacon în punga sau flaconul de perfuzie folosind aceeași seringă de unică folosință, utilizată pentru reconstituirea pulberii. Omogenizați încet conținutul recipientului pentru perfuzie. Concentrația de belatacept din perfuzie trebuie să fie cuprinsă între 2 mg și 10 mg belatacept per ml de soluție.

Orice cantitate neutilizată rămasă în flacoane trebuie eliminată în conformitate cu reglementările locale.

Administrare

Când reconstituirea și diluarea sunt efectuate în condiții aseptice, perfuzia cu NULOJIX trebuie administrată imediat sau trebuie finalizată în primele 24 ore după reconstituirea pulberii. Dacă nu este utilizată imediat, soluția perfuzabilă poate fi păstrată la frigider (2 °C – 8 °C) timp de până la 24 ore. A nu se congela. Soluția perfuzabilă poate fi păstrată timp de maxim 4 ore din intervalul total de 24 ore la temperaturi sub 25 °C. Perfuzia trebuie finalizată în interval de 24 ore după reconstituirea pulberii. Înainte de administrare, soluția perfuzabilă trebuie inspectată vizual pentru a se depista prezența particulelor sau a modificărilor de culoare. Aruncați soluția dacă se observă particule sau modificări de culoare. Cantitatea întreagă și complet diluată de soluție perfuzabilă trebuie administrată într-un interval de 30 minute și trebuie administrată folosind un set de perfuzie și un filtru steril, non-pirogen, cu legare redusă la proteine (cu diametrul porilor cuprins între 0,2 μm și 1,2 μm). După administrare, se recomandă ca linia intravenoasă să fie spălată cu lichid pentru perfuzie pentru a asigura administrarea completă a dozei.

NULOJIX nu trebuie administrat concomitent pe aceeași linie intravenoasă cu alți agenți. Nu s-au efectuat studii de compatibilitate fizică sau biochimică pentru a evalua administrarea concomitentă de NULOJIX cu alți agenți.

Nu păstrați cantitățile de soluție perfuzabilă neutilizate în scopul reutilizării.

Eliminare

Orice medicament neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.