

PRILOGA I
POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

1. IME ZDRAVILA

NULOJIX 250 mg prašek za koncentrat za raztopino za infundiranje

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Ena viala vsebuje 250 mg belatacepta.

Po pripravi raztopine en ml koncentrata vsebuje 25 mg belatacepta.

Belatacept je fuzijska beljakovina, pridobljena s tehnologijo rekombinantne DNA na ovarijskih celicah kitajskega hrčka.

Pomožna snov z znanim učinkom:

Ena viala vsebuje 0,55 mmol natrija.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

prašek za koncentrat za raztopino za infundiranje (prašek za koncentrat)

Prašek je v obliki belega do sivobelega, celega ali razdrobljenega skupka.

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Zdravilo NULOJIX je v kombinaciji s kortikosteroidi in mikofenolno kislino indicirano za preprečevanje zavrnitve ledvice pri odraslih po presaditvi ledvice (za podatke o delovanju ledvic glejte poglavje 5.1).

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Zdravljenje mora predpisati in nadzirati zdravnik specialist, ki ima izkušnje z vodenjem imunosupresivnega zdravljenja in bolnikov s presajeno ledvico.

Pri bolnikih z vrednostjo panelnih reaktivnih protiteles (PRA; "Panel Reactive Antibody"), večjo od 30 %, uporabe belatacepta niso raziskovali. Ti bolniki pogosto potrebujejo močnejšo imunosupresijo. Pri teh bolnikih se belatacept lahko uporablja le po skrbni presoji možnih alternativnih oblik zdravljenja, saj pri njih obstaja tveganje za veliko skupno breme imunosupresije (glejte poglavje 4.4).

Odmerjanje

Uvedba zdravljenja v času presaditve

Pri bolnikih s presaditvijo, ki bodo zdravilo NULOJIX prejeli od časa presaditve ("bolniki z novo presaditvijo"), je priporočljiv še dodatek antagonist receptorja za interleukin-2 (IL-2).

Priporočeni odmerek je odvisen od telesne mase bolnika (kg). Odmerek in pogostnost uporabe zdravila sta navedena v nadaljevanju.

Preglednica 1: Odmerjanje belatacepta pri bolnikih s presajeno ledvico

Začetno obdobje zdravljenja	Odmerek
Dan presaditve, pred vsaditvijo (1. dan)	10 mg/kg
5. dan, 14. dan in 28. dan	10 mg/kg
Konec 8. tedna in konec 12. tedna po presaditvi	10 mg/kg
Vzdrževalno obdobje zdravljenja	Odmerek
Vsake 4 tedne ($\pm$ 3 dni), s pričetkom konec 16. tedna po presaditvi	6 mg/kg

Za podrobnosti o določitvi odmerka glejte poglavje 6.6.

Bolniki pred aplikacijo belatacepta ne potrebujejo premedikacije.

V času presaditve je treba zdravilo NULOJIX uporabljati v kombinaciji z baziliksimumom za indukcijo in mofetilmikofenolatom ter s kortikosteroidi. Pri bolnikih, ki se zdravijo z belataceptom, je treba odmerek kortikosteroida zmanjševati previdno, še posebej pri bolnikih z neujemanjem humanega levkocitnega antigena (HLA) 4 do 6 (glejte poglavji 4.4 in 5.1).

Prehod z režima zdravljenja, ki temelji na zaviralcu kalcinevrina (CNI - calcineurin inhibitor) vsaj 6 mesecev po presaditvi

Pri prehodu iz vzdrževalnega režima zdravljenja na osnovi CNI na režim vzdrževalnega zdravljenja na osnovi zdravila NULOJIX pri bolnikih, ki so vsaj 6 mesecev po presaditvi, je prvih 8 tednov priporočeni odmerek zdravila NULOJIX 6 mg/kg, ki ga bolnik prejema vsaka 2 tedna, nato pa sledi zdravljenje z enakim odmerkom vsake 4 tedne. Po uvedbi zdravljenja z zdravilom NULOJIX je treba zdravljenje z zaviralcem kalcinevrina nadaljevati, njegov odmerek je treba postopno zmanjševati vsaj 4 tedne po infundiranju začetnega odmerka zdravila NULOJIX (glejte poglavje 5.1). Po prehodu na zdravljenje z zdravilom NULOJIX je še vsaj 6 mesecev priporočljivo pogostejše spremljanje akutne zavrnitve v skladu z lokalnimi smernicami (glejte poglavje 4.4).

V kliničnih študijah so pri uporabi belatacepta poročali o pojavu infuzijskih reakcij. V primeru pojava kakršnekoli resne alergijske ali anafilaktične reakcije je treba zdravljenje z belataceptom nemudoma prekiniti in uvesti ustrezno zdravljenje (glejte poglavje 4.4).

Spremljanje terapevtskih koncentracij belatacepta ni potrebno.

V kliničnih študijah odmerka belatacepta spremembam telesne mase za manj kot 10 % niso prilagajali.

Posebne populacije bolnikov

Starostniki

Prilagajanje odmerka ni potrebno (glejte poglavji 5.1 in 5.2).

Okvara ledvic

Pri bolnikih z okvaro ledvic in bolnikih, ki se zdravijo z dializo, odmerka ni treba prilagajati (glejte poglavje 5.2).

Okvara jeter

V raziskavah presaditev ledvice uporabe zdravila pri bolnikih z okvaro jeter niso raziskovali, zato pri bolnikih z okvaro jeter ne moremo podati priporočil za prilagoditev odmerka belatacepta.

Pediatrična populacija

Varnost in učinkovitost belatacepta pri otrocih in mladostnikih, starih od 0 do 18 let, še nista bili dokazani. Podatkov ni na voljo.

Način uporabe

Zdravilo NULOJIX je namenjeno le za intravensko uporabo.

Razredčeno raztopino je treba dati v obliki 30-minutne intravenske infuzije z relativno konstantno hitrostjo. Bolnik mora prvi odmerek prejeti neposredno pred operacijo ali med operacijo samo, vendar pa pred vzpostavitvijo žilnih anastomoz presadka.

Za navodila glede priprave in redčenja zdravila pred dajanjem glejte poglavje 6.6.

4.3 Kontraindikacije

Bolniki s presajeno ledvico, ki so seronegativni za virus Epstein-Barr (EBV) ali pa njihovo serološko stanje ni znano.

Preobčutljivost na učinkovino ali katerokoli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1 (glejte poglavje 4.4).

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Sledljivost

Z namenom izboljšanja sledljivosti bioloških zdravil je treba jasno zabeležiti ime in številko serije uporabljenega zdravila.

Potransplantacijska limfoproliferativna bolezen (PTLB)

V študijah pri bolnikih z novo presaditvijo 2. in 3. faze (3 študije) je bila pojavnost PTLB večja pri bolnikih, ki so se zdravili z belataceptom, kot pri bolnikih, ki so se zdravili s ciklosporinom (glejte poglavje 4.8). Pri bolnikih s presajeno ledvico, ki so seronegativni za EBV, je tveganje za razvoj PTLB med zdravljenjem z belataceptom večje kot pri bolnikih, ki so seropozitivni za EBV (glejte poglavje 4.8). Pred uvedbo zdravljenja z belataceptom je treba izvesti serološke preiskave za EBV. Bolniki s presajeno ledvico, ki so seronegativni za EBV, ali pa njihovo serološko stanje ni znano, belatacepta ne smejo prejeti (glejte poglavje 4.3).

Drugi znani dejavniki tveganja za razvoj PTLB poleg seronegativnega stanja za EBV so še okužba s citomegalovirusom (CMV) in zdravljenje z uničenjem limfocitov T, ki so ga v kliničnih študijah 3. faze pogosteje uporabili pri zdravljenju akutne zavrtnitve pri bolnikih, ki so se zdravili z belataceptom (glejte poglavje 5.1).

Pri bolnikih, ki so se zdravili z belataceptom, je PTLB najpogosteje prizadela centralni živčni sistem (CŽS). Če se pri bolniku pojavijo novi ali poslabšajo že obstoječi nevrološki, kognitivni ali vedenjski znaki ali simptomi, je treba med diferencialno diagnozo pomisliti na razvoj PTLB.

Okužbe

Zdravila za zaviranje imunske odzivnosti, vključno z belataceptom, lahko povečajo dovzetnost za okužbe, vključno z življenjsko nevarnimi okužbami, oportunističnimi okužbami, tuberkulozo in okužbo z virusi herpesa (glejte opozorilo o progresivni multifokalni encefalopatiji (PML) v nadaljevanju in poglavje 4.8).

Profilaksa CMV je priporočljiva še vsaj 3 mesece po presaditvi, še posebej pri bolnikih z visokim tveganjem za okužbo s CMV. Profilaksa pnevmocistične pljučnice je priporočljiva še vsaj 6 mesecev po presaditvi.

V kliničnih študijah so o tuberkulozi pogosteje poročali pri bolnikih, ki so prejeli belatacept, kot pri bolnikih, ki so prejeli ciklosporin (glejte poglavje 4.8). Tuberkuloza se je v večini primerov pojavila pri bolnikih, ki živijo ali so v preteklosti živeli v državah z visoko prevalenco tuberkuloze. Pred uvedbo zdravljenja z belataceptom je treba bolnika ustrezno ovrednotiti glede tuberkuloze in testirati na prisotnost latentne okužbe. Pred uvedbo zdravljenja z belataceptom je treba zagotoviti ustrezno zdravljenje latentne oblike tuberkuloze.

Progresivna multifokalna levkoencefalopatija (PML)

PML je redka, pogosto hitro napredujoča in usodna oportunistična okužba CZS, ki jo povzroča virus John Cunningham (JC). V kliničnih študijah belatacepta so poročali o 2 primerih PML pri bolnikih, ki sta belatacept prejela v odmerkih, višjih od priporočenega. V študijah belatacepta pri bolnikih s presajeno ledvico so poročali o enem primeru PML pri bolniku, ki se je sočasno zdravil z antagonistom za receptor IL-2, mofetilmikofenolat in s kortikosteroidi. V študiji pri bolnikih s presajenimi jetri, je bolnik sočasno prejel mofetilmikofenolat in kortikosteroide. Ker je močna imunosupresija povezana z večjim tveganjem za pojav PML in drugih okužb, se priporočenega odmerka belatacepta in drugih sočasno uporabljenih imunosupresivnih zdravil, vključno z mofetilmikofenolat ali mikofenolno kislino, ne sme preseči (glejte poglavje 4.5).

Z zgodnjim odkritjem in zdravljenjem se potek PML lahko ublaži. Če se pri bolniku pojavijo novi ali poslabšajo že obstoječi nevrološki, kognitivni ali vedenjski znaki ali simptomi, je treba med diferencialno diagnozo pomisliti na PML. PML se običajno diagnosticira s slikovno preiskavo možganov, vključno z magnetno resonanco (MR) ali računalniško tomografijo (CT) in testiranjem cerebrospinalne tekočine na prisotnost DNA virusa JC s polimerazno verižno reakcijo (PCR). Če je klinični sum na PML velik, diagnoze PML pa se s PCR preiskavo cerebrospinalne tekočine ali slikovno diagnostiko ne da potrditi, je treba razmisliti o biopsiji možganov. Pri vsakem sumljivem ali potrjenem primeru PML je priporočljiv posvet z nevrologom.

Če se ugotovi PML, je priporočljivo zmanjšati odmerek ali imunosupresivno zdravljenje ukiniti, vendar pa je pri tem treba upoštevati tveganje za presadek. Plazmafereza lahko pospeši odstranitev belatacepta.

Novotvorbe

Poleg PTLB, pri bolnikih, ki se zdravijo z imunosupresivnimi režimi zdravljenja, vključno z belataceptom, obstaja večje tveganje za razvoj novotvorb, vključno s kožnim rakom (glejte poglavje 4.8). Omejiti je treba izpostavljenost kože sončni svetlobi in UV žarkom. Bolnik mora nositi zaščitna oblačila in uporabljati varovalna sredstva za zaščito kože pred soncem z visokim zaščitnim faktorjem.

Tromboza presadka

V kliničnih preskušanjih so pri prejemnikih ledvice po razširjenih kriterijih za darovani organ po presaditvi poročali o večji pojavnosti tromboze presadka. Po začetku trženja zdravila so pri bolnikih z drugimi predispozirajočimi dejavniki tveganja za trombozo presajene ledvice po začetnem odmerku antitumocitnega globulina za indukcijo imunosupresije in sočasni ali skoraj sočasni uporabi prvega odmerka belatacepta poročali o trombozi presajene ledvice (glejte poglavje 4.8).

Prehod z režima vzdrževalnega zdravljenja na osnovi zaviralca kalcinevrina (CNI)

Pri klinično stabilnih bolnikih, ki se zdravijo z režimom vzdrževalnega zdravljenja na osnovi CNI, se lahko v začetku po prehodu na režim zdravljenja na osnovi belatacepta poveča tveganje za akutno zavrnitev. Priporočljivo je skrbno spremljanje akutne zavrnitve v skladu z lokalnimi smernicami, ki mora trajati še najmanj 6 mesecev po prehodu na zdravljenje z belataceptom. Za bolnike, za katere se je štelo, da so na osnovi s protokolom opredeljenih meril, povezanih s predhodnimi zavrnitvami (glejte poglavje 5.1), imeli večje imunološko tveganje in so jih zato iz študij zamenjave zdravljenja izključili, ni podatkov glede spremembe režima zdravljenja. Pri takšnih bolnikih lahko v začetku, po prehodu na

zdravljenje z belataceptom, obstaja še dodatno tveganje za akutno zavrnitev v primerjavi s tistimi bolniki, ki so jih dejansko preučevali. Pri bolnikih z visokim imunološkim tveganjem se zdravljenje lahko zamenja le, če se pričakuje, da bodo koristi prevladale nad možnimi tveganji.

Presaditev jeter

Varnosti in učinkovitosti belatacepta pri bolnikih s presajenimi jetri niso dokazali, zato uporaba belatacepta pri teh bolnikih ni priporočljiva. V eni sami klinični študiji 2. faze pri bolnikih z *na novo* presajenimi jetri so pri dveh od treh raziskovanih režimov zdravljenja z belataceptom poročali o večjem številu smrtnih primerov. Režimi zdravljenja z belataceptom so se razlikovali od raziskovanih režimov zdravljenja pri bolnikih s presajeno ledvico (glejte poglavje 5.1).

Sočasna uporaba z drugimi imunosupresivnimi zdravili

V kliničnih študijah so bolniki belatacept prejeli skupaj z naslednjimi imunosupresivnimi zdravili: z baziliksimumom, mikofenolno kislino in s kortikosteroidi.

Zdravljenje z uničenjem limfocitov in mikofenolno kislino: Ker je skupno breme imunosupresije dejavnik tveganja za razvoj novotvorb in oportunističnih okužb, se je treba izogibati sočasni uporabi imunosupresivnih zdravil v odmerkih, ki so večji od priporočenih. V primeru akutne zavrnitve je treba zdravljenje z uničenjem limfocitov uporabljati previdno.

Pri bolnikih z visoko vrednostjo PRA je pogosto potrebna močnejša imunosupresija. Pri bolnikih z vrednostjo PRA, večjo od 30 %, uporabe belatacepta niso raziskovali (glejte poglavje 4.2).

Zmanjševanje odmerka kortikosteroida: Pri bolnikih, ki se zdravijo z belataceptom, je treba odmerek kortikosteroida zmanjševati previdno, še posebej pri bolnikih z velikim imunološkim tveganjem, kot so bolniki z neujemanjem humanega levkocitnega antigena (HLA) 4 do 6. Med spremljanjem zdravila po pridobitvi dovoljenja za promet je bila uporaba belatacepta skupaj z baziliksimumom za indukcijo in mofetilmikofenolatom ter zmanjšanjem odmerka kortikosteroida na 5 mg/dan do 6. tedna po presaditvi povezana z večjim deležem akutne zavrnitve, še posebej zavrnitve stopnje III. Do zavrnitev stopnje III je prišlo pri bolnikih z neujemanjem HLA 4 do 6 (glejte poglavji 4.2 in 5.1).

Če se pri bolniku zdravljenje z belataceptom zamenja z drugim imunosupresivom, je treba upoštevati razpolovni čas belatacepta, ki je 9–10 dni, da se prepreči morebitno premajhno ali preveliko imunosupresijo po prekinitev uporabe belatacepta.

Alergijske reakcije

V kliničnih študijah so pri uporabi belatacepta poročali o pojavu infuzijskih reakcij. Predhodna uporaba zdravil za preprečevanje pojava alergijskih reakcij ni potrebna (glejte poglavje 4.8). Pri bolnikih s predhodnim pojavom alergijske reakcije na belatacept ali katerokoli pomožno snov je potrebna posebna previdnost. Pri spremljanju v obdobju po prihodu zdravila na trg so poročali o pojavu anafilaksije (glejte poglavje 4.8). V primeru pojava kakršnekoli resne alergijske ali anafilaktične reakcije je treba zdravljenje z zdravilom NULOJIX nemudoma prekiniti in uvesti ustrezno zdravljenje.

Cepjenja

Imunosupresivno zdravljenje lahko vpliva na odziv na cepljenje. Med zdravljenjem z belataceptom je učinkovitost cepljenja lahko manjša, vendar v kliničnih študijah tega niso raziskovali. Izogibati se je treba uporabi živih cepiv (glejte poglavje 4.5).

Avtoimunski procesi

Teoretično se pri zdravljenju z belataceptom lahko poveča tveganje za pojav avtoimunskih procesov (glejte poglavje 4.8).

Imunogenost

Pri manjšem številu bolnikov so zasledili razvoj protiteles. Očitne povezave med razvojem protiteles in kliničnim odzivom ali neželenimi učinki sicer niso zaznali, vendar pa pridobljeni podatki ne zadostujejo za dokončno oceno (glejte poglavje 4.8).

Varnosti in učinkovitosti ponovne uvedbe zdravljenja z belataceptom niso raziskovali. Pri ponovni uvedbi zdravljenja z belataceptom po daljši prekinitvi je treba upoštevati možen vpliv pojava protiteles proti belataceptu pri predhodnem zdravljenju, še posebej pri bolnikih, ki se niso kontinuirano zdravili z zdravili za zaviranje imunske odzivnosti.

Vsebnost natrija

To zdravilo vsebuje 0,55 mmol ali 13 mg natrija na vialo, kar je enako 0,64 % največjega dnevnega vnosa natrija za odrasle osebe, ki ga priporoča SZO in znaša 2 g. To je treba upoštevati pri bolnikih, ki so na dieti z nadzorovanim vnosom natrija.

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Belatacept je fuzijska beljakovina, za katero se ne pričakuje, da bi se presnavljala z encimi citokroma P450 (CYP) ali UDP-glukuronozil-transferazami (UGT). Belatacept nima nobenih pomembnih neposrednih učinkov na vrednosti citokinov pri bolnikih s presajenimi jetri ali pri zdravih prostovoljcih. Vpliv belatacepta na encime citokroma P450 preko učinkov na citokine ni pričakovan.

Vpliv belatacepta na enterohepatično recirkulacijo mikofenolne kisline ni pričakovan. Pri sočasni uporabi določenega odmerka mofetilmikofenolata in belatacepta je izpostavljenost mikofenolni kislini za približno 40 % večja kot pri sočasni uporabi istega odmerka mofetilmikofenolata in ciklosporina.

Imunosupresivno zdravljenje lahko vpliva na odziv na cepljenje. Med zdravljenjem z belataceptom je učinkovitost cepljenja lahko manjša, vendar pa v kliničnih študijah tega niso raziskovali. Izogibati se je treba uporabi živih cepiv (glejte poglavje 4.4).

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Ženske v rodni dobi/Kontracepcija pri moških in ženskah

Ženske v rodni dobi morajo med zdravljenjem z belataceptom in še do 8 tednov po prejemu zadnjega odmerka belatacepta uporabljati učinkovito metodo kontracepcije, saj možno tveganje za razvoj zarodka/plodu ni znano.

Nosečnost

Ni zadostnih podatkov o uporabi belatacepta pri nosečnicah. Študije na živalih pri odmerkih, ki so bili glede na vrednosti AUC do 16-krat in 19-krat večji od odmerka 10 mg/kg pri človeku, ne kažejo na neposredne ali posredne škodljive vplive na razvoj zarodka/plodu. Pri študijah prenatalnega in postnatalnega razvoja pri podganah so pri odmerkih, ki so bili glede na AUC 19-krat večji od odmerka 10 mg/kg pri človeku, opazili manjše spremembe imunske funkcije (glejte poglavje 5.3). Belatacepta se ne sme uporabljati pri nosečnicah, razen če je nujno potrebno.

Dojenje

Študije pri podganah so pokazale, da se belatacept izloča v mleko. Ni znano, če se belatacept izloča v materino mleko (glejte poglavje 5.3). Ženske med zdravljenjem z belataceptom ne smejo dojiti.

Plodnost

O uporabi belatacepta in vplivu na plodnost pri človeku ni podatkov. Pri podganah belatacept ni imel neželenih učinkov na plodnost samcev ali samic (glejte poglavje 5.3).

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji

Belatacept ima blag vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji, ker lahko povzroči utrujenost, splošno slabo počutje in/ali slabost. Bolnikom je treba naročiti, da se morajo v primeru pojava teh simptomov izogibati potencialno nevarnim opravilom, kot so vožnja ali upravljanje s stroji.

4.8 Neželeni učinki

Povzetek varnostnega profila

Profil neželenih učinkov zdravil za zaviranje imunske odzivnosti je pogosto težko ovrednotiti, tako zaradi osnovne bolezni, kot zaradi sočasne uporabe številnih drugih zdravil.

V preskušanih, izvedenih v podporo uporabe zdravila pri bolnikih z novo presaditvijo, so najpogostejši resni neželeni učinki ($\geq 2\%$), o katerih so poročali pri obeh režimih zdravljenja z belataceptom (bolj intenzivnem [BI] in manj intenzivnem [MI]) kumulativno do 3. leta zdravljenja, bili: okužba sečil, okužba s CMV, zvišana telesna temperatura, zvišana vrednost kreatinina v krvi, pielonefritis, driska, gastroenteritis, motnje delovanja presadka, levkopenija, pljučnica, bazalnocelični karcinom, anemija in dehidracija.

Najpogostejši neželeni učinki ($\geq 20\%$), o katerih so poročali pri bolnikih, ki so se zdravili z belataceptom (BI in MI režim zdravljenja) do 3. leta, so bili: driska, anemija, okužba sečil, periferni edem, zaprtost, hipertenzija, zvišana telesna temperatura, slabost, motnje delovanja presadka, kašelj, bruhanje, levkopenija, hipofosfatemija in glavobol.

Neželena učinka, zaradi katerih je bilo treba zdravljenje z belataceptom do 3. leta prekiniti ali opustiti pri $\geq 1\%$ bolnikov, sta bila tromboza ledvične vene in okužba s CMV.

Seznam neželenih učinkov

V preglednici 2 so navedeni neželeni učinki po organskih sistemih in pogostnosti. Navedeni so vsi neželeni učinki, o katerih so poročali v kliničnih preskušanjih pri bolnikih z novo presaditvijo kumulativno do 3. leta pri obeh režimih zdravljenja z belataceptom (BI in MI), ki bi lahko bili vzročno povezani z uporabo belatacepta.

Kategorije pogostnosti so opredeljene v skladu z naslednjim dogovorom: zelo pogosti ($\geq 1/10$); pogosti ($\geq 1/100$ do $< 1/10$); občasni ($\geq 1/1.000$ do $< 1/100$). V razvrstitvah pogostnosti so neželeni učinki navedeni po padajoči resnosti.

Preglednica 2: Neželeni učinki v kliničnih preskušanjih pri bolnikih z novo presaditvijo

Infekcijske in parazitske bolezni	
Zelo pogosti	okužba sečil, okužba zgornjih dihal, okužba s citomegalovirusom*, bronhitis
Pogosti	sepsa, pljučnica, gripa, gastroenteritis, herpes zoster, vnetje sinusov, herpes simpleks, kandidoza ustne votline, pielonefritis, mikoza nohtov, okužba z virusom BK, okužba dihal, kandidoza, vnetje nosne sluznice, celulitis, okužba rane, lokalizirana okužba, okužba z virusom herpesa, glivična okužba, glivična okužba kože
Občasni	progresivna multifokalna levkoencefalopatija*, glivična okužba možganov, citomegalovirusni (CMV) kolitis, poliomavirusna nefropatija, genitalni herpes, stafilokokne okužbe, endokarditis, tuberkuloza*, bronhiektazija, osteomielitis, strongiloidoza, blastocistoza, giardioza, limfangitis
Benigne, maligne in neopredeljene novotvorbe (vključno s cistami in polipi)*	
Pogosti	ploščatocelični karcinom kože, bazalnocelični karcinom, kožni papilom
Občasni	z virusom EBV povezana limfoproliferativna bolezen**, pljučni rak, rak danke, rak dojke, sarkom, Kaposijev sarkom, rak prostate, karcinom materničnega vratu, rak grla, limfom, multipli mielom, prehodnocelični karcinom
Bolezni krvi in limfatičnega sistema	
Zelo pogosti	anemija, levkopenija
Pogosti	trombocitopenija, nevtropenija, levkocitoza, policitemija, limfopenija
Občasni	monocitopenija, aplazija rdečih krvnih celic, agranulocitoza, hemoliza, hiperkoagulacija
Bolezni imunskega sistema	
Pogosti	znižanje koncentracije imunoglobulina G v krvi, znižanje koncentracije imunoglobulina M v krvi
Občasni	hipogamaglobulinemija, sezonska alergija
Bolezni endokrinega sistema	
Pogosti	kušingoid
Občasni	insuficienca nadledvične žleze
Presnovne in prehranske motnje	
Zelo pogosti	hipofosfatemija, hipokaliemija, dislipidemija, hiperkaliemija, hiperglikemija, hipokalcemija
Pogosti	povečanje telesne mase, sladkorna bolezen, dehidracija, zmanjšanje telesne mase, acidoza, zastajanje tekočine, hiperkalcemija, hipoproteinemija
Občasni	diabetična ketoacidoza, diabetično stopalo, alkaloza, zmanjšan apetit, pomanjkanje vitamina D
Psihiatrične motnje	
Zelo pogosti	nespečnost, anksioznost
Pogosti	depresija
Občasni	nenormalne sanje, nihanje razpoloženja, pomanjkanje pozornosti/hiperaktivnostna motnja, povečanje libida
Bolezni živčevja	
Zelo pogosti	glavobol
Pogosti	tremor, parestezija, možganska kap, omotica, sinkopa, letargija, periferna nevropatija
Občasni	vnetje možganov, Guillain-Barréjev sindrom*, edem možganov, zvišanje intrakranialnega tlaka, encefalopatija, konvulzije, hemipareza, demielinizacija, paraliza obraza, motnja okusa, kognitivne motnje, motnje spomina, migrena, pekoč občutek, diabetična nevropatija, sindrom nemirnih nog

Očesne bolezni	
Pogosti	katarakta, hiperemija očesa, zamegljen vid
Občasni	retinitis, konjunktivitis, vnetje očesa, keratitis, fotofobija, edem očesnih vek
Ušesne bolezni, vključno z motnjami labirinta	
Pogosti	vertoglavica, bolečina v ušesu, tinitus
Občasni	naglušnost
Srčne bolezni	
Pogosti	tahikardija, bradikardija, atrijska fibrilacija, srčna insuficienca, angina pectoris, hipertrofija levega prekata
Občasni	akutni koronarni sindrom, atrioventrikularni blok II. stopnje, bolezen aortne zaklopke, supraventrikularna aritmija
Žilne bolezni	
Zelo pogosti	hipertenzija, hipotenzija
Pogosti	šok, infarkt, hematoma, limfokela, angiopatija, arterijska fibroza
Občasni	venska tromboza, arterijska tromboza, tromboflebitis, arterijska stenoza, intermitentna klavdikacija, vročinski oblivi
Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora	
Zelo pogosti	dispneja, kašelj
Pogosti	pljučni edem, sopenje, hipokapnija, ortopneja, krvavitev iz nosu, bolečine v predelu ustne votline in žrela
Občasni	akutni respiratorni distresni sindrom, pljučna hipertenzija, pljučnica, hemoptiza, bronhopnevmopatija, bolečine pri dihanju, plevralni izliv, sindrom apneje v spanju, hripavost, pojav mehurjev na sluznici ustne votline in žrela
Bolezni prebavil	
Zelo pogosti	driska, zaprtost, slabost, bruhanje, bolečine v trebuhu
Pogosti	dispepsija, aftozni stomatitis, abdominalna kila
Občasni	prebavne motnje, pankreatitis, razjeda debelega črevesa, melena, gastroduodenalna razjeda, krvavitev iz danke, obstrukcija tankega črevesa, vnetje ustnice, hiperplazija dlesni, bolečina žleze slinavke, nenormalno obarvanje blata
Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov	
Pogosti	citolični hepatitis, nenormalni izvidi testov delovanja jeter
Občasni	holelitiaza, jetrna cista, jetrna steatoza
Bolezni kože in podkožja	
Pogosti	akne, srbenje, izpadanje las, kožne spremembe, kožni izpuščaj, nočno znojenje, čezmerno znojenje
Občasni	luskavica, nenormalna rast las ali dlak, lomljenje nohtov, razjede na penisu, oteklina obraza, lomljenje las
Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva	
Zelo pogosti	bolečine v sklepih, bolečine v hrbtu, bolečine v okončinah
Pogosti	bolečine v mišicah, mišična oslabeledost, kostna bolečina, otekanje sklepov, bolezen medvretenčne ploščice, zatikanje sklepa, mišični krči, osteoartritis
Občasni	motnje presnove kosti, osteitis, osteoliza, vnetje sinovijske membrane

Bolezni sečil	
Zelo pogosti	proteinurija, zvišana vrednost kreatinina v krvi, disurija, hematurija
Pogosti	nekroza ledvičnih tubulov, tromboza ledvične vene*, stenoza ledvične arterije, glikozurija, hidronefroza, vezikoureterni refluks, urinska inkontinenca, retencija urina, pogosto uriniranje ponoči
Občasni	tromboza ledvične arterije*, nefritis, nefroskleroza, atrofija ledvičnih tubulov, hemoragični cistitis, fibroza ledvice
Motnje reprodukcije in dojk	
Občasni	vnetje nadmodka, priapizem, displazija materničnega vratu, zatrdlina v dojki, bolečina v modih, razjede vulve, atrofični vulvovaginitis, neplodnost, edem modnika
Prirojene in dedne genetske okvare	
Pogosti	hidrokela
Občasni	hipofosfatazija
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije	
Zelo pogosti	periferni edem, zvišana telesna temperatura
Pogosti	bolečine v prsnem košu, utrujenost, splošno slabo počutje, slabše celjenje
Občasni	infuzijska reakcija*, razdražljivost, fibroza, vnetje, ponovitev bolezni, občutek vročine, razjeda
Preiskave	
Pogosti	zvišana vrednost C-reaktivnega proteina, zvišana vrednost parathormona v krvi
Občasni	zvišana vrednost encimov trebušne slinavke, zvišana vrednost troponina, elektrolitsko neravnovesje, zvišana vrednost za prostato specifičnega antigena, zvišana vrednost sečne kisline v krvi, zmanjšano izločanje urina, zmanjšana vrednost glukoze v krvi, zmanjšanje števila limfocitov CD4
Poškodbe in zastrupitve in zapleti pri posegih	
Zelo pogosti	motnje delovanja presadka
Pogosti	kronična nefropatija alogenskega presadka, kila na mestu vreza
Občasni	odpoved presadka, transfuzijska reakcija, dehiscenca rane, zlom, ruptura tetive, hipotenzija med posegom, hipertenzija med posegom, hematoma po posegu, bolečina med posegom, glavobol med posegom, kontuzija

* Glejte poglavje "Opis izbranih neželenih učinkov".

** Mediani čas pojavnosti vseh sporočenih primerov v študijah pri bolnikih z novo presaditvijo 3. faze je 3,3 leta, v študiji pri bolnikih z novo presaditvijo 2. faze pa približno 7 let.

Dolgoročno podaljšanje v Študiji 1 in Študiji 2

Od 1.209 randomiziranih bolnikov z novo presaditvijo iz dveh študij 3. faze (glejte poglavje 5.1) je 761 bolnikov po 3. letu nadaljevalo zdravljenje v dolgoročnem podaljšanem obdobju, ki je trajalo največ dodatna 4 leta, bolniki pa so v tem času nadaljevali z uporabo študijskega zdravila v skladu s prvotno dodeljenim režimom zdravljenja. V primerjavi z rezultati iz prvih 3 let zdravljenja med 4 letnim dolgoročnim odprtim podaljškom niso ugotovili novih neželenih učinkov ali večje pojavnosti neželenih učinkov (neželeni učinki iz začetnega 3 letnega obdobja zdravljenja so navedeni zgoraj).

Študiji zamenjave zdravljenja 1 in 2

V dveh študijah zamenjave zdravljenja je bil celokupni profil varnosti belatacepta konsistenten z znanim profilom varnosti v obstoječi klinični populaciji bolnikov iz študij pri bolnikih z novo presaditvijo, prikazanim v preglednici 2 zgoraj.

Opis izbranih neželenih učinkov

Novotvorbe in potransplantacijska limfoproliferativna bolezen

Pogostnost novotvorb po 1-letnem in 3-letnem zdravljenju v preskušanjih pri bolnikih z novo presaditvijo je prikazana v preglednici 3, razen za primere PTLB, ki so prikazani po 1-letnem in več

kot 3-letnem zdravljenju (mediano število dni spremljanja je pri BI režimu zdravljenja z belataceptom 1.199 dni, pri MI režimu uporabe belatacepta 1.206 dni in pri ciklosporinu 1.139 dni). Pogostnost malignih novotvorb, brez nemelanomskega raka kože, je bila po 3. letih zdravljenja pri MI režimu zdravljenja z belataceptom podobna kot pri uporabi ciklosporina, pri BI režimu zdravljenja z belataceptom pa večja. Pojavnost PTLB je bila pri obeh režimih zdravljenja z belataceptom večja od pojavnosti pri uporabi ciklosporina (glejte poglavje 4.4). Nemelanomske oblike kožnega raka so bile pri MI režimu zdravljenja z belataceptom manj pogoste kot pri uporabi ciklosporina ali BI režimu zdravljenja z belataceptom.

Preglednica 3: Pojavnost novotvorb po skupinah zdravljenja (%)

	do 1. leta			do 3. leta*, **		
	belatacept BI n = 477	belatacept MI n = 472	ciklosporin n = 476	belatacept BI n = 477	belatacept MI n = 472	ciklosporin n = 476
Kateri koli maligni tumor	3,4	1,9	3,4	8,6	5,7	7,1
Nemelanomski rak kože	1,0	0,2	1,5	4,2	1,5	3,6
Maligne novotvorbe brez nemelanomskega raka kože	2,3	1,7	1,9	4,4	4,2	3,6
PTLB	0,8	0,8	0,2	1,7	1,3	0,6
Novotvorbe brez nemelanomskega raka kože in PTLB	1,5	0,8	1,7	2,7	3,2	3,4

*Mediani čas spremljanja (brez PTLB) za združene študije je 1.092 dni za vsako od skupin zdravljenja.

**Mediani čas spremljanja za PTLB za združene študije je 1.199 dni za BI režim, 1.206 dni za MI režim in 1.139 dni za ciklosporin.

V treh študijah pri bolnikih z novo presaditvijo (ena študija 2. faze in dve študiji 3. faze; Študija 1 in Študija 2) je bila kumulativna pogostnost PTLB večja pri bolnikih, ki so se zdravili s priporočenim režimom zdravljenja z belataceptom (MI) (1,3 %; 6/472), kot pri bolnikih, ki so prejeli ciklosporin (0,6 %; 3/476), najvišja pa je bila v skupini bolnikov, ki so belatacept prejeli po BI režimu (1,7 %; 8/477). Pri bolnikih, ki so se zdravili z belataceptom, je PTLB v 9 od 14 primerov prizadela CŽS, znotraj opazovalnega obdobja se je 8 od 14 primerov končalo s smrtjo (v 6 smrtnih primerih je bil prizadet CŽS). Od 6 primerov PTLB pri MI režimu, so 3 prizadeli CŽS in so se končali s smrtjo.

Pri EBV seronegativnih bolnikih, ki se zdravijo z imunosupresivnimi zdravili, je tveganje za razvoj PTLB še posebej veliko (glejte poglavji 4.3 in 4.4). V kliničnih študijah je bilo tveganje za razvoj PTLB večje pri EBV seronegativnih bolnikih s presajeno ledvico, ki so se zdravili z belataceptom, kot pri bolnikih, ki so bili EBV seropozitivni (7,7 %; 7/91 v primerjavi z 0,7 %; 6/810). Pri 404 EBV seropozitivnih bolnikih s presajeno ledvico, ki so se zdravili s priporočenim režimom zdravljenja z belataceptom, so poročali o 4 primerih PTLB (1,0 %). V 2 primerih je šlo za prizadetost CŽS.

Med dolgoročnim podaljšanim obdobjem so o novotvorbah (vključno s PTLB) v Študiji 1 poročali pri 10,3 % bolnikov v skupini z BI režimom zdravljenja z belataceptom, 8,4 % bolnikov v skupni z MI režimom zdravljenja z belataceptom in 14,7 % bolnikov v skupini zdravljenja s ciklosporinom, v Študiji 2 pa pri 19,2 % bolnikov v skupini z BI režimom zdravljenja z belataceptom, 13,3 % bolnikov v skupni z MI režimom zdravljenja z belataceptom in 16,1 % bolnikov v skupini zdravljenja s ciklosporinom. Primeri PTLB so se razlikovali glede na serološko stanje. V Študiji 1 so poročali o enem dodatnem primeru PTLB v skupini zdravljenja s ciklosporinom pri bolniku, ki je bil v času presaditve EBV seropozitiven. V Študiji 2 so pri bolnikih, ki so bili v času presaditve EBV seropozitivni, poročali o enem primeru PTLB v vsaki od treh skupin zdravljenja. Pri bolnikih v Študiji 2, ki so bili v času presaditve EBV seronegativni (pri katerih uporaba belatacepta ni priporočena), so poročali o treh primerih PTLB v skupini z MI režimom zdravljenja z belataceptom, v

skupini z BI režimom zdravljenja z belataceptom in v skupini zdravljenja s ciklosporinom pa takšnih primerov ni bilo.

Okužbe

Pogostnost okužb po 1-letnem ali 3-letnem zdravljenju v preskušanjih pri bolnikih z novo presaditvijo je po skupinah zdravljenja prikazana v preglednici 4. Pri uporabi belatacepta je bila skupna pojavnost tuberkuloze in neresnih herpesnih okužb večja kot pri uporabi ciklosporina. Tuberkuloza se je v večini primerov pojavila pri bolnikih, ki živijo ali so v preteklosti živeli v državah z visoko prevalenco tuberkuloze (glejte poglavje 4.4). Skupna pojavnost okužb s poliomavirusom in glivičnih okužb je bila številčno manjša v skupini, ki je belatacept prejela po MI režimu kot pa v skupinah, ki so prejemale BI režim belatacepta ali ciklosporin.

V kliničnem programu uporabe belatacepta so PML ugotovili pri dveh bolnikih. O enem smrtnem primeru PML so poročali pri bolniku s presajeno ledvico, ki se je v preskušanju 3. faze 2 leti zdravil z BI režimom zdravljenja z belataceptom, antagonistom receptorja za IL-2, mofetilmikofenolatom in s kortikosteroidi. O drugem primeru PML so poročali pri bolniku s presajenimi jetri v preskušanju 2. faze, ki se je 6 mesecev intenzivno zdravil z BI režimom zdravljenja z belataceptom, mofetilmikofenolatom v odmerkih, višjih od priporočenih, in s kortikosteroidi (glejte poglavje 4.4).

Okužbe ČŽS so bile v skupini z BI režimom zdravljenja z belataceptom (8 primerov, vključno z zgoraj navedenim primerom PML; 1,7 %) pogostejše kot pri MI režimu zdravljenja z belataceptom (2 primera; 0,4 %) in uporabi ciklosporina (en primer; 0,2 %). Najpogostejša okužba ČŽS je bil kriptokokni meningitis.

Preglednica 4: Pojavnost okužb po skupinah zdravljenja v preskušanjih pri bolnikih z novo presaditvijo (%)

	do 1. leta			do 3. leta*		
	belatacept BI n = 477	belatacept MI n = 472	ciklosporin n = 476	belatacept BI n = 477	belatacept MI n = 472	ciklosporin n = 476
Infekcijske in parazitske bolezni	70,7	71,8	73,7	79,2	82,0	80,6
Resne okužbe	26,8	23,3	27,3	35,8	33,5	37,8
Virusne okužbe	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
Poliomavirus	4,8	2,3	4,8	6,3	3,8	5,7
virusi Herpesa	8,0	6,6	6,1	15,5	14,2	10,7
Glivične okužbe	13,8	11,0	15,1	22,9	16,7	20,6
Tuberkuloza	0,4	0,4	0,2	1,3	1,3	0,2

*Mediani čas izpostavljenosti za združene študije je 1.092 dni za vse skupine zdravljenja.

Med dolgoročnim podaljšanim obdobjem preskušanj pri bolnikih z novo presaditvijo so se resne okužbe v Študiji 1 pojavile pri 30,3 % bolnikov v skupini z BI režimom zdravljenja z belataceptom, 23,5 % bolnikov v skupini z MI režimom zdravljenja z belataceptom in 27,2 % bolnikov v skupini zdravljenja s ciklosporinom, v Študiji 2 pa pri 35,6 % bolnikov v skupini z BI režimom zdravljenja z belataceptom, 38,1 % bolnikov v skupini z MI režimom zdravljenja z belataceptom in 37,9 % bolnikov v skupini zdravljenja s ciklosporinom. V skupini zdravljenja s ciklosporinom (Študija 1) so poročali o enem primeru PML 82 mesecev po presaditvi (več kot 56 dni po prekinitvi zdravljenja).

Tromboza presadka

V študiji 3. faze pri bolnikih z novo presaditvijo ledvice po razširjenih kriterijih za darovani organ (Študija 2), je bila pojavnost tromboze presadka pogostejša pri uporabi belatacepta (4,3 % pri BI režimu in 5,1 % pri MI režimu) kot pri uporabi ciklosporina (2,2 %). V drugi študiji 3. faze pri bolnikih z novo presaditvijo, ki so ledvico prejeli od živega darovalca ali umrlega darovalca po standardnih kriterijih za darovani organ (Študija 1), je bila pojavnost tromboze presadka pri BI režimu

zdravljenja z belataceptom 2,3 %, pri MI režimu 0,4 %, pri uporabi ciklosporina pa 1,8 %. V študiji 2. faze pri bolnikih z novo presaditvijo sta bila dva primera tromboze presadka, po eden pri obeh režimih zdravljenja z belataceptom (pri obeh pojavnost 1,4 %) v primerjavi z 0 pri uporabi ciklosporina. V splošnem je do tromboze presadka prišlo kmalu po presaditvi, večina primerov pa se je končala z izgubo presadka. Po začetku trženja zdravila so pri bolnikih z drugimi predispozirajočimi dejavniki tveganja za trombozo presajene ledvice po začetnem odmerku antitimocitnega globulina za indukcijo imunosupresije in sočasni ali skoraj sočasni uporabi prvega odmerka belatacepta poročali o trombozi presajene ledvice (glejte poglavje 4.4).

Infuzijske reakcije

V obdobju po prihodu zdravila na trg so poročali o anafilaksiji (glejte poglavje 4.4).

V študijah pri bolnikih z novo presaditvijo so se do 3. leta zdravljenja akutne infuzijske reakcije (reakcije, ki se pojavijo v eni uri po začetku infundiranja) pri BI režimu zdravljenja z belataceptom pojavile pri 5,5 % bolnikov, pri MI režimu zdravljenja pa pri 4,4 % bolnikov. Najpogostejše opisane akutne infuzijske reakcije pri kombiniranem režimu zdravljenja z belataceptom so bile hipotenzija, hipertenzija, vročinski oblivi in glavobol. Akutne infuzijske reakcije v večini primerov niso bile resne. Večinoma so bile blage ali zmerne in se niso ponovile. Pri primerjavi belatacepta z infundiranjem placeba ni bilo razlike v deležu dogodkov (placebo infuzije so aplicirali v 6. in 10. tednu pri MI režimu zdravljenja z belataceptom, da so prikrili BI in MI režim).

Imunogenost

Protitelesa proti molekuli belatacepta so ovrednotili pri 796 bolnikih s presajeno ledvico (551 od ovrednotenih bolnikov se je zdravilo vsaj 3 leta) v dveh študijah pri bolnikih z novo presaditvijo 3. faze. V dolgoročnem podaljškju študije pri bolnikih z novo presaditvijo 2. faze se je v povprečju 7 let zdravilo še 51 dodatnih bolnikov. Pojavnost protiteles proti belataceptu ni bila povezana s spremembo očistka belatacepta.

Med zdravljenjem z belataceptom so se protitelesa proti belataceptu pojavila pri 45 od 847 bolnikov (5,3 %). V posameznih študijah 3. faze se je odstotek bolnikov s protitelesi gibal v razponu od 4,5 % do 5,2 %, v dolgotrajnem podaljškju študije 2. faze pa do 11,8 %. Vendar pa je bil v teh treh študijah delež imunogenosti, normaliziran za trajanje izpostavljenosti, konsistenten pri 2,0 do 2,1 na 100 bolniških let. Pri 153 bolnikih, ki so bili na protitelesa ovrednoteni vsaj 56 dni (približno 6 razpolovnih časov) po prekinitvi zdravljenja z belataceptom, so protitelesa odkrili še pri dodatnih 10 bolnikih (6,5 %). Titri protiteles so bili na splošno nizki, običajno niso bili persistentni, pri nadaljevanju zdravljenja pa so pogosto postali nedokazljivi.

Da bi ugotovili prisotnost nevtralizirajočih protiteles, so z in vitro testom ovrednotili vzorce 29 bolnikov s potrjeno vezavno aktivnostjo na modificirano regijo molekule citotoksičnega T limfocitnega antigena 4 (CTLA-4). Nevtralizirajoča protitelesa so ugotovili pri 8 bolnikih (27,6 %). Klinični pomen teh protiteles ni pojasnjen.

Avtoimunski procesi

V študijah pri bolnikih z novo presaditvijo pojavnost avtoimunskih dogodkov med ključnimi kliničnimi študijami ni bila pogosta. Delež pojavnosti je do 3. leta pri BI režimu zdravljenja z belataceptom znašal 1,7 %, pri MI režimu tudi 1,7 %, pri uporabi ciklosporina pa 1,9 %. Pri enem bolniku, ki je prejemal belatacept po BI režimu, se je pojavil Guillian-Barréjev sindrom. Pri tem bolniku je bilo treba zdravljenje prekiniti, bolnik pa je nato okrevail. Glede na redkost poročil iz kliničnih študij kaže, da se pri dolgotrajni izpostavljenosti belataceptu tveganje za pojav avtoimunskih dogodkov pri bolniku ne poveča.

Med dolgoročnim podaljšanim obdobjem so se avtoimunski dogodki v Študiji 1 pojavili pri 2,6 % bolnikov v skupini z BI režimom zdravljenja z belataceptom, 3,0 % bolnikov v skupini z MI režimom zdravljenja z belataceptom in 3,7 % bolnikov v skupini zdravljenja s ciklosporinom, v Študiji 2 pa pri 5,8 % bolnikov v skupini z BI režimom zdravljenja z belataceptom, 3,5 % bolnikov v skupini z MI režimom zdravljenja z belataceptom in 0 % bolnikov v skupini zdravljenja s ciklosporinom.

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o kateremkoli domnevnem neželenem učinku zdravila na **nacionalni center za poročanje**, ki je naveden v [Prilogi V](#).

4.9 Preveliko odmerjanje

Pri aplikaciji enkratnih odmerkov do 20 mg/kg niso poročali o pojavu toksičnih učinkov. V primeru prevelikega odmerjanja je treba bolnika nadzirati glede pojava kakršnegakoli znaka ali simptoma neželenih učinkov in po potrebi uvesti ustrezno simptomatsko zdravljenje.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: Zdravila za zaviranje imunske odzivnosti, Zdravila za selektivno zaviranje imunske odzivnosti, oznaka ATC: L04AA28.

Belatacept, selektivni zaviralec kostimulacije, je topna fuzijska beljakovina, sestavljena iz modificirane zunajcelične domene humanega citotoksičnega T limfocitnega antigena 4 (CTLA-4; "cytotoxic T-lymphocyte-associated antigen 4"), vezane na del Fc domene (segmenta zglob-CH₂-CH₃) humanega imunoglobulinskega protitelesa G1. Belatacept je pridobljen s tehnologijo rekombinantne DNA na ekspresijskem sistemu sesalskih celic. Na regiji vezavnega liganda CTLA-4 sta bili narejeni dve aminokislinski substituciji (L104 v E in A29 v Y).

Mehanizem delovanja

Belatacept se veže na molekuli CD80 in CD86 na antigen predstavljajočih celicah. Na ta način zavre s CD28 posredovano kostimulacijo limfocitov T in posledično njihovo aktivacijo. Aktivirani limfociti T so poglavitni posredniki imunskega odziva po presaditvi ledvice. Belatacept, modificirana oblika CTLA4-Ig, ima večjo afiniteto za vezavo na CD80 in CD86 kot izvorna molekula CTLA4-Ig, iz katere je pridobljen. Ta večja vezavna afiniteta zagotavlja nivo imunosupresije, ki je potreben za preprečevanje imunske pogojene odpovedi in okvare alogenskega presadka.

Farmakodinamični učinki

V klinični študiji so po uvedbi aplikaciji belatacepta opazili približno 90 % zasičenost CD86 receptorjev na površini antigen predstavljajočih celic v periferni krvi. Med prvim mesecem po presaditvi se je zasičenost CD86 ohranila pri 85 %. Pri priporočenem režimu odmerjanja je nivo zasičenosti CD86 do 3. meseca po presaditvi ostal približno 70 %, do 12. meseca po presaditvi pa približno 65 %.

Klinična učinkovitost in varnost

Študija 1 in 2: Študiji 3. faze pri bolnikih z novo presaditvijo

Varnost in učinkovitost belatacepta v sklopu režima imunosupresivnega zdravljenja po presaditvi ledvice sta bili ovrednoteni z dvema randomiziranimi, deloma slepima, multicentričnima 3-letnima študijama, s primarnim opazovanjem dogodkov, določenim v prvem letu. Študiji sta pri bolnikih s presajeno ledvico po standardnih kriterijih (Študija 1) ali razširjenih kriterijih (Študija 2) za darovani organ vrednotili dva različna režima zdravljenja z belataceptom (BI in MI) v primerjavi s ciklosporinom. Vsi bolniki so prejeli baziliksimaab, mofetilmikofenolat in kortikosteroide. Pri bolj intenzivnem (BI) režimu zdravljenja z belataceptom, ki je vključeval pogostejšo uporabo večjih odmerkov zdravila med prvimi 6 meseci po presaditvi, je bila izpostavljenost belataceptu od 2. do 7. meseca po presaditvi približno 2-krat večja kot pri manj intenzivnem (MI) režimu zdravljenja.

Učinkovitost BI in MI režima zdravljenja z belataceptom je bila primerljiva, skupni profil varnosti pa je bil pri MI režimu zdravljenja boljši, zato je priporočena uporaba belatacepta po MI režimu zdravljenja.

Študija 1: Prejemniki ledvice živega ali umrlega darovalca po standardnih kriterijih za darovani organ

Darovani organ po standardnih kriterijih je opredeljen kot organ živega ali umrlega darovalca, pri katerem pričakovani čas hladne ishemije ne presega 24 ur in pri katerem niso izpolnjeni pogoji razširjenih kriterijev za darovani organ. Iz študije 1 so bili izključeni (1) prejemniki organa po prvi presaditvi, katerih trenutna vrednost PRA je bila ≥ 50 %, (2) prejemniki po ponovni presaditvi organa, katerih trenutna vrednost PRA je bila ≥ 30 %, (3) prejemniki organa pri katerih je prišlo do izgube predhodnega presadka zaradi akutne zavrnitve in v primeru pozitivnega T-limfocitotoksičnega navzkrižnega preizkusa.

V to študijo je bilo vključenih 666 bolnikov, pri katerih je bila opravljena presaditev in so bili randomizirani: 219 na BI režim zdravljenja z belataceptom, 226 na MI režim zdravljenja z belataceptom in 221 na ciklosporin. Srednja vrednost starosti bolnikov je bila 45 let, 58 % darovanih organov je izviralo od živega darovalca, pri 3 % bolnikov je bila opravljena ponovna presaditev, 69 % bolnikov v študiji je bilo moškega spola, 61 % je bilo belcev, 8 % črncev/Afroameričanov in 31 % bolnikov drugih ras, 16 % bolnikov je imelo vrednost PRA ≥ 10 % in 41 % bolnikov je imelo neujemanje HLA 4 do 6.

Med prvimi 6. meseci po presaditvi so odmerki kortikosteroidov zmanjševali v vseh skupinah zdravljenja. Srednji odmerek kortikosteroidov, uporabljen s priporočenim režimom belatacepta, je do 1. meseca znašal 20 mg, do 3. meseca 12 mg, do 6. meseca pa 10 mg.

Študija 2: Prejemniki ledvice po razširjenih kriterijih za darovani organ

Razširjeni kriteriji darovani organ opredeljujejo kot organ umrlega darovalca, pri katerem je izpolnjen vsaj eden od naslednjih kriterijev: (1) starost darovalca ≥ 60 let; (2) starost darovalca ≥ 50 let in prisotnost drugih sočasnih bolezni (dve ali več od naslednjih: možganska kap, hipertenzija, vrednost serumskega kreatinina $> 1,5$ mg/dl); (3) darovanje po srčni smrti ali (4) pričakovani čas hladne ishemije ≥ 24 ur. Iz študije 2 so bili izključeni prejemniki organa s trenutno vrednostjo PRA ≥ 30 %, prejemniki po ponovni presaditvi organa in v primeru pozitivnega T-limfocitotoksičnega navzkrižnega preizkusa.

V to študijo je bilo vključenih 543 bolnikov, pri katerih je bila opravljena presaditev in so bili randomizirani: 184 na BI režim zdravljenja z belataceptom, 175 na MI režim zdravljenja z belataceptom in 184 na ciklosporin. Srednja vrednost starosti bolnikov je bila 58 let, 67 % bolnikov v študiji je bilo moškega spola, 75 % je bilo belcev, 13 % črncev/Afroameričanov in 12 % bolnikov drugih ras, 3 % bolnikov je imelo vrednost PRA ≥ 10 % in 53 % bolnikov je imelo neujemanje HLA 4 do 6.

Med prvimi 6. meseci po presaditvi so odmerki kortikosteroidov zmanjševali v vseh skupinah zdravljenja. Srednji odmerek kortikosteroidov, uporabljen s priporočenim režimom belatacepta, je do 1. meseca znašal 21 mg, do 3. meseca 13 mg, do 6. meseca pa 10 mg.

Preglednica 5 prikazuje povzetek rezultatov pri MI režimu zdravljenja z belataceptom v primerjavi s ciklosporinom za soprimarne opazovane dogodke učinkovitosti in sicer smrt bolnika in izguba presadka, okvara ledvic in akutna zavrnitev (po kliničnem sumu z biopsijo dokazana akutna zavrnitev). Preživetje bolnikov in presadka je bilo pri uporabi belatacepta podobno kot pri uporabi ciklosporina. Pri uporabi belatacepta je manj bolnikov doseglo sestavljene opazovane dogodke okvare ledvic, povprečna ocena glomerulne filtracije (GFR) pa je bila večja kot pri uporabi ciklosporina.

V študiji 1 je bila akutna zavrnitev (AZ) pri uporabi belatacepta pogostejša kot pri uporabi ciklosporina, v študiji 2 pa je bila akutna zavrnitev pri uporabi belatacepta podobno pogosta kot pri uporabi ciklosporina. Približno 80 % primerov akutne zavrnitve se je zgodilo do 3. meseca, po 6. mesecu pa so bile redke. V študiji 1 je bila do 3. leta ugotovljena akutna zavrnitev stopnje $\geq$ IIb po

Banff 97 v 11 od 39 primerov pri uporabi belatacepta in 3 od 21 primerov pri uporabi ciklosporina. V Študiji 2 je bila do 3. leta ugotovljena akutna zavrnitev stopnje $\geq$ IIb po Banff 97 v 9 od 33 primerov pri uporabi belatacepta in 5 od 29 primerov pri uporabi ciklosporina. Akutno zavrnitev so z uničenjem limfocitov (dejavnik tveganja za PTLB; glejte poglavje 4.4) pogostejše zdravili v skupini, ki je prejela belatacept, kot v skupini, ki je prejela ciklosporin. V obeh študijah so pri bolnikih z akutno zavrnitvijo do 2. leta ugotovili prisotnost darovalčevih specifičnih protiteles (eden od kriterijev za diagnozo s protitelesi povzročene zavrnitve) do 3. leta, in sicer pri 6 % (2/32, Študija 2)-8 % (3/39, Študija 1) bolnikov, ki so prejeli belatacept, in 20 % (4/20, Študija 1)-26 % (7/27, Študija 2) bolnikov, ki so prejeli ciklosporin. Do 3. leta je bila ponovitev akutne zavrnitve podobna v vseh skupinah (< 3 %), subklinična akutna zavrnitev, odkrita z biopsijo po protokolu po 1 letu, pa je bila v obeh skupinah 5 %. V Študiji 1 je do 3. leta prišlo do izgube presadka pri 5 od 39 bolnikov z AZ, ki so prejeli belatacept, in pri 1 od 21 bolnikov z AZ, ki so prejeli ciklosporin. V Študiji 1 je v tem času umrlo 5 od 39 bolnikov z AZ, ki so prejeli belatacept, in nobeden od bolnikov z AZ, ki so prejeli ciklosporin. V Študiji 2 je do 3. leta prišlo do izgube presadka pri 5 od 33 bolnikov z AZ, ki so prejeli belatacept, in pri 6 od 29 bolnikov z AZ, ki so prejeli ciklosporin. V Študiji 2 je v tem času umrlo 5 od 33 bolnikov z AZ, ki so prejeli belatacept, in 5 od 29 bolnikov z AZ, ki so prejeli ciklosporin. Srednja vrednost ocene glomerulne filtracije (GFR) po AZ je bila v obeh študijah pri bolnikih, ki so prejeli belatacept, podobna kot pri bolnikih, ki so prejeli ciklosporin.

Preglednica 5: Ključni izidi učinkovitosti po 1. in 3. letu zdravljenja

Parameter	Študija 1: živi ali umrli darovalci (standardni kriteriji za darovalca)		Študija 2: darovalci po razširjenih kriterijih	
	belatacept MI	ciklosporin	belatacept MI	ciklosporin
	n = 226	n = 221	n = 175	n = 184
Preživetje bolnika in presadka (%)				
1. leto [95% interval zaupanja]	96,5 [94,1–98,9]	93,2 [89,9-96,5]	88,6 [83,9-93,3]	85,3 [80,2-90,4]
3. leto [95% interval zaupanja]	92,0 [88,5-95,6]	88,7 [84,5-92,9]	82,3 [76,6-87,9]	79,9 [74,1-85,7]
Smrt (%)				
1. leto	1,8	3,2	2,9	4,3
3. leto	4,4	6,8	8,6	9,2
Izguba presadka (%)				
1. leto	2,2	3,6	9,1	10,9
3. leto	4,0	4,5	12,0	12,5
% bolnikov, ki so dosegli sestavljeni opazovani dogodek okvare ledvic v 1. letu^a	54,2	77,9	76,6	84,8
P-vrednost	< 0,0001	-	< 0,07	-
Akutna zavrnitev (%)				
1. leto (%) [95% interval zaupanja]	17,3 [12,3-22,2]	7,2 [3,8-10,7]	17,7 [12,1-23,4]	14,1 [9,1-19,2]
3. leto (%) [95% interval zaupanja]	17,3 [12,3-22,2]	9,5 [5,6-13,4]	18,9 [13,1-24,7]	15,8 [10,5-21,0]
Srednja izmerjena vrednost GFR^b <i>ml/min/1,73 m²</i>				
1. leto	63,4	50,4	49,6	45,2
2. leto	67,9	50,5	49,7	45,0

	Študija 1: živi ali umrli darovalci (standardni kriteriji za darovalca)		Študija 2: darovalci po razširjenih kriterijih	
Parameter	belatacept MI	ciklosporin	belatacept MI	ciklosporin
	n = 226	n = 221	n = 175	n = 184
Srednja izračunana vrednost GFR^c ml/min/1,73 m²				
1. mesec	61,5	48,1	39,6	31,8
1. leto	65,4	50,1	44,5	36,5
2. leto	65,4	47,9	42,8	34,9
3. leto	65,8	44,4	42,2	31,5

^a Delež bolnikov z izmerjeno vrednostjo GFR < 60 ml/min/1,73 m² ali z zmanjšanjem izmerjene vrednosti GFR ≥ 10 ml/min/1,73 m² od 3. do 12. meseca.

^b Izmerjena vrednost GFR je bila z iotalamatom ovrednotena le po 1. in 2. letu.

^c Izračunana vrednost GFR je bila s formulo MDRD ovrednotena po 1. mesecu ter po 1., 2. in 3. letu.

Stadiji napredovanja kronične ledvične bolezni

V Študiji 1 je bila do 3. leta srednja izračunana vrednost GFR pri uporabi belatacepta višja za 21 ml/min/1,73 m². Stadij 4/5 kronične ledvične bolezni (vrednost GFR < 30 ml/min/1,73 m²) je doseglo 10 % bolnikov, ki so prejeli belatacept, in 20 % bolnikov, ki so prejeli ciklosporin. V Študiji 2 je bila do 3. leta srednja izračunana vrednost GFR pri uporabi belatacepta višja za 11 ml/min/1,73 m². Stadij 4/5 kronične ledvične bolezni (vrednost GFR < 30 ml/min/1,73 m²) je doseglo 27 % bolnikov, ki so prejeli belatacept, in 44 % bolnikov, ki so prejeli ciklosporin.

Kronična nefropatija alogenskega presadka/intersticijska fibroza in tubularna atrofija

V Študijah 1 in 2 je bila prevalenca kronične nefropatije alogenskega presadka/intersticijske fibroze in tubularne atrofije v 1. letu numerično manjša pri uporabi belatacepta kot pri uporabi ciklosporina (približno 9,4 % in 5 %).

Novo nastala sladkorna bolezen in krvni tlak

Pri vnaprej določenih združenih analizah Študij 1 in 2 je bila v 1. letu pojavnost novo nastale sladkorne bolezni, opredeljene kot uporaba antidiabetika za ≥ 30 dni ali ≥ 2 vrednosti glukoze v plazmi na tešče > 126 mg/dl (7,0 mmol/l) po presaditvi, pri uporabi belatacepta 5 %, pri uporabi ciklosporina pa 10 %. V 3. letu je bila pojavnost novo nastale sladkorne bolezni pri uporabi belatacepta 8 % in pri uporabi ciklosporina 10 %.

V Študiji 1 in 2 je bila uporaba belatacepta v 1. in 3. letu povezana z za 6 do 9 mmHg nižjo srednjo vrednostjo sistoličnega krvnega tlaka, z za približno 2 do 4 mmHg nižjo srednjo vrednostjo diastoličnega krvnega tlaka in manjšo uporabo antihipertenzivov kot uporaba ciklosporina.

Dolgoročno podaljšanje v Študiji 1 in Študiji 2

Skupno 321 bolnikov, ki so se zdravili z belataceptom (BI režim: 155 in MI režim: 166) ter 136 bolnikov, ki so se zdravili s ciklosporinom, je bilo po dokončanem 3 letnem zdravljenju v Študiji 1 vključenih v 4 letno dolgoročno odprto podaljšano obdobje (v celoti do 7 let). Med dolgoročnim podaljšanim obdobjem je bilo zdravljenje prekinjeno pri več bolnikih v skupini zdravljenja s ciklosporinom (32,4 %) v primerjavi z vsako od skupin zdravljenja z belataceptom (17,4 % v skupini z BI režimom zdravljenja in 18,1 % v skupini z MI režimom zdravljenja). Skupno 217 bolnikov, ki so se zdravili z belataceptom (BI režim: 104 in MI režim: 113) ter 87 bolnikov, ki so se zdravili s ciklosporinom, je bilo po dokončanem 3 letnem zdravljenju v Študiji 2 vključenih v 4 letno dolgoročno odprto podaljšano obdobje (v celoti do 7 let). Med dolgoročnim podaljšanim obdobjem je bilo zdravljenje prekinjeno pri več bolnikih v skupini zdravljenja s ciklosporinom (34,5 %) v primerjavi z vsako od skupin zdravljenja z belataceptom (28,8 % v skupini z BI režimom zdravljenja in 25,7 % v skupini z MI režimom zdravljenja).

V primerjavi s ciklosporinom in glede na ocenjeno razmerje ogroženosti (HR - hazard ratio) (za smrt bolnika ali izgubo presadka) iz ad-hoc Coxove regresijske analize je bilo v Študiji 1 celokupno

preživetje bolnika in presadka večje pri bolnikih, ki so se zdravili z belataceptom: HR 0,588 (95 % IZ: 0,356-0,972) za skupino z BI režimom zdravljenja in HR 0,585 (95 % IZ: 0,356-0,961) za skupino z MI režimom zdravljenja, v Študiji 2 pa primerljivo v vseh skupinah zdravljenja: HR 0,932 (95 % IZ: 0,635-1,367) za skupino z BI režimom zdravljenja in HR 0,944 (95 % IZ: 0,644-1,383) za skupino z MI režimom zdravljenja. V Študiji 1 je bil celokupni delež umrlih bolnikov ali bolnikov z izgubo presadka manjši pri bolnikih, ki so se zdravili z belataceptom (BI režim: 11,4 %, MI režim: 11,9 %), v primerjavi z bolniki, ki so se zdravili s ciklosporinom (17,6 %). V Študiji 2 je bil celokupni delež umrlih bolnikov ali bolnikov z izgubo presadka primerljiv v vseh skupinah zdravljenja (BI režim: 29,3 %, MI režim: 30,9 % in ciklosporin: 28,3 %). V Študiji 1 je v skupini z BI režimom zdravljenja umrlo 7,8 % bolnikov, v skupini z MI režimom zdravljenja 7,5 % bolnikov, v skupini zdravljenja s ciklosporinom pa 11,3 % bolnikov. V Študiji 1 je v skupini z BI režimom zdravljenja do izgube presadka prišlo pri 4,6 % bolnikov, v skupini z MI režimom zdravljenja pri 4,9 % bolnikov, v skupini zdravljenja s ciklosporinom pa pri 7,7 % bolnikov. V Študiji 2 je v skupini z BI režimom zdravljenja umrlo 20,1 % bolnikov, v skupini z MI režimom zdravljenja 21,1 % bolnikov, v skupini zdravljenja s ciklosporinom pa 15,8 % bolnikov. V Študiji 2 je v skupini z BI režimom zdravljenja do izgube presadka prišlo pri 11,4 % bolnikov, v skupini z MI režimom zdravljenja pri 13,1 % bolnikov, v skupini zdravljenja s ciklosporinom pa pri 15,8 % bolnikov. Večji delež smrtnih primerov v skupini z MI režimom zdravljenja v Študiji 2 je bil predvsem posledica novotvorb (BI režim: 3,8 %, MI režim: 7,1 %, ciklosporin: 2,3 %).

Višja izračunana vrednost GFR, opažena med prvimi 3 leti zdravljenja pri bolnikih, ki so se zdravili z belataceptom, v primerjavi z bolniki, ki so se zdravili s ciklosporinom, se je v času dolgoročnega podaljšanega obdobja ohranila. V Študiji 1 je srednja izračunana vrednost GFR po 7 letih zdravljenja z belataceptom v skupini z BI režimom zdravljenja znašala 74,0 ml/min/1,73 m², v skupini z MI režimom zdravljenja 77,9 ml/min/1,73 m², v skupini zdravljenja s ciklosporinom pa 50,7 ml/min/1,73 m². V Študiji 2 je srednja izračunana vrednost GFR po 7 letih zdravljenja z belataceptom v skupini z BI režimom zdravljenja znašala 57,6 ml/min/1,73 m², v skupini z MI režimom zdravljenja 59,1 ml/min/1,73 m², v skupini zdravljenja s ciklosporinom pa 44,6 ml/min/1,73 m². Opravili so tudi analize časa do smrti bolnika, izgube presadka ali pojava vrednosti GFR < 30 ml/min/1,73 m² v 7 letnem obdobju: v Študiji 1 so pri bolnikih v skupini zdravljenja z belataceptom opazili približno 60 % zmanjšanje tveganja za smrt, izgubo presadka ali vrednost GFR < 30 ml/min/1,73 m² v primerjavi z bolniki v skupini zdravljenja s ciklosporinom. V Študiji 2 so pri bolnikih v skupini zdravljenja z belataceptom opazili približno 40 % zmanjšanje teh tveganj v primerjavi z bolniki v skupini zdravljenja s ciklosporinom.

Zamenjava režima zdravljenja na osnovi zaviralca kalcinevrina (CNI) z zdravljenjem na osnovi belatacepta

Študija zamenjave zdravljenja 1:

Skupno 173 bolnikov s presajeno ledvico, ki so se zdravili z režimom vzdrževalnega zdravljenja na osnovi zaviralca kalcinevrina (CNI; ciklosporin [CsA]: 76 bolnikov ali takrolimus [TAC]: 97 bolnikov) in so prejeli ledvico od živega ali umrlega darovalca od 6 do 36 mesecev pred vključitvijo v študijo, so vključili v multicentrično, prospektivno, randomizirano, odprto preskušanje. Bolnike z anamnezo zdravljenja zaradi z biopsijo dokazane akutne zavrnitve (BPAR) v 3 mesecih pred vključitvijo v študijo, ponovitve BPAR, celične zavrnitve stopnje IIA po Banff ali višje ali s protitelesi posredovane zavrnitve trenutnega presadka, izgube predhodnega presadka zaradi BPAR ali s pozitivnim T-limfocitotoksičnim navzkrižnim preizkusom v času trenutne presaditve so obravnavali kot bolnike z večjim imunološkim tveganjem in so jih iz študije izključili. Bolnike so randomizirali v razmerju 1:1 na nadaljevanje režima zdravljenja na osnovi CNI ali na zamenjavo zdravljenja na osnovi belatacepta. Med fazo zamenjave zdravljenja so bolniki prejeli vzdrževalni odmerek belatacepta na 1. dan in nato na vsaka dva tedna prvih 8 tednov zdravljenja (glejte poglavje 4.2). Odmerek CNI so postopno zmanjševali od 1. do 29. dne: 1. dan so bolniki prejeli 100 % odmerek CNI, 15. dan 40-60 %, 23. dan 20-30 %, 29. dan pa odmerka CNI niso več prejeli. Po začetnem 8-tedenskem obdobju zamenjave zdravljenja so bolniki vzdrževalni odmerek belatacepta nato prejemali na vsake 4 tedne, s pričetkom na 12. teden po prvem odmerku (glejte poglavje 4.2). Študija je trajala 12 mesecev, z dolgoročnim podaljškom od 12. meseca do 36. meseca. Primarni (opisni) opazovani dogodek je bilo delovanje ledvic (sprememba vrednosti eGFR od izhodišča) v 12. mesecu.

V 12. mesecu je vseh 84 bolnikov (100 %) v skupini zamenjave zdravljenja z belataceptom in 98,9 % (88/89) bolnikov v skupini, ki je nadaljevala zdravljenje s CNI, preživel z delujočim presadkom. O BPAR so poročali pri 7,1 % (6/84) bolnikov v skupini zamenjave zdravljenja z belataceptom in pri nobenem bolniku v skupini, ki je nadaljevala zdravljenje s CNI. Od 81 bolnikov iz obeh skupin, ki so vstopili v dolgoročni podaljšek študije (ITT LT subpopulacija), je 97 % (79/81) bolnikov v skupini zamenjave zdravljenja z belataceptom in 98,8 % (80/81) v skupini, ki je nadaljevala zdravljenje s CNI, preživel z delujočim presadkom do 36. meseca. Med dolgoročnim podaljškom študije so poročali o enem primeru BPAR v skupini zamenjave zdravljenja z belataceptom in o treh primerih BPAR v skupini, ki je nadaljevala zdravljenje s CNI; v ITT LT subpopulaciji so do 36. meseca o BPAR poročali pri 6,2 % (5/81) bolnikov v skupini zamenjave zdravljenja z belataceptom v primerjavi s 3,7 % (3/81) bolnikov v skupini, ki je nadaljevala zdravljenje s CNI. Noben od BPAR dogodkov ni bil resnejši od stopnje III po Banff. V obeh skupinah je pri enem bolniku z BPAR prišlo do kasnejše izgube presadka. V 12. mesecu je srednja (SD) sprememba izračunane vrednosti GFR od izhodišča v skupini zamenjave zdravljenja z belataceptom (N=84) znašala +7,0 (12,0) ml/min/1,73 m², v skupini, ki je nadaljevala zdravljenje s CNI (N=89), pa +2,1 (10,3) ml/min/1,73 m². V 36. mesecu je srednja sprememba izračunane vrednosti GFR od izhodišča v skupini zamenjave zdravljenja z belataceptom (N=72) znašala +8,2 (16,1) ml/min/1,73 m², v skupini, ki je nadaljevala zdravljenje s CNI (N=69), pa +1,4 (16,9) ml/min/1,73 m².

Študija zamenjave zdravljenja 2:

Skupno 446 bolnikov s presajeno ledvico, ki so se zdravili z režimom vzdrževalnega zdravljenja na osnovi zaviralca kalcinevrina (CNI; ciklosporin [CsA]: 48 bolnikov ali takrolimus [TAC]: 398 bolnikov) in so prejeli ledvico od živega ali umrlega darovalca od 6 do 60 mesecev pred vključitvijo v študijo, so vključili v multicentrično, prospektivno, randomizirano, odprto preskušanje. Bolnike z anamnezo zdravljenja zaradi z biopsijo dokazane akutne zavrnitve (BPAR) v 3 mesecih pred vključitvijo v študijo, ponovitve BPAR, celične zavrnitve stopnje IIA po Banff ali višje ali s protitelesi posredovane zavrnitve trenutnega presadka, izgube predhodnega presadka zaradi BPAR ali s pozitivnim T-limfocitotoksičnim navzkrižnim preizkusom v času trenutne presaditve so obravnavali kot bolnike z večjim imunološkim tveganjem in so jih iz študije izključili. Bolnike so randomizirali v razmerju 1:1 na nadaljevanje režima zdravljenja na osnovi CNI ali na zamenjavo zdravljenja na osnovi belatacepta. Zmanjševanje odmerka CNI in faza prehoda na zdravljenje z belataceptom je potekala enako kot v študiji zamenjave zdravljenja 1 (glejte zgoraj). Študija je trajala 24 mesecev. Primarni (opisni) sestavljeni opazovani dogodek je bil delež bolnikov, ki so preživel z delujočim presadkom v 24. mesecu.

V 24. mesecu je bil delež bolnikov, ki so preživel z delujočim presadkom, v skupini zamenjave zdravljenja z belataceptom (98,2 %; 219/223) podoben kot v skupini, ki je nadaljevala zdravljenje s CNI (97,3 %; 217/223). Štirje bolniki (1,8 %) v vsaki skupini so umrli, pri dveh bolnikih (0,9 %) v skupini, ki je nadaljevala zdravljenje s CNI, pa je prišlo do izgube presadka. V 12. mesecu so o BPAR poročali pri 18/223 bolnikov (8,1 %) v skupini zamenjave zdravljenja z belataceptom in pri 4/223 bolnikov (1,8 %) v skupini, ki je nadaljevala zdravljenje s CNI. V 24. mesecu v skupini zamenjave zdravljenja z belataceptom ni bilo nadaljnjih primerov BPAR, v skupini, ki je nadaljevala zdravljenje s CNI pa so poročali o 5 dodatnih primerih (skupaj 9/223 (4 %) v 24. mesecu). Večina BPAR primerov, o katerih so poročali v skupini zamenjave zdravljenja z belataceptom, se je pojavila med prvimi 6 meseci, vse pa so uspešno zdravili, brez kasnejše izgube presadka. V skupini zamenjave zdravljenja z belataceptom so bili BPAR dogodki celokupno resnejši kot v skupini, ki je nadaljevala zdravljenje s CNI. Pri analizi, pri kateri so primerom smrti in izgube presadka pripisali ničelno vrednost, so prilagojene srednje izračunane vrednosti GFR v 24. mesecu v skupini zamenjave zdravljenja z belataceptom znašale 55,5 ml/min/1,73 m², v skupini, ki je nadaljevala zdravljenje s CNI, pa 48,5 ml/min/1,73 m². Pripadajoče prilagojene spremembe izračunane vrednosti GFR od izhodišča so znašale +5,2 in -1,9 ml/min/1,73 m².

Študija 2. faze pri bolnikih s presajenimi jetri

Izvedeno je bilo eno samo randomizirano, multicentrično, nadzorovano preskušanje 2. faze belatacepta pri bolnikih z *na novo* presajenimi jetri. V eno od petih skupin zdravljenja (tri skupine z belataceptom in dve skupini s takrolimusom) je bilo v celoti randomiziranih 250 oseb. V vseh treh skupinah

bolnikov s presajenimi jetri, ki so prejeli belatacept, so bili uporabljeni višji odmerki belatacepta, kot v študijah 2. in 3. faze pri bolnikih s presajeno ledvico.

V skupini, ki je prejela belatacept po manj intenzivnem (MI) režimu zdravljenja + mofetilmikofenolat, so poročali o večji umrljivosti in izgubi presadka, v skupini, ki je prejela belatacept po bolj intenzivnem (BI) režimu zdravljenja + mofetilmikofenolat pa so poročali le o večji umrljivosti. Pri ugotavljanju vzrokov smrti niso ugotovili nobenih skupnih vzorcev. V skupinah, ki so prejemale belatacept, je bilo več primerov virusnih in glivičnih okužb, kot v skupinah, ki so prejemale takrolimus, vendar pa se celotna pojavnost resnih okužb med vsemi skupinami zdravljenja ni razlikovala (glejte poglavje 4.4).

Starostniki

V eni študiji 2. faze in dveh študijah 3. faze pri bolnikih s presajeno ledvico se je z belataceptom zdravilo dvesto sedemnajst (217) bolnikov, starih 65 let ali starejših.

Na osnovi podatkov o preživetju bolnika in presadka, delovanja ledvice in akutne zavrnitve varnost in učinkovitost pri starostnikih nista odstopali od celotne študijske populacije.

Pediatrična populacija

Evropska agencija za zdravila je začasno odložila obvezo za predložitev rezultatov študij z belataceptom za eno ali več skupin pediatrične populacije s presajeno ledvico (za podatke o uporabi pri pediatrični populaciji glejte poglavje 4.2).

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Absorpcija

Pri bolnikih s presajeno ledvico je farmakokinetika belatacepta primerljiva s farmakokinetiko pri zdravih osebah. Po enkratni intravenski infuziji belatacepta v odmerku od 1 do 20 mg/kg je bila farmakokinetika belatacepta pri zdravih osebah linearna, izpostavljenost belataceptu pa se je povečevala proporcionalno. Pri ponavljajočih se intravenskih infuzijah belatacepta v odmerku 6 mg/kg so pri bolnikih s presajeno ledvico ugotovili naslednje geometrijske srednje (CV%) vrednosti farmakokinetičnih parametrov, simulirane iz modela populacijske farmakokinetike: končni razpolovni čas 9,6 dni (27), sistemski očistek 0,59 ml/h/kg (22) in volumen porazdelitve v stanju dinamičnega ravnovesja pa 0,15 l/kg (21). Pri priporočenem režimu odmerjanja so serumske koncentracije v stanju dinamičnega ravnovesja v začetnem obdobju zdravljenja običajno dosežene v 8. tednu po presaditvi, med vzdrževalnim obdobjem zdravljenja pa v 6. mesecu. Geometrijske srednje (CV%) vrednosti pričakovanih najmanjših koncentracij belatacepta v stanju dinamičnega ravnovesja so v 1. mesecu po presaditvi znašale 24 µg/ml (31), v 4. mesecu po presaditvi 5,3 µg/ml (50) in v 6. mesecu po presaditvi 3,1 µg/ml (49).

Porazdelitev

Na osnovi podatkov analize populacijske farmakokinetike, izvedene pri 944 bolnikih s presajeno ledvico do 1 leta po presaditvi, je bila farmakokinetika belatacepta v različnih časovnih obdobjih po presaditvi podobna. Najmanjše koncentracije belatacepta v stanju dinamičnega ravnovesja so se dosledno ohranile do 5 let po presaditvi. Sistemsko kopičenje belatacepta pri ponavljajočih se infuzijah odmerkov 6 ali 10 mg/kg vsake 4 tedne je bilo določeno s pomočjo analize populacijske farmakokinetike pri bolnikih s presajeno ledvico. Sistemsko kopičenje je bilo minimalno, indeks akumulacije v stanju dinamičnega ravnovesja pa je znašal 1,1.

Izločanje

Analiza populacijske farmakokinetike pri bolnikih s presajeno ledvico je pokazala, da obstaja tendenca k večanju očistka belatacepta z večanjem telesne mase. Starost, spol, rasa, delovanje ledvice

(izračunana vrednost GFR), sladkorna bolezen ali sočasna dializa niso imeli klinično pomembnih vplivov na očistek belatacepta.

Podatki pri bolnikih z okvaro jeter niso na voljo.

5.3 Predklinični podatki o varnosti

Aktivnost belatacepta pri glodavcih je manjša od aktivnosti abatacepta, fuzijskega proteina, ki se od belatacepta razlikuje v dveh aminokislinah na CD80/86 vezavnih domenah. Ker je abatacept po strukturi in mehanizmu delovanja podoben belataceptu, njegova aktivnost pri glodavcih pa je večja, so abatacept pri glodavcih uporabili kot aktivnejši homolog od belatacepta. Poleg predkliničnih študij, izvedenih z belataceptom, so za podporo varnosti belataceptu tako uporabili tudi podatke iz predkliničnih študij, izvedenih z abataceptom.

Pri številnih *in vitro* študijah mutagenega ali klastogenega delovanja abatacepta niso opazili. V študijah kancerogenega potenciala so pri miših opazili večjo pojavnost limfomov in tumorjev mlečne žleze (pri samicah). Večja pojavnost limfomov in tumorjev mlečne žleze pri miših, ki so prejemale abatacept, je lahko povezana z zmanjšanim nadzorom virusa mišje levkemije in virusa mišjega tumorja mlečne žleze v prisotnosti dolgotrajnega spreminjanja imunske odzivnosti. Pri šestmesečni študiji toksičnosti belatacepta in enoletni študiji toksičnosti abatacepta pri opicah *cinomolgus* niso odkrili pomembnejšega toksičnega delovanja. Reverzibilni farmakološki učinki so obsegali minimalno zmanjšanje koncentracije serumskih IgG in minimalno do hudo izgubo germinalnih limfatičnih centrov v vranici in/ali bezgavkah. V časovnem okviru trajanja študij v nobeni študiji niso opazili znakov limfomov ali preneoplastičnih morfoloških sprememb, kljub prisotnosti limfokriptovirusa v študiji z abataceptom, ki pri imunsko oslabljenih opicah dokazano povzroča tovrstne spremembe. V študiji z belataceptom virusnega statusa niso ugotavljali, ker pa je ta virus pri opicah zelo razširjen, je verjetno, da je bil prisoten tudi pri tej populaciji opic.

Pri podganah belatacept ni imel neželenih učinkov na plodnost samcev ali samic. Belatacept pri brejih podganah, ki so ga prejemale v odmerkih do 200 mg/kg na dan (na osnovi AUC približno 16-krat večja izpostavljenost od izpostavljenosti človeka pri največjem priporočenem odmerku 10 mg/kg) in brejih kunčicah, ki so ga prejemale v odmerkih do 100 mg/kg na dan (na osnovi AUC približno 19-krat večja izpostavljenost od izpostavljenosti človeka pri največjem priporočenem odmerku 10 mg/kg) ni deloval teratogeno. Pri podganah, ki so med gestacijo in celotno obdobje laktacije dnevno prejemale belatacept, so pri vseh odmerkih (≥ 20 mg/kg, na osnovi AUC ≥ 3 -krat večja izpostavljenost od izpostavljenosti človeka pri največjem priporočenem odmerku) pri manjšem odstotku mater poročali o pojavu okužb, pri mladičih pa pri odmerkih do 200 mg/kg (na osnovi AUC približno 19-krat večja izpostavljenost od izpostavljenosti človeka pri največjem priporočenem odmerku) neželenih učinkov niso zasledili. Pri podganah in kunčicah je bilo dokazano, da belatacept prehaja preko placente. Pri mladičih podgan, ki so med gestacijo in celotno obdobje laktacije vsake tri dni prejemale abatacept v odmerkih do 45 mg/kg (na osnovi AUC 3 krat večja izpostavljenost od izpostavljenosti človeka pri največjem priporočenem odmerku 10 mg/kg) neželenih učinkov niso opazili, pri odmerku 200 mg/kg, kar je na osnovi AUC 11 krat večja izpostavljenost od izpostavljenosti človeka pri največjem priporočenem odmerku, pa so opazili spremembe imunske funkcije, in sicer 9 kratno povečanje T-celičnega protitelesnega odziva pri mladičih ženskega spola in vnetje ščitnice pri enem mladiču ženskega spola. Ni znano, če te spremembe kažejo na tveganje za razvoj avtoimunskih bolezni pri človeku po *in utero* izpostavljenosti abataceptu ali belataceptu.

Študije pri podganah, ki so bile izpostavljene abataceptu, so pokazale nepravilnosti imunskega sistema, vključno z manjšo incidenco okužb, ki so povzročile pogine (mladiči podgan). Poleg tega so poročali tudi o vnetju ščitnice in trebušne slinavke (tako pri mladičih kot odraslih podganah). Pri študijah pri odraslih miših in opicah o takih ugotovitvah niso poročali. Možno je, da je večja dovzetnost za oportunistične okužbe, opažena pri mladičih podgan, povezana z izpostavljenostjo abataceptu pred razvojem spominskega odziva.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

saharoza
natrijev dihidrogenfosfat monohidrat
natrijev klorid
natrijev hidroksid (za uravnavo pH)
klorovodikova kislina (za uravnavo pH)

6.2 Inkompatibilnosti

Zdravila ne smemo mešati z drugimi zdravili, razen s tistimi, ki so omenjena v poglavju 6.6.

Zdravila NULOJIX ne smete uporabljati v injekcijskih brizgah, ki vsebujejo silikon. V nasprotnem primeru lahko pride do združevanja manjših delcev v skupke (glejte poglavje 6.6).

6.3 Rok uporabnosti

Zaprte vial

3 leta

Po raztapljanju praška

Pripravljeno raztopino morate iz vial takoj prenesti v infuzijsko vrečo ali steklenico.

Po redčenju

Dokazano je bilo, da je raztopina za infundiranje kemijsko in fizikalno stabilna do 24 ur, če se jo shranjuje v hladilniku (2 °C – 8 °C). Z mikrobiološkega stališča je treba zdravilo uporabiti takoj. Če raztopine, pripravljene za uporabo, ne boste infundirali takoj, jo lahko shranite v hladilniku (2 °C – 8 °C) za največ 24 ur. V teh 24 urah je raztopina za infundiranje lahko največ 4 ure shranjena pri temperaturi do 25 °C. Ne zamrzujte.

Infundiranje zdravila NULOJIX morate dokončati v 24 urah po raztapljanju praška.

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Shranjujte v hladilniku (2 °C – 8 °C).

Shranjujte v originalni ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo.

Za pogoje shranjevanja po raztapljanju praška ali redčenju zdravila glejte poglavje 6.3.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

Zdravilo NULOJIX je na voljo v viali iz kremenčevega stekla tipa I, ki je zaprta z zamaškom (siva butilna guma) in dvižno zaporko (aluminij). Vsaki viali je priložena injekcijska brizga iz polipropilena za enkratno uporabo.

Velikosti pakiranja: 1 viala in 1 injekcijska brizga ali 2 viali in 2 injekcijski brizgi.

Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje in ravnanje z zdravilom

- Pri pripravi in redčenju raztopine za infundiranje morate zagotoviti aseptične pogoje.

- Da bi preprečili združevanje manjših delcev v skupke, morate tako pri dodajanju vehikla v vialo kot pri dodajanju raztopine v infuzijsko tekočino uporabiti priloženo injekcijsko brizgo za enkratno uporabo, ki ne vsebuje silikona (glejte poglavje 6.2).
- Vial ne stresajte. S tem boste preprečili penjenje raztopine.
- Raztopino za infundiranje morate bolniku infundirati preko sterilnega apirogenega filtra, ki minimalno veže proteine (velikost por od 0,2 µm do 1,2 µm).

Določitev odmerka in raztapljanje praška

Izračunajte odmerek in število potrebnih vial zdravila NULOJIX. Ena viala zdravila NULOJIX vsebuje 250 mg belatacepta.

- Skupni odmerek belatacepta (v mg) izračunate tako, da bolnikovo telesno maso (v kg) pomnožite z odmerkom belatacepta (v mg/kg) (6 ali 10 mg/kg, glejte poglavje 4.2).
- Pri spremembah telesne mase za manj kot 10 %, odmerka zdravila NULOJIX ni priporočljivo prilagajati.
- Število potrebnih vial ustreza odmerku belatacepta (v mg) deljeno z 250, zaokroženo navzgor do naslednjega celega števila vial.
- V vsako vialo dodajte 10,5 ml vehikla.
- Volumen potrebne pripravljene raztopine (ml) izračunate tako, da skupni odmerek belatacepta (v mg) delite s 25.

Praktične podrobnosti za raztapljanje praška

V aseptičnih pogojih v vsako od vial s pomočjo priložene injekcijske brizge za enkratno uporabo (uporaba takšne brizge je potrebna, da ne pride do združevanja manjših delcev v skupke) in injekcijske igle velikosti 18–21 dodajte 10,5 ml enega od naslednjih vehiklov: sterilno vodo za injekcije, 9 mg/ml (0,9 %) raztopino natrijevega klorida za injiciranje ali 5 % raztopino glukoze za injiciranje. Injekcijske brizge imajo oznake v enotah po 0,5 ml, zato izračunani odmerek zaokrožite na najbližjih 0,5 ml.

Z vial odstranite dvizno zaporko in vrh vial obrišite z alkoholnim robčkom. Iglo injekcijske brizge zabodite v vialo skozi sredino gumijastega zamaška. Curek tekočine usmerite v stekleno steno vial in ne neposredno v prašek. Ko ste v vialo dodali 10,5 ml vehikla, injekcijsko brizgo in iglo odstranite.

Da bi bilo penjenje raztopine čim manjše, vialo nežno obračajte vsaj 30 sekund ali dokler se prašek popolnoma ne raztopi. Ne stresajte. Na površini pripravljene raztopine lahko ostane nekaj pene. Zaradi predvidenih izgub pri odvzemu raztopine iz vial vsaka viala vsebuje zadosten pribitek belatacepta, da lahko po pripravi iz ene vial izvlčete 10 ml raztopine belatacepta s koncentracijo 25 mg/ml.

Nastala raztopina mora biti bistra do rahlo opalescentna in brezbarvna do svetlorumena. Če opazite motne delce, drugačno obarvanje ali tujke, raztopine ne uporabljajte. Priporočljivo je, da po pripravi raztopino iz vial takoj prenesete v infuzijsko vrečo ali steklenico.

Praktične podrobnosti za pripravo raztopine za infundiranje

Po pripravi morate raztopino razredčiti do 100 ml z 9 mg/ml (0,9 %) raztopino natrijevega klorida za injiciranje ali s 5 % raztopino glukoze za injiciranje. Iz 100-ml infuzijske vreče ali steklenice (infuzijski volumen 100 ml običajno ustreza za večino bolnikov in uporabljenih odmerkov, vendar pa lahko uporabite skupni volumen infuzije v razponu od 50 do 250 ml) odstranite volumen 9 mg/ml (0,9 %) raztopine natrijevega klorida za injiciranje ali 5 % raztopine glukoze za injiciranje, ki je enak volumnu potrebnega odmerka pripravljene raztopine belatacepta (ml ustrežajo skupnemu odmerku v mg, deljeno s 25) in jo zavržete. V infuzijsko vrečo ali steklenico iz vial počasi dodajte potrebno količino pripravljene raztopine belatacepta. Pri tem uporabite isto injekcijsko brizgo za enkratno uporabo, ki ste jo uporabili pri raztapljanju praška. Infuzijski vsebnik nežno premešajte. Koncentracija belatacepta v infuziji bo med 2 mg in 10 mg belatacepta na mililiter raztopine.

Neporabljeno vsebino vial morate zavreči v skladu z lokalnimi predpisi.

Infundiranje zdravila

Če ste raztapljanje praška in redčenje izvedli v aseptičnih pogojih, lahko NULOJIX raztopino za infundiranje infundirate takoj ali kasneje, vendar pa morate infundiranje zdravila dokončati v 24 urah po raztapljanju praška. Če raztopine, pripravljene za uporabo, ne boste infundirali takoj, jo lahko shranite v hladilniku (2 °C – 8 °C) za največ 24 ur. Ne zamrzujte. V teh 24 urah je raztopina lahko največ 4 ure shranjena pri temperaturi do 25 °C. Infundiranje morate dokončati v 24 urah po raztapljanju praška. Pred infundiranjem morate raztopino za infundiranje pregledati glede prisotnosti delcev ali spremembe barve. Če opazite kakršnekoli delce ali spremembo barve, raztopino zavrzite. Vso količino popolnoma razredčene raztopine morate aplicirati v obliki 30-minutne intravenske infuzije preko infuzijskega sistema in sterilnega apirogenega filtra, ki minimalno veže proteine (velikost por od 0,2 µm do 1,2 µm). Da bo bolnik zagotovo prejel celoten odmerek je priporočljivo, da po končanem infundiranju intravensko linijo sperete z infuzijsko tekočino. Neuporabljene raztopine za infundiranje ne shranjujte za ponovno uporabo.

Zdravila NULOJIX ne smete infundirati sočasno z drugimi zdravili preko iste intravenske linije. Študij fizikalne ali biokemijske kompatibilnosti pri sočasni uporabi zdravila NULOJIX skupaj z drugimi zdravili niso izvedli.

Odstranjevanje

Neuporabljeno zdravilo ali odpadni material zavrzite v skladu z lokalnimi predpisi.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

8. ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET Z ZDRAVILOM

EU/1/11/694/001-002

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Datum prve odobritve: 17. junij 2011
Datum zadnjega podaljšanja: 18. februar 2016

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila
<http://www.ema.europa.eu>.

PRILOGA II

- A. PROIZVAJALEC BIOLOŠKE UČINKOVINE IN PROIZVAJALEC, ODGOVOREN ZA SPROŠČANJE SERIJ**
- B. POGOJI ALI OMEJITVE GLEDE OSKRBE IN UPORABE**
- C. DRUGI POGOJI IN ZAHTEVE DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**
- D. POGOJI ALI OMEJITVE V ZVEZI Z VARNO IN UČINKOVITO UPORABO ZDRAVILA**

A. PROIZVAJALCI BIOLOŠKE UČINKOVINE IN PROIZVAJALEC, ODGOVOREN ZA SPROŠČANJE SERIJ

Ime in naslov proizvajalcev biološke učinkovine

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

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

Ime in naslov proizvajalca, odgovornega za sproščanje serij

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

B. POGOJI ALI OMEJITVE GLEDE OSKRBE IN UPORABE

Predpisovanje in izdaja zdravila je le na recept s posebnim režimom (glejte Prilogo I: Povzetek glavnih značilnosti zdravila, poglavje 4.2).

C. DRUGI POGOJI IN ZAHTEVE DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

- Redno posodobljena poročila o varnosti zdravila (PSUR)

Zahteve glede predložitve rednega posodobljenega poročila o varnosti zdravila za to zdravilo so določene v seznamu referenčnih datumov EU (seznamu EURD), opredeljenem v členu 107c(7) Direktive 2001/83/ES, in vseh kasnejših posodobitvah, objavljenih na evropskem spletnem portalu o zdravilih.

D. POGOJI ALI OMEJITVE V ZVEZI Z VARNO IN UČINKOVITO UPORABO ZDRAVILA

- Načrt za obvladovanje tveganj (RMP)

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom bo izvedel zahtevane farmakovigilančne aktivnosti in ukrepe, podrobno opisane v sprejetem RMP, predloženem v modulu 1.8.2 dovoljenja za promet z zdravilom, in vseh nadaljnjih sprejetih posodobitvah RMP.

Posodobljen RMP je treba predložiti:

- na zahtevo Evropske agencije za zdravila;
- ob vsakršni spremembi sistema za obvladovanje tveganj, zlasti kadar je tovrstna sprememba posledica prejema novih informacij, ki lahko privedejo do znatne spremembe razmerja med koristmi in tveganji, ali kadar je ta sprememba posledica tega, da je bil dosežen pomemben mejnik (farmakovigilančni ali povezan z zmanjševanjem tveganja).

PRILOGA III
OZNAČEVANJE IN NAVODILO ZA UPORABO

A. OZNAČEVANJE

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI

ŠKATLA

1. IME ZDRAVILA

NULOJIX 250 mg prašek za koncentrat za raztopino za infundiranje
belatacept

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN

Ena viala vsebuje 250 mg belatacepta.
Po pripravi raztopine en ml koncentrata vsebuje 25 mg belatacepta.

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

Pomožne snovi: saharoza, natrijev dihidrogenfosfat monohidrat, natrijev klorid, natrijev hidroksid (za uravnavo pH) in klorovodikova kislina (za uravnavo pH). Pred uporabo preberite priloženo navodilo!

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

prašek za koncentrat za raztopino za infundiranje

1 viala
1 injekcijska brizga

2 viali
2 injekcijski brizgi

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

Za enkratno uporabo.
Pred uporabo preberite priloženo navodilo!
intravenska uporaba

6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN POGLEDA OTROK

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILO, ČE SO POTREBNA

Pri raztapljanju in redčenju zdravila uporabljajte le priloženo injekcijsko brizgo.

POMEMBNA INFORMACIJA

Nov vzdrževalni odmerek, glejte priloženo navodilo.

8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

Za rok uporabnosti po raztapljanju in redčenju zdravila glejte navodilo za uporabo.

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

Shranjujte v hladilniku.

Shranjujte v originalni ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo.

10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI

Neporabljeno raztopino zavržite.

11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

EU/1/11/694/001

EU/1/11/694/002

13. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA**15. NAVODILA ZA UPORABO****16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI**

NULOJIX

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA
--

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.

18. EDINSTVENA OZNAKA - V BERLJIVI OBLIKI
--

PC:

SN:

NN:

**PODATKI NA PRIMARNI OVOJNINI
NALEPKA NA VIALI**

1. IME ZDRAVILA

NULOJIX 250 mg prašek za koncentrat
belatacept

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN

Ena viala vsebuje 250 mg belatacepta.
Po pripravi raztopine en ml koncentrata vsebuje 25 mg belatacepta.

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

Pomožne snovi: saharoza, natrijev dihidrogenfosfat monohidrat, natrijev klorid, natrijev hidroksid (za uravnavo pH) in klorovodikova kislina (za uravnavo pH). Pred uporabo preberite priloženo navodilo!

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

prašek za koncentrat
250 mg

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

Za enkratno uporabo.
Pred uporabo preberite priloženo navodilo!
intravenska uporaba

**6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN
POGLEDA OTROK**

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILO, ČE SO POTREBNA

Pri raztapljanju in redčenju zdravila uporabljajte le priloženo injekcijsko brizgo.

8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP
Pred uporabo preberite priloženo navodilo!

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

Shranjujte v hladilniku.

Shranjujte v originalni ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo.

10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI

Neporabljeno raztopino zavržite.

11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG

Dublin 15, D15 T867

Irska

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

EU/1/11/694/001

EU/1/11/694/002

13. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA**15. NAVODILA ZA UPORABO****16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI****17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA****18. EDINSTVENA OZNAKA - V BERLJIVI OBLIKI**

B. NAVODILO ZA UPORABO

Navodilo za uporabo

NULOJIX 250 mg prašek za koncentrat za raztopino za infundiranje belatacept

Pred začetkom uporabe zdravila natančno preberite navodilo, ker vsebuje za vas pomembne podatke!

- Navodilo shranite. Morda ga boste želeli ponovno prebrati.
- Če imate dodatna vprašanja, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.
- Če opazite kateri koli neželeni učinek, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom. Posvetujte se tudi, če opazite katere koli neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. Glejte poglavje 4.

Kaj vsebuje navodilo

1. Kaj je zdravilo NULOJIX in za kaj ga uporabljamo
2. Kaj morate vedeti, preden boste uporabili zdravilo NULOJIX
3. Kako uporabljati zdravilo NULOJIX
4. Možni neželeni učinki
5. Shranjevanje zdravila NULOJIX
6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

1. Kaj je zdravilo NULOJIX in za kaj ga uporabljamo

Učinkovina zdravila NULOJIX je belatacept, ki spada v skupino zdravil za zaviranje imunske odzivnosti. Ta zdravila zmanjšujejo aktivnost imunskega sistema, ki je naravni obrambni mehanizem telesa.

Zdravilo NULOJIX uporabljamo pri odraslih po presaditvi ledvice. Deluje tako, da imunskemu sistemu preprečuje, da bi napadel presajeno ledvico in povzročil njeno zavrnitev. Zdravilo uporabljamo skupaj z drugimi zdravili za zaviranje imunske odzivnosti, vključno z mikofenolno kislino in kortikosteroidi.

2. Kaj morate vedeti, preden boste uporabili zdravilo NULOJIX

Ne uporabljajte zdravila NULOJIX

- če ste **alergični** na belatacept ali katerokoli sestavino tega zdravila (navedeno v poglavju 6). V kliničnih študijah so poročali o pojavu alergijskih reakcij na belatacept.
- če niste bili izpostavljeni virusu **Epstein-Barr** (EBV) ali ne veste, če ste v preteklosti bili izpostavljeni, se z zdravilom NULOJIX ne smete zdraviti. Virus EBV povzroča infekcijsko mononukleozo. Pri bolnikih, ki virusu niso bili izpostavljeni, obstaja večje tveganje za razvoj maligne bolezni, imenovane potransplantacijska limfoproliferativna bolezen (PTLB). Če ste glede predhodne izpostavljenosti temu virusu kakorkoli v dvomih, se posvetujte z zdravnikom.

Opozorila in previdnostni ukrepi

Potransplantacijska limfoproliferativna bolezen

Zdravljenje z zdravilom NULOJIX je povezano z večjim tveganjem za pojav maligne bolezni, imenovane potransplantacijska limfoproliferativna bolezen (PTLB). Pri zdravljenju z zdravilom NULOJIX le-ta pogosteje prizadene možgane in se lahko konča s smrtjo. Tveganje za razvoj potransplantacijske limfoproliferativne bolezni je večje v naslednjih primerih:

- če pred presaditvijo še niste bili izpostavljeni virusu EBV.
- če ste okuženi s citomegalovirusom (CMV).

- če ste prejeli zdravilo za zdravljenje akutne zavrnitve, kot je antitimocitni globulin za zmanjšanje števila limfocitov T. Limfociti T sodelujejo pri obrambi telesa pred nekaterimi boleznimi in okužbami, lahko pa povzročijo tudi zavrnitev presajene ledvice.
- Če ste o katerem od navedenih stanj kakorkoli v dvomih, se posvetujte z zdravnikom.

Resne okužbe

Med zdravljenjem z zdravilom NULOJIX se lahko pojavijo resne okužbe, ki se lahko končajo s smrtjo.

Zdravilo NULOJIX zmanjša sposobnost telesa za obrambo pred okužbami. Resne okužbe, ki se lahko pojavijo, so:

- tuberkuloza.
- okužba s citomegalovirusom (CMV). Citomegalovirus lahko povzroči hude okužbe tkiv in krvi.
- herpes zoster (pasovec).
- druge okužbe s herpesvirusi.

Pri bolnikih, ki so se zdravili z zdravilom NULOJIX, so poročali o redki obliki okužbe možganov, ki jo imenujemo progresivna multifokalna levkoencefalopatija (PML). Progresivna multifokalna levkoencefalopatija pogosto povzroči hudo invalidnost ali smrt.

Svoje družinske člane ali skrbnike seznajte z vašim zdravljenjem. Med zdravljenjem se lahko pojavijo nekateri simptomi, ki jih sami morda ne boste opazili. V primeru pojava nekaterih simptomov bo zdravnik morda moral opraviti določene preiskave, da bo lahko izključil pojav progresivne multifokalne levkoencefalopatije (PML), potransplantacijske limfoproliferativne bolezni (PTLB) ali drugih okužb. Za seznam simptomov glejte poglavje 4 "Možni neželeni učinki".

Kožni rak

Med zdravljenjem z zdravilom NULOJIX morate omejiti izpostavljenost kože sončni svetlobi in ultravijoličnim (UV) žarkom. Nosite zaščitna oblačila in uporabljajte varovalna sredstva za zaščito kože pred soncem z visokim zaščitnim faktorjem. Pri bolnikih, ki se zdravijo z zdravilom NULOJIX, obstaja večje tveganje za pojav nekaterih oblik raka, še posebej kožnega raka.

Pojav krvnih strdkov v presajeni ledvici

Glede na vrsto ledvice, ki ste jo prejeli, lahko obstaja večje tveganje za pojav krvnih strdkov v presajeni ledvici.

Uporaba zdravila pri zamenjavi iz vzdrževalnega zdravljenja z drugim tipom zdravila za zaviranje imunske odzivnosti

Če bo zdravnik vzdrževalno zdravljenje zamenjal za režim imunosupresivnega zdravljenja na osnovi zdravila NULOJIX, bo določen čas po zamenjavi zdravljenja pogostejše nadziral delovanje ledvic in na ta način spremljal, če bo prišlo do zavrnitve.

Uporaba zdravila pri presaditvi jeter

Uporaba zdravila NULOJIX pri bolnikih po presaditvi jeter ni priporočljiva.

Uporaba zdravila skupaj z drugimi zdravili za zaviranje imunske odzivnosti

Zdravilo Nulojix se običajno uporablja skupaj s kortikosteroidi. V primeru prehitrega zmanjšanja odmerka kortikosteroida se lahko poveča tveganje za zavrnitev presajene ledvice. Odmerek kortikosteroida morate vedno jemati natančno po navodilih zdravnika.

Otroci in mladostniki

Uporabe zdravila NULOJIX pri otrocih in mladostnikih, mlajših od 18 let, niso raziskovali, zato uporaba tega zdravila v tej starostni skupini ni priporočljiva.

Druga zdravila in zdravilo NULOJIX

Obvestite zdravnika ali farmacevta, če jemljete ali ste pred kratkim jemali katero koli drugo zdravilo. Med zdravljenjem z zdravilom NULOJIX se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom preden začnete jemati katero koli drugo zdravilo.

Med zdravljenjem z zdravilom NULOJIX se je treba izogibati cepljenju z živimi cepivi. Če potrebujete cepljenje, se prej posvetujte z zdravnikom. Zdravnik vam bo svetoval ali je cepljenje za vas primerno.

Nosečnost in dojenje

Če ste noseči ali dojite, menite, da bi lahko bili noseči ali načrtujete zanositev, se posvetujte z zdravnikom, preden prejmete to zdravilo.

Če med zdravljenjem z zdravilom NULOJIX zanosite, o tem obvestite zdravnika.

Med nosečnostjo zdravila NULOJIX ne smete uporabljati, razen na izrecno priporočilo zdravnika.

Učinki zdravila NULOJIX pri nosečnicah niso znani. Med zdravljenjem z zdravilom NULOJIX ne smete zanositi. Ženske v rodni dobi morajo med zdravljenjem z zdravilom NULOJIX in še vsaj 8 tednov po prejemu zadnjega odmerka uporabljati učinkovito obliko kontracepcije, saj možno tveganje za razvoj zarodka/plodu ni znano. O izbiri učinkovite oblike kontracepcije se posvetujte z zdravnikom.

Med zdravljenjem z zdravilom NULOJIX ne smete dojiti. Ni znano, če učinkovina belatacept prehaja v materino mleko.

Vpliv na sposobnost upravljanja vozil in strojev

Belatacept ima blag vpliv na sposobnost upravljanja vozil in strojev. Če ste po prejemu zdravila NULOJIX utrujeni ali se slabo počutite, ne smete voziti ali upravljati strojev.

Zdravilo NULOJIX vsebuje natrij

Če ste na dieti z omejenim vnosom natrija (glavne sestavine kuhinjske soli), o tem pred začetkom zdravljenja z zdravilom NULOJIX obvestite zdravnika.

To zdravilo vsebuje 0,55 mmol (ali 13 mg) natrija na vialo. To je enako 0,64 % priporočenega največjega dnevnega vnosa natrija s hrano za odrasle osebe.

3. Kako uporabljati zdravilo NULOJIX

Zdravljenje z zdravilom NULOJIX bo predpisal in nadziral zdravnik specialist s področja presaditve ledvic.

Zdravilo NULOJIX vam bo vedno dal zdravstveni delavec.

Zdravilo boste prejeli v eno od ven v obliki kapljične infuzije, ki bo trajala približno 30 minut.

Priporočeni odmerek zdravila je odvisen od vaše telesne mase (v kg) in ga bo izračunal zdravstveni delavec. Odmerek in pogostnost uporabe zdravila prikazuje spodnja preglednica.

Začetno obdobje zdravljenja	Odmerek
Dan presaditve, pred vsaditvijo (1. dan)	10 mg/kg
5. dan, 14. dan in 28. dan	
Konec 8. tedna in konec 12. tedna po presaditvi	
Vzdrževalno obdobje zdravljenja	Odmerek
Vsake 4 tedne ($\pm$ 3 dni), s pričetkom konec 16. tedna po presaditvi	6 mg/kg

V času presaditve ledvice boste za preprečevanje zavrnitve presajene ledvice lahko prejeli zdravilo NULOJIX v kombinaciji z drugimi tipi zdravil za zaviranje imunske odzivnosti.

Med vzdrževalno fazo zdravljenja po presaditvi ledvice se lahko zdravnik odloči za zamenjavo imunosupresivnega zdravljenja za zdravljenje z zdravilom NULOJIX.

Navodila za zdravstvene delavce o določitvi odmerka, pripravi raztopine za infundiranje in infundiranju zdravila NULOJIX se nahajajo na koncu tega navodila.

Če ste prejeli večji odmerek zdravila NULOJIX, kot bi smeli

V tem primeru vas bo zdravnik nadziral glede morebitnega pojava znakov ali simptomov neželenih učinkov in po potrebi uvedel njihovo ustrezno zdravljenje.

Če ste pozabili uporabiti zdravilo NULOJIX

Zelo pomembno je, da prejmete vse odmerke zdravila NULOJIX ob predvidenem času. Če predvidenega odmerka zdravila NULOJIX niste prejeli, se o prejemu naslednjega odmerka zdravila posvetujte z zdravnikom.

Če ste prenehali uporabljati zdravilo NULOJIX

Če prenehate uporabljati zdravilo NULOJIX, lahko telo zavrne presajeno ledvico. O prekinitvi zdravljenja z zdravilom NULOJIX se morate pogovoriti z zdravnikom. Po prekinitvi zdravljenja je običajno treba uvesti zdravljenje z drugim zdravilom.

Če zdravljenje z zdravilom NULOJIX prekinete za daljši čas in med tem ne jemljete nobenega drugega zdravila za preprečevanje zavrnitve, ni znano, če bo po ponovnem začetku zdravljenja učinek belatacepta enak kot pred tem.

Če imate dodatna vprašanja o uporabi zdravila, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.

4. Možni neželeni učinki

Kot vsa zdravila ima lahko tudi to zdravilo neželene učinke, ki pa se ne pojavijo pri vseh bolnikih. Nekateri neželeni učinki zdravila NULOJIX so lahko resni in jih bo morda treba ustrezno zdraviti. Svoje družinske člane ali skrbnike seznajte z vašim zdravljenjem. Med zdravljenjem se lahko pojavijo nekateri simptomi, ki jih sami morda ne boste opazili.

Nemudoma obvestite zdravnika, če opazite ali kdo od družinskih članov pri vas opazi kateregakoli od naslednjih simptomov:

Simptomi prizadetosti živčevja lahko vključujejo izgubo spomina, težave pri govoru in sporazumevanju, spremembe v razpoloženju ali vedenju, zmedenost ali nezmožnost nadzorovanja mišic, oslabeledost ene strani telesa, motnje vida ali glavobol.

Simptomi okužbe lahko vključujejo zvišano telesno temperaturo, nepojasnjeno zmanjšanje telesne mase, otekle bezgavke, simptome prehlada, kot sta izcedek iz nosu ali vnetje žrela, kašelj z izmečkom, kri v izkašljani vsebini, bolečino v ušesu, pordele in tople vreznine ali odrgnine z gnojnim izcedkom.

Simptomi prizadetosti ledvic ali sečnega mehurja lahko vključujejo občutljivost na mestu presajene ledvice, težave pri uriniranju, spremembe v količini izločenega urina, kri v urinu, boleč ali pekoč občutek pri uriniranju.

Simptomi prizadetosti prebavil lahko vključujejo bolečino pri požiranju, boleče razjede v ustih, bele lise v ustih ali žrelu, razdražen želodec, bolečino v želodcu, bruhanje ali drisko.

Spremembe na koži lahko vključujejo nepojasnen pojav modric ali krvavitev, rjavo ali črno obarvane spremembe na koži, ki so neravno omejene, ali pa se en del kožne spremembe razlikuje od drugega, spremembe v velikosti in barvi znamenj ali pojav nove kožne spremembe ali bule.

Alergijske reakcije lahko med drugim vključujejo kožni izpuščaj, pordelost kože, koprivnico, srbenje, otekline ustnic, otekline jezika, otekline obraza, otekline celega telesa, bolečino v prsnem košu, težko dihanje, piskajoče dihanje ali omotico.

Zelo pogosti neželeni učinki (pojavi se lahko pri več kot 1 od 10 bolnikov) so:

- okužba sečnega mehurja ali ledvice, okužba zgornjih dihal, okužba s citomegalovirusom (ki lahko povzroči resne okužbe krvi in tkiv), zvišana telesna temperatura, kašelj, bronhitis,
- težko dihanje,
- zaprtost, driska, slabost, bruhanje, bolečine v trebuhu,
- visok krvni tlak, nizek krvni tlak,
- glavobol, težave s spanjem, občutek živčnosti ali tesnobe, otekanje rok in nog,
- bolečine v sklepih, bolečine v hrbtu, bolečine v okončinah,
- bolečine pri izločanju urina, kri v urinu.

Preiskave lahko pokažejo:

- znižanje števila rdečih krvnih celic ali anemijo, znižanje števila belih krvnih celic,
- zvišanje vrednosti kreatinina v krvi (krvna preiskava, ki se uporablja za ugotavljanje delovanja ledvic), zvišanje vrednosti beljakovin v urinu,
- spremembe vrednosti različnih soli ali elektrolitov v krvi,
- zvišanje vrednosti holesterola in trigliceridov (krvne maščobe),
- zvišanje vrednosti krvnega sladkorja.

Pogosti neželeni učinki (pojavi se lahko pri največ 1 od 10 bolnikov) so:

- pojav rakavega ali nerakavega izrastka na koži,
- nevarno znižanje krvnega tlaka, ki lahko brez ustreznega zdravljenja napreduje do kolapsa, kome in se konča s smrtjo,
- kap,
- odmrtje tkiva zaradi prekinitve dotoka krvi,
- vnetje jeter (citolitični hepatitis),
- okvara ledvice,
- kopičenje tekočine v pljučih, sopenje, bolečina v prsnem košu ali angina pectoris, zadebelitev srčne mišice (spodnjega dela srca),
- okužba krvi ali tkiv, okužbe dihal, pljučnica, gripa, vnetje sinusov, izcedek iz nosu, vnetje žrela, bolečina v predelu ust/žrela, okužba s herpesvirusom, pasasti izpuščaj (pasovec) in druge virusne okužbe, vnetje v ustih, sor ustne votline, okužba ledvice, glivične okužbe kože, glivične okužbe nohtov in druge glivične okužbe, okužba kože, okužba mehkih tkiv, okužba rane, okužba, omejena na en predel, počasno celjenje, modrica, kopičenje limfe okrog presajene ledvice,
- hitro utripanje srca, počasno utripanje srca, nenormalen in nepravilen srčni utrip, oslabelost srca,
- sladkorna bolezen,
- dehidracija,
- vnetje želodca in črevesa, običajno zaradi virusne okužbe,
- razdražen želodec,
- zbadanje, ščegetanje, gomazenje, odrevenelost ali oslabelost rok in nog,
- kožni izpuščaj, srbenje,
- bolečina v mišicah, oslabelost mišic, kostna bolečina, oteklina sklepov, nepravilnosti hrustančne medvretenčne ploščice, nenadna nezmožnost upogibanja sklepov, mišični krči, vnetje sklepa,
- zapora ledvičnih krvnih žil, povečanje ledvice zaradi zapore odtekanja urina, vračanje urina iz sečnega mehurja v sečevod, nezmožnost zadrževanja urina, nepopolno praznjenje sečnega mehurja, uriniranje ponoči, sladkor v urinu,
- povečanje telesne mase, zmanjšanje telesne mase,
- katarakta, povečana količina krvi v očesnih krvnih žilah, zamegljen vid,
- tresenje ali tremor, omotica, omedlevica, bolečina v ušesu, brnenje, zvonjenje ali drugačen nenehen zvok v ušesih,
- akne, izpadanje las, nenormalne spremembe na koži, čezmerno znojenje, nočno znojenje,
- oslabelost/vrzel med mišicami trebušne stene in pojav izbokline kože nad zaceljeno kirurško rano, kila trebušne stene,
- depresija, utrujenost, občutek oslabelosti, zaspanosti ali pomanjkanja energije, splošno slabo počutje, težko dihanje v ležečem položaju, krvavitev iz nosu,
- videz, značilen za osebo z visokimi vrednostmi kortikosteroidov, kot so obraz, podoben polni luni, nabiranje maščevja v zatilju in zgornjem delu telesa,
- nenormalno kopičenje tekočine.

Preiskave lahko pokažejo:

- znižanje števila trombocitov v krvi, prekomerno zvišanje števila belih krvnih celic, prekomerno zvišanje števila rdečih krvnih celic,
- spremembe vrednosti ogljikovega dioksida v krvi, zastajanje tekočine, zmanjšanje vrednosti beljakovin v krvi,
- nenormalne izvide preiskav delovanja jeter, zvišanje vrednosti parathormona v krvi,
- zvišanje vrednosti C-reaktivnega proteina v krvi, kar kaže na vnetno dogajanje v telesu,
- zmanjšanje koncentracije protiteles (beljakovin, ki se borijo proti okužbam) v krvi.

Občasni neželeni učinki (pojavijo se lahko pri največ 1 od 100 bolnikov) so:

- pljučni rak, rak danke, rak dojke, oblika raka v kosteh, mišicah ali maščevju, tumor kože in črevesa, ki je posledica okužbe s herpesvirusom in so ga opazili pri bolnikih z oslabljenim imunskim sistemom, rak prostate, rak materničnega vratu, rak grla, rak bezgavk, rak kostnega mozga, rak ledvice, sečevodov ali sečnega mehurja,
- glivična okužba možganov, vnetje možganov, resna okužba možganov, imenovana progresivna multifokalna levkoencefalopatija (PML),
- otekanje možganov, zvišanje tlaka v lobanji in možganih, krči, oslabeledost, ki povzroči izgubo gibljivosti polovice telesa, izguba ovojnice, ki obdaja živce, nezmožnost gibanja mišic na obrazu,
- kakršnakoli prizadetost možganov, ki povzroča glavobol, zvišano telesno temperaturo, halucinacije, zmedenost, motnje govora in motnje gibanja telesa,
- slab dotok krvi v srce, izostanek srčnih utripov, nepravilnosti aortne zaklopke, nenormalno hiter srčni utrip,
- nenadne težave z dihanjem, ki privedejo do poškodbe pljuč, zvišan krvni tlak v pljučih, vnetje pljuč, izkašljevanje krvi, nepravilnosti pljuč in bronhijev, nabiranje tekočine v prostoru okoli pljuč, začasno prenehanje dihanja med spanjem, nenormalen zvok med govorjenjem,
- genitalni herpes,
- vnetje kolona (debelo črevo), ki je posledica okužbe s citomegalovirusom, vnetje trebušne slinavke, razjeda želodca, tankega ali debelega črevesa, zapora tankega črevesa, črno, katranasto blato, krvavitve v danki, nenormalna barva blata,
- bakterijske okužbe, vnetje ali okužba notranje plasti srčne stene, tuberkuloza, okužba kosti, vnetje bezgavk, kronična razširitev dihalnih poti s pogostimi okužbami pljuč,
- strongiloidoza (parazitska bolezen, ki jo povzroča glista), giardioza (okužba z zajedalcem, ki povzroča drisko),
- bolezen ledvic, ki jo povzroča virus (s poliomavirusom povezana nefropatija), vnetje ledvic, brazgotinjenje ledvic, zmanjšanje ledvičnih cevok, vnetje sečnega mehurja s krvavitvami,
- nastanek krvnega strdka v ledvični arteriji,
- Guillian-Barréjev sindrom (stanje, ki povzroči mišično oslabeledost ali paralizo),
- z virusom EBV (virus Epstein-Barr) povezana limfoproliferativna bolezen,
- pojav krvnih strdkov v venah, vnetje ven, občasni krči v nogah,
- abnormalne arterije, brazgotinjenje arterij, strjevanje krvi v arterijah, zoženje svetline arterij, prehodna rdečina obraza/kože, otekline obraza,
- žolčni kamni v žolčniku, jetrna cista, zamaščenost jeter,
- bolezen kože s predeli zadebeljene in pordele kože, ki jo pogosto prekrivajo srebrnkaste luske, nenormalna rast las, prekomerno lomljenje las, lomljenje nohtov, razjede na penisu,
- neravnovesje mineralov v telesu, ki povzroči težave s kostmi, vnetje kosti, nenormalna oslabeledost kosti, ki povzroči težave s kostmi, vnetje sklepne ovojnice, redke bolezni kosti,
- vnetje moda, nenormalno dolga erekcija, nenormalne celice v sluznici materničnega vratu, zatrdlina v dojki, bolečina v modih, razjede na zunanjih ženskih spolovilih, stanjšanje stene nožnice, neplodnost ali nezmožnost zanositve, otekline modnika,
- sezonska alergija,
- slab apetit, izguba okusa, naglušnost,
- nenormalne sanje, nihanje razpoloženja, nenormalno pomanjkanje koncentracije in težave z mirnim sedenjem, težave pri razumevanju ali razmišljanju, slab spomin, migrena, razdražljivost, odrevenelost ali oslabeledost zaradi slabo urejene sladkorne bolezni, spremembe na stopalu zaradi sladkorne bolezni, nezadržna potreba po premikanju nog,

- oteklina očesnega ozadja, ki povzroči spremembe vida, vnetje oči, neugodje/povečana občutljivost za svetlobo, oteklina očesnih vek,
- razpoke v kotičkih ustnic, oteklina dlesni, bolečina žleze slinavke,
- povečanje spolne sle,
- pekoč občutek,
- reakcija na infundiranje zdravila, brazgotinjenje, vnetje, ponovitev bolezni, občutek vročine, razjeda,
- izločanje premajhnih količin urina,
- odpoved delovanja presajenega organa, težave med ali po transfuziji krvi, razprtje rane preden se le-ta zaceli, zlom kosti, popolno pretrganje ali ločitev kite, nizek krvni tlak med posegom ali po njem, visok krvni tlak med posegom ali po njem, modrice/nabiranje krvi v mehkih tkivih po posegu, bolečina zaradi posega, glavobol zaradi posega, modrice mehkih tkiv.

Preiskave lahko pokažejo:

- nevarno nizko število rdečih krvnih celic, nevarno nizko število belih krvnih celic, propadanje rdečih krvnih celic, težave s strjevanjem krvi, kopičenje kisline v krvi zaradi sladkorne bolezni, pomanjkanje kisline v krvi,
- motnje tvorbe hormonov v nadledvični žlezi,
- nizke vrednosti vitamina D,
- zvišane vrednosti encimov trebušne slinavke v krvi, zvišane vrednosti troponina v krvi, zvišane vrednosti za prostato specifičnega antigena (PSA), zvišane vrednosti sečne kisline v krvi, zmanjšanje števila limfocitov CD-4, nizko vrednost krvnega sladkorja.

Poročanje o neželenih učinkih

Če opazite katerega koli izmed neželenih učinkov, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom. Posvetujte se tudi, če opazite neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. O neželenih učinkih lahko poročate tudi neposredno na **nacionalni center za poročanje, ki je naveden v Prilogi V**. S tem, ko poročate o neželenih učinkih, lahko prispevate k zagotovitvi več informacij o varnosti tega zdravila.

5. Shranjevanje zdravila NULOJIX

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

Tega zdravila ne smete uporabljati po datumu izteka roka uporabnosti, ki je naveden na nalepki vial in škatli poleg oznake EXP. Rok uporabnosti zdravila se izteče na zadnji dan navedenega meseca.

Zdravilo bo shranjeno v zdravstveni ustanovi, kjer vam ga bodo tudi aplicirali.

Shranjujte v hladilniku (2 °C – 8 °C).

Shranjujte v originalni ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo.

Priporočljivo je, da se po pripravi raztopine, raztopino iz vial takoj prenese v infuzijsko vrečo ali steklenico.

Z mikrobiološkega stališča je treba zdravilo uporabiti takoj po redčenju. Če se raztopine za infundiranje ne uporabi takoj, se jo lahko shrani v hladilniku (2 °C – 8 °C) za največ 24 ur. V teh 24 urah je raztopina lahko največ 4 ure shranjena pri temperaturi do 25 °C. Ne zamrzujte. Infundiranje zdravila NULOJIX je treba dokončati v 24 urah po raztapljanju praška.

Če po raztapljanju praška ali redčenju v raztopini opazite kakršnekoli delce ali spremembo barve, zdravila NULOJIX ne smete uporabiti.

Zdravila ne smete odvreči v odpadne vode ali med gospodinjske odpadke. O načinu odstranjevanja zdravila, ki ga ne uporabljate več, se posvetujte s farmacevtom. Taki ukrepi pomagajo varovati okolje.

6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

Kaj vsebuje zdravilo NULOJIX

- Učinkovina je belatacept. Ena viala vsebuje 250 mg belatacepta. Po pripravi raztopine en ml koncentrata vsebuje 25 mg belatacepta.
- Druge sestavine zdravila so natrijev klorid, natrijev dihidrogenfosfat monohidrat, saharoza, natrijev hidroksid (za uravnavo pH) in klorovodikova kislina (za uravnavo pH). (Glejte poglavje 2)

Izgled zdravila NULOJIX in vsebina pakiranja

NULOJIX prašek za koncentrat za raztopino za infundiranje (prašek za koncentrat) je beli do sivobeli prašek, ki je lahko v obliki celega ali razdrobljenega skupka.

Ena viala vsebuje 250 mg belatacepta.

Pakiranja vsebujejo 1 stekleno vialo in 1 injekcijsko brizgo ali 2 stekleni viali in 2 injekcijski brizgi.

Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom in proizvajalec

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom:

Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG

Plaza 254

Blanchardstown Corporate Park 2

Dublin 15, D15 T867

Irska

Proizvajalec:

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

Cruiserath Road, Mulhuddart

Dublin 15, D15 H6EF

Irska

Navodilo je bilo nazadnje revidirano

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila:

<http://www.ema.europa.eu>.

Naslednje informacije so namenjene samo zdravstvenemu osebju:

- Pri raztapljanju praška in redčenju raztopine za infundiranje morate zagotoviti aseptične pogoje.
- Da bi preprečili združevanje manjših delcev v skupke, morate tako pri dodajanju vehikla v vialo kot pri dodajanju raztopine v infuzijsko tekočino uporabiti priloženo injekcijsko brizgo za enkratno uporabo, ki ne vsebuje silikona.
- Vial ne stresajte. S tem boste preprečili penjenje raztopine.
- Raztopino za infundiranje morate bolniku infundirati preko sterilnega apirogenega filtra, ki minimalno veže proteine (velikost por od 0,2 µm do 1,2 µm).

Določitev odmerka in raztapljanje praška

Izračunajte odmerek in število potrebnih vial zdravila NULOJIX. Ena viala zdravila NULOJIX vsebuje 250 mg belatacepta.

- Skupni odmerek belatacepta (v mg) izračunate tako, da bolnikovo telesno maso (v kg) pomnožite z odmerkom belatacepta (v mg/kg) (6 ali 10 mg/kg, glejte poglavje 3).
- Pri spremembah telesne mase za manj kot 10 %, odmerka zdravila NULOJIX ni priporočljivo prilagajati.

- Število potrebnih vial ustreza odmerku belatacepta (v mg) deljeno z 250, zaokroženo navzgor do naslednjega celega števila vial.
- V vsako vialo dodajte 10,5 ml vehikla.
- Volumen potrebne pripravljene raztopine (ml) izračunate tako, da skupni odmerek belatacepta (v mg) delite s 25.

Praktične podrobnosti za raztapljanje praška

V aseptičnih pogojih v vsako od vial s pomočjo priložene injekcijske brizge za enkratno uporabo (uporaba takšne brizge je potrebna, da ne pride do združevanja manjših delcev v skupke) in injekcijske igle velikosti 18–21 dodajte 10,5 ml enega od naslednjih vehiklov: sterilno vodo za injekcije, 9 mg/ml (0,9 %) raztopino natrijevega klorida za injiciranje ali 5 % raztopino glukoze za injiciranje. Injekcijske brizge imajo oznake v enotah po 0,5 ml, zato izračunani odmerek zaokrožite na najbližjih 0,5 ml.

Z viala odstranite dvižno zaporko in vrh viala obrišite z alkoholnim robčkom. Iglo injekcijske brizge zabodite v vialo skozi sredino gumijastega zamaška. Curek tekočine usmerite v stekleno steno viala in ne neposredno v prašek. Ko ste v vialo dodali 10,5 ml vehikla, injekcijsko brizgo in iglo odstranite.

Da bi bilo penjenje raztopine čim manjše, vialo nežno obračajte vsaj 30 sekund ali dokler se prašek popolnoma ne raztopi. Ne stresajte. Na površini pripravljene raztopine lahko ostane nekaj pene. Zaradi predvidenih izgub pri odvzemu raztopine iz viala vsaka viala vsebuje zadosten pribitek belatacepta, da lahko po pripravi iz ene viala izvlečete 10 ml raztopine belatacepta s koncentracijo 25 mg/ml.

Nastala raztopina mora biti bistra do rahlo opalescentna in brezbarvna do svetlorumena. Če opazite motne delce, drugačno obarvanje ali tujke, raztopine ne uporabljajte. Priporočljivo je, da po pripravi raztopino iz viala takoj prenesete v infuzijsko vrečo ali steklenico.

Praktične podrobnosti za pripravo raztopine za infundiranje

Po raztapljanju praška morate raztopino razredčiti do 100 ml z 9 mg/ml (0,9 %) raztopino natrijevega klorida za injiciranje ali s 5 % raztopino glukoze za injiciranje. Iz 100-ml infuzijske vreče ali steklenice (infuzijski volumen 100 ml običajno ustreza za večino bolnikov in uporabljenih odmerkov, vendar pa lahko uporabite skupni volumen infuzije v razponu od 50 do 250 ml) odstranite volumen 9 mg/ml (0,9 %) raztopine natrijevega klorida za injiciranje ali 5 % raztopine glukoze za injiciranje, ki je enak volumnu potrebnega odmerka pripravljene raztopine zdravila NULOJIX (ml ustrezajo skupnemu odmerku v mg, deljeno s 25) in jo zavržite. V infuzijsko vrečo ali steklenico iz vial počasi dodajte potrebno količino pripravljene raztopine zdravila NULOJIX. Pri tem uporabite isto injekcijsko brizgo za enkratno uporabo, ki ste jo uporabili pri raztapljanju praška. Infuzijski vsebnik nežno premešajte. Koncentracija belatacepta v infuziji bo med 2 mg in 10 mg belatacepta na mililiter raztopine.

Neporabljeno vsebino vial morate zavreči v skladu z lokalnimi predpisi.

Infundiranje zdravila

Če ste raztapljanje praška in redčenje izvedli v aseptičnih pogojih, lahko NULOJIX raztopino za infundiranje infundirate takoj ali kasneje, vendar pa morate infundiranje zdravila dokončati v 24 urah po raztapljanju praška. Če raztopine, pripravljene za uporabo, ne boste infundirali takoj, jo lahko shranite v hladilniku (2 °C – 8 °C) za največ 24 ur. Ne zamrzujte. V teh 24 urah je raztopina lahko največ 4 ure shranjena pri temperaturi do 25 °C. Infundiranje morate dokončati v 24 urah po raztapljanju praška. Pred infundiranjem morate raztopino za infundiranje pregledati glede prisotnosti delcev ali spremembe barve. Če opazite kakršnekoli delce ali spremembo barve, raztopino zavržite. Vso količino popolnoma razredčene raztopine morate aplicirati v obliki 30-minutne intravenske infuzije preko infuzijskega sistema in sterilnega apirogenega filtra, ki minimalno veže proteine (velikost por od 0,2 µm do 1,2 µm). Da bo bolnik zagotovo prejel celoten odmerek je priporočljivo, da po končanem infundiranju intravensko linijo sperete z infuzijsko tekočino.

Zdravila NULOJIX ne smete infundirati sočasno z drugimi zdravili preko iste intravenske linije. Študij fizikalne ali biokemijske kompatibilnosti pri sočasni uporabi zdravila NULOJIX skupaj z drugimi zdravili niso izvedli.

Neporabljene raztopine za infundiranje ne shranjujte za ponovno uporabo.

Odstranjevanje

Neuporabljeno zdravilo ali odpadni material zavržite v skladu z lokalnimi predpisi.