

ILISA
RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

NULOJIX 250 mg infusioonilahuse kontsentraadi pulber

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Iga viaal sisaldab 250 mg belatarsepti.

Pärast manustamiskõlblikuks muutmist sisaldab kontsentraadi iga ml 25 mg belatarsepti.

Belatarsept on liitvalk, mida toodetakse rekombinantse DNA tehnoloogia abil hiina hamstri munasarjarakkudes.

Teadaolevat toimet omav abiaine:

Iga viaal sisaldab 0,55 mmol naatriumi.

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

3. RAVIMVORM

Infusioonilahuse kontsentraadi pulber (kontsentraadi pulber).

Pulber on valge kuni valkjast ühes tükis või tükkideks lagunenu kook.

4. KLIINILISED ANDMED

4.1 Näidustused

NULOJIX kombinatsioonis kortikosteroidide ja mükofenoolhappega (MPA) on näidustatud neerusiirdamise järel siiriku äratõukereaktsiooni profülaktikaks täiskasvanutel, kellele siiratakse neer (andmed neerufunktsiooni kohta vt lõik 5.1).

4.2 Annustamine ja manustamisviis

Ravi peab määrama ja seda jälgima eriarst, kellel on kogemusi immunosupressiivses ravis ja siirdatud neeruga patsientide ravis.

Belatarsepti kasutamist ei ole uuritud patsientidel, kellel on reaktiivsete antikehade paneel (*Panel Reactive Antibody*, PRA) > 30% (kes sageli vajavad suuremat immunosupressiooni). Arvestades võimalikke riske immunosupressiooni suurema koormuse korral tuleks belatarsepti kasutada neil patsientidel vaid pärast alternatiivse ravi võimaluste kaalumist (vt lõik 4.4).

Annustamine

Ravi alustamine siirdamise ajal

Siiriku retsipientidel, kes saavad ravi NULOJIXiga alates siirdamisest ("äsja siirdamise läbinud patsiendid"), on soovitatav raviskeemi lisada interleukiin-2 (IL-2) retseptori antagonist.

Soovitatav annus sõltub patsiendi kehakaalust (kg). Alljärgnevalt on esitatud annused ja ravi sagedus.

Tabel 1: Belatsepti annused siirdatud neeruga patsientidel

Algfaas	Annus
Siirdamispäev, enne implantatsiooni (1. päev)	10 mg/kg
5., 14. ja 28. päev	10 mg/kg
8 ja 12 nädalat pärast siirdamist	10 mg/kg
Säilitusfaas	Annus
Iga 4 nädala järel (\pm 3 päeva), alustades 16 nädalat pärast siirdamist	6 mg/kg

Üksikasjalikum informatsioon annuse arvutamise kohta vt lõik 6.6.

Patsiendid ei vaja enne belatsepti manustamist premedikatsiooni.

Siirdamise ajal tuleb NULOJIXi kasutada kombinatsioonis koos basiliksimabi induktsioonravi, mükofenolaatmofetiili ja kortikosteroididega. Belatsepti kasutataval patsientidel peab kortikosteroidide vähendamine toimuma ettevaatusega, eriti patsientidel, kellel inimese leukotsüüdi 4 - 6 antigeen (HLA) ei kattu (vt lõigud 4.4 ja 5.1).

Üleminek kaltsineuriini inhibiitoril (calcineurin inhibitor/CNI) põhinevalt raviskeemilt vähemalt 6 kuud pärast siirdamist

Patsientide üleminekul CNI-põhiselt ravilt NULOJIXil põhinevale säilitusravi skeemile vähemalt 6 kuud pärast siirdamist on soovitatav esimese 8 nädala jooksul manustada NULOJIXit annuses 6 mg/kg iga 2 nädala järel, millele järgneb sama annuse manustamine iga 4 nädala järel. Pärast NULOJIXiga ravi alustamist tuleb kaltsineuriini inhibiitori kasutamist jätkata vähenevas annuses vähemalt 4 nädala jooksul pärast NULOJIXi algannuse infusiooni (vt lõik 5.1). Vähemalt 6 kuu jooksul pärast üleminekut NULOJIXile on soovitatav sagedasem jälgimine ägeda äratõukereaktsiooni tekke suhtes vastavalt kohalikele tavapraktikale (vt lõik 4.4).

Kliinilistes uuringutes on belatsepti manustamise korral registreeritud infusiooniga seotud reaktsioone. Kui tekivad tõsised allergilised või anafülaktilised reaktsioonid, tuleb ravi belatseptiga kohe lõpetada ja alustada nõuetekohast ravi (vt lõik 4.4).

Belatsepti terapeutiline jälgimine ei ole vajalik.

Kliiniliste uuringute ajal belatsepti annust ei muudetud, kui kehakaal muutus vähem kui 10%.

Patsientide erirühmad

Eakad patsiendid

Annuse kohandamine ei ole vajalik (vt lõigud 5.1 ja 5.2).

Neerukahjustus

Neerukahjustusega või dialüüsitavatel patsientidel ei ole annuse kohandamine soovitatav (vt lõik 5.2).

Maksakahjustus

Neerusiirdamise uuringutes maksakahjustusega patsiente ei uuritud, seetõttu ei saa soovitada belatsepti annuse muutmist maksakahjustuse korral.

Lapsed

Belatsepti ohutus ja efektiivsus lastel ja noorukitel vanuses 0 kuni 18 aastat pole veel tõestatud. Andmed puuduvad.

Manustamisviis

NULOJIX on mõeldud ainult intravenoosseks kasutamiseks.

Lahjendatud lahus tuleb manustada intravenoosse infusioonina suhteliselt ühtlase kiirusega 30 minuti vältel. Esimene annus tuleb infundeerida vahetult enne operatsiooni või operatsiooni ajal, aga enne transplantaadi vaskulaarsete anastomooside valmimist.

Instruktsioonid ravimpreparaadi manustamiskõlblikuks muutmiseks ja lahjendamiseks, vt lõik 6.6.

4.3 Vastunäidustused

Siirdatud elundiga patsiendid, kes on Epstein-Barri viiruse suhtes seronegatiivsed või kelle serostaatus on teadmata.

Lõigus 6.1 loetletud ülitundlikkus toimeaine või ravimi ükskõik millise abiaine suhtes (vt lõik 4.4).

4.4 Hoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

Jälgitavus

Bioloogiliste ravimpreparaatide jälgitavuse parandamiseks tuleb manustatava ravimi nimi ja partii number selgelt dokumenteerida.

Transplantatsioonijärgne lümfoproliferatiivne haigus

II ja III faasi uuringutes (kolmes uuringus) äsja siirdamise läbinud patsientidel oli transplantatsioonijärgse lümfoproliferatiivse haiguse esinemissagedus belatarseptiga ravitud patsientide seas kõrgem kui tsüklosporiiniga ravitud patsientidel (vt lõik 4.8). Belatarseptiga ravitavatel siirdatud elundiga patsientidel, kes on Epstein-Barri viiruse suhtes seronegatiivsed, on suurem risk transplantatsioonijärgse lümfoproliferatiivse haiguse tekkeks kui Epstein-Barri viiruse suhtes positiivsetel patsientidel (vt lõik 4.8). Enne kui alustatakse belatarsepti manustamist, tuleb kindlaks teha Epstein-Barri viiruse seroloogia. Siirdatud elundiga patsientidele, kes on Epstein-Barri viiruse suhtes seronegatiivsed või kelle serostaatus on teadmata, ei tohi belatarsepti manustada (vt lõik 4.3).

Lisaks seronegatiivsele seisundile Epstein-Barri viiruse suhtes on transplantatsioonijärgse lümfoproliferatiivse haiguse riskiteguriteks teadaolevalt ka tsütomegaloviiruse infektsioon ja T-rakkude arvu vähendav ravi, mida kasutati sagedamini akuutse äratõukereaktsiooni raviks belatarseptiga ravitud patsientidel III faasi kliinilistes uuringutes (vt lõik 5.1).

Belatarseptiga ravitud patsientidel tekkis transplantatsioonijärgne lümfoproliferatiivne haigus kõige sagedamini kesknärvisüsteemis. Arstid peavad patsientide, kellel esinevad esmakordsed neuroloogilised, kognitiivsed või käitumuslikud nähud või sümptomid või nende nähtude süvenemine, diferentsiaaldiagnoosil arvestama transplantatsioonijärgse lümfoproliferatiivse haiguse esinemise võimalusega.

Infektsioonid

Immunosupressantide, sealhulgas belatarsepti kasutamine võib suurendada vastuvõtlikkust infektsioonidele, kaasa arvatud fataalsetele ja oportunistlikele infektsioonidele, tuberkuloosile ja herpesele (vt alljärgnevat hoiatust progressiivse multifokaalse leukoentsefalopaatia suhtes ja ka lõik 4.8).

Tsütomegaloviiruse profülaktika on soovitatav vähemalt kolme kuu vältel pärast transplantatsiooni, eriti patsientidel, kellel esineb kõrge tsütomegaloviiruse infektsiooni tekkerisk. *Pneumocystis pneumonia* profülaktika on soovitatav vähemalt kuue kuu vältel pärast transplantatsiooni.

Kliinilistes uuringutes täheldati belatarsepti saanud patsientidel tuberkuloosi sagedamini kui tsüklosporiini saanutel (vt lõik 4.8). Enamus tuberkuloosijuhte esines patsientidel, kes praegu elavad või on varem elanud riikides, kus tuberkuloosi esinemissagedus on kõrge. Enne kui alustatakse

belatsepti manustamist, tuleb patsientidel hinnata tuberkuloosisümptomeid ja teha testid latentse infektsiooni tuvastamiseks. Enne belatsepti kasutamist tuleb alustada latentse tuberkuloosiinfektsiooni nõuetekohast ravi.

Progressiivne multifokaalne leukoentsefalopaatia

Progressiivne multifokaalne leukoentsefalopaatia on harvaesinev, sageli kiiresti progresseeruv ja fataalne kesknärvisüsteemi oportunistlik infektsioon, mida põhjustab John Cunninghami (JC)-viirus. Belatsepti kliinilistes uuringutes registreeriti patsientidel, kes said kõrgemaid belatsepti annuseid kui soovituslikus ravirežiimis ette nähtud, kaks progressiivse multifokaalse leukoentsefalopaatia juhtu. Siirdatud neeruga patsientidel teostatud belatsepti uuringutes registreeriti üks progressiivse multifokaalse leukoentsefalopaatia juht patsiendil, keda raviti samaaegselt IL-2 retseptori antagonisti, mükofenolaatmofetiili ja kortikosteroididega. Siirdatud maksaga patsientidel teostatud uuringus raviti patsiente samaaegselt mükofenolaatmofetiili ja kortikosteroididega. Kuna progressiivse multifokaalse leukoentsefalopaatia ja teiste infektsioonide suurenenu riski seostatakse üldise immunosupressiooni kõrge tasemega, ei tohi belatsepti ja samaaegselt manustatavate immunosupressantide, sealhulgas mükofenolaatmofetiili ja mükofenoolhappe, soovituslikke annuseid ületada (vt lõik 4.5).

Varane diagnoos ja ravi võivad progressiivse multifokaalse leukoentsefalopaatia mõju leevendada. Arstid peavad patsientide, kellel esinevad esmakordsed neuroloogilised, kognitiivsed või käitumuslikud nähud või sümptomid või nende nähtude süvenemine, diferentsiaaldiagnoosil arvestama progressiivse multifokaalse leukoentsefalopaatia esinemise võimalusega. Progressiivset multifokaalset leukoentsefalopaatiat diagnoositakse tavaliselt aju pildidiagnostika, sealhulgas magnetresonantstomograafia või kompuutertomograafia põhjal ja JC-viiruse DNA testidega tserebrospinaalvedelikust, kasutades polümeraasahelreaktsiooni. Kui kliiniline kahtlus progressiivse multifokaalse leukoentsefalopaatia esinemise suhtes on kõrge ja tserebrospinaalvedeliku polümeraasahelreaktsioon ning aju pildidiagnostika diagnoosi ei kinnita, tuleb kaaluda aju biopsia teostamist patsiendile. Progressiivse multifokaalse leukoentsefalopaatia mis tahes kahtluse või kinnitatud juhu puhul on soovitatav konsulteerida neuroloogiga.

Progressiivse multifokaalse leukoentsefalopaatia diagnoosi korral on soovitatav immunosupressantide manustamist vähendada või see lõpetada, arvestades sellega kaasnevat riski transplantaadile. Belatsepti väljutamist võib kiirendada plasmafereesiga.

Pahaloomulised kasvaja

Lisaks transplantatsioonijärgse lümfoproliferatiivse haiguse riskile on immunosupressante, sealhulgas belatsepti manustavatel patsientidel suurem risk ka pahaloomuliste kasvujate, sealhulgas nahavähi tekkeks (vt lõik 4.8). Päikesevalguse ja ultraviolettkiirguse (UV-kiirguse) käes viibimist tuleb piirata kaitsva riietuse kandmise ja kõrge kaitseteguriga päikesekreemi kasutamisega.

Transplantaadi tromboos

Transplantaadi tromboosi esinemissageduse suurenemist täheldati kliinilistes uuringutes siirdamisjärgsel perioodil patsientidel, kellele oli siirdatud laiendatud kriteeriumitele vastava doonori neer. Turuletulekujärgselt on patsientidel, kellel kaasuvad teised riskifaktorid neerutransplantaadi tromboosi tekkeks, esinenud neerutransplantaadi tromboosi, kui belatsepti esimese annusega samal ajal või peaaegu samal ajal manustati immunosupressiivseks induktsiooniks antitümotsüütglobuliini (vt lõik 4.8).

Üleminek CNI-põhiselt säilitusravi skeemilt

CNI-põhist säilitusravi skeemi saavate kliiniliselt stabiilsete patsientide üleminekul belatseptil põhinevale raviskeemile võib esialgu suurenda ägeda äratõukereaktsiooni risk. Vähemalt 6 kuu jooksul pärast üleminekut belatseptile on soovitatav sagedasem kliiniline jälgimine ägeda äratõukereaktsiooni tekke suhtes vastavalt kohalikule tavapraktikale. Puuduvad andmed ravivahetuse kohta suurema immunoloogilise riskiga patsientidel, sest need patsiendid jäeti välja ravivahetuse

uuringutest uuringuplaanis määratletud kriteeriumide alusel seoses eelneva äratõukereaktsiooni anamneesiga (vt lõik 5.1). Nendel patsientidel võib vahetult pärast belatseptile üleminekut esineda veelgi suurem risk ägeda äratõukereaktsiooni tekkeks kui reaalselt uuritud patsientidel. Kõrge immunoloogilise riskiga patsientidel tuleb ravivahetust kaaluda ainult juhul, kui oodatav kasu on suurem sellega seotud võimalikest riskidest.

Maksasiirdamine

Siirdatud maksaga patsientidel ei ole belatsepti ohutus ja efektiivsus tõestatud ning seetõttu ei ole ravimi kasutamine soovitatav. Ühes II faasi kliinilises uuringus *de novo* siirdatud maksaga patsientidel täheldati surmajuhtude arvu suurenemist kahe belatsepti sisaldava raviskeemi puhul kolmest. Need belatsepti raviskeemid erinesid siirdatud neeruga patsientidel uuritud skeemidest (vt lõik 5.1).

Kasutamine koos teiste immunosupressantidega

Kliinilistes uuringutes kasutati belatsepti koos järgmiste immunosupressantidega: basiliksimab, mükofenoolhape ja kortikosteroidid.

Lümfotsüütide arvu vähendavat ravi ja mükofenoolhape: Kuna immunosupressiooni üldkoormus on pahaloomuliste kasvaja ja oportunistlike infektsioonide riskitegur, tuleb hoiduda samaaegselt manustatavate immunosupressantide soovituslike annuste ületamisest. Akuutse äratõukereaktsiooni korral tuleb lümfotsüütide arvu vähendavat ravi kasutada ettevaatlikult.

Kõrge PRA patsiendid vajavad sageli suuremat immunosupressiooni. Belatsepti kasutamist ei ole uuritud patsientidel, kellel on PRA > 30% (vt lõik 4.2).

Kortikosteroidide vähendamine: Belatsepti kasutataval patsientidel peab kortikosteroidide vähendamine toimuma ettevaatusega, eriti kõrge immunoloogilise riskiga patsientidel, nagu näiteks nendel, kellel 4 - 6 inimese leukotsüüdi antigeen (HLA) ei kattu. Belatsepti kasutamine koos basiliksimabi induktsiooni, mükofenolaatmofetiili ja kortikosteroidide vähendamisega kuni 5 mg/päevas kuuendaks siirdamisjärgseks nädalaks osutus turustamisjärgselt seotuks ägeda äratõukereaktsiooni määra suurenemisega. Need III astme äratõukereaktsioonid esinesid patsientidel, kellel 4 - 6 inimese leukotsüüdi antigeen (HLA) ei kattu (vt lõigud 4.2 ja 5.1). Kliinilistes uuringutes on belatsepti manustatud koos järgmiste immunosupressantidega: basiliksimab, mükofenoolhape ja kortikosteroidid.

Belatsepti kasutamisel teisele immunosupressandile üle minnes tuleb arstidel arvestada belatsepti 9...10-päevase poolväertusajaga, et vältida võimalikku liiga nõrka või liiga tugevat immunosupressiooni pärast ravi lõpetamist belatseptiga.

Allergilised reaktsioonid

Kliinilistes uuringutes täheldati belatsepti manustamisel infusiooniga seotud reaktsioone. Patsientidele ei ole vaja määrata eelnevat ravi allergiliste reaktsioonide profülaktikaks (vt lõik 4.8). Erilist tähelepanu tuleb pöörata patsientidele, kelle anamneesis esineb allergilisi reaktsioone seoses belatsepti või ravimi ükskõik millise abiaine suhtes. Turustamisjärgselt on teatatud anafülaksia esinemisest (vt lõik 4.8). Kui tekib mis tahes tõsine allergiline või anafülaktiline reaktsioon, tuleb ravi NULOJIXiga kohe katkestada ja alustada nõuetekohast ravi.

Vaktsineerimine

Ravi immunosupressandiga võib mõjutada reaktsiooni vaktsineerimisele. Seetõttu võib vaktsineerimine belatsepti kasutamise ajal olla vähemefektiivne, kuid seda ei ole kliinilistes uuringutes uuritud. Elusvaktsiinide kasutamisest tuleb hoiduda (vt lõik 4.5).

Autoimmuunprotsessid

Teoreetiliselt on olemas võimalus, et ravi belatseptiga võib tõsta autoimmuunprotsesside riski (vt lõik 4.8).

Immunogeensus

Vaatamata sellele, et antikehad tekkisid vaid mõnel patsiendil ning puudus selge korrelatsioon antikehade tekke ja kliinilise vastuse või kõrvaltoimete esinemise vahel, ei ole lõpliku hinnangu andmiseks piisavalt andmeid (vt lõik 4.8).

Korduva belatsept-ravi ohutust ja efektiivsust ei ole uuritud. Olemasolevate belatseptivastaste antikehade võimaliku mõjuga tuleb arvestada juhul, kui kaalutakse korduva belatsept-ravi kasutamist pärast pikemaajalist ravikatkestust, eriti patsientidel, kes ei ole saanud pidevat immunosupressiooni.

Naatriumisaldus

Ravim sisaldab 0,55 mmol ehk 13 mg naatriumi viaali kohta, mis on võrdne 0,64%-ga WHO poolt soovitatud maksimaalsest ööpäevasest kogusest täiskasvanutel, s.o 2g. Sellega tuleb arvestada kontrollitud naatriumisaldusega dieedil olevate patsientide ravimisel.

4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

Belatsept on liitvalk, mida suure tõenäosusega ei metaboliseerita tsütokroom P450 ensüümide ega UDP-glükuronosüültransferaaside rajas. Ilmselt ei ole belatseptil otsest toimet siirdatud maksaga patsientide või tervete vabatahtlike tsütokiinide tasemele. Seetõttu ei mõjuta belatsept tsütokiinide toime kaudu tsütokroom P450 ensüüme.

Belatsept ei mõjuta suure tõenäosusega mükofenoolhappe enterohepaatilist retsirkulatsiooni. Sama mükofenolaatmofetiili annuse koosmanustamisel belatseptiga on mükofenoolhappe kontsentratsioon veres umbes 40% kõrgem kui tsüklosporiiniga koosmanustamisel.

Immunosupressiivne ravi võib mõjutada reaktsiooni vaksineerimisele. Seetõttu võib vaksineerimine belatsepti kasutamise ajal olla vähem efektiivne, kuigi seda ei ole kliinilistes uuringutes hinnatud. Elusvaksiniinide kasutamisest tuleb hoiduda (vt lõik 4.4).

4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine

Rasestuda võivad naised / Kontratseptsioon meestel ja naistel

Rasestuda võivad naised peavad belatsepti manustamise ajal ja kaheksa nädalat pärast ravimi viimase annuse manustamist kasutama efektiivset rasestumisvastast meetodit, kuna võimalik risk embrüo/loote arengule on teadmata.

Rasedus

Andmed belatsepti kasutamise kohta rasedatel on puudulikud. Kõveraaluse pindala põhjal ei näita loomkatsed otsest või kaudset kahjulikku toimet embrüo/loote arengule annustes, mis on kuni 16 ja 19 korda suuremad inimesel kasutatavast annusest 10 mg/kg. Rottide pre- ja postnataalse arengu uuringus täheldati annuse korral, mis on 19 korda suurem inimesel kasutatavast annusest 10 mg/kg, kõveraaluse pindala põhjal väikseid muutusi immuunfunktsioonis (vt lõik 5.3). Belatsepti ei tohi rasedatel naistel kasutada, kui see ei ole hädavajalik.

Imetamine

Rottidega tehtud uuringud näitasid belatsepti eritumist piima. Ei ole teada, kas belatsept eritub rinnapiima (vt lõik 5.3). Rinnaga toitmine tuleb belatseptipõhise ravi ajal lõpetada.

Fertiilsus

Belatsepti kasutamisel inimestel puuduvad andmed toime kohta fertiilsusele. Belatsept ei avaldanud kahjulikku toimet isaste ega emaste rottide fertiilsusele (vt lõik 5.3).

4.7 Toime reaktsioonikiirusele

Belatsept omab kergelt toimet autojuhtimise ja masinate käsitlemise võimele, sest võib põhjustada väsimust, ebamugavustunnet ja/või iiveldust. Patsiente tuleb informeerida, et nimetatud sümptomite tekkimise korral peavad nad hoiduma potentsiaalselt ohtlikest tegevustest nagu autojuhtimine ja masinatega töötamine.

4.8 Kõrvaltoimed

Ohutusprofiili kokkuvõte

Immunosuppressantidega seotud kõrvaltoimete profiili on sageli põhihaiguse ja paljude ravimite samaaegse kasutamise tõttu raske kindlaks teha.

Uuringutes, mis viidi läbi toetamaks ravimi kasutamist äsja siirdamise läbinud patsientidel, olid kõige sagedasemad tõsised kõrvaltoimed ($\geq 2\%$), millest teatati belatsepti mõlema raviskeemi (intensiivsem [MI] ja vähemintensiivne [LI]) puhul kokku kuni kolmanda aastani, kuseteede infektsioon, tsütomegaloviiruse infektsioon, pürektsia, vere kreatiniinitaseme tõus, põelonefriit, diarröa, gastroenteriit, transplantaadi funktsioonihäired, leukopeenia, pneumoonia, basaarakuline kartsinoom, aneemia, dehüdratsioon.

Kuni kolmanda aastani kõige sagedamini registreeritud kõrvaltoimed ($\geq 20\%$) mõlemat belatseptiravi skeemi (MI ja LI) saanud patsientidel olid diarröa, aneemia, kuseteede infektsioon, perifeerne ödeem, konstipatsioon, hüpertensioon, pürektsia, iiveldus, transplantaadi funktsioonihäired, köha, oksendamine, leukopeenia, hüpofosfateemia ja peavalu.

Kõrvaltoimed, mille tõttu $\geq 1\%$ patsientidest kuni kolmanda aastani ravi katkestasid või lõpetasid, olid neeruveeni tromboos ja tsütomegaloviiruse infektsioon.

Kõrvaltoimete tabel

Tabelis 2 on organsüsteemide ja esinemissageduste kaupa loetletud kõrvaltoimed, mille puhul esines vähemalt kahtlus põhjuslikule seosele ja mida kirjeldati äsja siirdamise läbinud patsientide osalusega kliinilistes uuringutes kokku kuni kolmanda aastani ning mõlema belatsepti režiimi korral (intensiivsem ja vähemintensiivne režiim).

Esinemissageduse kateegooriad on järgmised: väga sage ($\geq 1/10$); sage ($\geq 1/100$ kuni $< 1/10$); aeg-ajalt ($\geq 1/1000$ kuni $< 1/100$). Igas esinemissageduse grupis on kõrvaltoimed toodud tõsiduse vähenemise järjekorras.

Tabel 2: Äsja siirdamise läbinud patsientide osalusega kliinilistes uuringutes esinenud kõrvaltoimed

Infektsioonid ja infestatsioonid	
Väga sage	kuseteede infektsioon, ülemiste hingamisteede infektsioon, tsütomegaloviiruse infektsioon*, bronhiit
Sage	sepsis, pneumoonia, gripp, gastroenteriit, <i>herpes zoster</i> , sinusiit, <i>herpes simplex</i> , suu kandidoos, püelonefriit, onühhomükoos, BK-viiruse infektsioon, hingamisteede infektsioon, kandidoos, riniit, tselluliit, haavainfektsioon, lokaalne infektsioon, herpesviiruse infektsioon, seeninfektsioon, naha seeninfektsioon
Aeg-ajalt	progressiivne multifokaalne leukoentsefalopaatia*, tserebraalne seeninfektsioon, tsütomegaloviirus-koliit, polüoomiviirusest tingitud nefropaatia, genitaalherpes, stafülokokkinfektsioon, endokardiit, tuberkuloos*, bronheктаasia, osteomüeliit, strongüloidoos, blastotsüsti infektsioon, giardiaas, lümfangiit
Hea-, pahaloomulised ja täpsustamata kasvaja (sealhulgas tsüstid ja polüübid)*	
Sage	naha lamerakuline kartsinoom, basaarakuline kartsinoom, naha papilloom
Aeg-ajalt	Epstein-Barri viirusest tingitud lümfoproliferatiivne haigus**, kopsuvähk, pärasoolevähk, rinnavähk, sarkoom, Kaposi sarkoom, eesnäärmevähk, emakakaela kartsinoom, kõrivähk, lümfoom, hulginüeloom, üleminekurakk-kartsinoom
Vere ja lümfisüsteemi häired	
Väga sage	aneemia, leukopeenia
Sage	trombotsütopeenia, neutropeenia, leukotsütoos, polütsüteemia, lümfopeenia
Aeg-ajalt	monotsütopeenia, isoleeritud erütrotsütaarne aplaasia, agranulotsütoos, hemolüüs, hüperkoagulatsioon
Immuunsüsteemi häired	
Sage	immuunoglobuliin G taseme langus veres, immuunoglobuliin M taseme langus veres
Aeg-ajalt	hüpogammaglobulineemia, sesoonne allergia
Endokriinsüsteemi häired	
Sage	Cushingi sündroomile sarnased sümptomid
Aeg-ajalt	neerupealiste puudulikkus
Ainevahetus- ja toitumishäired	
Väga sage	hüpofosfateemia, hüpokaleemia, düslipideemia, hüperkaleemia, hüperglükeemia, hüpokaltseemia
Sage	kehakaalu tõus, diabeet, dehüdratsioon, kehakaalu langus, atsidoos, vedelikupeetus, hüperkaltseemia, hüpoproteineemia
Aeg-ajalt	diabeetiline ketoatsidoos, diabeetiline jalg, alkaloos, söögiisu vähenemine, D-vitamiini puudus
Psühhiaatrilised häired	
Väga sage	unetus, ärevus
Sage	depressioon
Aeg-ajalt	ebanormaalsed unenäod, meeleolu kõikumine, tähelepanupuuduse ja hüperaktiivsuse häire, libiido suuremine

Närvisüsteemi häired	
Väga sage	peavalu
Sage	treemor, paresteesia, tserebrovaskulaarne juhtum, pearinglus, minestus, letargia, perifeerne neuropaatia
Aeg-ajalt	entsefaliit, Guillain-Barré sündroom*, ajuturse, koljusisese rõhu tõus, entsefalopaatia, krampid, hemiparees, demüelinisatsioon, näonärvi halvatus, maitsehäire, kognitiivne häire, mäluhäired, migreen, põletustunne, diabeetiline neuropaatia, rahutute jalgade sündroom
Silma kahjustused	
Sage	katarakt, okulaarne hüperemia, ähmane nägemine
Aeg-ajalt	retiniit, konjunktiviit, silmapõletik, keratiit, fotofobia, silmalau turse
Kõrva ja labürindi kahjustused	
Sage	vertiigo, kõrvavalu, tinnitus
Aeg-ajalt	hüpakuusia
Südame häired	
Sage	tahhükardia, bradükardia, kodade virvendus, südamepuudulikkus, stenokardia, vasaku vatsakese hüpertroofia
Aeg-ajalt	äge koronaarsündroom, teise astme atrioventrikulaarblokaad, aordiklapi haigus, supraventrikulaarne arütmia
Vaskulaarsed häired	
Väga sage	hüpertensioon, hüpotensioon
Sage	šokk, infarkt, hematoom, lümfotseele, angiopaatia, arteriaalne fibroos
Aeg-ajalt	veenitromboos, arteriaalne tromboos, tromboflebiit, arteri stenoos, vahelduv lonkamine, õhetus
Respiratoorsed, rindkere ja mediastiinumi häired	
Väga sage	düspnoe, köha
Sage	kopsuödeem, vilistav hingamine, hüpokapnia, ortopnoe, ninaverejooks, orofarüngeaalne valu
Aeg-ajalt	äge respiratoorse distressi sündroom, pulmonaalne hüpertensioon, pneumoniit, hemoptüüs, bronhopneumopaatia, valulik hingamine, pleuraefusioon, uncapnoe sündroom, häälekähedus, villide teke suus/neelus
Seedetrakti häired	
Väga sage	diarröa, konstipatsioon, iiveldus, oksendamine, kõhuvalu
Sage	düspepsia, aftoosne stomatiit, kõhuseinasong
Aeg-ajalt	seedetrakti häire, pankreatiit, jämesoole haavand, veriroe, gastroduodenaalne haavand, pärasoole verejooks, peensoole sulgus, huulepõletik, igemete hüperplaasia, süljenäärme valu, väljaheite värvuse muutus
Maksa ja sapiteede häired	
Sage	tsütolüütiline hepatiit, kõrvalekalded maksafunktsiooni testides
Aeg-ajalt	sapikivitõbi, maksatsüst, maksasteatoos
Naha ja nahaaluskoe kahjustused	
Sage	akne, pruuritus, alopeetsia, nahakahjustus, lööve, öine higistamine, hüperhidroos
Aeg-ajalt	psoriaas, ebanormaalne karvakasv, onühhoklaasia, peenise haavand, näo turse, juuste murdumine

Lihaste, luustiku ja sidekoe kahjustused	
Väga sage	artralgia, seljavalu, valu jäsemetes
Sage	müalgia, lihasnõrkus, luuvalu, liigese turse, lülivaheketta kahjustus, liigese lukustumine, lihasspasmid, osteoartriit
Aeg-ajalt	luuainevahetuse häire, luupõletik, osteolüüs, sünoviit
Neerude ja kuseteede häired	
Väga sage	proteinuuria, vere kreatiniinitaseme tõus, düsuuria, hematuuria
Sage	neeru tubulaarne kroos, neeruveeni tromboos*, neeruarteri stenoos, glükosuuria, hüdronefroos, vesikouretraalne refluks, uriinipidamatus, uriinipeetus, nüktuuria
Aeg-ajalt	neeruarteri tromboos*, nefriit, nefroskleroos, neerutorukeste atroofia, hemorraagiline tsüstiit, neerufibroos
Reproduktiivse süsteemi ja rinnanäärme häired	
Aeg-ajalt	epididümiit, priapism, emakakaela düsplaasia, tükk rinnas, munandivalu, tupehaavand, atroofiline vulvovaginiit, viljatus, munandikoti turse
Kaasasündinud, perekondlikud ja geneetilised häired	
Sage	hüdroksele
Aeg-ajalt	hüpofosfataasia
Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid	
Väga sage	perifeerne ödeem, püreksia
Sage	valu rinnus, väsimus, ebamugavustunne, paranemise häired
Aeg-ajalt	infusiooniga seotud reaktsioon*, ärrituvus, fibroos, põletik, haiguse kordumine, kuumatunne, haavand
Uuringud	
Sage	C-reaktiivse valgu taseme tõus, kõrvalkilpnäärme hormooni taseme tõus veres
Aeg-ajalt	kõhunäärme ensüümide sisalduse suurenemine, troponiini sisalduse suurenemine, elektrolüütide tasakaalu häired, prostata spetsiifilise antigeeni tõus, vere kusi happesuse suurenemine, uriinierituse vähenemine, veresuhkru taseme tõus, CD4 lümfotsüütide arvu langus
Vigastus, mürgistus ja protseduuri tüsistused	
Väga sage	transplantaadi funktsioonihäire
Sage	krooniline allotransplantaadi nefropaatia, haavasong
Aeg-ajalt	transplantaadi kaotus, transfusiooni reaktsioon, haava avanemine, luumurd, kõõluse rebend, protseduuriga seotud hüpotensioon, protseduuriga seotud hüpertensioon, protseduurijärgne hematoom, protseduuriga seotud valu, protseduuriga seotud peavalu, kontusioon

* Vt lõik „Valitud kõrvaltoimete kirjeldus“.

** Hõlmab kõiki juhte, millest teatati äsja siirdamise läbinud patsientide III faasi uuringutes 3,3-aastase mediaankestuse jooksul ja äsja siirdamise läbinud patsientide II faasi uuringutes ligikaudu 7-aastase mediaankestuse jooksul.

Pikaajaline jätkuperiood 1. uuringus ja 2. uuringus

Kahes III faasi uuringus (vt lõik 5.1) randomiseeritud ja äsja siirdamise läbinud 1209 patsiendist 761 jätkasid pärast 3. aastat osalemist pikaajalises jätkuperioodis veel kuni 4 aasta jooksul ning uuringuravimi manustamine jätkus vastavalt esialgu määratud ravile. Esimese 3 aasta jooksul saadud tulemustega võrreldes ei tuvastatud 4-aastase pikaajalise avatud jätkuperioodi jooksul uusi kõrvaltoimeid ega kõrvaltoimete (esialgse 3-aastase perioodi jooksul täheldatud kõrvaltoimed on loetletud ülal) esinemissageduse suurenemist.

Ravivahetuse uuringud 1 ja 2

Kahes ravivahetuse uuringus oli belatasepti üldine ohutusprofiil kooskõlas teadaoleva ohutusprofiiliga, mida on täheldatud olemasolevas kliinilises populatsioonis äsja siirdamise läbinud patsientide osalusega uuringutes ja mis on toodud tabelis 2 eespool.

Pahaloomulised kasvaja ja transplantatsioonijärgne lümfoproliferatiivne haigus

Äsja siirdamise läbinud patsientide osalusega uuringutes täheldatud pahaloomuliste kasvaja esinemissagedused ühe- ja kolmeaastase ravi korral on esitatud tabelis 3, transplantatsioonijärgse lümfoproliferatiivse haiguse esinemissagedused on aga esitatud ühe- ja üle kolmeaastase ravi kohta (järeluuringu kestuse mediaan belatsepti intensiivsema režiimi korral oli 1199 päeva, belatsepti vähemintensiivse režiimi korral 1206 päeva ja tsüklosporiini manustamisel 1139 päeva). Kolmeaastase ravi korral oli pahaloomuliste kasvaja, välja arvatud mitte-melanoom tüüpi nahavähkide, esinemissagedus belatsepti vähemintensiivse režiimi ja tsüklosporiini kasutamisel sarnane ja belatsepti intensiivsema režiimi kasutamisel kõrgem. Transplantatsioonijärgset lümfoproliferatiivset haigust esines mõlemas belatsepti ravirühmas sagedamini kui tsüklosporiini rühmas (vt lõik 4.4). Mitte-melanoom tüüpi nahavähki esines belatsepti vähemintensiivse režiimi kasutamisel vähem kui tsüklosporiini või belatsepti intensiivsema režiimi kasutamisel.

Tabel 3: Pahaloomuliste kasvaja esinemine ravirühmade kaupa (%)

	Kuni üheaastane ravi			Kuni kolmeaastane ravi ^{*,**}		
	Belatsept (intensiivsem režiim) N = 477	Belatsept (vähemintensiivne režiim) N = 472	Tsüklosporiin N = 476	Belatsept (intensiivsem režiim) N = 477	Belatsept (vähemintensiivne režiim) N = 472	Tsüklosporiin N = 476
Kõik pahaloomulised kasvaja	3,4	1,9	3,4	8,6	5,7	7,1
Mitte-melanoom tüüpi nahavähid	1,0	0,2	1,5	4,2	1,5	3,6
Pahaloomulised kasvaja, välja arvatud mitte-melanoom tüüpi nahavähid	2,3	1,7	1,9	4,4	4,2	3,6
Transplantatsioonijärgne lümfoproliferatiivne haigus ^{**}	0,8	0,8	0,2	1,7	1,3	0,6
Pahaloomulised kasvaja, välja arvatud mitte-melanoom tüüpi nahavähid ja transplantatsiooni järgne lümfoproliferatiivne haigus	1,5	0,8	1,7	2,7	3,2	3,4

*Kõikide uuringute keskmine järeluuringu kestus, välja arvatud transplantatsioonijärgse lümfoproliferatiivse haiguse osas, oli kõikides ravirühmades 1092 päeva.

**Kõikide uuringute keskmine järeluuringu kestus transplantatsioonijärgse lümfoproliferatiivse haiguse osas oli intensiivsema režiimi rühmas 1199 päeva, vähemintensiivse režiimi rühmas 1206 päeva ja tsüklosporiini rühmas 1139 päeva.

Kolmes äsja siirdamise läbinud patsientide osalusega uuringus (üks II faasi ja kaks III faasi uuringut, 1. uuring ja 2. uuring) täheldatud transplantatsioonijärgse lümfoproliferatiivse haiguse kumulatiivne esinemissagedus oli patsientidel, keda raviti belatsepti soovituslike annustega (vähemintensiivne režiim, 1,3%; 6/472), kõrgem kui tsüklosporiini rühmas (0,6%; 3/476), ja oli kõrgeim belatsepti intensiivsema režiimi rühmas (1,7%; 8/477). Belatseptiga ravitud patsientidel registreeritud neljateistkümnest transplantatsioonijärgse lümfoproliferatiivse haiguse juhust üheksa esines

kesknärvisüsteemis; neljateistkümnest juhust kaheksa lõppes jälgimisperioodi jooksul surmaga (kuue surmaga lõppenud juhu korral oli tegemist kesknärvisüsteemi haigusega). Vähemintensiivse režiimi kasutamisel registreeritud kuuest transplantaatsioonijärgse lümfoproliferatiivse haiguse juhust kolm hõlmasid kesknärvisüsteemi ja lõppesid surmaga.

Epstein-Barri viiruse suhtes seronegatiivsetel patsientidel, kellele manustatakse immunosupressante, on transplantaatsioonijärgse lümfoproliferatiivse haiguse risk eriti kõrge (vt lõigud 4.3 ja 4.4). Kliinilistes uuringutes oli Epstein-Barri viiruse suhtes seronegatiivsetel siirdatud elundiga patsientidel, keda raviti belatarseptiga, transplantaatsioonijärgse lümfoproliferatiivse haiguse risk kõrgem kui Epstein-Barri viiruse suhtes seropositiivsetel patsientidel (vastavalt 7,7%; 7/91 ja 0,7%; 6/810). Belatarsepti soovitusliku annustamisrežiimi rühmas oli 404 Epstein-Barri viiruse suhtes seropositiivset patsienti ja esines neli transplantaatsioonijärgse lümfoproliferatiivse haiguse juhtu (1,0%), millest 2 hõlmas kesknärvisüsteemi.

Pikaajalise jätkuperioodi jooksul teatati pahaloomulistest kasvajatest (kaasa arvatud transplantaatsioonijärgsest lümfoproliferatiivsest haigusest) belatarsepti intensiivsema ravirežiimi, belatarsepti vähemintensiivse ravirežiimi ja tsüklosporiini rühmas vastavalt 10,3%-l, 8,4%-l ja 14,7%-l patsientidest 1. uuringus ning 19,2%-l, 13,3%- ja 16,1%-l patsientidest 2. uuringus. Transplantaatsioonijärgse lümfoproliferatiivse haiguse juhud varieerusid vastavalt serostaatusele. 1. uuringus teatati ühest täiendavast transplantaatsioonijärgse lümfoproliferatiivse haiguse juhust tsüklosporiini rühmas patsiendil, kes oli siirdamise ajal EBV seropositiivne. 2. uuringus täheldati siirdamise ajal EBV seropositiivsete patsientide seas ühte transplantaatsioonijärgse lümfoproliferatiivse haiguse juhtu kõigis kolmes ravirühmas. 2. uuringu patsientide seas, kes olid siirdamise ajal EBV seronegatiivsed (kellel ei ole belatarsepti kasutamine soovitatav), täheldati kolme transplantaatsioonijärgse lümfoproliferatiivse haiguse juhtu belatarsepti vähemintensiivse ravirežiimi rühmas ning mitte ühtegi juhtu belatarsepti intensiivsema ravirežiimi rühmas ja tsüklosporiini rühmas.

Infektsioonid

Tabelis 4 on rühmade kaupa esitatud äsja siirdamise läbinud patsientide osalusega uuringutes täheldatud infektsioonide esinemissagedused ühe- ja kolmeaastase ravi korral.

Tuberkuloosiinfektsioonide ja mittetõsiste herpesinfektsioonide üldine esinemissagedus oli belatarsepti ravirežiimi kasutamisel kõrgem kui tsüklosporiini ravirežiimi korral. Enamus tuberkuloosijuhte esines patsientidel, kes praegu elavad või on varem elanud riikides, kus tuberkuloosi esinemissagedus on kõrge (vt lõik 4.4). Polüoomiviiruse infektsioonide ja seeninfektsioonide üldine esinemine oli belatarsepti vähemintensiivse ravirežiimi rühmas arvuliselt väiksem kui belatarsepti intensiivsema ravirežiimi ja tsüklosporiini rühmades.

Progressiivset multifokaalset leukoentsefalopaatiat diagnoositi belatarsepti kliinilises programmis kahel patsiendil. Üks surmaga lõppenud progressiivse multifokaalse leukoentsefalopaatia juhtum registreeriti siirdatud neeruga patsiendil, kellele III faasi uuringus manustati kahe aasta jooksul intensiivsema ravirežiimi järgi belatarsepti koos IL-2 retseptori antagonisti, mükofenolaatmofetiili ja kortikosteroididega. Teine progressiivse multifokaalse leukoentsefalopaatia juhtum registreeriti II faasi uuringus siirdatud maksaga patsiendil, kellele manustati kuue kuu vältel intensiivsema ravirežiimi järgi belatarsepti suuremat annust, soovituslikust suuremat mükofenolaatmofetiili annust ja kortikosteroidide (vt lõik 4.4).

Kesknärvisüsteemi hõlmavad infektsioonid esinesid belatarsepti intensiivsema ravirežiimi rühmas sagedamini (kaheksa juhtu, sealhulgas eespool nimetatud progressiivse multifokaalse leukoentsefalopaatia juhtum; 1,7%) kui belatarsepti vähemintensiivse ravirežiimi (kaks juhtu, 0,4%) ja tsüklosporiini (üks juhtum; 0,2%) rühmades. Kõige sagedamini esinev kesknärvisüsteemi infektsioon oli krüptokokkmeningiit.

Tabel 4: Infektsioonide esinemine ravirühmade kaupa äsja siirdamise läbinud patsientide osalusega uuringutes (%)

	Kuni üheaastane ravi			Kuni kolmeaastane ravi*		
	Belatarsept (intensiivsem režiim) N = 477	Belatarsept (vähemintensiivne režiim) N = 472	Tsüklosporiin N= 476	Belatarsept (intensiivsem režiim) N = 477	Belatarsept (vähemintensiivne režiim) N = 472	Tsüklosporiin N= 476
Infektsioonid ja infestatsioonid	70,7	71,8	73,7	79,2	82,0	80,6
Tõsised infektsioonid	26,8	23,3	27,3	35,8	33,5	37,8
Viirusinfektsioonid	26,4	25,0	27,7	38,8	39,0	36,1
Tsütomegaloviirus	11,1	11,9	13,7	13,8	13,8	14,7
Polüoomiviirus	4,8	2,3	4,8	6,3	3,8	5,7
Herpes	8,0	6,6	6,1	15,5	14,2	10,7
Seeninfektsioonid	13,8	11,0	15,1	22,9	16,7	20,6
Tuberkuloos	0,4	0,4	0,2	1,3	1,3	0,2

* Kõikide uuringute keskmine järeluuringu kestus oli kõikides ravirühmades 1092 päeva.

Äsja siirdamise läbinud patsientide osalusega uuringute pikaajalise jätkuperioodi jooksul esines tõsiseid infektsioone 1. uuringus vastavalt 30,3% ja 23,5% l patsientidest belatarsepti intensiivsema ja vähemintensiivse ravirežiimi rühmas ning 27,2% l patsientidest tsüklosporiini rühmas ning 2. uuringus vastavalt 35,6% ja 38,1% l patsientidest belatarsepti intensiivsema ja vähemintensiivse ravirežiimi rühmas ning 37,9% l patsientidest tsüklosporiini rühmas. Teatati ühest progressiivse multifokaalse leukoentsefalopaatia juhust (1. uuring) tsüklosporiini rühmas 82 kuud pärast siirdamist (enam kui 56 päeva pärast ravi lõpetamist).

Transplantaadi tromboos

III faasi uuringus esines patsientidel, kellele oli äsja siirdatud laiendatud kriteeriumitele vastava doonori neer (2. uuring), transplantaadi tromboosi belatarsepti rühmades sagedamini (4,3% intensiivsema ja 5,1% vähemintensiivse ravirežiimi rühmas) kui tsüklosporiini rühmas (2,2%). Ühes teises III faasi uuringus oli patsientidel, kellele oli äsja siirdatud elusdoonori või standardkriteeriumitele vastava surnud doonori neer (1. uuring), transplantaadi tromboosi esinemissagedus intensiivsema ravirežiimi rühmas 2,3% ja vähemintensiivse ravirežiimi rühmas 0,4% ning tsüklosporiini rühmas 1,8%. Äsja siirdamise läbinud patsientide osalusega II faasi uuringus esines kaks transplantaadi tromboosi juhtu, üks intensiivsema ravirežiimi rühmas ja teine vähemintensiivse ravirežiimi rühmas (mõlemal juhul oli esinemissagedus 1,4%), kusjuures tsüklosporiini rühmas ei esinenud ühtegi juhtu. Üldjuhul esinesid nimetatud tüsistused ravi varases staadiumis ja põhjustasid enamasti transplantaadi kaotuse. Turuletulekujärgselt on patsientidel, kellel kaasuvad teised riskifaktorid neerutransplantaadi tromboosi tekkeks, esinenud neerutransplantaadi tromboosi, kui belatarsepti esimese annusega samal ajal või peaaegu samal ajal manustati immunosupressiivseks induktsiooniks antitümotsüütglobuliini (vt lõik 4.4).

Infusiooniga seotud reaktsioonid

Anaphylaxis has been reported post marketing(see section 4.4).

Äsja siirdamise läbinud patsientide osalusega uuringutes esines kolme aasta jooksul infusiooniga seotud reaktsioone (reaktsioone, mis tekivad ühe tunni jooksul pärast infusiooni) 5,5%-l belatarsepti intensiivsema ravirežiimi rühma patsientidest ja 4,4%-l belatarsepti vähemintensiivse ravirežiimi rühma patsientidest. Akuutsed infusiooniga seotud reaktsioonid, mida belatarsepti mõlema ravirežiimi korral kõige sagedamini registreeriti, olid hüpotensioon, hüpertensioon, kuumahood ja peavalu. Enamus kõrvaltoimetest olid mittetõsised, kerge kuni mõõduka intensiivsusega ja ei kordunud. Kui belatarsepti võrreldi platseebo infusiooniga, siis kõrvaltoimete esinemissagedustes erinevust ei leitud (platseebot infundeeriti belatarsepti vähemintensiivse ravirežiimi 6. ja 10. nädalal, et pimendada uuringut intensiivsema ja vähemintensiivse ravirežiimi suhtes).

Immunogeensus

Belatsepti molekuli vastaste antikehade taset mõõdeti kahes äsja siirdamise läbinud patsientide osalusega III faasi uuringus 796 siirdatud neeruga patsiendil (kellest 551 sai ravi vähemalt kolm aastat). Äsja siirdamise läbinud patsientide osalusega II faasi pikaajalises jätku-uuringus sai keskmiselt seitsme aasta vältel ravi veel 51 patsienti. Belatseptivastaste antikehade tekkega ei kaasnenud belatsepti kliirensi muutust.

Belatseptiravi ajal tekkisid antikehad 847 patsiendist kokku 45 patsiendil (5,3%). Eri uuringutes jäi antikehadega patsientide osakaal vahemikku 4,5–5,2% III faasi uuringutes kuni 11,8% II faasi pikaajalises jätku-uuringus. Ekspositsiooniaja suhtes normaliseeritud immunogeensususe tase osutus aga kolmes uuringus ühesuguseks, olles 2,0–2,1 100 patsiendiaasta kohta. Antikehade sisalduse määramisel vähemalt 56 päeva (umbes kuus poolväärtusaega) pärast ravi lõpetamist belatseptiga olid antikehad tekkinud veel kümnel (6,5%) patsiendil 153-st. Üldiselt olid antikehade tiitrid madalad, tavaliselt ebapüsivad ja muutusid ravi jätkamisel sageli tuvastamatuks.

Neutraliseerivate antikehade olemasolu hindamiseks analüüsiti *in vitro* 29 patsiendi proove, mille puhul oli kinnitust leidnud tsütotoksilise T-lümfotsüüdiga assotsieerunud antigeen-4 (CTLA-4) seostumine molekuli modifitseerunud piirkonda; neutraliseerivate antikehade olemasolu tehti kindlaks kaheksal (27,6%) patsiendil. Nimetatud antikehade kliiniline tähendus on ebaselge.

Autoimmuunsus

Autoimmuunreaktsioonid olid kliinilistes põhiuuringutes äsja siirdamise läbinud patsientide seas harvad, esinedes kolme aasta jooksul intensiivsema ravirežiimi, vähemintensiivse ravirežiimi ja tsüklosporiini rühmades sagedusega vastavalt 1,7%, 1,7%, ja 1,9%. Belatsepti intensiivsema ravirežiimi rühmas tekkis ühel patsiendil Guillian-Barré sündroom, mille tõttu tuli ravi katkestada, misjärel haigus taandus. Kokkuvõttes näitavad kliinilistest uuringutest saadud üksikud teated, et pikaajaline ravi belatseptiga ei soodusta autoimmuunreaktsioonide tekkeriski suurenemist.

Pikaajalise jätkuperioodi jooksul esines autoimmuunreaktsioone 1. uuringus vastavalt 2,6% 1 ja 3,0% 1 patsientidest belatsepti intensiivsema ja vähemintensiivse ravirežiimi rühmas ning 3,7% 1 patsientidest tsüklosporiini rühmas ning 2. uuringus vastavalt 5,8% 1 ja 3,5% 1 patsientidest belatsepti intensiivsema ja vähemintensiivse ravirežiimi rühmas ning 0% 1 patsientidest tsüklosporiini rühmas.

Võimalikest kõrvaltoimetest teatamine

Ravimi võimalikest kõrvaltoimetest on oluline teatada ka pärast ravimi müügiloa väljastamist. See võimaldab jätkuvalt hinnata ravimi kasu/riski suhet. Tervishoiutöötajatel palutakse kõigist võimalikest kõrvaltoimetest teatada riikliku teavitamissüsteemi ([vt V lisa](#)) kaudu.

4.9 Üleannustamine

Ilma nähtavat toksilist toimet täheldamata on manustatud üksikannuseid suuruses kuni 20 mg/kg. Üleannustamise korral on soovitatav patsienti tähelepanelikult jälgida kõrvaltoimete nähtude või sümptomite esinemise suhtes ja määrata asjakohane sümptomaatiline ravi.

5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

5.1 Farmakodünaamilised omadused

Farmakoterapeutiline grupp: immunosupressandid, selektiivsed immunosupressandid, ATC-kood: L04AA28.

Kostimulatsiooni selektiivne blokaator belatsept on lahustuv liitvalk, mis koosneb inimese tsütotoksilise T-lümfotsüüdiga assotsieerunud antigeen-4 (CTLA-4) modifitseeritud

ekstratsellulaarsest domäänist ja sellega seondunud inimese immunoglobuliini G1 antikeha Fc-domääni (liigend-CH2-CH3 domäänid) osast. Belatsepti toodetakse rekombinantse DNA-tehnoloogia abil imetajate rakukultuuri ekspressioonisüsteemis. CTLA-4 ligandiga seonduvas piirkonnas on asendatud kaks aminohappejääki (L104/E; A29/Y).

Toimemehhanism

Belatsept seostub antigeeni esitlevate rakkude pinnal olevate CD80 ja CD86 retseptoritega. Tulemusena blokeerib belatsept CD28 retseptori vahendatud T-rakkude kostimulatsiooni, inhibeerides nende aktivatsiooni. Aktiveeritud T-rakud on siirdatud neeru vastu tekkiva immuunvastuse peamised vahendajad. Belatsept, mis on CTLA4-Ig modifitseeritud vorm, seostub CD80 ja CD86 retseptoritega tugevamalt kui CTLA4-Ig algmolekul, mille põhjal ravim on valmistatud. Selline tugevam seostumine tagab immunosupressiooni taseme, mis on vajalik selleks, et takistada allotransplantaadi immuunvahendatud äratõukereaktsiooni ja funktsioonihäireid.

Farmakodünaamilised toimed

Kliinilises uuringus täheldati pärast belatsepti esmakordset manustamist antigeeni esitlevate rakkude pinnal olevate CD86 retseptorite umbes 90% küllastatust perifeerses veres. Esimese transplantatsioonijärgse kuu jooksul säilis CD86 retseptorite 85% küllastatus. Soovituslikku annustamisrežiimi järgides säilitati kuni kolme transplantatsioonijärgse kuu jooksul umbes 70% ja 12 kuu möödudes umbes 65% CD86 retseptorite küllastatuse tase.

Kliiniline efektiivsus ja ohutus

1. ja 2. uuring: III faasi uuringud äsja siirdamise läbinud patsientidel

Belatsepti kasutamise ohutust ja efektiivsust immunosupressiivse ravirežiimi ühe osana pärast neeru siirdamist uuriti kahes randomiseeritud, osaliselt pimendatud, mitmekeskuselises kolmeaastases uuringus, kus esmane tulemusnäitaja määrati kindlaks esimesel aastal. Nimetatud uuringutes võrreldi belatsepti kahte ravirežiimi (intensiivsem ja vähemintensiivne režiim) ja tsüklosporiini manustamist patsientidel, kellele siirdati standardkriteeriumitele (1. uuring) või laiendatud kriteeriumitele (2. uuring) vastava doonori organ. Kõik patsiendid manustasid basiliksimabi, mükofenolaatmofetiili ja kortikosteroide. Intensiivsem režiim, mille käigus manustati esimese kuue transplantatsioonijärgse kuu jooksul suuremaid annuseid ja sagedamini kui vähemintensiivse režiimi käigus, põhjustas ajavahemikul teisest kuni seitsmenda kuuni pärast transplantatsiooni kaks korda suuremat belatsepti kontsentratsiooni veres kui vähemintensiivne režiim. Intensiivsema ja vähemintensiivse režiimi efektiivsus oli sarnane, kuid vähemintensiivse režiimi üldine ohutusprofiil oli parem. Seetõttu soovitatakse belatsepti manustada vähemintensiivne annustamisrežiimi kohaselt.

1. uuring: Patsiendid, kellele siirdati elusdoonori või standardkriteeriumitele vastava surnud doonori neer

Standardkriteeriumitele vastavate doonorite organid määratleti organitena, mis pärinevad elusdoonorilt või surnud doonorilt, kelle eeldatav külm isheemia on kestnud alla 24 tunni ja kelle puhul ei tule rakendada organdoonorluse laiendatud kriteeriume. 1. uuringust jäid välja (1) esmasel siirdamisel retsipiendid, kellel PRA oli $\geq 50\%$; (2) korduval siirdamisel retsipiendid, kellel PRA oli $\geq 30\%$; (3) retsipiendid, kellel varasem transplantaadi kaotus oli seotud ägeda äratõukereaktsiooniga positiivse T-rakkude lümfotsütotoksilise ristsobivustestiga.

Uuringusse kaasati 666 patsienti, kes randomiseeriti järgmiselt: 219 patsienti belatsepti intensiivsema režiimiga rühma, 226 patsienti belatsepti vähemintensiivse režiimiga rühma ja 221 patsienti tsüklosporiini rühma, misjärel teostati neeru siirdamine. Keskmine vanus oli 45 aastat; 58% doonororganitest oli elus patsientidelt; 3% olid korduvad siirdamised; 69% uuringu populatsioonist olid meessoost; 61% olid valgest rassist, 8% olid afroameeriklased, 31% olid teistest rassidest; 16% oli PRA $\geq 10\%$; ning 41% ei kattunud 4 - 6 HLA.

Kõikides ravirühmades vähendati esimese kuue kuu jooksul pärast siirdamist kasutatava kortikosteroidi annust. Belatsepti raviskeemis kasutatava kortikosteroidi keskmine annus 1, 3, ja 6 ravikuuni oli vastavalt 20 mg, 12 mg ja 10 mg.

2. uuring: Patsiendid, kellele siirdati laiendatud kriteeriumitele vastava doonori neer

Laiendatud kriteeriumitele vastavad doonorid määratleti surnud doonoritena, kes vastasid vähemalt ühele järgmisele kriteeriumile: 1) doonori vanus ≥ 60 aastat; 2) doonori vanus ≥ 50 aastat ja kaasnevate haiguste esinemine (vähemalt kaks järgmist seisundit: insult, hüpertensioon, seerumi kreatiini tase $> 1,5$ mg/dl); 3) elundi loovutamine pärast kardiaalset surma; 4) eeldatav külm isheemia on kestnud vähemalt 24 tundi. 2. uuringust jäid välja retsiptendid, kellel PRA oli $\geq 30\%$, korduval siirdamisel patsiendid, positiivse T-rakkude lümfotsütotoksilise ristsobivustestiga.

Uuringusse kaasati 543 patsienti, kes randomiseeriti järgmiselt: 184 patsienti belatsepti intensiivsema režiimiga rühma, 175 patsienti belatsepti vähemintensiivse režiimiga rühma ja 184 patsienti tsüklosporiini rühma, misjärel teostati neeru siirdamine. Keskmine vanus oli 58 aastat; 67% uuringu populatsioonist oli meessoost; 75% olid valgest rassist, 13% olid afroameeriklased, 12% olid teistest rassidest; 3% oli PRA $\geq 10\%$; ning 53% ei kattunud 4 - 6 HLA.

Kõikides ravirühmades vähendati esimese kuue kuu jooksul pärast siirdamist kasutatava kortikosteroidi annust. Belatsepti raviskeemis kasutatava kortikosteroidi keskmine annus 1, 3, ja 6 ravikuuni oli vastavalt 21 mg, 13 mg ja 10 mg.

Tabelis 5 on esitatud belatsepti vähemintensiivse režiimi ja tsüklosporiini võrdluse tulemused efektiivsuse esmaste kaastulemusnäitajate – suremuse ja transplantaadi kaotuse, neerukahjustuse koondnäitaja ja akuutse äratõukereaktsiooni (määratletud akuutse äratõukereaktsiooni kliinilise kahtlusena, mida kinnitatakse biopsiaga) osas. Patsientide ja transplantaadi elulemus oli belatsepti ja tsüklosporiini manustamisel sarnane. Belatsepti manustamisel vastas neerukahjustuse koondnäitaja kriteeriumile vähem patsiente ja keskmine glomerulaarfiltratsiooni tase oli kõrgem kui tsüklosporiini manustamisel.

Akuutset äratõukereaktsiooni esines belatsepti manustamisel 1. uuringus sagedamini ja 2. uuringus sama sagedusega kui tsüklosporiini manustamisel. Umbes 80% akuutsetest äratõukereaktsioonidest esines esimese kolme kuu jooksul ja pärast kuue kuu möödumist esines neid harva. 1. uuringus esines kolme aasta jooksul Banff 97 skaala järgi vähemalt IIB astme akuutseid äratõukereaktsioone 39 belatsepti manustanud patsiendist 11-l ja 21 tsüklosporiini manustanud patsiendist kolmel patsiendil. 2. uuringus esines kolme aasta jooksul Banff 97 skaala järgi vähemalt IIB astme akuutseid äratõukereaktsioone 33 belatsepti manustanud patsiendist üheksal ja 29 tsüklosporiini manustanud patsiendist viiel patsiendil. Akuutset äratõukereaktsiooni raviti lümfotsütide arvu vähendava raviga (transplantatsioonijärgse lümfoproliferatiivse haiguse riskitegur, vt lõik 4.4) belatsepti rühmas sagedamini kui tsüklosporiini rühmas. Mõlemas uuringus oli patsientidel, kellel kahe aasta jooksul esines akuutne äratõukereaktsioon, doonorspetsiifiliste antikehade, mis on üks antikehade vahendatud äratõukereaktsiooni diagnoosi kriteeriumeid, tase kolmandal aastal belatsepti rühmas 6% (2/32, 2. uuring)-8% (3/39, 1. uuring) ja tsüklosporiini rühmas 20% (4/20, 1. uuring)-26% (7/27, 2. uuring). Korduva akuutse äratõukereaktsiooni esinemissagedus kolme aasta jooksul oli rühmades sarnane ($< 3\%$) ja esimese raviaasta uuringuplaanijärgse biopsiaga kindlaks tehtud subkliinilise akuutse äratõukereaktsiooni esinemissagedus oli mõlemas rühmas 5%. 1. uuringus oli kolmanda aasta lõpuks transplantaadi kaotanud 39 belatsepti manustanud patsiendist viis ja 21 tsüklosporiini manustanud patsiendist üks patsient, kellel esines akuutne äratõukereaktsioon, ning surnud 39 belatsepti manustanud patsiendist viis patsienti ja mitte ühtegi tsüklosporiini manustanud patsienti, kellel esines akuutne äratõukereaktsioon. 2. uuringus oli kolmanda aasta lõpuks transplantaadi kaotanud 33 belatsepti manustanud patsiendist viis ja 29 tsüklosporiini manustanud patsiendist kuus patsienti, kellel esines akuutne äratõukereaktsioon, ning surnud 33 belatsepti manustanud patsiendist viis ja 29 tsüklosporiini manustanud patsiendist viis patsienti, kellel esines akuutne äratõukereaktsioon. Keskmine glomerulaarfiltratsiooni kiirus pärast akuutset äratõukereaktsiooni oli belatsepti ja tsüklosporiiniga ravitud patsientidel mõlemas uuringus sarnane.

Tabel 5: Peamised efektiivsusnäitajad ühe- ja kolmeaastase ravi järel

Näitaja	1. uuring: elusdoonorid ja standardkriteeriumitele vastavad surnud doonorid		2. uuring: laiendatud kriteeriumitele vastavad doonorid	
	Belatsept (vähem-intensiivsem režiim)	Tsüklosporiin	Belatsept (vähem-intensiivsem režiim)	Tsüklosporiin
	N = 226	N = 221	N = 175	N = 184
Patsientide ja transplantaadi elulemus (%) 1. aasta [95% usaldusvahemik]	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. aasta [95% usaldusvahemik]	92,0 [88,5-95,6]	88,7 [84,5-92,9]	82,3 [76,6-87,9]	79,9 [74,1-85,7]
Suremus (%) 1. aasta	1,8	3,2	2,9	4,3
3. aasta	4,4	6,8	8,6	9,2
Transplantaadi kaotus (%) 1. aasta	2,2	3,6	9,1	10,9
3. aasta	4,0	4,5	12,0	12,5
Patsientide osakaal, kes vastasid 1. aasta lõpuks neerukahjustuse koondnäitaja kriteeriumitele^a	54,2	77,9	76,6	84,8
P-väärtus	< 0,0001	-	< 0,07	-
Akuutne äratõukereaktsioon (%) 1. aasta (%) [95% usaldusvahemik]	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. aasta (%) [95% usaldusvahemik]	17,3 [12,3-22,2]	9,5 [5,6-13,4]	18,9 [13,1-24,7]	15,8 [10,5-21,0]
Keskmine mõõdetud glomerulaarfiltratsiooni tase^b ml/min/1,73 m² 1. aasta	63,4	50,4	49,6	45,2
2. aasta	67,9	50,5	49,7	45,0
Keskmine arvutuslik glomerulaarfiltratsiooni tase^c ml/min/1,73 m² 1. kuu 1. aasta	61,5 65,4	48,1 50,1	39,6 44,5	31,8 36,5
2. aasta	65,4	47,9	42,8	34,9
3. aasta	65,8	44,4	42,2	31,5

^aPatsientide osakaal, kelle mõõdetud glomerulaarfiltratsiooni tase oli < 60 ml/min/1,73 m² või kelle mõõdetud glomerulaarfiltratsiooni tase langes 3. kuni 12. kuuni ≥ 10 ml/min/1,73 m².

^b Glomerulaarfiltratsiooni taset mõõdeti iotalamaadiga ainult 1. ja 2. aastal.

^c Glomerulaarfiltratsiooni tase arvutati MDRD valemiga 1. kuul, 1., 2. ja 3. aastal.

Kroonilise neeruhaiguse staadiumi progresseerumine

1. uuringus oli kolmanda aasta lõpuks keskmine arvutuslik glomerulaarfiltratsiooni tase belatsepti manustamisel 21 ml/min/1,73 m² kõrgem, ning kroonilise neeruhaiguse 4/5 staadiumi (glomerulaarfiltratsiooni tase < 30 ml/min/1,73 m²) saavutas 10% belatsepti ja 20% tsüklosporiini manustanud patsientidest. 2. uuringus oli kolmanda aasta lõpuks keskmine arvutuslik glomerulaarfiltratsiooni tase belatsepti manustamisel 11 ml/min/1,73 m² kõrgem, ning kroonilise

neeruhaiguse 4/5 staadiumi (glomerulaarfiltratsiooni tase $< 30 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) saavutas 27% belatsepti ja 44% tsüklosporiini manustanud patsientidest.

Krooniline allotransplantaadi nefropaatia/interstitsiaalne fibroos ja tubulaarne atroofia

1. ja 2. uuringu esimese aasta möödudes oli kroonilise allotransplantaadi nefropaatia/interstitsiaalse fibroosi ja tubulaarse atroofia esinemissagedus belatsepti manustamisel arvuliselt madalam kui tsüklosporiini manustamisel (vastavalt u 9,4% ja 5%).

Esmakordselt diagnoositud diabeet ja vererõhk

1. ja 2. uuringu esimese aasta andmete eelnevalt kindlaks määratud koondanalüüs näitas, et esmakordselt diagnoositud diabeedi, mis määratleti transplantatsioonijärgse vähemalt 30 päeva kestnud diabeediravimi kasutamisenä või vähemalt kahe tühja kõhuga mõõdetud plasma glükoositaseme väärtusena, mis olid alla 126 mg/dl ($7,0 \text{ mmol/l}$), esinemissagedus oli belatsepti manustamisel 5% ja tsüklosporiini manustamisel 10%. Kolmanda aasta lõpuks oli esmakordselt diagnoositud diabeedi esinemissagedus belatsepti manustamisel 8% ja tsüklosporiini manustamisel 10%.

1. ja 2. uuringu esimesel ja kolmandal aastal täheldati belatsepti manustamisel 6–9 mmHg võrra madalamat keskmist süstoolset vererõhku, ligikaudu 2–4 mmHg võrra madalamat keskmist diastoolset vererõhku ja hüpertensiooniravimi väiksemat kasutust kui tsüklosporiini manustamisel.

Pikaajaline jätkuperiood 1. uuringus ja 2. uuringus

Kokku 321 belatsepti (intensiivsem ravirežiim: 155 ja vähemintensiivne ravirežiim: 166) ja 136 tsüklosporiini patsienti lõpetas 3 aastat kestnud ravi 1. uuringus ja alustas 4 aastast pikaajalist jätkuperioodi (kokku kuni 7 aastat). Pikaajalise jätkuperioodi jooksul katkestas uuringu rohkem patsiente tsüklosporiini rühmas (32,4%) kui kummaski belatsepti rühmas (17,4% ja 18,1% vastavalt intensiivsema ja vähemintensiivse ravirežiimi rühmas). Kokku 217 belatsepti (intensiivsem ravirežiim: 104 ja vähemintensiivne ravirežiim: 113) ja 87 tsüklosporiini patsienti lõpetas 3 aastat kestnud ravi 2. uuringus ja alustas 4 aastast pikaajalist jätkuperioodi (kokku kuni 7 aastat). Pikaajalise jätkuperioodi jooksul katkestas uuringu rohkem patsiente tsüklosporiini rühmas (34,5%) kui kummaski belatsepti rühmas (28,8% ja 25,7% vastavalt intensiivsema ja vähemintensiivse ravirežiimi rühmas).

Võrreldes tsüklosporiiniga ja hinnatuna *ad hoc* Coxi regressioonanalüüsist saadud (surma või siiriku kaotuse) riski suhtarvu (*hazard ratio*, HR) näitajate järgi oli üldine patsiendi ja siiriku elulemus suurem belatseptiga ravitud patsientidel 1. uuringus (HR 0,588 [95% CI: 0,356...0,972] intensiivsema ja HR 0,585 [95% CI: 0,356...0,961] vähemintensiivse ravirežiimi rühmas) ning võrreldav ravirühmade vahel 2. uuringus (HR 0,932 [95% CI: 0,635...1,367] intensiivsema ja HR 0,944 [95% CI: 0,644...1,383] vähemintensiivse ravirežiimi rühmas). Surma või siiriku kaotuse üldine osakaal oli 1. uuringus väiksem belatseptiga ravitud patsientidel (intensiivsem ravirežiim: 11,4%; vähemintensiivne ravirežiim: 11,9%) võrreldes tsüklosporiin ravi saanud patsientidega (17,6%). 2. uuringus oli surma või siiriku kaotuse üldine osakaal võrreldav ravirühmade vahel (vastavalt 29,3%, 30,9% ja 28,3% intensiivsema ravirežiimi, vähemintensiivse ravirežiimi ja tsüklosporiini puhul). 1. uuringus suri intensiivsema ravirežiimi, vähemintensiivse ravirežiimi ja tsüklosporiini rühmas vastavalt 7,8%, 7,5% ja 11,3% patsientidest ning siiriku kaotus tekkis 4,6% l, 4,9% l ja 7,7% l patsientidest. 2. uuringus suri intensiivsema ravirežiimi, vähemintensiivse ravirežiimi ja tsüklosporiini rühmas vastavalt 20,1%, 21,1% ja 15,8% patsientidest ning siiriku kaotus tekkis 11,4% l, 13,1% l ja 15,8% l patsientidest. 2. uuringu vähemintensiivse ravirežiimi rühmas täheldatud suurem suremus oli peamiselt tingitud kasvajatest (intensiivsem ravirežiim: 3,8%; vähemintensiivne ravirežiim: 7,1%; tsüklosporiin: 2,3%).

Suurem arvatud glomerulaarfiltratsiooni kiirus, mida täheldati belatseptiga ravitud patsientidel tsüklosporiin-ravi saanud patsientidega võrreldes esimesel 3 aastal, püsis pikaajalise jätkuperioodi jooksul. 1. uuringus oli keskmine arvatud glomerulaarfiltratsiooni kiirus 7. aastal vastavalt 74,0, 77,9 ja 50,7 ml/min/1,73 m² belatsepti intensiivsema ravirežiimi, belatsepti vähemintensiivse ravirežiimi ja tsüklosporiini rühmas. 2. uuringus oli keskmine arvatud glomerulaarfiltratsiooni kiirus 7. aastal samades rühmades vastavalt 57,6, 59,1 ja 44,6 ml/min/1,73 m². Surma, siiriku kaotuse või

glomerulaarfiltratsiooni kiiruse $< 30 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ tekkeni kulunud aega analüüsiti 7-aastase perioodi jooksul: 1. uuringus täheldati belatatsepti rühmadesse kuulunud patsientidel surma, siiriku kaotuse ja glomerulaarfiltratsiooni kiiruse $< 30 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ riski ligikaudu 60% vähenemist tsüklosporiini rühma patsientidega võrreldes. 2. uuringus täheldati belatatsepti rühmadesse kuulunud patsientidel vastava riski ligikaudu 40% vähenemist tsüklosporiini rühma patsientidega võrreldes.

Üleminek kaltsineuriini inhibiitori (CNI) põhiselt ravilt belatatseptil põhinevale raviskeemile
Ravivahetuse uuring 1:

Mitmekeskuselisse prospektiivsesse randomiseeritud avatud uuringusse kaasati kokku 173 siirdamise retsipienti, kes said CNI-põhist säilitusravi skeemi (tsüklosporiini [CsA] 76 patsienti või takroliimust [TAC] 97 patsienti) ning kellele oli siirdatud elus- või surnud doonori neer 6...36 kuud enne uuringus osalemist. Patsiendid, kes olid 3 kuu jooksul enne uuringus osalemist saanud biopsiaga kinnitatud ägeda äratõukereaktsiooni (*biopsy proven acute rejection*, BPAR) ravi, kellel oli korduv BPAR, Banff IIA või suurema astme rakuline äratõukereaktsioon või antikehade vahendatud äratõukereaktsioon praeguse siiriku puhul, eelneva siiriku kaotus BPAR-i tõttu või positiivne T-rakulise lümfotsütotoksilisuse ristsobivus praeguse siiriku puhul, loeti olevat suurema immunoloogilise riskiga ja need patsiendid jäeti uuringust välja. Patsiendid randomiseeriti vahekorras 1:1 kas jätkama oma CNI-põhist raviskeemi või üle minema belatatseptil põhinevale raviskeemile. Üleminekufaasis manustati belatatsepti säilitusannus 1. päeval ja iga kahe nädala järel esimese 8 nädala jooksul (vt lõik 4.2). CNI annust vähendati järk-järgult 1. päevast kuni 29. päevani. 1. päeval said patsiendid 100% CNI annuse, millele järgnes 40...60% annusest 15. päeval, 20...30% annusest 23. päeval ning 29. päeval CNI annust ei manustatud. Pärast esialgset 8-nädalast üleminekufaasi manustati belatatsepti säilitusannus iga 4 nädala järel alates 12. nädalast pärast esimest annust (vt lõik 4.2). Uuring kestis 12 kuud ja pikaajaline jätkuperiood (LTE) 12. kuust kuni 36. kuuni. Esmane (kirjeldav) tulemusnäitaja oli neerufunktsioon (eGFR-i muutus algväärtusest) 12. kuul.

12. kuul olid funktsioneeriva siirikuga elus kõik 84 patsienti (100%) belatatseptile ülemineku rühmas ja 98,9% (88/89) patsientidest CNI-jätkuravi rühmas. BPAR tekkis 7,1%-l (6/84) patsientidest belatatseptile ülemineku rühmas ja mitte ühelgi patsiendil CNI-jätkuravi rühmas. Kummagi rühma 81-st patsiendist, kes liitusid LTE-perioodiga (ITT-LT alampopulatsioon), olid 36. kuul funktsioneeriva siirikuga elus 97% (79/81) belatatseptile ülemineku rühmas ja 98,8% (80/81) CNI-jätkuravi rühmas. LTE-perioodi jooksul teatati belatatseptile ülemineku rühmas ühest ja CNI-jätkuravi rühmas kolmest BPAR-i juhust; ITT-LT alampopulatsioonis teatati kuni 36. nädalani BPAR-i tekkest 6,2%-l (5/81) patsientidest belatatseptile ülemineku rühmas ja 3,7%-l (3/81) patsientidest CNI-jätkuravi rühmas. Ei täheldatud ühtegi BPAR-i Banff III raskusastme juhtu. Ühel BPAR-iga patsiendil kummaski rühmas tekkis järgnevalt siiriku kaotus. 12. kuul oli cGFR-i keskmine (SD) muutus algväärtusest +7,0 (12,0) ml/min/1,73 m² belatatseptile ülemineku rühmas (N=84) ja +2,1 (10,3) ml/min/1,73 m² CNI-jätkuravi rühmas (N=89). 36. kuul oli cGFR-i keskmine muutus algväärtusest +8,2 (16,1) ml/min/1,73 m² belatatseptile ülemineku rühmas (N=72) ja +1,4 (16,9) ml/min/1,73 m² CNI-jätkuravi rühmas (N=69).

Ravivahetuse uuring 2:

Mitmekeskuselisse prospektiivsesse randomiseeritud avatud uuringusse kaasati kokku 446 siirdamise retsipienti, kes said CNI-põhist säilitusravi skeemi (CsA: 48 patsienti või TAC: 398 patsienti) ning kellele oli siirdatud elus- või surnud doonori neer 6...60 kuud enne uuringus osalemist. Patsiendid, kes olid 3 kuu jooksul enne uuringus osalemist saanud biopsiaga kinnitatud ägeda äratõukereaktsiooni (BPAR) ravi, kellel oli korduv BPAR, Banff IIA või suurema astme rakuline äratõukereaktsioon või antikehade vahendatud äratõukereaktsioon praeguse siiriku puhul, eelneva siiriku kaotus BPAR-i tõttu või positiivne T-rakulise lümfotsütotoksilisuse ristsobivus praeguse siiriku ajal, loeti olevat suurema immunoloogilise riskiga ja need patsiendid jäeti uuringust välja. Patsiendid randomiseeriti vahekorras 1:1 kas jätkama oma CNI-põhist raviskeemi või üle minema belatatseptil põhinevale raviskeemile. CNI annuse vähendamise ja belatatsepti üleminekufaasi puhul järgiti sarnast skeemi nagu ravivahetuse uuringus 1 (vt eespool). Uuringu kestus oli 24 kuud. Esmane (kirjeldav) koondtulemusnäitaja oli funktsioneeriva siirikuga elus olevate uuritavate osakaal 24. kuul.

Funktsioneeriva siirikuga elus olevate uuritavate osakaal oli sarnane belatatseptile ülemineku (98,2%; 219/223) ja CNI-jätkuravi (97,3%; 217/223) rühmades 24. kuul. Kummaski rühmas oli neli patsienti

(1,8%) surnud ja CNI-jätkuravi rühmas oli kahel patsendil (0,9%) tekkinud siiriku kaotus. 12. kuul teatati BPAR-ist 18/223 patsiendil (8,1%) belataseptile ülemineku rühmas ja 4/223 patsiendil (1,8%) CNI-jätkuravi rühmas. 24. kuul ei olnud belataseptile ülemineku rühmas rohkem BPAR-i juhte ilmnenud, kuid CNI-jätkuravi rühmas teatati 5 lisajuhust (kokku 9/223 (4%) 24. kuul). Enamik belataseptile ülemineku rühmas teatatud BPAR-i juhtudest tekkis esimese 6 kuu jooksul; kõigi juhtude ravi oli edukas ja järgnevat siiriku kaotust ei tekkinud. BPAR-i juhtude üldine raskus oli suurem pärast belataseptile üleminekut võrreldes CNI-jätkuravi rühmas täheldatud juhtudega. Kui surma ja siiriku kaotust analüüsiti imputatsiooniga nullini, olid kohandatud keskmised cGFR-i väärtused 24. kuul 55,5 ja 48,5 ml/min/1,73 m² vastavalt belataseptile ülemineku ja CNI-jätkuravi rühmades. cGFR-i algväärtuste vastav kohandatud muutus oli vastavalt +5,2 ja -1,9 ml/min/1,73 m².

II faasi maksasiirdamise uuring

Viidi läbi belatasepti ühekordne, randomiseeritud, mitmekeskuseline, kontrollitud II faasi uuring *de novo* ortotoopse maksasiirdamise patsientidel. Kokku 250 uuritavat randomiseeriti ühte viiest ravirühmast (3 belatasepti ja 2 takroliimuse rühma). Selles maksasiirdamise uuringus kasutatud belatasepti annus oli kõigis kolmes belatasepti rühmas suurem II ja III faasi neerusiirdamise uuringutes kasutatud belatasepti annustest.

Suuremat suremust ja transplantaadi kaotust täheldati belatasepti vähemintensiivse režiimi + mükofenolaatmofetiili rühmas ning suuremat suremust täheldati belatasepti intensiivsema režiimi + mükofenolaatmofetiili rühmas. Surmapõhjuste osas kindlat mustrit kindlaks ei tehtud. Belatasepti rühmades täheldati takroliimuse rühmadega võrreldes viirus- ja seennakkuste esinemissageduse suurenemist, kuid tõsiste infektsioonide üldine esinemissagedus ei erinenud kõikide ravirühmade vahel (vt lõik 4.4).

Eakad

Belatasepti manustati ühes II faasi ja kahes III faasi neeruuuringus 217 vähemalt 65-aastasele patsiendile.

Patsiendi ja transplantaadi elulemuse, neerufunktsiooni ja akuutse äratõukereaktsiooni alusel hinnatud ohutuse ja efektiivsuse näitajad olid eakatel patsientidel samasugused kui üldises uuringupopulatsioonis.

Lapsed

Euroopa Raviamet on peatanud kohustuse esitada belataseptiga läbi viidud uuringute tulemused laste ühe või mõne alarühma kohta neerusiirdamise korral (teave lastel kasutamise kohta vt lõik 4.2).

5.2 Farmakokineetilised omadused

Imendumine

Belatasepti farmakokineetika siirdatud neeruga patsientidel osutus võrreldavaks tervete isikute omaga. Belatasepti farmakokineetika oli lineaarne ja pärast annuste 1-20 mg/kg ühekordset intravenoosset infusiooni suurenes tervetel isikutel belatasepti kontsentratsioon veres proportsionaalselt. Belatasepti geomeetriselised keskmised (CV%) farmakokineetilised näitajad pärast 6 mg/kg annuste mitmekordset intravenoosset infusiooni siiratud neeruga patsientidele olid simuleerituna populatsiooni farmakokineetika mudelist: terminaalne poolväärtusaeg 9,6 (27) päeva, süsteemne kliirens 0,59 (22) ml/h/kg ja jaotusruumala tasakaalutingimustes 0,15 (21) l/kg. Soovitatava annustamisrežiimi juures saavutati seerumi tasakaaluseisundi kontsentratsioon transplantatsioonijärgses algfaasis üldjuhul kaheksandal nädalal ja säilitusfaasis kuuendal kuul. Esimesel, neljandal ja kuuendal kuul pärast transplantatsiooni oli belatasepti ennustatavate miinimumkontsentratsioonide geomeetiline keskmine (CV%) vastavalt 24 (31), 5,3 (50) ja 3,1 (49) µg/ml.

Jaotumine

Populatsiooni farmakokineetika analüüs, mis teostati 944 siirdatud neeruga patsiendi kuni ühe transplantatsioonijärgse aasta andmete põhjal näitas, et belatsepti farmakokineetika oli erinevatel ajahetkedel pärast transplantatsiooni sarnane. Belatsepti minimaalne kontsentratsioon säilis püsival tasemel kuni viie aasta jooksul pärast transplantatsiooni. Siiratud neeruga patsientide populatsiooni farmakokineetika analüüsi abil määrati belatsepti minimaalne süsteemne akumulatsioon annuste 6 või 10 mg/kg mitmekordset infusiooni iga nelja nädala tagant. Esines minimaalne süsteemne akumulatsioon, akumulatsiooniindeks tasakaalutingimustes on 1,1.

Eritumine

Populatsiooni farmakokineetika analüüsid siirdatud neeruga patsientidel näitasid, et suurema kehakaalu korral esines tendents belatsepti kliirensi suurenemise suunas. Vanuse, soo, rassi, neerufunktsiooni (arvutusliku glomerulaarfiltratsiooni), diabeedi või samaaegse dialüüsi kliiniliselt olulist mõju belatsepti kliirensile kindlaks ei tehtud.

Puuduvad andmed maksakahjustusega patsientide kohta.

5.3 Prekliinilised ohutusandmed

Belatsept oli närilistel väiksema aktiivsusega kui liitvalk abatsept, mis erineb belatseptist CD80/86 seostumisdomäänis asuva kahe aminohappejäägi poolest. Kuna abatsept on struktuuri ja toimemehhanismi osas belatseptiga sarnane ja selle aktiivsus närilistel on suurem, kasutati abatsepti närilistel belatsepti aktiivsema homologina. Seetõttu kasutati belatsepti ohutuse tõestamisel lisaks belatseptiga tehtud uuringutele abatseptiga teostatud prekliinilisi uuringuid.

Mitmetes erinevates *in vitro* uuringutes ei ole täheldatud abatseptil mutageensust ega klastogeensust. Hiirtel täheldati kartsinogeensuse uuringus pahaloomulise lümfoomi ja rinnanäärme (emastel) tuumorite sageduse suurenemist. Abatsepti saanud hiirtel täheldatud lümfoomide ja rinnanäärme tuumorite esinemissageduse suurenemine võib olla tingitud kontrolli vähenemisest vastavalt hiirlaste leukeemiaviiruse ja hiire rinnanäärmeviiruse üle pikaajalise immunomodulatsiooni korral. Makaakidel teostatud kuuekuulises belatsepti ja üheaastases abatsepti toksilisuse uuringus olulist toksilisust ei täheldatud. Pöörduvad farmakoloogilised toimed olid vähene mööduv seerumi IgG vähenemine ning põrna ja/või lümfisõlmede germinaaltsentri minimaalne kuni raske lümfoidne kahanemine. Kummaski uuringus ei leitud tõendeid lümfoomidest ega preneoplastilistest morfoloogilistest muutustest vaatamata sellele, et abatsepti uuringus tuvastati lümfokrüptoviirus, mis teadaolevalt põhjustab immunosupressioonis ahvidel kõnealuste uuringutega võrdse aja jooksul selliseid kahjustusi. Belatsepti uuringus viiruse olemasolu ei testitud, kuid kuna on tegemist ahvidel levinud viirusega, esines see suure tõenäosusega ka nendel ahvidel.

Belatseptil ei olnud ebasoovitavaid toimeid isaste ega emaste rottide fertiilsusele. Belatsept ei avaldanud teratogeenset toimet, kui tiinetele rottidele ja küülikutele manustati vastavalt kuni 200 mg/kg ja 100 mg/kg belatsepti ööpäevas, mis kõveraaluse pindala põhjal ületavad inimese maksimaalse soovitusliku annuse 10 mg/kg umbes 16 ja 19 korda. Belatsepti igapäevane manustamine emastele rottidele tiinuse ja imetamise ajal põhjustas kõikide annuste korral väikesel osal emasloomadest infektsioone (≥ 20 mg/kg, kõveraaluse pindala põhjal vähemalt kolm korda suurem kui inimese maksimaalne soovituslik annus), kuid kuni 200 mg/kg manustamine, mis on kõveraaluse pindala põhjal 19 korda suurem kui inimese maksimaalne soovituslik annus, ei põhjustanud kõrvaltoimeid järglastel. Belatsept läbis rottide ja küülikute platsentat. Emastele rottidele tiinuse ja imetamise ajal iga kolme päeva tagant manustatud abatsept ei põhjustanud kuni 45 mg/kg manustamisel, mis on kõveraaluse pindala põhjal 3 korda suurem kui inimese maksimaalne soovituslik annus 10 mg/kg, kõrvaltoimeid järglastel. 200 mg/kg manustamisel, mis on 11 korda suurem kui inimese maksimaalne soovituslik annus, täheldati aga muutusi immuunfunktsioonis, mis avaldusid keskmise T-rakkudest sõltuva antikehade üheksakordse suurenemisena emastel järglastel ning kilpnäärmepõletikuna ühel emasel järglasel. Ei ole teada, kas need leiud viitavad autoimmuunhaiguse tekkeriskile inimestel, kes on *in utero* eksponeeritud abatseptile või belatseptile.

Uuringud abataseptile eksponeeritud rottidega näitasid immuunsüsteemi häirete teket, sealhulgas nii surmaga lõppenud infektsioonide (noortel rottidel) kui ka kilpnäärme ja pankrease põletiku (nii noored kui ka täiskasvanud rotid) madalat esinemissagedust. Täiskasvanud hiirtel ja ahvidel teostatud uuringud sarnaseid tulemusi ei andnud. Tõenäoliselt on noortel rottidel täheldatud suurem vastuvõtlikkus oportunistlike infektsioonide suhtes seotud asjaoluga, et ekspositsioon abataseptile toimub enne immuunmälu kujunemist.

6. FARMATSEUTILISED ANDMED

6.1 Abiainete loetelu

sahharoos;
naatriumdivesinikfosfaatmonohüdraat;
naatriumkloriid;
naatriumhüdrosiid (pH reguleerimiseks);
vesinikkloriidhape (pH reguleerimiseks).

6.2 Sobimatus

Seda ravimpreparaati ei tohi segada teiste ravimitega, välja arvatud nendega, mis on loetletud lõigus 6.6.

NULOJIXit ei tohi manustada silikoniseeritud süstaldega, et vältida agregaatide teket (vt lõik 6.6).

6.3 Kõlblikkusaeg

Avamata viaalid

3 aastat

Pärast manustamiskõlblikuks muutmist:

manustamiskõlblikuks muudetud lahus tuleb viaalist kohe infusioonikotti või –pudelisse üle kanda.

Pärast lahjendamist

Infusioonilahuse kasutusaegne keemilis-füüsikaline stabiilsus on tõestatud 24 tunni jooksul, kui seda hoitakse külmkapis (2 °C...8 °C). Mikrobioloogilise saastatuse vältimiseks tuleb ravim kohe ära kasutada. Kui lahust ei kaustata kohe, võib infusioonilahust säilitada külmkapis (2 °C...8 °C) kuni 24 tundi. 24 tunnist maksimaalselt neli tundi võib infusioonilahust hoida temperatuuril alla 25 °C. Mitte lasta külmuda.

NULOJIX tuleb infundeerida 24 tunni jooksul pärast pulbri manustamiskõlblikuks muutmist.

6.4 Säilitamise eritingimused

Hoida külmkapis (2 °C...8 °C).

Hoida originaalpakendis valguse eest kaitstult.

Säilitamistingimused pärast ravimpreparaadi manustamiskõlblikuks muutmist või lahjendamist, vt lõik 6.3.

6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

NULOJIXit müüakse korgi (hall butüülkumm) ja eemaldatava kattega (alumiinium) suletud I tüüpi flintklaasist viaalis. Iga viaaliga on kaasas ühekordne polüpropüleensüstal.

Pakendi suurused: 1 viaal ja 1 süstal või 2 viaali ja 2 süstalt.

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

6.6 Erihoiatused ravimi hävitamiseks ja käsitlemiseks

- Viaali sisu manustamiskõlblikuks muutmine ja lahuse manustamise jaoks lahjendamine peab toimuma aseptilistes tingimustes.
- Viaali sisu lahustamiseks ja lahuse lisamiseks infusioonikotti kasutada pakendis olevat ühekordset silikoonivaba süstalt. See hoiab ära ravimi agregeerumise (vt lõik 6.2).
- Viaale mitte raputada, kuna see võib tekitada vahtu.
- Infusioonilahus tuleb enne manustamist filtrida läbi steriilse, mittepürogeense, madala valgusidumisvõimega filtri (poori suurus 0,2–1,2 µm).

Annuse määramine ja viaalide sisu manustamiskõlblikuks muutmine

Arvutada sobiv annus ja vajaminevate NULOJIXi viaalide arv. Iga NULOJIXi viaal sisaldab 250 mg belatarsepti.

- Belatarsepti üldannus milligrammides võrdub patsiendi kehakaalu (kilogrammides) ja belatarsepti annuse (6 või 10 mg/kg, vt lõik 4.2) korrutisega.
- Kui kehakaal muutub vähem kui 10%, ei ole NULOJIXi annust soovitatav muuta.
- Vajaminevate viaalide arv võrdub belatarsepti annuse (mg) ja 250 jagatisega, ümardatuna järgmise viaalide täisarvuni.
- Igasse viaali tuleb lisada 10,5 ml lahustit.
- Vajamineva manustamiskõlblikuks muudetud lahuse maht (ml) võrdub belatarsepti üldannuse (mg) ja 25 jagatisega.

Praktiline teave viaalide sisu manustamiskõlblikuks muutmise kohta

Lahustage aseptilistes tingimustes iga viaali sisu 10,5 ml ühes järgmistest lahustitest: steriilne süstevesi, naatriumkloriidi 9 mg/ml (0,9%) süstelahus või 5% glükoosi süstelahus, kasutades pakendis olevat ühekordset süstalt (mis on vajalik agregeerumise vältimiseks) ja 18-21 mõöduga nõela. Süstlad on gradueeritud 0,5 ml täpsusega, mistõttu tuleb väljaarvutatud annuse maht ümardada lähima 0,5 ml-ni.

Tõmmake ära kate viaali korgi pealt ja puhastage kork alkoholiga immutatud tampooniga. Lükake süstlanõel kummikorgi keskkohast viaali. Suunake vedelikujuga klaasviaali seinale, aga mitte pulbrile. Kui viaali on süstitud 10,5 ml süstevedelikku, eemaldage nõel koos süstlaga.

Et vähendada vahu tekkimist, keerutage ja pöörake viaali õrnalt edasi-tagasi vähemalt 30 sekundit või kuni pulber on täielikult lahustunud. Ärge raputage. Manustamiskõlblikuks muudetud lahuse pinnale võib küll jääda veidi vahtu, kuid iga viaal sisaldab piisavas koguses belatarsepti lahust, et korvata lahuse väljavõtmisel tekkivad kaod. Seega saab igast viaalist välja võtta 10 ml belatarsepti lahust kontsentratsiooniga 25 mg/ml.

Manustamiskõlblikuks muudetud lahus peab olema selge kuni kergelt hägune ja värvitu kuni kahvatukollane. Ärge kasutage lahust, kui selles esineb läbipaistmatuid osakesi, värvus on muutunud või selles esineb muid võõraid osakesi. Pärast manustamiskõlblikuks muutmist on soovitatav lahus viaalist kohe infusioonikotti või -pudelisse üle kanda.

Praktiline teave infusioonilahuse valmistamise kohta

Pärast manustamiskõlblikuks muutmist lahjendage lahust naatriumkloriidi 9 mg/ml (0,9%) süstelahuse või 5% glükoosi süstelahusega 100 ml-ni. Eemaldage 100 ml infusioonikotist või -pudelist (tavaliselt on enamuse patsientide ja annuste korral 100 ml infusioonimaht sobiv, kuid infusiooni üldmaht võib olla 50–250 ml) sama suur naatriumkloriidi 9 mg/ml (0,9%) süstelahuse või 5% glükoosi süstelahuse maht, kui kulub manustamiskõlblikuks muudetud belatarsepti lahust vajaliku annuse saamiseks (maht

milliliitrites, mis võrdub üldannuse (mg) ja 25 jagatise), ja kõrvaldage see. Lisage aeglaselt vajalik kogus manustamiskõlblikuks muudetud belatarsepti lahust igast viaalist infusioonikotti või -pudelisse, kasutades sama ühekordset süstalt, mida te kasutasite pulbri manustamiskõlblikuks muutmiseks. Kallutage infusioonikotti või -pudelit õrnalt edasi-tagasi. Belatarsepti kontsentratsioon infusioonilahuses peab olema 2–10 mg belatarsepti milliliitris lahuses.

Viaalidesse jäänud kasutamata lahus tuleb hävitada vastavalt kohalikele seadustele.

Manustamine

Kui lahus on manustamiskõlblikuks muudetud ja lahjendatud aseptilistes tingimustes, tuleb NULOJIXi infusiooni alustada kohe või see lõpule viia 24 tunni jooksul pärast pulbri manustamiskõlblikuks muutmist. Kui lahust kohe ei manustata, võib infusioonilahust säilitada külmkapis (2 °C...8 °C) kuni 24 tundi. Mitte hoida sügavkülmas. 24 tunnist maksimaalselt neli tundi võib infusioonilahust hoida temperatuuril alla 25 °C. Infusioon tuleb lõpule viia 24 tunni jooksul pärast pulbri manustamiskõlblikuks muutmist. Enne manustamist tuleb infusioonilahust tahkete osakeste esinemise ja värvimuutuse suhtes visuaalselt kontrollida. Hävitage lahus, kui selles on näha tahkeid osakesi või märkate värvimuutust. Kogu lõplikult lahjendatud infusioonilahus tuleb manustada 30-minutilise infusioonina, kasutades steriilset mittepürogeenset infusioonisüsteemi madala valgusidumisvõimega filtriga (poori suurus 0,2–1,2 µm). Et tagada kogu annuse manustamine, on soovitatav pärast ravimi manustamist intravenoosne voolik infusioonivedelikuga läbi loputada. Kasutamata infusioonilahust mitte säilitada ega uuesti kasutada.

NULOJIX'i ei tohi manustada samas infusioonisüsteemis koos teiste veenisest ravimpreparaatidega. Füüsikalisi või biokeemilisi sobivusuuringuid NULOJIX'i manustamise kohta koos teiste ravimpreparaatidega ei ole läbi viidud.

Hävitamine

Kasutamata ravim või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele seadustele.

7. Müügiloa hoidja

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

8. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/11/694/001-002

9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 17. juuni 2011
Müügiloa viimase uuendamise kuupäev: 18. veebruar 2016

10. teksti läbivaatamise kuupäev

Täpne informatsioon selle ravimi kohta on kättesaadav Euroopa Raviameti kodulehel
<http://www.ema.europa.eu>

II LISA

- A. BIOLOOGILISE TOIMEAINE TOOTJA JA RAVIMIPARTII KASUTAMISEKS VABASTAMISE EEST VASTUTAV TOOTJA**
- B. HANKE- JA KASUTUSTINGIMUSED VÕI PIIRANGUD**
- C. MÜÜGILOA MUUD TINGIMUSED JA NÕUDED**
- D. RAVIMPREPARAADI OHUTU JA EFEKTIIVSE KASUTAMISE TINGIMUSED JA PIIRANGUD**

A. BIOLOOGILISE TOIMEAINE TOOTJAD JA RAVIMIPARTII KASUTAMISEKS VABASTAMISE EEST VASTUTAV TOOTJA

Bioloogilise toimeaine tootjate nimed ja aadressid

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

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

Ravimipartii kasutamiseks vabastamise eest vastutava(te) tootja(te) nimi ja aadress

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

B. HANKE- JA KASUTUSTINGIMUSED VÕI PIIRANGUD

Piiratud tingimustel väljastatav retseptiravim (vt lisa I: Ravimi omaduste kokkuvõte, lõik 4.2).

C. MÜÜGILOA MUUD TINGIMUSED JA NÕUDED

- Perioodilised ohutusaruanded

Nõuded asjaomase ravimi perioodiliste ohutusaruannete esitamiseks on sätestatud direktiivi 2001/83/EÜ artikli 107c punkti 7 kohaselt liidu kontrollpäevade loetelus (EURD loetelu) ja iga hilisem uuendus avaldatakse Euroopa ravimite veebiportaalis.

D. RAVIMPREPARAADI OHUTU JA EFEKTIIVSE KASUTAMISE TINGIMUSED JA PIIRANGUD

- Riskijuhtimiskava

Müügiloa hoidja peab nõutavad ravimiohutuse toimingud ja sekkumismeetmed läbi viima vastavalt müügiloa taotluse moodulis 1.8.2 esitatud kokkulepitud riskijuhtimiskavale ja mis tahes järgmistele ajakohastatud riskijuhtimiskavadele.

Lisaks tuleb ajakohastatud riskijuhtimiskava esitada:

- Euroopa Raviameti nõudel;
- kui muudetakse riskijuhtimissüsteemi, eriti kui saadakse uut teavet, mis võib oluliselt mõjutada riski/kasu suhet, või kui saavutatakse oluline (ravimiohutuse või riski minimeerimise) eesmärk.

III LISA
PAKENDI MÄRGISTUS JA INFOLEHT

A. PAKENDI MÄRGISTUS

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

VÄLISKARP

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

NULOJIX 250 mg infusioonilahuse kontsentradi pulber
belatitsept

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Iga vial sisaldab 250 mg belatitsepti.
Pärast manustamiskõlblikuks muutmist sisaldab üks ml kontsentradi 25 mg belatitsepti.

3. ABIAINED

Abiained: sahharoos, naatriumdiveinikfosfaadi monohüdraat, naatriumkloriid ning pH korrigeerimiseks naatriumhüdroksiid ja vesinikkloriidhape. Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

Infusioonilahuse kontsentradi pulber

1 vial
1 süstal

2 viali
2 süstalt

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE

Ainult ühekordseks kasutamiseks.
Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.
Intravenoosne.

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

Ravimi manustamiskõlblikuks muutmiseks ja lahendamiseks kasutada ainult pakendis olevat süstalt.

TÄHTIS TEAVE

Uus säilitusannus, vt pakendi infolehte.

8. KÕLBLIKKUSAEG

Kõlblik kuni

Kõlblikkusaeg pärast manustamiskõlblikuks muutmist ja lahjendamist on toodud pakendi infolehes.

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

Hoida külmkapis.

Hoida originaalpakendis valguse eest kaitstult.

10. VAJADUSEL ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMI VÕI JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT RAVIMPREPARAADILE ESITATUD NÕUETELE

Kasutamata lahus tuleb kõrvaldada.

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS

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

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/11/694/001

EU/1/11/694/002

13. PARTII NUMBER

Partii

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED**15. KASUTUSJUHEND****16. INFORMATSIOON BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)**

NULOJIX

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D vöökood

Lisatud on 2D-vöökood, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED.

PC:
SN:
<NN:>

**MINIMAALSED NÕUDED, MIS PEAVAD OLEMA VAHETUL SISEPAKENDIL
VIAALI ETIKETT**

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

NULOJIX 250 mg infusioonilahuse kontsentradi pulber
belatasept

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Iga viaal sisaldab 250 mg belatasepti.
Pärast manustamiskõlblikuks muutmist sisaldab üks ml kontsentradi 25 mg belatasepti.

3. ABIAINED

Abiained: sahharoos, naatriumdivesinikfosfaatmonohüdraat, naatriumkloriid ning pH korrigeerimiseks naatriumhüdroksiid ja vesinikkloriidhape. Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

Kontsentradi pulber
250 mg

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE

Ainult ühekordseks kasutamiseks.
Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.
Intravenoosne.

**6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA
KÄTTESAAMATUS KOHAS**

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

Ravimi manustamiskõlblikuks muutmiseks ja lahjendamiseks kasutada ainult pakendis olevat süstalt.

8. KÕLBLIKUSAEG

EXP
Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

Hoida külmkapis.
Hoida originaalpakendis valguse eest kaitstult.

**10. VAJADUSEL ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMI VÕI
JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT RAVIMPREPARAADILE
ESITATUD NÕUETELE**

Kasutamata lahus tuleb kõrvaldada.

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS

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

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

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

13. PARTII NUMBER

Lot

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED**15. KASUTUSJUHEND****16. INFORMATSIOON BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)****17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D vöötkood****18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED.**

B. PAKENDI INFOLEHT

Pakendi infoleht: teave kasutajale

NULOJIX 250 mg infusioonilahuse kontsentraadi pulber belatatsept

Enne ravimi kasutamist lugege hoolikalt infolehte, sest siin on teile vajalikku teavet.

- Hoidke infoleht alles, et seda vajadusel uuesti lugeda.
- Kui teil on lisaküsimusi, pidage nõu oma arsti või apteekriga.
- Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti või apteekriga. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Vt lõik 4.

Infolehe sisukord

1. Mis ravim on NULOJIX ja milleks seda kasutatakse
2. Mida on vaja teada enne NULOJIXi kasutamist
3. Kuidas NULOJIXi kasutada
4. Võimalikud kõrvaltoimed
5. Kuidas NULOJIXi säilitada
6. Pakendi sisu ja muu teave

1. Mis ravim on NULOJIX ja milleks seda kasutatakse

NULOJIX sisaldab toimeainena belatatsepti, mis kuulub ravimite rühma, mida kutsutakse immunosuppressantideks. Need on ravimid, mis vähendavad immuunsüsteemi, organismi loomuliku kaitsemehhanismi aktiivsust.

NULOJIXi kasutatakse täiskasvanutel selleks, et vältida siirdatud neeru ründamist immuunsüsteemi poolt ja sellest tingitud siirdatud elundi äratõukereaktsiooni. Ravimit kasutatakse koos teiste immunosupressiivsete ravimitega, sealhulgas mükofenoolhape ning kortikosteroidid.

2. Mida on vaja teada enne NULOJIXi kasutamist

NULOJIXi ei tohi kasutada

- Kui olete belatatsepti või selle ravimi mis tahes koostisosa(de) (loetletud lõigus 6) suhtes **allergiline**. Kliinilistes uuringutes on kirjeldatud belatatsepti kasutamiseiga seotud allergilisi reaktsioone.
- **Kui te ei ole Epstein-Barri viirusega (EBV) kokku puutunud** või ei ole varasemas kokkupuutes kindel, ei tohi teile NULOJIXit manustada. Tegemist on viirusega, mis põhjustab näärmepealavikku. Kui te ei ole selle viirusega kokku puutunud, on teil suurem risk haigestuda kasvajasse, mida kutsutakse siirdamisjärgseks lümfoproliferatiivseks häireks. Kui te ei ole kindel, kas te olete olnud selle viirusega varem nakatunud, küsige oma arstilt.

Hoiatused ja ettevaatusabinõud

Siirdamisjärgne lümfoproliferatiivne häire

Ravi NULOJIXiga suurendab riski haigestuda kasvajasse, mida kutsutakse siirdamisjärgseks lümfoproliferatiivseks häireks. NULOJIXi manustamise korral tekib see kasvaja sagedamini ajukoes ja võib põhjustada surma. Siirdamisjärgse lümfoproliferatiivse häire tekkerisk on suurem järgmistel juhtudel:

- kui te ei ole Epstein-Barri viirusega kokku puutunud enne siirdamist;
- kui te olete nakatunud viirusega, mida kutsutakse tsütomegaloviiruseks (CMV);
- kui teile on manustatud ravimit ägeda äratõukereaktsiooni vastu, näiteks antitümotsüütglobuliini T-rakkude arvu vähendamiseks. T-rakud vastutavad selle eest, et organism oleks võimeline haiguste ja nakkustega võitlema. Need rakud võivad põhjustada teile siirdatud neeru äratõukereaktsiooni.
- Kui te ei ole mõnes nimetatud juhul kindel, küsige oma arstilt nõu.

Tõsised nakkused

NULOJIXi kasutamise korral võivad tekkida tõsised nakkused, mis võivad lõppeda surmaga. NULOJIX nõrgendab organismi nakkustega võitlemise võimet. Esineda võivad järgmised tõsised nakkused:

- tuberkuloos;
- tsütomegaloviirus (CMV), mis võib põhjustada tõsiseid kudede ja verenakkusi;
- vöötohatis;
- teised herpesviiruse nakkused.

Patsientidel, kellele manustati NULOJIXit, on registreeritud harvaesineva ajukoe nakkuse, mida kutsutakse progressiivseks multifokaalseks leukoentsefalopaatiaks (PML), teket. See haigus põhjustab sageli rasket invaliidsust või surma.

Rääkige oma ravist perekonnale või hooldajale. Teil võivad tekkida sümptomid, mida te ei pruugi ise märgata. Teie arst võib pidada vajalikuks välja selgitada teil esinevad sümptomid, et välistada progressiivse multifokaalse leukoentsefalopaatia, siirdamisjärgse lümfoproliferatiivse häire ja teiste nakkuste esinemine. Lugege sümptomite nimekirja lõigus 4, "Võimalikud kõrvaltoimed".

Nahavähk

Piirake NULOJIXi kasutamise ajal päikesevalguse ja ultraviolet(UV-)kiirguse käes viibimist. Kandke kaitsvat riietust ja kasutage kõrge kaitseteguriga päikesekreemi. Inimestel, kes kasutavad NULOJIXi, on suurem risk teatud kasvaja, eriti nahavähi, tekkeks.

Verehüübe siirdatud neerus

Sõltuvalt sellest, millist tüüpi neerusiiriku te olete saanud, võib teil olla suurem risk verehüübe tekkeks siirdatud neerus.

Kasutamine ülemineku korral mõnelt teist tüüpi immunosupressiivselt säilitusravilt

Kui arst vahetab teie säilitusravi NULOJIXil põhineva immunosupressiivse raviskeemi vastu, võib ta ravivahetusele järgneva teatud aja jooksul sagedamini kontrollida teie neerutalitlust, et jälgida teid äratõukereaktsiooni suhtes.

Kasutamine siirdatud maksaga patsientidel

NULOJIXi kasutamine ei ole soovitatav, kui teile on siirdatud maks.

Kasutamine koos teiste immunosupressiivsete ravimitega

Nulojixi kasutatakse tavaliselt koos steroididega. Steroidide kasutamise liiga kiire vähendamine võib suurendada siirdatud neeru äratõukereaktsiooni riski. Palun kasutage arsti poolt määratud täpset steroidi annust.

Lapsed ja noorukid

NULOJIXit ei ole alla 18-aastastel lastel ja noorukitel uuritud, mistõttu ei ole seda selles vanuserühmas soovitatav kasutada.

Muud ravimid ja NULOJIX

Teatage oma arstile või apteekrile, kui te kasutate või olete hiljuti kasutanud või kavatsete kasutada mis tahes muid ravimeid.

Pidage nõu oma arsti või apteekriga enne, kui võtate NULOJIXi kasutamise ajal mõnda teist ravimit.

NULOJIXi kasutamise ajal tuleb vältida elusvaktsiinide manustamist. Kui teil on vaja ennast vaktsineerida, rääkige sellest oma arstile. Arst annab teile nõu, mida teha.

Rasedus ja imetamine

Kui te olete rase, imetate või arvate end olevat rase või kavatsete rasestuda, pidage enne selle ravimi kasutamist nõu oma arstiga.

Kui te jääte rasedaks NULOJIXi kasutamise ajal, rääkige sellest oma arstile.

Ärge kasutage NULOJIXit, kui te olete rase, kui arst ei ole seda spetsiaalselt soovitanud. NULOJIXi toime rasedatele ei ole teada. NULOJIXi kasutamise ajal ei tohi te rasedaks jääda. Kui te olete viljastumisvõimeline naine, peate te NULOJIXi kasutamise ajal ja kaheksa nädalat jooksul pärast ravimi viimase annuse manustamist kasutama tõhusat rasestumisvastast vahendit, kuna ravimi võimalik risk embrüo/loote arengule on teadmata. Teie arst soovib teile usaldusväärset rasestumisvastast vahendit.

Kui teile manustatakse NULOJIXit, peate te lõpetama rinnaga toitmise. Ei ole teada, kas toimeaine belatasept eritub rinnapiima.

Autojuhtimine ja masinatega töötamine

Belatasept omab kerget toimet autojuhtimise ja masinate käsitlemise võimele. Ent kui te tunnete ennast pärast NULOJIXi manustamist väsinuna või halvasti, ei tohi te juhtida autot ega töötada masinatega.

NULOJIX sisaldab naatriumi

Kui te olete madala naatriumisisaldusega (soolasisaldusega) dieedil, rääkige sellest enne NULOJIXi manustamist arstile.

Ravim sisaldab 0,55 mmol (ehk 13 mg) naatriumi viaali kohta. See on võrdne 0,64%-ga naatriumi maksimaalsest soovitatud ööpäevasest toiduga saadavast kogusest täiskasvanutel.

3. Kuidas NULOJIXi kasutada

Ravi NULOJIXiga määrab ja jälgib neerusiirdamise spetsialist. NULOJIXit manustab teile tervishoiutöötaja.

Ravimit manustatakse teile infusioonina (tilgutiga) veeni umbes 30 minuti vältel.

Soovitatav annus sõltub teie kehakaalust (kg) ja selle arvutab tervishoiutöötaja. Annused ja ravi sagedus on esitatud alljärgnevas tabelis.

Algfaas	Annus
Siirdamispäev, enne siirdamist (1. päev)	
5., 14. ja 28. päev	10 mg/kg
8 ja 12 nädalat pärast siirdamist	
Säilitusfaas	Annus
Iga 4 nädala järel (\pm 3 päeva) alustades 16 nädalat pärast siirdamist	6 mg/kg

Neerusiirdamise ajal võite saada NULOJIXit koos muud tüüpi immunosupressiivse raviga, mis aitab vältida siirdatud neeru äratõukereaktsiooni teket.

Säilitusravi faasis pärast neerusiirdamist võib arst otsustada, et vahetab teie immunosupressiivse ravi NULOJIXi ravi vastu.

Informatsioon meditsiinipersonalile ja tervishoiutöötajatele NULOJIXi annuse arvutamise, ravimi ettevalmistamise ja manustamise kohta on toodud infolehe lõpus.

Kui teile manustatakse NULOJIXi rohkem kui ette nähtud

Kui see juhtub, siis jälgib arst teid kõrvaltoimete nähtude või sümptomite tekke osas ja ravib vajadusel neid sümptomeid.

Kui te unustate NULOJIXit kasutada

On väga oluline, et te käite kõikidel NULOJIXi manustamise visiitidel. Kui teil jääb NULOJIX õigel ajal saamata, küsige oma arstilt, millal teile järgmine annus manustatakse.

Kui te lõpetate NULOJIXi kasutamise

Teie organism võib siirdatud neeru ära tõugata, kui te lõpetate NULOJIXi kasutamise. Kui te soovite NULOJIXi kasutamise lõpetada, arutage seda oma arstiga; tavaliselt määratakse teile seejärel üks teine ravi.

Kui te lõpetate ravi NULOJIXiga pikaks ajaks ja ei võta ühtegi teist ravimit siirdatud neeru äratõukereaktsiooni vältimiseks ning alustate seejärel uuesti belatasepti kasutamist, ei ole teada, kas ravimil on samasugune toime nagu varem.

Kui teil on lisaküsimusi selle ravimi kasutamise kohta, pidage nõu oma arsti või apteekriga.

4. Võimalikud kõrvaltoimed

Nagu kõik ravimid, võib ka see ravim põhjustada kõrvaltoimeid, kuigi kõigil neid ei teki. NULOJIX võib siiski põhjustada tõsiseid kõrvaltoimeid, mis võivad vajada ravi.

Rääkige oma ravist perekonnale ja sõpradele, kuna teil võivad tekkida sümptomid, mida te ei pruugi ise märgata.

Rääkige sellest kohe oma arstile, kui te märkate või teie perekond märkab teil mis tahes alljärgnevat sümptomit:

Närvisüsteemi sümptomiteks võivad olla mäluhäired; kõne- ja suhtlemisraskused; meeleolu või käitumise muutused; segasusseisund või kontrolli kaotamine lihaste üle; nõrkus ühes kehapooles; nägemishäired või peavalu.

Infektsiooninähtudeks võivad olla palavik; ebaselge põhjusega kehakaalu langus; lümfisõlmede suurenemine; külmetuse sümptomid nagu nohu või kurguvalu; rögaeritusega köha; veri rögas; kõrvavalu; haavad või kriimustused, mis on punased, soojad ja millest immitseb mäda.

Neerude või kusepõie sümptomiteks võivad olla tundlikkus teile siirdatud neeru kohas; raskendatud urineerimine; muutused uriini koguses; veri uriinis; valu või põletustunne urineerimisel.

Seedetrakti sümptomiteks võivad olla valu neelamisel; valulikud suuhaavandid; valged laigud suus või kurgus; maoärritus; kõhuvalu; oksendamine või kõhulahtisus.

Naha muutusteks võivad olla ootamatud verevalumid või verejooks; pruunid või mustad ebaühtlase servaga laigud nahal, või laigu ühe poole erinemine teisest; sünnimärgi suuruse või värvi muutus või uue laigu või mugariku teke.

Allergilise reaktsiooni nähtudeks võivad olla (kuid mitte ainult) lööve; nahapunetus; nõgestõbi; sügelus; huulte turse; keele turse; näo turse; kogu keha haarav turse; valu rinnus; hingeldus või vilistav hingamine.

Väga sageli esinevad kõrvaltoimed (võivad esineda rohkem kui ühel inimesel kümnest):

- põie- või neerunakkus, ülemiste hingamisteede nakkus, tsütomegaloviiruse nakkus (võib põhjustada tõsiseid vere- ja kudede nakkusi), palavik, köha, bronhiit;
- hingeldus;
- kõhukinnisus, kõhulahtisus, iiveldus, oksendamine, kõhuvalu;
- kõrge vererõhk, madal vererõhk;
- peavalu, unehäired, närvilisus või ärevus, käte ja jalgade paistetused;
- liigesevalu, seljavalu, valu kätes ja jalgades;
- valu urineerimisel, veri uriinis.

Testitulemused võivad näidata järgmist:

- vererakkude madal arv või aneemia, valgete vereliblede madal arv;
- vere kreatiniinisalduse (vereanalüüs, mida kasutatakse neerutalitluse määramiseks) suurenemine, uriini valgusisalduse suurenemine;
- erinevate soolade või elektrolüütide sisalduse muutused veres;

- kõrge kolesterooli ja triglütseriidide (vererasvade) tase;
- kõrge veresuhkru tase.

Sageli esinevad kõrvaltoimed (võivad esineda kuni ühel inimesel kümnest):

- nahavähk ja naha healoomulised kasvaja;
- ohtlik vererõhu langus, mis ravi puudumisel võib põhjustada minestust, koomat ja surma;
- insult;
- verevarustuse lakkamisest põhjustatud kudede kärbus;
- maksapõletik (tsütolüütiline hepatiit);
- neerukahjustus;
- vedelik kopsudes, vilistav hingamine, valu rinnus ehk stenokardia, südamelihase paksenemine;
- verenakkus või kudede nakkus, hingamisteede nakkused, kopsupõletik, gripp, põskkoopapõletik, nohu, kurguvalu, suu-/neelupiirkonna valu, herpesviirusnakkused, vöötohatis ja muud viirusnakkused, suuhaavandid, soor, neerupõletik, naha seennakkused, küünte seennakkused ja muud seennakkused, nahapõletik, pehmete kudede põletik, haavanakkus, ühe kehapiirkonnaga piirdunud nakkus, aeglane paranemine, verevalum, lümfivedeliku kogunemine ümber siirdatud neeru;
- südame löögisageduse kiirenemine, südame löögisageduse aeglustumine, ebanormaalne ja ebakorrapärane südamegevus, nõrk süda;
- diabeet;
- dehüdratsioon;
- mao- ja soolepõletik, mida tavaliselt põhjustab viirus;
- seedehäired;
- ebataoline torkiv tunne, käte ja jalgade tuimus või nõrkus;
- lööve, sügelus;
- lihavalu, lihasnõrkus, luuvalu, liigeste turse, lülisamba lülid vahelise kõhre kahjustus; järsku tekkiv võimetus painutada liigest, lihasspasmid, liigesepõletik;
- neeruveresoonte sulgus, neeru suurenemine uriini väljavoolutakistuse tõttu, uriini tagasivool põiest neerutorukestesse, uriinipidamatus, põie mittetäielik tühjenemine, öine urineerimine, suhkur uriinis;
- kehakaalu suurenemine, kehakaalu vähenemine;
- katarakt (läätsekae), silma liigveresus, ähmane nägemine;
- lihasvärin ehk treemor, pearinglus, minestus, kõrvavalu, kumin, vilin või muu püsiv heli kõrvus;
- akne, juuste väljalangemine, naha haiguslikud muutused, ülemäärane higistamine, öine higistamine;
- kõhulihaste nõrkus/eraldamine ja naha väljasopistumine paranenud haavapiirkonnas, kõhuseinasong;
- depressioon, väsimus, kurnatustunne, unisus või energiapuudus, üldine halb enesetunne, lamavas asendis tekkiv hingamisraskus, ninaverejooks;
- kõrgele hormoonitasemele viitav välimus: täiskuunägu, kühnus selg, ülakeha rasvumine;
- ülemäärane vedeliku kogunemine.

Testitulemused võivad näidata järgmist:

- vereliistakute madal arv veres, liiga palju valgeid vereliblesid, liiga palju punaseid vereliblesid;
- süsinikdioksiidi sisalduse muutused veres, vedelikupeetus, madal valgusisaldus veres;
- kõrvalekalded maksafunktsiooni testi tulemustes, kõrvalkilpnäärmehormooni sisalduse suurenemine veres;
- valkude (C-reaktiivse valgu) kõrge tase veres, mis näitab põletikku;
- antikehade (nakkuste vastu võitlevate valkude) taseme langus veres.

Aeg-ajalt esinevad kõrvaltoimed (võivad esineda kuni ühel inimesel sajast):

- kopsuvähk, pärasoolevähk, rinnavähk, luid, lihaseid või rasvkude haarav vähk, naha ja seedetrakti kasvaja, mida põhjustab herpesviirus ja mida täheldatakse nõrgestatud immuunsüsteemiga patsientidel, eesnäärmevähk, emakakaelavähk, kõrivähk, lümfisõlmede vähk, luuüdivähk, neeru-, neerutorukeste- või põievähk;
- aju seennakkus, ajupõletik, raske ajunakkus, mida kutsutakse progressiivseks multifokaalseks leukoentsefalopaatiaks (PML);

- ajuturse, koljusisese rõhu tõus, krambid, ühe kehapoole nõrkus/võimetus liigutada ühte kehapoolt, närve ümbritseva kihi kadumine, võimetus liigutada näolihaseid;
- ajuhaigus, mis põhjustab peavalu, palavikku, hallutsinatsioone, segasust, kõne- ja liigutushäireid;
- vähenenud verevool südamesse, südameblokaad, aordiklapi kahjustus, ebanormaalselt kiire südametegevus;
- järsku tekkivad hingamisprobleemid, mis põhjustavad kopsukahjustust, vererõhu tõus kopsudes, kopsupõletik, verikõha, kopsude ning õhku kopsudesse ja sealt välja juhtivate hingamisteede kahjustus, vedeliku kogunemine kopsu ümbritsevas õõnes, hingamise ajutine lakkamine une ajal, ebanormaalne häälekõla;
- genitaalherpes;
- tsütomegaloviirusest tingitud jämesoolepõletik, kõhunäärmepõletik, mao-, peensoole- või jämesoolehaavand, peensoole sulgus, must tõrvataoline väljaheide, pärasoole verejooks, väljaheite ebanormaalne värvus;
- bakteriaalsed nakkused, südame sisekesta põletik või nakkus, tuberkuloos, luupõletik, lümfisõlmede põletik, hingamisteede krooniline laienemine koos sagedaste kopsupõletikega;
- strongüloidoos (ussnakkus), giardiaas (kõhulahtisusega kulgev parasiitnakkus);
- neeruhaigus, mille põhjuseks on viirus (polüoomiviiruse põhjustatud nefropaatia), neerupõletik, neerude armistumine, väikeste neerutorukeste ahenemine, põiepõletik koos verejooksuga;
- vereklombi teke neeruarteris;
- Guillian-Barré sündroom (haigus, mis põhjustab lihaskõrvalt või paralüüsi);
- Epstein-Barri viirusest (EBV) tingitud lümfoproliferatiivne haigus;
- verehüüvete teke veenides, veenipõletik, jalakrambid;
- arterite kahjustus, arterite armistumine, verehüüvete teke arterites, arterite ahenemine, näo/naha mööduv punetus, näo turse;
- sapikivitõbi, vedelikuga täidetud tsüst maksas, rasvmaks;
- nahahaigus, mille puhul esinevad paksenenud punetavad nahalaigud, mis on sageli kaetud hõbedase ketuga, ebanormaalne karvakasv, ülemäärane juuste lõhenemine, küünte murdumine, haavand peenisel;
- mineraalide tasakaalu häired organismis, mis põhjustavad luuprobleeme, luupõletik, luude nõrgenemine, mis põhjustab luuprobleeme, liigesekõhrepõletik, harvaesinev luuhaigus;
- munandipõletik, ebanormaalselt pikaajaline peenise kõvastumine, ebanormaalsed emakakaelarakud, tükk rinnas, munandivalu, haavand naise suguelundite piirkonnas, õhnenud tupeseinad, viljatus ehk võimetus jääda rasedaks, munandikoti turse.
- hooajaline allergia;
- söögiisu vähenemine, maitsehäired, kuulmislangus;
- ebanormaalsed unenäod, meeleolu kõikumine, võimetus keskenduda või paigal püsida, arusaamis- või mõtlemisraskused, mäluhäired, migreen, ärrituvus;
- puudulikult ravitud diabeedist tingitud tuimus või nõrkus, diabeedist põhjustatud muutused jalgadel, võimetus hoida jalgu paigal;
- silmapõhja turse, mis põhjustab nägemishäireid, silmapõletik, valguse käes tekkiv ebamugavustunne/suurenenud valgustundlikkus, silmalau turse;
- suunurkade lõhenemine, igemete turse, süljenäärme valu;
- suguiha suurenemine;
- põletustunne;
- infusiooniga seotud reaktsioon, armkude, põletik, haiguse taasteke, kuumatunne, haavand;
- ebapiisav uriinieritus;
- siirdatud elundi talitluse puudumine, probleemid vereülekanne ajal ja pärast seda, haavaservade eraldumine enne paranemist, luumurd, kõõluse täielik rebend ehk eraldumine, vererõhu langus protseduuri ajal või pärast seda, vererõhu tõus protseduuri ajal või pärast seda, verevalumi teke/vere kogunemine pehmetes kudedes pärast protseduuri, protseduuriga seotud valu, protseduuriga seotud peavalu, pehmete kudede verevalum.

Testitulemused võivad näidata järgmist:

- ohtlikult madal punaste vereliblede arv, ohtlikult madal valgete vereliblede arv, punaste vereliblede lagunemine, hüübimisprobleemid, diabeedist tingitud vere happesus, diabeedist tingitud jalamuutused, vere happesuse vähenemine;
- häirunud hormoonide tootmine neerupealistes;

- madal D-vitamiini tase;
- kõhunäärme ensüümide sisalduse suurenemine veres, vere troponiinisalduse suurenemine, prostataspetsiifilise antigeeni (PSA) tõus, vere kusihappesisalduse suurenemine, CD4 lümfotsüütide arvu langus, madal veresuhkru tase.

Kõrvaltoimetest teatamine

Kui ükskõik milline kõrvaltoimetest muutub tõsiseks, rääkige sellest oma arstile või apteekrile. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Kõrvaltoimetest võite ka ise teatada riikliku teavitussüsteemi, (vt [V lisa](#)) kaudu. Teatades aitate saada rohkem infot ravimi ohutusest.

5. Kuidas NULOJIXI säilitada

Hoidke seda ravimit laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

Ärge kasutage seda ravimit pärast kõlblikkusaega, mis on märgitud viaali sildil ja karbil pärast "EXP" või "Kõlblik kuni". Kõlblikkusaeg viitab selle kuu viimasele päevale.

Seda ravimit hoitakse tervishoiuasutuses, kus seda ka manustatakse.

Hoida külmkapis (2 °C...8 °C).

Hoida originaalpakendis, valguse eest kaitstult.

Pärast manustamiskõlblikuks muutmist tuleb lahus viaalist kohe infusioonikotti või –pudelisse üle kanda.

Pärast lahjendamist ja mikrobioloogilisest seisukohast lähtuvalt tuleb preparaat ära kasutada kohe. Kui lahust kohe ei manustata, võib infusioonilahust säilitada külmkapis (2 °C...8 °C) kuni 24 tundi. 24 tunnist maksimaalselt neli tundi võib infusioonilahust hoida temperatuuril alla 25 °C. Mitte hoida sügavkülmas.

NULOJIX tuleb infundeerida 24 tunni jooksul pärast pulbri manustamiskõlblikuks muutmist.

Ärge kasutage NULOJIXit, kui te märkate manustamiskõlblikuks muudetud või lahjendatud lahuses osakesi või värvimuutust.

Ärge visake ravimeid kanalisatsiooni ega olmejäätmete hulka. Küsige oma apteekrilt, kuidas hävitada ravimeid, mida te enam ei kasuta. Need meetmed aitavad kaitsta keskkonda.

6. Pakendi sisu ja muu teave

Mida NULOJIX sisaldab

- Toimeaine on belatatssept. Iga viaal sisaldab 250 mg belatatssepti. Pärast manustamiskõlblikuks muutmist sisaldab 1 ml kontsentraati 25 mg belatatssepti.
- Abiained on naatriumkloriid, naatriumdivesinikfosfaatmonohüdraat, sahharoos, naatriumhüdroksiid (pH korrigeerimiseks) ja vesinikkloriidhape (pH korrigeerimiseks) (vt lõik 2).

Kuidas NULOJIX välja näeb ja pakendi sisu

NULOJIX infusioonilahuse kontsentraadi pulber (kontsentraadi pulber) on valge kuni valkjast pulber, mis võib olla ühes tükis või tükkideks lagunenuid.

Iga viaal sisaldab 250 mg belatatssepti.

Pakendis on kas üks klaasviaal ja üks süstal või kaks klaasviaali ja kaks süstalt.

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

Müügiloa hoidja ja tootja

Müügiloa hoidja:

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

Tootja:

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

Infoleht on viimati uuendatud

Täpne teave selle ravimi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel: <http://www.ema.europa.eu>.

Järgnev informatsioon on mõeldud ainult tervishoiutöötajale:

- Viaali sisu manustamiskõlblikuks muutmine ja lahuse manustamise jaoks lahjendamine peab toimuma aseptilistes tingimustes.
- Viaali sisu lahustamiseks ja lahuse lisamiseks infusioonikotti kasutada pakendis olevat ühekordset silikoonivaba süstalt. See hoiab ära ravimi agregeerumise.
- Viaale mitte raputada, kuna see võib tekitada vahtu.
- Infusioonilahus tuleb enne manustamist filtrida läbi steriilse, mittepürogeense, madala valgusidumisvõimega filtri (poori suurus 0,2–1,2 µm).

Annuse määramine ja viaalide sisu manustamiskõlblikuks muutmine

Arvutada sobiv annus ja vajaminevate NULOJIXi viaalide arv. Iga NULOJIXi viaal sisaldab 250 mg belatarsepti.

- Belatarsepti üldannus milligrammides võrdub patsiendi kehakaalu (kilogrammides) ja belatarsepti annuse (6 või 10 mg/kg, vt lõik 3) korrutisega.
- Kui kehakaal muutub vähem kui 10%, ei ole NULOJIXi annust soovitatav muuta.
- Vajaminevate viaalide arv võrdub belatarsepti annuse (mg) ja 250 jagatisega, ümardatuna järgmise viaalide täisarvuni.
- Igasse viaali tuleb lisada 10,5 ml lahustit.
- Vajamineva manustamiskõlblikuks muudetud lahuse maht (ml) võrdub belatarsepti üldannuse (mg) ja 25 jagatisega.

Praktiline teave viaalide sisu manustamiskõlblikuks muutmise kohta

Lahustage aseptilistes tingimustes iga viaali sisu 10,5 ml ühes järgmistest lahustitest: steriilne süstevesi, naatriumkloriidi 9 mg/ml (0,9%) süstelahus või 5% glükoosi süstelahus, kasutades pakendis olevat ühekordset süstalt (mis on vajalik agregeerumise vältimiseks) ja 18-21 mõöduga nõela. Süstlad on gradueeritud 0,5 ml täpsusega, mistõttu tuleb väljaarvutatud annuse maht ümardada lähima 0,5 ml-ni.

Tõmmake ära kate viaali korgi pealt ja puhastage kork alkoholiga immutatud tampooniga. Lükake süstlanõel kummikorgi keskkohast viaali. Suunake vedelikujuga klaasviaali seinale, aga mitte pulbrile. Kui viaali on süstitud 10,5 ml süstevedelikku, eemaldage nõel koos süstlaga.

Et vähendada vahu tekkimist, keerutage ja pöörake viaali õrnalt edasi-tagasi vähemalt 30 sekundit või kuni pulber on täielikult lahustunud. Ärge raputage. Manustamiskõlblikuks muudetud lahuse pinnale võib küll jääda veidi vahtu, kuid iga viaal sisaldab piisavas koguses belatsepti lahust, et korvata lahuse väljavõtmisel tekkivad kaod. Seega saab igast viaalist välja võtta 10 ml belatsepti lahust kontsentratsiooniga 25 mg/ml.

Manustamiskõlblikuks muudetud lahus peab olema selge kuni kergelt hägune ja värvitu kuni kahvatukollane. Ärge kasutage lahust, kui selles esineb läbipaistmatuid osakesi, värvus on muutunud või selles esineb muid võõraid osakesi. Pärast manustamiskõlblikuks muutmist on soovitatav lahus viaalist kohe infusioonikotti või -pudelisse üle kanda.

Praktiline teave infusioonilahuse valmistamise kohta

Pärast manustamiskõlblikuks muutmist lahjendage lahust naatriumkloriidi 9 mg/ml (0,9%) süstelahuse või 5% glükoosi süstelahusega 100 ml-ni. Eemaldage 100 ml infusioonikotist või -pudelist (tavaliselt on enamuse patsientide ja annuste korral 100 ml infusioonimaht sobiv, kuid infusiooni üldmaht võib olla 50–250 ml) sama suur naatriumkloriidi 9 mg/ml (0,9%) süstelahuse või 5% glükoosi süstelahuse maht, kui kulub manustamiskõlblikuks muudetud belatsepti lahust vajaliku annuse saamiseks (maht milliliitrites, mis võrdub üldannuse (mg) ja 25 jagatise), ja kõrvaldage see. Lisage aeglaselt vajalik kogus manustamiskõlblikuks muudetud belatsepti lahust igast viaalist infusioonikotti või -pudelisse, kasutades sama ühekordset süstalt, mida te kasutasite pulbri manustamiskõlblikuks muutmiseks. Kallutage infusioonikotti või -pudelit õrnalt edasi-tagasi. Belatsepti kontsentratsioon infusioonilahuses peab olema 2–10 mg belatsepti milliliitris lahuses.

Viaalidesse jäänud kasutamata lahus tuleb hävitada vastavalt kohalikele seadustele.

Manustamine

Kui lahus on manustamiskõlblikuks muudetud ja lahjendatud aseptilistes tingimustes, tuleb NULOJIXi infusiooni alustada kohe või see lõpule viia 24 tunni jooksul pärast pulbri manustamiskõlblikuks muutmist. Kui lahust kohe ei manustata, võib infusioonilahust säilitada külmkapis (2 °C...8 °C) kuni 24 tundi. Mitte hoida sügavkülmas. 24 tunnist maksimaalselt neli tundi võib infusioonilahust hoida temperatuuril alla 25 °C. Infusioon tuleb lõpule viia 24 tunni jooksul pärast pulbri manustamiskõlblikuks muutmist. Enne manustamist tuleb infusioonilahust tahkete osakeste esinemise ja värvimuutuse suhtes visuaalselt kontrollida. Hävitage lahus, kui selles on näha tahkeid osakesi või märkate värvimuutust. Kogu lõplikult lahjendatud infusioonilahus tuleb manustada 30-minutilise infusioonina, kasutades steriilset mittepürogeenset infusioonisüsteemi madala valgusidumisvõimega filtriga (poori suurus 0,2–1,2 µm). Et tagada kogu annuse manustamine, on soovitatav pärast ravimi manustamist intravenoosne voolik infusioonivedelikuga läbi loputada.

NULOJIX'i ei tohi manustada samas infusioonisüsteemis koos teiste veenisiseste ravimpreparaatidega. Füüsikalisi või biokeemilisi sobivusuringuid NULOJIX'i manustamise kohta koos teiste ravimpreparaatidega ei ole läbi viidud.

Kasutamata infusioonilahust mitte säilitada ega uuesti kasutada.

Hävitamine

Kasutamata ravim või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele seadustele.