

PRILOG I.
SAŽETAK OPISA SVOJSTAVA LIJEKA

1. NAZIV LIJEKA

NULOJIX 250 mg prašak za koncentrat za otopinu za infuziju

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedna bočica sadrži 250 mg belatacepta.

Nakon rekonstitucije jedan ml koncentrata sadrži 25 mg belatacepta.

Belatacept je fuzijski protein proizveden u stanicama jajnika kineskog hrčka tehnologijom rekombinantne DNA.

Pomoćna tvar s poznatim učinkom

Jedna bočica sadrži 0,55 mmol natrija.

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Prašak za koncentrat za otopinu za infuziju (prašak za koncentrat).

Prašak je bijele do bjelkaste boje u obliku cijelog ili razlomljenog kolačića.

4. KLINIČKI PODACI

4.1 Terapijske indikacije

NULOJIX je, u kombinaciji s kortikosteroidima i mikofenolatnom kiselinom (MPA), indiciran za profilaksu odbacivanja presađenog bubrega u odraslih primatelja (vidjeti dio 5.1 za podatke o funkciji bubrega).

4.2 Doziranje i način primjene

Liječenje treba propisati i nadgledati liječnik specijalist s iskustvom u primjeni imunosupresivne terapije i liječenju bolesnika s presađenim bubregom.

Belatacept se nije ispitivao u bolesnika s panel reaktivnim protutijelima (eng. *Panel Reactive Antibody*, PRA) većim od 30% (kojima je često potrebna pojačana imunosupresija). Zbog rizika od velike ukupne imunosupresije, belatacept se u ovih bolesnika smije primjenjivati samo nakon što se razmotre druge terapijske opcije (vidjeti dio 4.4).

Doziranje

Uvođenje terapije u vrijeme transplantacije

Za primatelje transplantata kod kojih se primjenjuje terapija lijekom NULOJIX od trenutka transplantacije („novotransplantirani bolesnici“), preporučena je dodatna primjena antagonista receptora interleukina-2 (IL-2).

Preporučena doza ovisi o tjelesnoj težini bolesnika (kg). Veličina doze i učestalost primjene navedeni su u daljnjem tekstu.

Tablica 1: Doza belatacepta u primatelja bubrežnog presatka

| Početna faza | Doza |
|---|----------|
| Na dan presađivanja organa, prije implantacije (1. dana) | 10 mg/kg |
| 5. dana, 14. dana i 28. dana | 10 mg/kg |
| Na kraju 8. tjedna i 12. tjedna nakon presađivanja organa | 10 mg/kg |
| Faza održavanja | Doza |
| Svaka 4 tjedna (\pm 3 dana), počevši na kraju 16. tjedna nakon presađivanja organa | 6 mg/kg |

Za detaljniji opis izračunavanja doze, vidjeti dio 6.6.

Prije primjene belatacepta bolesnicima nije potrebna premedikacija.

U vrijeme transplantacije, NULOJIX treba primjenjivati u kombinaciji s uvodnom terapijom baziliksimumabom te mofetilmikofenolatom i kortikosteroidima. Postupno smanjivanje doze kortikosteroida u bolesnika koji primaju belatacept treba provoditi uz oprez, osobito u bolesnika s 4 do 6 nepodudarnih humanih leukocitnih antigena (HLA) (vidjeti dijelove 4.4 i 5.1).

Prijelaz s režima temeljenog na inhibitoru kalcineurina (CNI) najmanje 6 mjeseci nakon transplantacije

Za prelazak s režima održavanja s CNI na režim održavanja s lijekom NULOJIX u bolesnika najmanje 6 mjeseci nakon transplantacije, preporučuje se doza od 6 mg/kg lijeka NULOJIX koja se daje svaka 2 tjedna tijekom prvih 8 tjedana, nakon čega slijedi ista doza svaka 4 tjedna. Nakon uvođenja terapije lijekom NULOJIX, inhibitor kalcineurina mora se nastaviti davati, postupno smanjujući dozu, najmanje 4 tjedna nakon infuzije prve doze lijeka NULOJIX (vidjeti dio 5.1). Preporučuje se češće praćenje akutnog odbacivanja, prema lokalnom standardu skrbi, najmanje 6 mjeseci nakon prelaska na lijek NULOJIX (vidjeti dio 4.4).

U kliničkim su ispitivanjima kod primjene belatacepta bile zabilježene reakcije povezane s infuzijom. Ako nastupi neka ozbiljna alergijska ili anafilaktička reakcija, potrebno je odmah prekinuti terapiju belataceptom i uvesti odgovarajuće liječenje (vidjeti dio 4.4).

Nije potrebno terapijsko praćenje belatacepta.

Doza belatacepta se za vrijeme kliničkih ispitivanja nije prilagođivala u slučaju promjene tjelesne težine manje od 10%.

Posebne populacije

Stariji bolesnici

Nije potrebno prilagođivati dozu (vidjeti dijelove 5.1 i 5.2).

Oštećenje funkcije bubrega

Ne preporučuje se prilagođivati dozu u bolesnika s oštećenjem funkcije bubrega ili bolesnika na dijalizi (vidjeti dio 5.2).

Oštećenje funkcije jetre

U protokolima presađivanja bubrega nisu se ispitivali bolesnici s oštećenjem funkcije jetre, pa se stoga ne mogu dati preporuke za prilagodbu doze belatacepta kod oštećenja funkcije jetre.

Pedijatrijska populacija

Sigurnost i djelotvornost belatacepta u djece i adolescenata u dobi od 0 do 18 godina nisu još ustanovljene. Nema dostupnih podataka.

Način primjene

NULOJIX je namijenjen samo za intravensku primjenu.

Razrijeđena otopina mora se primijeniti intravenskom infuzijom relativno stalne brzine u razdoblju od 30 minuta. Infuzija prve doze treba se dati neposredno prije operacije ili za vrijeme operacije, ali prije završetka uspostave vaskularnih anastomoza presatka.

Za uputu o rekonstituciji i razrjeđivanju lijeka prije primjene vidjeti dio 6.6.

4.3 Kontraindikacije

Primatelji presatka koji su seronegativni na Epstein-Barrov virus (EBV) ili čiji serološki status nije poznat.

Preosjetljivost na djelatnu tvar ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1 (vidjeti dio 4.4).

4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

Sljedivost

Kako bi se poboljšala sljedivost bioloških lijekova, naziv i broj serije primijenjenog lijeka potrebno je jasno evidentirati.

Posttransplantacijska limfoproliferativna bolest (PTLD)

U ispitivanjima faze II i III (3 ispitivanja), u novotransplantiranih bolesnika incidencija PTLD-a bila je viša u bolesnika liječenih belataceptom nego u bolesnika liječenih ciklosporinom (vidjeti dio 4.8). Primatelji presatka liječeni belataceptom i seronegativni na EBV imaju viši rizik od PTLD-a od onih koji su seropozitivni na EBV (vidjeti dio 4.8). Prije početka primjene belatacepta potrebno je utvrditi serološki status na EBV. Primatelji presatka koji su seronegativni na EBV ili čiji serološki status nije poznat ne smiju primiti belatacept (vidjeti dio 4.3).

Uz seronegativni status na EBV, ostali poznati čimbenici rizika za PTLD uključuju citomegalovirusnu (CMV) infekciju i terapiju koja smanjuje broj T-stanica, a koja se češće koristila za liječenje akutnog odbacivanja presatka u bolesnika liječenih belataceptom u kliničkim ispitivanjima faze III (vidjeti dio 5.1).

PTLD u bolesnika liječenih belataceptom najčešće se manifestirao znakovima i simptomima središnjeg živčanog sustava (CNS). Liječnici trebaju uzeti u obzir PTLD u sklopu diferencijalne dijagnoze u bolesnika s novim ili pogoršavajućim neurološkim, kognitivnim ili biheviornalnim znakovima ili simptomima.

Infekcije

Primjena imunosupresiva, pa tako i belatacepta, može povećati sklonost infekcijama, uključujući infekcije sa smrtnim ishodom, oportunističke infekcije, tuberkulozu i herpes (vidjeti u daljnjem tekstu upozorenje na progresivnu multifokalnu leukoencefalopatiju (PML) i dio 4.8).

Preporučuje se primjenjivati profilaksu CMV-a tijekom najmanje 3 mjeseca nakon presađivanja organa, osobito u bolesnika s povećanim rizikom od CMV infekcije. Primjena profilakse pneumocistične upale pluća preporučuje se tijekom najmanje 6 mjeseci nakon presađivanja organa.

U kliničkim je ispitivanjima tuberkuloza bila češće primijećena u bolesnika koji su primali belatacept nego u onih koji su primali ciklosporin (vidjeti dio 4.8). U većine slučajeva tuberkuloza se razvila u bolesnika koji su u to vrijeme ili prethodno živjeli u zemljama s visokom prevalencijom tuberkuloze.

Prije početka primjene belatacepta bolesnike treba pregledati na tuberkulozu i testirati na latentnu infekciju. Prije primjene belatacepta treba provesti odgovarajuće liječenje latentne infekcije tuberkulozom.

Progresivna multifokalna leukoencefalopatija

PML rijetka je oportunistička infekcija središnjeg živčanog sustava koja često brzo napreduje i ima smrtni ishod, a uzrokuje je John Cunningham (JC) virus. U kliničkim ispitivanjima belatacepta zabilježena su 2 slučaja PML-a u bolesnika koji su primali belatacept u dozama višima od preporučenog režima. U ispitivanjima belatacepta kod presađivanja bubrega zabilježen je jedan slučaj PML-a u bolesnika koji je istovremeno primao terapiju antagonistom IL-2 receptora, mofetilmikofenolatom (MMF) i kortikosteroidima. U ispitivanju presađivanja jetre, bolesnik je istovremeno primao MMF i kortikosteroidima. Kako je povećan rizik od PML-a i drugih infekcija povezan s visokim razinama ukupne immunosupresije, belatacept i istovremeno primjenjivani immunosupresivi, uključujući MMF ili MPA, ne smiju se davati u dozama koje su veće od preporučenih (vidjeti dio 4.5).

Rano postavljanje dijagnoze i uvođenje liječenja mogu ublažiti jačinu PML-a. Liječnici trebaju uključiti PML u diferencijalnu dijagnozu u bolesnika s pojavom novih ili pogoršanjem postojećih neuroloških, kognitivnih ili bihevioralnih znakova ili simptoma. PML se obično dijagnosticira pomoću metoda slikovnog prikaza mozga, kao što su magnetska rezonancija (MR) i kompjutorizirana tomografija (CT), te pretragom cerebrospinalnog likvora na JC virusnu DNA lančanom reakcijom polimeraze (PCR). Kad se ozbiljno klinički sumnja na PML, potrebno je razmotriti biopsiju mozga ako se dijagnoza PML-a u bolesnika ne može utvrditi putem PCR-a cerebrospinalnog likvora i neuroslikovnih pretraga. Preporučuje se potražiti savjet neurologa u svim slučajevima kad se sumnja ili dokaže PML.

Ako se postavi dijagnoza PML-a, preporučuje se smanjiti ili obustaviti immunosupresiju uzimajući pritom u obzir rizik za presadak. Plazmafereza može ubrzati uklanjanje belatacepta.

Zloćudne bolesti

Uz PML, bolesnici koji primaju immunosupresivnu terapiju, uključujući belatacept, imaju povišen rizik od zloćudnih bolesti, uključujući rak kože (vidjeti dio 4.8). Potrebno je ograničiti izlaganje sunčevom svjetlu i ultraljubičastom (UV) zračenju nošenjem zaštitne odjeće i uporabom preparata s visokim faktorom zaštite.

Tromboza presatka

U kliničkim ispitivanjima povišena incidencija tromboze presatka primijećena je u primatelja u razdoblju nakon presađivanja alografta s darivatelja prema proširenim kriterijima (vidjeti dio 4.8). Nakon stavljanja lijeka u promet primijećeno je da se u bolesnika s drugim predisponirajućim čimbenicima rizika za razvoj tromboze renalnog alografta, pojavila tromboza renalnog alografta kada je početna doza anti-timocitnog globulina, kao immunosupresivne indukcije, bila primjenjena u isto vrijeme ili skoro u isto vrijeme kao i prva doza belatacepta. (vidjeti dio 4.8.).

Prijelaz s režima održavanja s inhibitorima kalcijneurina (CNI)

Prijelaz klinički stabilnih bolesnika koji primaju režim održavanja s CNI na režim održavanja s belataceptom u početku može povećati rizik od akutnog odbacivanja. Preporučuje se pažljivije praćenje akutnog odbacivanja tijekom najmanje 6 mjeseci nakon prelaska na belatacept, prema lokalnim standardima liječenja. Nema podataka o promjeni režima liječenja u bolesnika za koje se smatra da su izloženi većem imunološkom riziku, jer su oni izuzeti iz ispitivanja promjene režima na temelju kriterija definiranih protokolom koji se odnose na njihovu prethodnu povijest odbacivanja (vidjeti dio 5.1). Takvi bolesnici u početku mogu biti pod većim rizikom od akutnog odbacivanja nakon promjene terapije na belatacept u odnosu na one koji su bili ispitanici. U ispitanika s visokim

imunološkim rizikom, o promjeni režima se treba razmišljati samo kada se očekuje da će potencijalne koristi prevladati nad rizicima.

Presadivanje jetre

Nije utvrđena djelotvornost i sigurnost primjene belatacepta u bolesnika kojima je presađena jetra, pa se stoga takva primjena ne preporučuje. U jednom kliničkom ispitivanju faze II u *de novo* bolesnika s presađenom jetrom opažen je povećan broj smrti u 2 od 3 režima u sklopu kojih se primjenjivao belatacept. Ovi režimi s belataceptom razlikovali su se od onih koji su se ispitivali u primatelja bubrežnog presatka (vidjeti dio 5.1).

Istovremena primjena drugih imunosupresivnih lijekova

Belatacept se u kliničkim ispitivanjima primjenjivao sa sljedećim imunosupresivnim lijekovima: baziliksimumabom, MPA i kortikosteroidima.

Terapije koje dovode do smanjenja broja limfocita i MPA: Kako je ukupna jačina imunosupresije čimbenik rizika za zloćudne bolesti i oportunističke infekcije, treba izbjegavati istovremenu primjenu imunosupresiva u dozama koje su više od preporučenih. Terapiju za liječenje akutne reakcije odbacivanja koja dovodi do smanjenja broja limfocita treba primjenjivati s oprezom. Bolesnicima s visokom vrijednošću PRA često treba pojačana imunosupresija. Belatacept se nije ispitivao u bolesnika u kojih je PRA > 30% (vidjeti dio 4.2).

Postupno smanjenje doze kortikosteroida: Postupno smanjenje doze kortikosteroida u bolesnika koji primaju belatacept treba provoditi uz oprez, osobito u bolesnika u kojih postoji visok imunološki rizik, poput bolesnika s 4 do 6 nepodudarnih humanih leukocitnih antigena. Nakon stavljanja lijeka u promet, primjena belatacepta u kombinaciji s uvodnom terapijom baziliksimumabom te mofetilmikofenolatom i dozom kortikosteroida smanjenom na 5 mg/dan do 6. tjedna nakon presađivanja bila je povezana s povećanom stopom akutnog odbacivanja, osobito odbacivanja stupnja III. Odbacivanja stupnja III javljala su se u bolesnika s 4 do 6 nepodudarnih humanih leukocitnih antigena (vidjeti dijelove 4.2 i 5.1).

Kod bolesnika u kojih se belatacept zamjenjuje drugim imunosupresivom, liječnici trebaju imati na umu da je poluvijek belatacepta 9-10 dana. To je važno zato da bi se mogla izbjeći preslaba ili prejaka imunosupresija nakon prekida primjene belatacepta.

Alergijske reakcije

U kliničkim ispitivanjima primjene belatacepta zabilježene su reakcije povezane s infuzijom. Bolesnici ne moraju prethodno biti liječeni zbog sprječavanja alergijskih reakcija (vidjeti dio 4.8). Poseban oprez potreban je u bolesnika koji su imali alergijske reakcije na belatacept ili neku od pomoćnih tvari. Prijavljena je anafilaksija tijekom praćenja lijeka nakon stavljanja lijeka u promet (vidjeti dio 4.8). Ako nastupi ozbiljna alergijska ili anafilaktička reakcija, terapiju lijekom NULOJIX treba odmah prekinuti i uvesti odgovarajuće liječenje.

Cijepljenje

Imunosupresivna terapija može utjecati na odgovor na cijepljenje. Stoga, za vrijeme liječenja belataceptom, cijepljenja mogu biti manje učinkovita, iako se to nije ispitivalo u kliničkim ispitivanjima. Primjenu živih cjepiva treba izbjegavati (vidjeti dio 4.5).

Autoimuni proces

Teoretski bi liječenje belataceptom moglo povećati rizik od autoimunih procesa (vidjeti dio 4.8).

Imunogeničnost

Iako je svega nekoliko bolesnika razvilo protutijela i nije bilo očite korelacije između razvoja protutijela i kliničkog odgovora ili nuspojava, podaci su previše ograničeni da bi se mogla napraviti konačna procjena (vidjeti dio 4.8).

Djelotvornost i sigurnost ponovnog liječenja belataceptom nije ispitana. Mogući učinak već postojećih protutijela na belatacept treba uzeti u obzir kad se razmatra ponovno uvođenje liječenja belataceptom nakon duljeg prekida, osobito u bolesnika u kojih imunosupresija nije bila kontinuirana.

Sadržaj natrija

Ovaj lijek sadrži 0,55 mmol ili 13 mg natrija po bočici, što odgovara 0,64% maksimalnog dnevnog unosa od 2 g natrija prema preporukama SZO za odraslu osobu. To treba uzeti u obzir kod liječenja bolesnika na dijeti s kontroliranim unosom natrija.

4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Belatacept je fuzijski protein i ne očekuje se da će ga metabolizirati enzimi citokroma P450 (CYP) i UDP-glukuronozil-transferaze (UGT). Izgleda da belatacept nema nikakve značajne izravne učinke na razine citokina u primatelja transplatanata jetre ili u zdravih dobrovoljaca. Stoga se ne očekuje da će belatacept utjecati na enzime citokroma P450 preko učinaka na citokine.

Ne očekuje se da će belatacept ometati enterohepatičku cirkulaciju MPA. Pri danoj dozi MMF-a, izloženost MPA-u približno je 40% viša kod istodobne primjene belatacepta nego kod istodobne primjene ciklosporina.

Imunosupresivna terapija može utjecati na odgovor na cijepljenje. Stoga za vrijeme liječenja belataceptom, cjepiva mogu biti manje učinkovita, iako se to nije ispitalo u kliničkim ispitivanjima. Primjenu živih cjepiva treba izbjegavati (vidjeti dio 4.4).

4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje

Žene reproduktivne dobi/kontracepcija u muškaraca i žena

Budući da nije poznat mogući rizik za razvoj embrija/fetusa, žene reproduktivne dobi moraju koristiti učinkovitu kontracepciju tijekom liječenja belataceptom i do 8 tjedana nakon posljednje doze liječenja.

Trudnoća

Ne postoje prikladni podaci o primjeni belatacepta u trudnica. Ispitivanja na životinjama ne ukazuju na izravan ili neizravan štetan učinak na embrionalni/fetalni razvoj pri dozama koje su, na temelju AUC, 16 i 19 puta veće od doze od 10 mg/kg koja se primjenjuje u ljudi. U ispitivanju prenatalnog i postnatalnog razvoja u štakora, primijećene su ograničene promjene u imunološkoj funkciji pri 19 puta većoj dozi od 10 mg/kg koja se primjenjuje u ljudi na temelju AUC (vidjeti dio 5.3). Belatacept se ne smije primjenjivati u trudnica ukoliko za tim ne postoji jasna potreba.

Dojenje

Ispitivanja na štakorima pokazala su da se belatacept izlučuje u mlijeko. Nije poznato izlučuje li se belatacept u majčino mlijeko (vidjeti dio 5.3). Žene ne smiju dojiti za vrijeme liječenja belataceptom.

Plodnost

Nema podataka o primjeni belatacepta i njegovom učinku na plodnost u ljudi. Belatacept nije imao neželjene učinke na plodnost mužjaka i ženki štakora (vidjeti dio 5.3).

4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

Belatacept ima mali utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima, budući da može izazvati umor, malaksalost i/ili mučninu. Bolesnicima treba savjetovati da, ako osjete ove simptome, izbjegavaju obavljanje potencijalno rizičnih zadataka kao što su upravljanje vozilima i rad na strojevima.

4.8 Nuspojave

Sažetak sigurnosnog profila

Profil nuspojava povezan s imunosupresivnim lijekovima često je teško utvrditi zbog osnovne bolesti i istodobne primjene više lijekova.

U ispitivanjima provedenim u svrhu podrške primjeni kod novotransplantiranih bolesnika, najčešće ozbiljne nuspojave ($\geq 2\%$) kumulativno zabilježene u 3 godine liječenja belataceptom koji se davao u dva režima (intenzivniji [MI] i manje intenzivan [LI]) bile su infekcija mokraćnih puteva, CMV infekcija, pireksija, povišen kreatinin u krvi, pijelonefritis, proljev, gastroenteritis, narušena funkcija presatka, leukopenija, upala pluća, karcinom bazalnih stanica, anemija i dehidracija.

Najčešće nuspojave ($\geq 20\%$) zabilježene u bolesnika liječenih s dva režima primjene belatacepta (MI i LI) tijekom 3 godine bile su proljev, anemija, infekcija mokraćnih puteva, periferni edemi, konstipacija, hipertenzija, pireksija, mučnina, poremećaj funkcije presatka, kašalj, povraćanje, leukopenija, hipofosfatemija i glavobolja.

Nuspojave koje su dovele do prekida ili prestanka primjene belatacepta u $\geq 1\%$ bolesnika u 3 godine liječenja bile su tromboza bubrežne vene i CMV infekcija.

Tablični prikaz nuspojava

U tablici 2 je prema klasifikaciji organskih sustava i kategorijama učestalosti prikazan popis nuspojava kod oba režima belatacepta (MI i LI) za koje je postojala barem sumnja da su uzročno-posljedično povezane s belataceptom i koje su bile kumulativno zabilježene u kliničkim ispitivanjima u novotransplantiranih bolesnika tijekom 3 godine liječenja.

Kategorije po učestalosti definiraju se na sljedeći način: vrlo često ($\geq 1/10$); često ($\geq 1/100$ do $< 1/10$); manje često ($\geq 1/1000$ i $< 1/100$). Unutar svake kategorije učestalosti nuspojave su navedene prema sve manjoj ozbiljnosti.

Tablica 2: Nuspojave u kliničkim ispitivanjima u novotransplantiranih bolesnika

| Infekcije i infestacije | |
|---|--|
| Vrlo često | infekcija mokraćnih puteva, infekcija gornjih dišnih puteva, citomegalovirusna infekcija*, bronhitis |
| Često | sepsa, pneumonija, influenza, gastroenteritis, herpes zoster, sinusitis, herpes simpleks, oralna kandidijaza, pijelonefritis, onihomikoza, infekcija BK virusom, infekcija dišnih puteva, kandidijaza, rinitis, celulitis, infekcija rane, lokalizirana infekcija, infekcija herpes virusom, gljivična infekcija, gljivična infekcija kože |
| Manje često | progresivna multifokalna leukoencefalopatija*, gljivična infekcija mozga, citomegalovirusni (CMV) kolitis, nefropatija povezana s poliomavirusom, genitalni herpes, stafilokokna infekcija, endokarditis, tuberkuloza*, bronhiektazije, osteomijelitis, strongiloidoza, blastocistična infekcija, giardiazia, limfangitis |
| Dobroćudne, zloćudne i nespecificirane novotvorine (uključujući ciste i polipe)* | |
| Često | karcinom skvamoznih stanica kože, karcinom bazalnih stanica, kožni papilomi |
| Manje često | limfoproliferativna bolest povezana s EBV**, karcinom pluća, karcinom rektuma, karcinom dojke, sarkom, Kaposijev sarkom, karcinom prostate, karcinom grlića maternice, karcinom larinksa, limfom, multipli mijelom, karcinom prijelaznih stanica |
| Poremećaji krvi i limfnog sustava | |
| Vrlo često | anemija, leukopenija |
| Često | trombocitopenija, neutropenija, leukocitoza, policitemija, limfopenija |
| Manje često | monocitopenija, izolirana aplazija crvene loze, agranulocitoza, hemoliza, hiperkoagulacija |
| Poremećaji imunološkog sustava | |
| Često | sniženje imunoglobulina G u krvi, sniženje imunoglobulina M u krvi, |
| Manje često | hipogamaglobulinemija, sezonska alergija |
| Endokrini poremećaji | |
| Često | Kušingoidni izgled |
| Manje često | insuficijencija nadbubrežne žlijezde |
| Poremećaji metabolizma i prehrane | |
| Vrlo često | hipofosfatemija, hipokalijemija, dislipidemija, hiperkalijemija, hiperglikemija, hipokalcijemija |
| Često | povećanje tjelesne težine, šećerna bolest, dehidracija, smanjenje tjelesne težine, acidoza, zadržavanje tekućine, hiperkalcijemija, hipoproteinemija |
| Manje često | dijabetička ketoacidoza, dijabetičko stopalo, alkalozia, smanjen apetit, nedostatak vitamina D |
| Psihijatrijski poremećaji | |
| Vrlo često | nesanica, anksioznost |
| Često | depresija |
| Manje često | abnormalni snovi, promjene raspoloženja, nedostatak pozornosti/hiperaktivni poremećaj, pojačan libido |

| | |
|--|--|
| Poremećaji živčanog sustava | |
| Vrlo često | glavobolja |
| Često | tremor, parestezije, cerebrovaskularni incident, omaglica, sinkopa, letargija, periferna neuropatija |
| Manje često | encefalitis, Guillain-Barréov sindrom*, edem mozga, povišen intrakranijalni tlak, encefalopatija, konvulzije, hemipareza, demijelinizacija, facijalna paraliza, disgeuzija, kognitivni poremećaj, oštećenje memorije, migrena, osjećaj žarenja, dijabetička neuropatija, sindrom nemirnih nogu |
| Poremećaji oka | |
| Često | katarakta, okularna hiperemija, zamagljen vid |
| Manje često | retinitis, konjunktivitis, upala oka, keratitis, fotofobija, edem vjeđa |
| Poremećaji uha i labirinta | |
| Često | vrtoglavica, bol u uhu, tinitus |
| Manje često | hipoakuzija |
| Srčani poremećaji | |
| Često | tahikardija, bradikardija, atrijska fibrilacija, zatajenje srca, angina pektoris, hipertrofija lijeve srčane klijetke |
| Manje često | akutni koronarni sindrom, atrioventrikularni blok drugog stupnja, bolest aortalne valvule, supraventrikularna aritmija |
| Krvožilni poremećaji | |
| Vrlo često | hipertenzija, hipotenzija |
| Često | šok, infarkt, hematoma, limfokela, angiopatija, arterijska fibroza |
| Manje često | venska tromboza, arterijska tromboza, tromboflebitis, arterijska stenoza, intermitentna klaudikacija, crvenilo |
| Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprsja | |
| Vrlo često | dispneja, kašalj |
| Često | edem pluća, piskanje u plućima, hipokapnija, ortopneja, epistaksa, orofaringealna bol |
| Manje često | akutni respiratorni distress sindrom, plućna hipertenzija, pneumonitis, hemoptiza, bronhopneumopatija, bolno disanje, pleuralni izljev, sindrom apneje u snu, disfonija, pojava mjehurića u orofarinksu |
| Poremećaji probavnog sustava | |
| Vrlo često | proljevi, konstipacija, mučnina, povraćanje, bol u abdomenu |
| Često | dispepsija, aftozni stomatitis, abdominalna hernija |
| Manje često | gastrointestinalni poremećaj, pankreatitis, ulkus debelog crijeva, melena, gastroduodenalni ulkus, rektalno krvarenje, opstrukcija tankog crijeva, heilitis, gingivalna hiperplazija, bol u žlijezdama slinovnicama, promjena boje stolice |
| Poremećaji jetre i žuči | |
| Često | citolički hepatitis, poremećeni testovi jetrene funkcije |
| Manje često | kolelitijaza, jetrena cista, jetrena steatoza |
| Poremećaji kože i potkožnog tkiva | |
| Često | akne, pruritus, alopecija, kožna lezija, osip, noćno znojenje, hiperhidroza |
| Manje često | psorijaza, abnormalni rast kose, oniholiza, ulceracija penisa, oticanje lica, trihoreksija |

| Poremećaji mišićno-koštanog sustava i vezivnog tkiva | |
|---|---|
| Vrlo često | artralgija, bol u leđima, bol u udovima |
| Često | mialgija, mišićna slabost, bol u kostima, oticanje zglobova, poremećaj intervertebralnih diskova, zakočenost zglobova, grčevi mišića, osteoartritis |
| Manje često | poremećaj koštanog metabolizma, osteitis, osteoliza, sinovitis |
| Poremećaj bubrega i mokraćnog sustava | |
| Vrlo često | proteinurija, povišen kreatinin u krvi, dizurija, hematurija |
| Često | renalna tubularna nekroza, tromboza bubrežne vene*, stenoza bubrežne arterije, glikozurija, hidronefroza, vezikoureteralni refluks, urinarna inkontinencija, retencija urina, nokturija |
| Manje često | tromboza bubrežne arterije*, nefritis, nefroskleroza, renalna tubularna atrofija, hemoragijski cistitis, fibroza bubrega |
| Poremećaji reproduktivnog sustava i dojki | |
| Manje često | epididimitis, prijavizam, cervikalna displazija, masa u dojci, testikularna bol, ulceracija stidnice, atrofični vulvovaginitis, neplodnost, edem skrotuma |
| Prirođeni, obiteljski i genetski poremećaji | |
| Često | hidrokela |
| Manje često | hipofosfatazija |
| Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene | |
| Vrlo često | periferni edemi, pireksija |
| Često | bol u prsištu, umor, malaksalost, poremećeno cijeljenje |
| Manje često | reakcija povezana s infuzijom*, razdražljivost, fibroza, upala, povratak bolesti, osjećaj vrućine, ulkus |
| Pretrage | |
| Često | povišen C-reaktivni protein, povišen paratiroidni hormon u krvi |
| Manje često | povišeni enzimi gušterače, povišen troponin, poremećaj ravnoteže elektrolita, povišen antigen specifičan za prostatu, povišena mokraćna kiselina u krvi, smanjeno izlučivanje mokraćne, smanjena glukoza u krvi, smanjen broj CD4 limfocita |
| Ozljede, trovanja i proceduralne komplikacije | |
| Vrlo često | poremećaj funkcije presatka |
| Često | kronična nefropatija presatka (CAN), incizijska hernija |
| Manje često | zatajenje presatka, transfuzijska reakcija, dehiscijencija rane, fraktura, ruptura tetive, proceduralna hipotenzija, proceduralna hipertenzija, postproceduralni hematoma, proceduralna bol, proceduralna glavobolja, kontuzija |

* Vidjeti dio "Opis odabranih nuspojava".

** Uključuje sve događaje zabilježene tijekom medijana od 3,3 godine u ispitivanjima faze 3 u novotransplantiranih bolesnika i medijana od približno 7 godina u ispitivanjima faze 2 u novotransplantiranih bolesnika.

Dugoročan nastavak u Ispitivanju 1 i Ispitivanju 2

Od 1209 randomiziranih novotransplantiranih bolesnika iz dva ispitivanja faze 3 (vidjeti dio 5.1), 761 bolesnik je nakon 3. godine uključen u dugoročan produžetak ispitivanja u trajanju od najviše 4 dodatne godine, tijekom kojega je nastavio primati ispitivani lijek koji mu je izvorno dodijeljen. U usporedbi s rezultatima iz prve 3 godine, tijekom 4-godišnjeg dugoročnog otvorenog produžetka nisu otkrivene nove nuspojave niti povećana incidencija nuspojava (prethodno navedenih i utvrđenih u početnom 3-godišnjem razdoblju).

Ispitivanja promjene režima 1 i 2

Ukupni sigurnosni profil belatacepta u dva ispitivanja promjene režima bio je u skladu s poznatim sigurnosnim profilom u postojećoj kliničkoj populaciji iz ispitivanja na novotransplantiranim bolesnicima prikazanim u gornjoj tablici 2.

Opis odabranih nuspojava

Zloćudne bolesti i posttransplantacijska limfoproliferativna bolest

Učestalost zloćudnih bolesti u ispitivanjima na novotransplantiranim bolesnicima u 1. i 3. godini prikazana je u tablici 3, osim slučajeva PTLD koji su prikazani nakon 1 godine i > 3 godine (medijan dana praćenja iznosio je 1199 dana za belatacept MI, 1206 dana za belatacept LI i 1139 dana za ciklosporin). Učestalost zloćudnih novotvorina u 3. godini, isključujući nemelanomske karcinome kože, bila je slična u skupinama liječenima LI režimom belatacepta i ciklosporinom te povišena u skupini liječenoj MI režimom belatacepta. PTLD se učestalije javljao u skupinama liječenima belataceptom nego u skupini liječenoj ciklosporinom (vidjeti dio 4.4). Nemelanomski karcinomi kože bili su rjeđi uz LI režim belatacepta nego uz ciklosporin i MI režim belatacepta.

Tablica 3: Zloćudne bolesti u terapijskim skupinama (%)

| | Do 1. godine | | | Do 3. godine ^{*,**} | | |
|---|-----------------------------|-----------------------------|------------------------|------------------------------|-----------------------------|------------------------|
| | Belatacept MI N = 477 | Belatacept LI N = 472 | Ciklosporin N = 476 | Belatacept MI N = 477 | Belatacept LI N = 472 | Ciklosporin N = 476 |
| Bilo koja zloćudna novotvorina | 3,4 | 1,9 | 3,4 | 8,6 | 5,7 | 7,1 |
| Nemelanomski karcinom kože | 1,0 | 0,2 | 1,5 | 4,2 | 1,5 | 3,6 |
| Zloćudne novotvorine isključujući nemelanomski karcinom kože | 2,3 | 1,7 | 1,9 | 4,4 | 4,2 | 3,6 |
| PTLD | 0,8 | 0,8 | 0,2 | 1,7 | 1,3 | 0,6 |
| Zloćudne bolesti isključujući nemelanomski karcinom kože i PTLD | 1,5 | 0,8 | 1,7 | 2,7 | 3,2 | 3,4 |

*Medijan praćenja, osim u slučaju PTLD-a, u svim ispitivanjima zajedno iznosio je 1092 dana u svakoj terapijskoj skupini.

**Medijan praćenja PTLD-a u svim ispitivanjima zajedno iznosio je 1199 dana za MI, 1206 dana za LI i 1139 dana za ciklosporin.

U 3 ispitivanja na novotransplantiranim bolesnicima (jednom ispitivanju faze II i dva ispitivanja faze III, Ispitivanju 1 i Ispitivanju 2), kumulativna učestalost PTLD-a bila je viša u bolesnika liječenih belataceptom u preporučenom režimu doziranja (LI) (1,3%; 6/472) nego u bolesnika liječenih ciklosporinom (0,6%; 3/476), a najviša je bila u skupini liječenoj belataceptom prema MI režimu (1,7%; 8/477). U 9 od 14 slučajeva PTLD-a u bolesnika liječenih belataceptom zahvaćen je bio središnji živčani sustav; u promatranom razdoblju, 8 od 14 slučajeva imalo je smrtni ishod (u 6 tih slučajeva sa smrtnim ishodom zahvaćen je bio središnji živčani sustav). U 3 od 6 slučajeva PTLD koji se javio pri liječenju belataceptom prema LI režimu zahvatio je središnji živčani sustav i imao smrtni ishod.

Bolesnici seronegativni na EBV koji su primali imunosupresive imali su osobito povišen rizik od PTLD-a (vidjeti dijelove 4.3 i 4.4). U kliničkim ispitivanjima, primatelji presađenog organa liječeni belataceptom s EBV seronegativnim statusom imali su povišen rizik od PTLD-a u usporedbi s onima koji su bili seropozitivni na EBV (7,7% ili 7/91 seronegativnih nasuprot 0,7% ili 6/810 seropozitivnih). Pri preporučenom režimu doziranja belatacepta u 404 primatelja pozitivna na EBV dogodila su se 4 slučaja PTLD-a (1,0%); u 2 od tih slučajeva bio je zahvaćen središnji živčani sustav.

Tijekom dugoročnog nastavka ispitivanja, zloćudne bolesti (uključujući PTLD) prijavljene su u 10,3%, 8,4% i 14,7% bolesnika u skupini koja je primala belatacept MI režim, belatacept LI režim odnosno ciklosporin u Ispitivanju 1; te u 19,2%, 13,3% i 16,1% bolesnika u skupini koja je primala

belatacept MI režim, belatacept LI režim odnosno ciklosporin u Ispitivanju 2. Slučajevi PTLD-a razlikovali su se prema serološkom statusu. U Ispitivanju 1 prijavljen je jedan dodatan slučaj PTLD-a u skupini liječenoj ciklosporinom, u bolesnika koji je u trenutku presađivanja bio seropozitivan na EBV. U Ispitivanju 2 je među bolesnicima koji su u trenutku presađivanja bili seropozitivni na EBV zabilježen po jedan slučaj PTLD-a u svakoj od tri terapijske skupine. Među bolesnicima iz Ispitivanja 2 koji su u trenutku presađivanja bili seronegativni na EBV (za koje se primjena belatacepta ne preporučuje) zabilježena su tri slučaja PTLD-a u skupini koja je primala belatacept LI režim te nijedan u skupinama koje su primale belatacept MI režim odnosno ciklosporin.

Infekcije

Učestalosti infekcija u 1. i 3. godini u ispitivanjima na novotransplantiranim bolesnicima po terapijskoj skupini prikazane su u tablici 4. Ukupna učestalost tuberkulozne infekcije i herpetične infekcije koja nije bila ozbiljna bila je viša uz primjenu režima belatacepta nego uz primjenu ciklosporina. Tuberkuloza se u većine slučajeva razvila u bolesnika koji su u to vrijeme ili prethodno živjeli u zemljama s visokom prevalencijom tuberkuloze (vidjeti dio 4.4). Ukupna učestalost infekcije polioima virusom i gljivicama bila je brojčano niža u skupini liječenoj LI režimom belatacepta nego u skupinama liječenima MI režimom belatacepta ili ciklosporinom.

U sklopu kliničkog programa za belatacept u 2 bolesnika je dijagnosticiran PML. Jedan smrtni slučaj zbog PML-a zabilježen je u primatelja bubrežnog presatka liječenog MI režimom belatacepta, antagonistom IL-2 receptora, MMF-om i kortikosteroidima tijekom 2 godine u ispitivanju faze III. Drugi slučaj PML-a bio je zabilježen u primatelja presatka jetre u ispitivanju Faze II koji je 6 mjeseci primao pojačani MI režim belatacepta, MMF u dozama višima od preporučene i kortikosteroide (vidjeti dio 4.4).

Infekcije koje zahvaćaju središnji živčani sustav bile su učestalije u skupini liječenoj MI režimom belatacepta (8 slučajeva, uključujući ranije opisani slučaj PML-a; 1,7%) nego u skupini liječenoj LI režimom belatacepta (2 slučaja, 0,4%) i skupini liječenoj ciklosporinom (jedan slučaj; 0,2%). Najčešća infekcija središnjeg živčanog sustava bila je kriptokokni meningitis.

Tablica 4: Infekcije po terapijskim skupinama u ispitivanjima u novotransplantiranih bolesnika (%)

| | Do 1. godine | | | Do 3. godine* | | |
|-------------------------|-----------------------------|-----------------------------|------------------------|-----------------------------|-----------------------------|------------------------|
| | Belatacept MI N = 477 | Belatacept LI N = 472 | Ciklosporin N = 476 | Belatacept MI N = 477 | Belatacept LI N = 472 | Ciklosporin N = 476 |
| Infekcije i infestacije | 70,7 | 71,8 | 73,7 | 79,2 | 82,0 | 80,6 |
| Ozbiljne infekcije | 26,8 | 23,3 | 27,3 | 35,8 | 33,5 | 37,8 |
| Virusne infekcije | 26,4 | 25,0 | 27,7 | 38,8 | 39,0 | 36,1 |
| CMV | 11,1 | 11,9 | 13,7 | 13,8 | 13,8 | 14,7 |
| Polioma virus | 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 |
| Gljivične infekcije | 13,8 | 11,0 | 15,1 | 22,9 | 16,7 | 20,6 |
| Tuberkuloza | 0,4 | 0,4 | 0,2 | 1,3 | 1,3 | 0,2 |

*Medijan trajanja izloženosti u svim ispitivanjima zajedno iznosio je 1092 dana u svakoj terapijskoj skupini.

Tijekom dugoročnog nastavka ispitivanja u novotransplantiranih bolesnika, ozbiljne infekcije nastupile su u 30,3% i 23,5% bolesnika u skupini koja je primala belatacept MI režim, odnosno belatacept LI režim, i u 27,2% bolesnika u skupini koja je primala ciklosporin u Ispitivanju 1; te u 35,6% i 38,1% bolesnika u skupini koja je primala belatacept MI režim, odnosno belatacept LI režim i u 37,9% bolesnika u skupini koja je primala ciklosporin u Ispitivanju 2. U skupini koja je primala ciklosporin prijavljen je jedan slučaj PML-a (Ispitivanje 1) 82 mjeseca nakon presađivanja (više od 56 dana nakon prekida terapije).

Tromboza presatka

U ispitivanju faze III u novotransplantiranih primatelja bubrega s darivatelja prema proširenim kriterijima (ECD) (Ispitivanje 2), tromboza presatka češće se javljala u skupinama liječenima belataceptom (4,3% za MI i 5,1% za LI režim) nego ciklosporinom (2,2%). U drugom ispitivanju faze III u novotransplantiranih primatelja bubrega od živih darivatelja te preminulih donora prema standardnim kriterijima (Ispitivanje 1), incidencija tromboze presatka bila je 2,3% uz MI režim i 0,4% uz LI režim, nasuprot 1,8% uz ciklosporin. U ispitivanju faze II u novotransplantiranih bolesnika bila su 2 slučaja tromboze presatka, jedan u skupini liječenoj MI režimom i jedan u skupini liječenoj LI režimom belatacepta (incidencija 1,4% u obje skupine), nasuprot 0 slučajeva u skupini liječenoj ciklosporinom. Tromboza presatka općenito bi rano nastupila i uglavnom rezultirala gubitkom presatka. Nakon stavljanja lijeka u promet primijećeno je da se u bolesnika s drugim predisponirajućim čimbenicima rizika za razvoj tromboze renalnog alografta, pojavila tromboza renalnog alografta kada je početna doza anti-timocitnog globulina, bila primijenjena u isto vrijeme ili skoro u isto vrijeme kao i prva doza belatacepta (vidjeti dio 4.4.).

Reakcije povezane s infuzijom

Prijavljena je anafilaksija nakon stavljanja lijeka u promet (vidjeti dio 4.4.).

U ispitivanjima kod novotransplantiranih bolesnika akutne reakcije povezane s infuzijom (reakcije koje nastaju u roku od jednoga sata nakon infuzije) nastale su u 5,5% bolesnika u skupini liječenoj MI režimom belatacepta i u 4,4% bolesnika liječenih LI režimom belatacepta do 3. godine. Najčešće zabilježene akutne reakcije povezane s infuzijom u kombiniranim režimima s belataceptom bile su hipotenzija, hipertenzija, crvenilo i glavobolja. U većine slučajeva nisu bile ozbiljne, imale su blagi do umjereni intenzitet i nisu se ponavljale. Kada se belatacept usporedio s infuzijama placeba, nije bilo razlike u učestalosti događaja (infuzije placeba primijenile su se u 6. i 10. tjednu LI režima belatacepta zbog maskiranja MI i LI režima).

Imunogeničnost

Protutijela usmjerena protiv molekule belatacepta utvrđivala su se u 796 primatelja presađenog bubrega (od kojih je 551 liječen najmanje 3 godine) u dva ispitivanja faze III u novotransplantiranih bolesnika. Dodatno 51 bolesnik liječio se u prosjeku 7 godina u dugotrajnom produžetku ispitivanja faze II u novotransplantiranih bolesnika. Razvoj protutijela na belatacept nije bio povezan s promijenjenim klirensom belatacepta.

Ukupno je 45 od 847 bolesnika (5,3%) razvilo protutijela tijekom liječenja belataceptom. U pojedinačnim ispitivanjima postotak bolesnika s protutijelima kretao se u rasponu od 4,5% i 5,2% u ispitivanjima faze III do 11,8% u dugotrajnom produžetku ispitivanja faze II. Međutim, normalizirana učestalost imunogeničnosti tijekom trajanja izloženosti dosljedno je iznosila 2,0 do 2,1 na 100 bolesnik-godina u tri ispitivanja. U 153 bolesnika pregledanih na protutijela najmanje 56 dana (približno 6 poluvremena) nakon prestanka primjene belatacepta, još je 10 (6,5%) razvilo protutijela. Titar protutijela općenito je bio nizak, obično nije dugo trajao i često je prestajao biti mjerljiv s nastavkom liječenja.

Da bi se procijenila prisutnost neutralizirajućih protutijela, napravio se *in vitro* test kojim su ispitani uzorci 29 bolesnika u kojih je potvrđeno aktivno vezanje za modificiranu regiju molekule antigena 4 povezanog s citotoksičnim T limfocitima (CTLA-4); pokazalo se da 8 (27,6%) bolesnika ima neutralizirajuća protutijela. Klinička važnost takvih protutijela nije jasna.

Autoimunost

U ispitivanjima u novotransplantiranih bolesnika autoimuni događaji u svim ključnim kliničkim ispitivanjima nisu bili česti i zabilježeni su do 3. godine u 1,7% bolesnika u skupinama liječenima MI režimom belatacepta, 1,7% u skupinama liječenima LI režimom belatacepta i 1,9% u skupinama liječenima ciklosporinom. Jedan bolesnik koji je primao MI režim belatacepta razvio je Guillian-Barréov sindrom, koji je doveo do prekida liječenja i nakon toga se povukao. Općenito mali broj zabilježenih slučajeva u kliničkim ispitivanjima ukazuje na to da se rizik od razvoja autoimunih događaja ne povećava s dužim trajanjem izloženosti bolesnika belataceptu.

Tijekom dugoročnog nastavka ispitivanja, autoimuni događaji nastupili su u 2,6% i 3,0% bolesnika u skupini koja je primala belatacept MI odnosno LI režim i u 3,7% bolesnika u skupini koja je primala ciklosporin u Ispitivanju 1; te u 5,8% i 3,5% bolesnika u skupini koja je primala belatacept MI odnosno LI režim i u 0% bolesnika u skupini koja je primala ciklosporin u Ispitivanju 2.

Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

Nakon dobivanja odobrenja lijeka važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojava: **navedenog u Dodatku V.**

4.9 Predoziranje

Primjena jednokratnih doza do 20 mg/kg nije imala vidljive toksične učinke. U slučaju predoziranja preporučuje se pratiti bolesnika zbog znakova ili simptoma nuspojava i uvesti odgovarajuće simptomatsko liječenje.

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1 Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: imunosupresivi, selektivni imunosupresivi, ATK oznaka: L04AA28.

Belatacept, selektivni blokator kostimulacije, topivi je fuzijski protein koji se sastoji od modificirane izvanstanične domene antigena 4 ljudskog citotoksičnog T limfocita (CTLA-4) spojene s dijelom (hinge-CH2-CH3 domene) Fc domene ljudskog imunoglobulinskog G1 protutijela. Belatacept se proizvodi tehnologijom rekombinantne DNA u sustavu ekspresije stanica sisavaca. U regiji vezanja liganda na CTLA-4 zamijenjene su dvije aminokiseline (L104 u E; A29 u Y).

Mehanizam djelovanja

Belatacept se veže za CD80 i CD86 na stanicama koje predočuju antigen. Posljedično, belatacept blokira CD28 posredovanu kostimulaciju T-stanica, inhibirajući njihovu aktivaciju. Aktivirane T-stanice glavni su posrednici imunološkog odgovora na presađeni bubreg. Belatacept, prilagođeni oblik CTLA4-Ig, veže se za CD80 i CD86 većim afinitetom nego prekursora CTLA4-Ig molekula iz koje potječe. Taj povećani afinitet osigurava razinu imunosupresije koja je neophodna za sprječavanje imunološki posredovanog zatajenja presatka i gubitka njegove funkcije.

Farmakodinamički učinci

U kliničkom je ispitivanju nakon početne primjene belatacepta bilo opaženo približno 90% zasićenosti CD86 receptora na površini stanica koje predočuju antigene u perifernoj krvi. Tijekom 1. mjeseca nakon presađivanja organa zadržalo se 85% zasićenosti CD86. Do 3. mjeseca nakon presađivanja organa uz preporučeni režim doziranja, razina zasićenosti CD86 održala se na približno 70%, a u 12. mjesecu na približno 65%.

Klinička djelotvornost i sigurnost

Ispitivanja 1 i 2: ispitivanja faze III u novotransplantiranih bolesnika

Djelotvornost i sigurnost primjene belatacepta u sklopu imunosupresivnog režima nakon presađivanja bubrega procjenjivale su se u dva randomizirana, djelomično slijepa, multicentrična ispitivanja u trajanju od 3 godine s primarnom završnom točkom specificiranom u 1. godini. Ta su ispitivanja uspoređivala dva režima doziranja belatacepta (MI i LI) s ciklosporinom u primatelja organa s darivatelja prema standardnim kriterijima (Ispitivanje 1) i proširenim kriterijima (Ispitivanje 2). Svi su bolesnici primali baziliksimumab, MMF i kortikosteroide. Intenzivniji režim (MI), koji je uključivao veće

doze i učestalije doziranje tijekom prvih 6 mjeseci nakon presađivanja organa, rezultirao je dvostruko većom izloženosti belataceptu od manje intenzivnog (LI) režima od 2. do 7. mjeseca nakon presađivanja organa. Djelotvornost MI i LI režima je bila slična, dok je LI režim imao bolji ukupni sigurnosni profil. Stoga se preporučuje doza belatacepta kakva se primjenjuje u LI režimu doziranja.

Ispitivanje 1: Primatelji bubrega sa živih darivatelja i preminulih donora prema standardnim kriterijima

Organi darivatelja koji zadovoljavaju standardne kriterije definirani su kao organi sa živih darivatelja ili preminulih donora s očekivanim trajanjem hladne ishemije < 24 sata koji ne zadovoljavaju definiciju darivatelja organa prema proširenim kriterijima. U ispitivanje 1 nisu bili uključeni (1) primatelji koji su prvi puta podvrgnuti presađivanju i čiji je trenutni PRA bio $\geq 50\%$; (2) primatelji podvrgnuti ponovnom presađivanju čiji je trenutni PRA bio $\geq 30\%$; (3) primatelji u kojih je prethodni gubitak presatka bio posljedica akutnog odbacivanja te primatelji s pozitivnim nalazom na limfocitotoksičnost T-stanica u testu križne reakcije.

U to je ispitivanje bilo uključeno 666 bolesnika, koji su bili randomizirani i presađen im je organ; 219 je primalo MI režim belatacepta, 226 je primalo LI režim belatacepta, a 221 je primao ciklosporin. Medijan dobi iznosio je 45 godina; 58% darovanih organa poteklo je od živih bolesnika; u 3% slučajeva radilo se o ponovnom presađivanju organa; 69% ispitivane populacije činili su muškarci; 61% bolesnika bili su bijelci, 8% crnci/Afroamerikanci, a 31% bolesnika svrstano je u druge rasne kategorije; 16% ispitanika imalo je PRA $\geq 10\%$, a 41% imalo je 4 do 6 nepodudarnih humanih leukocitnih antigena.

Doza kortikosteroida koja se primjenjivala u svim ispitivanim skupinama postupno se smanjivala tijekom prvih 6 mjeseci nakon presađivanja. Medijan doze kortikosteroida koja se primjenjivala s preporučenim režimom liječenja belataceptom iznosio je 20 mg do 1. mjeseca, 12 mg do 3. mjeseca odnosno 10 mg do 6. mjeseca.

Ispitivanje 2: Primatelji organa darivatelja prema proširenim kriterijima

Darivatelji prema proširenim kriterijima definirani su kao umrli darivatelji koji zadovoljavaju najmanje jedan od sljedećih kriterija: (1) dob darivatelja ≥ 60 godina; (2) dob darivatelja ≥ 50 godina i druge istovremeno prisutne bolesti (≥ 2 sljedeće bolesti: moždani udar, hipertenzija, serumski kreatinin $> 1,5$ mg/dl); (3) darivanje nakon srčane smrti ili (4) očekivano trajanje hladne ishemije ≥ 24 sata. U ispitivanje 2 nisu bili uključeni primatelji čiji je trenutni PRA bio $\geq 30\%$, primatelji u kojih je organ ponovno presađen te primatelji s pozitivnim nalazom na limfocitotoksičnost T-stanica u testu križne reakcije.

Ovo je ispitivanje uključilo 543 bolesnika, koji su bili randomizirani i presađen im je organ; 184 je primalo belatacept prema MI režimu, 175 je primalo belatacept prema LI režimu, a 184 je primalo ciklosporin. Medijan dobi iznosio je 58 godina; 67% ispitivane populacije bili su muškarci; 75% bolesnika bili su bijelci, 13% crnci/Afroamerikanci, a 12% bolesnika svrstano je u druge rasne kategorije; 3% ispitanika imalo je PRA $\geq 10\%$, a 53% imalo je 4 do 6 nepodudarnih humanih leukocitnih antigena.

Doza kortikosteroida koja se primjenjivala u svim ispitivanim skupinama postupno se smanjivala tijekom prvih 6 mjeseci nakon presađivanja. Medijan doze kortikosteroida koja se primjenjivala s preporučenim režimom liječenja belataceptom iznosio je 21 mg do 1. mjeseca, 13 mg do 3. mjeseca odnosno 10 mg do 6. mjeseca.

Tablica 5 prikazuje rezultate za LI režim belatacepta u usporedbi s ciklosporinom prema primarnim mjerama ishoda djelotvornosti: smrt i gubitak presatka, kompozitno oštećenje bubrega i akutno odbacivanje (definirano kao klinički sumnjivo biopsijom potvrđeno akutno odbacivanje). Preživljenje bolesnika i presatka bilo je slično u skupinama koje su primale belatacept i onima koje su primale ciklosporin. Manje je bolesnika postiglo složenu mjeru ishoda oštećenja funkcije bubrega i prosječni je GFR bio viši uz belatacept nego ciklosporin.

Akutno odbacivanje bilo je češće uz belatacept nego uz ciklosporin u Ispitivanju 1, dok je u Ispitivanju 2 bilo jednako često uz belatacept i ciklosporin. Približno 80% epizoda akutnog odbacivanja zabilježeno je do 3. mjeseca, dok su nakon 6. mjeseca bile rjeđe. U Ispitivanju 1 je 11/39 akutnih odbacivanja uz belatacept i 3/21 akutnih odbacivanja uz ciklosporin imalo Banff 97 stupanj \geq IIb do 3. godine. U Ispitivanju 2 je 9/33 akutnih odbacivanja uz belatacept i 5/29 akutnih odbacivanja uz ciklosporin imalo Banff 97 stupanj \geq IIb do 3. godine. Akutno odbacivanje češće je bilo liječeno terapijom koja smanjuje broj limfocita (čimbenik rizika za PTLD; vidjeti dio 4.4) u skupini koja je primala belatacept nego u skupini koja je primala ciklosporin. U oba su ispitivanja u bolesnika s akutnim odbacivanjem do 2. godine, protutijela specifična na darivatelja, što je jedan od kriterija za dijagnozu protutijelima posredovanog odbacivanja, bila prisutna u 6% (2/32, Ispitivanje 2) do 8% (3/39, Ispitivanje 1) u skupini koja je primala belatacept i 20% (4/20, Ispitivanje 1) do 26% (7/27, Ispitivanje 2) u skupini koja je primala ciklosporin do 3. godine. Do 3. su godine recidivi akutnog odbacivanja bili slični u svim skupinama ($< 3\%$), a supkliničko akutno odbacivanje utvrđeno u 1. godini protokolnom biopsijom iznosilo je 5% u obje skupine. U Ispitivanju 1 je 5/39 bolesnika koji su primali belatacept u usporedbi s 1/21 bolesnika koji su primali ciklosporin izgubilo presadak zbog akutnog odbacivanja, dok je 5/39 bolesnika s akutnim odbacivanjem koji su primali belatacept i niti jedan s akutnim odbacivanjem koji je primao ciklosporin umrlo do 3. godine. U Ispitivanju 2 je 5/33 bolesnika koji su primali belatacept i 6/29 bolesnika koji su primali ciklosporin izgubilo presadak zbog akutnog odbacivanja, dok je 5/33 bolesnika s akutnim odbacivanjem organa koji su primali belatacept i 5/29 bolesnika s akutnim odbacivanjem organa koji su primali ciklosporin umrlo do 3. godine. U oba je ispitivanja prosječni GFR nakon akutnog odbacivanja bila slična u bolesnika liječenih belataceptom i onih liječenih ciklosporinom.

Tablica 5: Ključne mjere djelotvornosti u 1. i 3. godini

| Parametar | Ispitivanje 1: živi darivatelji i preminuli koji zadovoljavaju standardne kriterije | | Ispitivanje 2: darivatelji prema proširenim kriterijima | |
|--|---|---------------------|---|---------------------|
| | Belatacept LI | Ciklosporin | Belatacept LI | Ciklosporin |
| | N = 226 | N = 221 | N = 175 | N = 184 |
| Preživljenje bolesnika i presatka (%) | | | | |
| 1. godina [95% CI] | 96,5 [94,1-98,9] | 93,2 [89,9-96,5] | 88,6 [83,9-93,3] | 85,3 [80,2-90,4] |
| 3. godina [95% CI] | 92,0 [88,5-95,6] | 88,7 [84,5-92,9] | 82,3 [76,6-87,9] | 79,9 [74,1-85,7] |
| Smrt (%) | | | | |
| 1. godina | 1,8 | 3,2 | 2,9 | 4,3 |
| 3. godina | 4,4 | 6,8 | 8,6 | 9,2 |
| Gubitak presatka (%) | | | | |
| 1. godina | 2,2 | 3,6 | 9,1 | 10,9 |
| 3. godina | 4,0 | 4,5 | 12,0 | 12,5 |
| % bolesnika sa složenom mjerom ishoda oštećenja bubrega u 1. godini^a | 54,2 | 77,9 | 76,6 | 84,8 |
| P-vrijednost | $< 0,0001$ | - | $< 0,07$ | - |
| AR (%) | | | | |
| 1. godina (%) [95% CI] | 17,3 [12,3-22,2] | 7,2 [3,8-10,7] | 17,7 [12,1-23,4] | 14,1 [9,1-19,2] |
| 3. godina (%) [95% CI] | 17,3 [12,3-22,2] | 9,5 [5,6-13,4] | 18,9 [13,1-24,7] | 15,8 [10,5-21,0] |

| Parametar | Ispitivanje 1: živi darivatelji i preminuli koji zadovoljavaju standardne kriterije | | Ispitivanje 2: darivatelji prema proširenim kriterijima | |
|---|---|-------------|---|-------------|
| | Belatacept LI | Ciklosporin | Belatacept LI | Ciklosporin |
| | N = 226 | N = 221 | N = 175 | N = 184 |
| Prosječni izmjereni GFR^b <i>ml/min/1,73 m²</i> | | | | |
| 1. godina | 63,4 | 50,4 | 49,6 | 45,2 |
| 2. godina | 67,9 | 50,5 | 49,7 | 45,0 |
| Prosječni izračunati GFR^c <i>ml/min/1,73 m²</i> | | | | |
| 1. mjesec | 61,5 | 48,1 | 39,6 | 31,8 |
| 1. godina | 65,4 | 50,1 | 44,5 | 36,5 |
| 2. godina | 65,4 | 47,9 | 42,8 | 34,9 |
| 3. godina | 65,8 | 44,4 | 42,2 | 31,5 |

^a Udio bolesnika s izmjerenim GFR < 60 ml/min/1,73 m² ili sa smanjenjem izmjerenog GFR za ≥ 10 ml/min/1,73 m² od 3. do 12. mjeseca.

^b Izmjereni GFR procijenio se pomoću iotalamata samo u 1. i 2. godini.

^c Izračunati GFR procijenio se pomoću MDRD formule u 1. mjesecu i 1., 2. i 3. godini

Progresija stadija kronične bolesti bubrega (CKD)

U Ispitivanju 1 je, do 3. godine, prosječni izračunati GFR uz belatacept bio viši za 21 ml/min/1,73 m² a 10% bolesnika liječenih belataceptom i 20% bolesnika liječenih ciklosporinom doseglo je stadij CKD 4/5 (GFR < 30 ml/min/1,73 m²). U Ispitivanju 2 je, do 3. godine, prosječni izračunati GFR uz belatacept bio viši za 11 ml/min/1,73 m² a 27% bolesnika liječenih belataceptom i 44% bolesnika liječenih ciklosporinom doseglo je stadij CKD 4/5 (GFR < 30 ml/min/1,73 m²).

Kronična nefropatija presatka (CAN)/intersticijska fibroza i tubularna atrofija (IFTA)

Prevalencija CAN/IFTA u 1. godini Ispitivanja 1 i 2 bila je numerički niža uz belatacept nego uz ciklosporin (~ 9,4% odnosno 5%).

Novonastala šećerna bolest i krvni tlak

U unaprijed zadanoj analizi objedinjenih podataka iz Ispitivanja 1 i 2 u 1. godini incidencija novonastale šećerne bolesti (NODM), definirane kao uzimanje antidijabetičkog lijeka ≥ 30 dana ili ≥ 2 vrijednosti glukoze u plazmi natašte > 126 mg/dl (7,0 mmol/l) nakon presađivanja, iznosila je 5% uz belatacept i 10% uz ciklosporin. U 3. godini incidencija NODM iznosila je 8% uz belatacept i 10% uz ciklosporin.

U Ispitivanjima 1 i 2 u 1. i 3. godini belatacept je, u usporedbi s ciklosporinom, bio povezan sa 6 do 9 mm Hg nižim prosječnim sistoličkim krvnim tlakom, približno 2 do 4 mm Hg nižim prosječnim dijastoličkim krvnim tlakom te manjom uporabom antihipertenzivnih lijekova.

Dugoročan nastavak u Ispitivanju 1 i Ispitivanju 2

Ukupno je 321 bolesnik liječen belataceptom (MI režim: 155 i LI režim: 166) i 136 bolesnika liječenih ciklosporinom završilo 3 godine liječenja u Ispitivanju 1 i ušlo u 4 godišnji dugoročni otvoreni produžetak (do ukupno 7 godina liječenja). Liječenje je tijekom dugoročnog nastavka prekinuo veći broj bolesnika u skupini liječenoj ciklosporinom (32,4%) nego i u jednoj skupini liječenoj belataceptom (17,4% uz MI režim i 18,1% uz LI režim). Ukupno je 217 bolesnika liječenih belataceptom (MI režim: 104 i LI režim: 113) i 87 bolesnika liječenih ciklosporinom završilo 3 godine liječenja u Ispitivanju 2 i ušlo u 4 godišnji dugoročni otvoreni nastavak (do ukupno 7 godina liječenja). Liječenje je tijekom dugoročnog nastavka prekinuo veći broj bolesnika u skupini liječenoj ciklosporinom (34,5%) nego i u jednoj skupini liječenoj belataceptom (28,8% uz MI režim i 25,7% uz LI režim).

U usporedbi s ciklosporinom, ukupno preživljenje bolesnika i presatka ocijenjeno na temelju procijenjenih vrijednosti omjera hazarda (HR) (za smrt ili gubitak presatka) iz ad hoc Coxove regresijske analize bilo je dulje u bolesnika liječenih belataceptom u ispitivanju 1, HR 0,588 (95% CI: 0,356 – 0,972) za skupinu koja je primala MI režim i HR 0,585 (95% CI: 0,356 – 0,961) za skupinu koja je primala LI režim, te usporedivo u svim terapijskim skupinama u Ispitivanju 2, HR 0,932 (95% CI: 0,635 – 1,367) za skupinu koja je primala MI režim i HR 0,944 (95% CI: 0,644 – 1,383) za skupinu koja je primala LI režim. Ukupan udio bolesnika koji su umrli ili izgubili presadak u Ispitivanju 1 bio je manji među bolesnicima liječenima belataceptom (MI režim: 11,4%; LI režim: 11,9%) nego među onima koji su primali ciklosporin (17,6%). Ukupan udio bolesnika koji su umrli ili izgubili presadak u Ispitivanju 2 bio je usporediv u svim terapijskim skupinama (29,3% uz MI režim, 30,9% uz LI režim te 28,3% uz ciklosporin). U ispitivanju 1 smrtni je ishod zabilježen u 7,8% bolesnika u skupini koja je primala MI režim, 7,5% bolesnika u skupini koja je primala LI režim i 11,3% bolesnika u skupini koja je primala ciklosporin, dok je gubitak presatka zabilježen u 4,6%, 4,9% odnosno 7,7% bolesnika. U ispitivanju 2 smrtni je ishod zabilježen u 20,1% bolesnika koji su primali MI režim, 21,1% bolesnika koji su primali LI režim i 15,8% bolesnika koji su primali ciklosporin, dok je gubitak presatka zabilježen u 11,4%, 13,1% odnosno 15,8% bolesnika. Veći udio smrtnih ishoda u skupini koja je primala LI režim u Ispitivanju 2 prvenstveno je bio posljedica novotvorina (MI režim: 3,8%; LI režim: 7,1%; ciklosporin: 2,3%).

Viši izračunati GFR koji je tijekom prve 3 godine primijećen u bolesnika liječenih belataceptom u odnosu na one liječene ciklosporinom održao se i tijekom dugoročnog nastavka. U ispitivanju 1, srednja vrijednost izračunatog GFR-a nakon 7 godina iznosila je 74,0 ml/min/1,73 m² uz belatacept MI režim, 77,9 ml/min/1,73 m² uz belatacept LI režim te 50,7 ml/min/1,73 m² uz ciklosporin. U ispitivanju 2, srednja vrijednost izračunatog GFR-a nakon 7 godina iznosila je 57,6 ml/min/1,73 m² uz belatacept MI režim, 59,1 ml/min/1,73 m² uz belatacept LI režim te 44,6 ml/min/1,73 m² uz ciklosporin. Analiziralo se vrijeme do smrti, gubitka presatka ili vrijednosti GFR-a < 30 ml/min/1,73 m² tijekom 7-godišnjeg razdoblja: u Ispitivanju 1 je među bolesnicima u skupinama liječenima belataceptom primijećeno smanjenje rizika od smrti, gubitka presatka ili vrijednosti GFR-a < 30 ml/min/1,73 m² za približno 60% u odnosu na bolesnike randomizirane za primanje ciklosporina. U Ispitivanju 2 primijećeno je smanjenje tog rizika za približno 40% u bolesnika u skupinama liječenima belataceptom u odnosu na one randomizirane za primanje ciklosporina.

Prijelaz s režima inhibitora kalcineurina (CNI) na režim sa belataceptom

Ispitivanje prijelaza 1:

Ukupno 173 primatelja transplantata bubrega na režimu održavanja temeljenom na CNI (ciklosporin; CsA: 76 bolesnika ili takrolimus; TAC: 97 bolesnika), koji su primili bubrežni presadak od živog ili preminulog davatelja 6 do 36 mjeseci prije sudjelovanja u ispitivanju, bili su uključeni u multicentrično, prospektivno, randomizirano, otvoreno ispitivanje. Za bolesnike s anamnezom liječenja biopsijom dokazanog akutnog odbacivanja (engl. *biopsy proven acute rejection*, BPAR) unutar 3 mjeseca prije uključivanja u ispitivanje, ponavljajućeg BPAR-a, odbacivanja stanica Banff stupnja IIA ili višeg ili odbacivanja trenutnog presatka posredovanog protutijelima; s gubitkom prethodnog presatka zbog BPAR-a; ili s pozitivnom unakrsnom podudarnosti limfocitotoksičnosti T stanica u vrijeme trenutne transplantacije smatralo se da imaju veći imunološki rizik i izuzeti su iz ispitivanja. Bolesnici su randomizirani u omjeru 1:1 kako bi nastavili s režimom zasnovanom na CNI ili prešli na režim zasnovan na belataceptu. Tijekom faze promjene režima, doza održavanja belatacepta primijenjena je prvog dana i svaka dva tjedna tijekom prvih 8 tjedana (vidjeti dio 4.2). Doza CNI postupno se smanjivala između prvog i 29. dana: prvog dana, bolesnici su primili 100% doze CNI, a zatim 40 60% 15. dana, 20-30% 23. dana, a 29. dana nisu primili CNI. Nakon početne, 8-tjedne faze promjene režima, doza održavanja belatacepta primijenjena je svaka 4 tjedna nakon toga, počevši od 12. tjedna nakon prve doze (vidjeti dio 4.2). Trajanje ispitivanja bilo je 12 mjeseci, s dugoročnim nastavkom ispitivanja od 12. do 36. mjeseca. Primarna (opisna) mjera ishoda bila je bubrežna funkcija (promjena eGFR-a u odnosu na početnu vrijednost) nakon 12 mjeseci.

U 12. mjesecu ispitivanja, svih 84 bolesnika (100%) u skupini s promijenjenim režimom na belatacept i 98,9% (88/89) bolesnika iz skupine koja je nastavila s režimom CNI preživjelo je s funkcionirajućim presatkom. BPAR je prijavljen u 7,1% (6/84) bolesnika u skupini kojoj je režim promijenjen na

belatacept, dok nije bilo prijava u skupini koja je nastavila sa CNI. Od 81 bolesnika u svakoj skupini koji su ušli u dugoročni nastavak ispitivanja (ITT-LT subpopulacija), 97% (79/81) iz režima promijenjenog na belatacept i 98,8% (80/81) iz skupine s nastavkom primjene CNI preživjelo je s funkcionirajućim presatkom do 36. mjeseca. Jedan slučaj BPAR-a zabilježen je u skupini iz režima promijenjenog na belatacept, a tri slučaja BPAR-a zabilježena su u skupini koja je nastavila primjenu CNI tijekom dugoročnog nastavka ispitivanja; u subpopulaciji ITT-LT do 36 mjeseci, BPAR je prijavljen u 6,2% (5/81) bolesnika s režimom promijenjenim na belatacept u odnosu na 3,7% (3/81) u skupini s nastavkom primjene CNI. Nijedan od događaja BPAR a nije bio težine Banff stupnja III. Po jedan bolesnik s BPAR-om u svakoj skupini doživio je naknadni gubitak transplantata. U 12. mjesecu ispitivanja, srednja vrijednost (SD) promjene cGFR u odnosu na početnu vrijednost iznosila je +7,0 (12,0) ml/min/1,73 m² u skupini u kojoj je režim promijenjen na belatacept (N = 84) u odnosu na +2,1 (10,3) ml/min/1,73 m² u skupini s nastavkom primjene CNI (N = 89). Do 36. mjeseca ispitivanja, srednja vrijednost promjene od početne vrijednosti cGFR iznosila je +8,2 (16,1) ml/min/1,73 m² u skupini režima promijenjenog na belatacept (N = 72) i +1,4 (16,9) ml/min/1,73 m² u skupini u kojoj je nastavljena primjena CNI (N = 69).

Ispitivanje prijelaza 2:

Ukupno 446 bolesnika s transplantatom bubrega na režimu održavanja temeljenom na CNI (CsA: 48 bolesnika ili TAC: 398 bolesnika), koji su primili bubrežni presadak od živog ili preminulog davatelja 6 do 60 mjeseci prije sudjelovanja u ispitivanju, bili su uključeni u multicentrično, prospektivno, randomizirano, otvoreno ispitivanje. Za bolesnike s anamnezom liječenja biopsijom dokazanog akutnog odbacivanja (BPAR) unutar 3 mjeseca prije uključivanja u ispitivanje, ponavljajućeg BPAR-a, odbacivanja stanica Banff stupnja IIA ili višeg ili odbacivanja trenutnog presatka posredovanog protutijelima; s gubitkom prethodnog presatka zbog BPAR-a; ili s pozitivnom unakrsnom podudarnosti limfocitotoksičnosti T-stanica u vrijeme trenutne transplantacije smatralo se da imaju veći imunološki rizik i izuzeti su iz ispitivanja. Bolesnici su randomizirani u omjeru 1:1 kako bi nastavili s režimom zasnovanim na CNI ili prešli na režim zasnovan na belataceptu. Faza postupnog smanjivanja doze CNI i prelaska na režim s belataceptom bila je slična kao i u Ispitivanju prijelaza 1 (vidjeti gore). Trajanje ispitivanja bilo je 24 mjeseca. Primarna (opisna) kompozitna mjera ishoda bila je udio ispitanika koji su preživjeli s funkcionirajućim presatkom do 24. mjeseca.

Udio bolesnika koji su preživjeli s funkcionalnim presatkom bio je sličan u skupini s prelaskom režima na belatacept (98,2%; 219/223) i u skupini s nastavkom primjene CNI (97,3%; 217/223) u 24. mjesecu. Četiri bolesnika (1,8%) u svakoj su skupini umrla, a dva (0,9%) u skupini koja je nastavila s primjenom CNI izgubila su transplantat. U 12. mjesecu ispitivanja, BPAR je prijavljen za 18/223 bolesnika (8,1%) u skupini koja je promijenila režim na belatacept i 4/223 bolesnika (1,8%) u skupini s nastavkom primjene CNI. U 24. mjesecu ispitivanja nije bilo daljnjih slučajeva BPAR-a u skupini koja je promijenila režim na belatacept, ali zabilježeno je 5 dodatnih slučajeva u skupini koja je nastavila primjenu CNI (ukupno 9/223 (4%) u 24. mjesecu). Većina slučajeva BPAR-a prijavljenih u skupini koja je promijenila režim na belatacept dogodila se tijekom prvih 6 mjeseci. Svi su uspješno liječeni bez naknadnog gubitka transplantata. Ukupna težina događaja BPAR-a bila je veća nakon prelaska na režim sa belataceptom u usporedbi s onima iz skupine koja je nastavila s primjenom CNI. Kada se analizira s imputacijom na nulu za smrt i gubitak transplantata, prilagođene srednje vrijednosti cGFR u 24. mjesecu ispitivanja iznosile su 55,5, odnosno 48,5 ml/min/1,73 m² u skupini sa promjenom režima na belatacept i nastavkom primjene CNI. Odgovarajuća prilagođena promjena u odnosu na početne vrijednosti cGFR iznosila je +5,2, odnosno -1,9 ml/min/1,73 m².

Faza II ispitivanja kod presađivanja jetre

Provedeno je jedno randomizirano, multicentrično, kontrolirano ispitivanje belatacepta faze II u *de novo* primatelja ortotopičnog presatka jetre. Ukupno je 250 ispitanika bilo randomizirano u jednu od 5 terapijskih skupina (3 su primale belatacept, a 2 takrolimus). Doze belatacepta je u ovom ispitivanju bila viša u sve tri skupine koje su primale belatacept nego u skupinama koje su primale belatacept u fazi II i III ispitivanja bubrežnog presatka.

Povećana smrtnost i gubitak presatka primijećen je u skupini koja je primala LI režim belatacepta i MMF, dok je u skupini koja je primala MI režim belatacepta i MMF bila povećana samo smrtnost. Nije se utvrdio nikakav obrazac u uzrocima smrti. Postojala je veća učestalost virusnih i gljivičnih

infekcija u skupinama koje su primale belatacept nego u onima koje su primale takrolimus. Međutim, nije bilo razlike u ukupnoj učestalosti ozbiljnih infekcija u svim terapijskim skupinama (vidjeti dio 4.4).

Stariji bolesnici

U jednom ispitivanju faze II i dva ispitivanja faze III bubrežnog presatka bilo je 217 bolesnika u dobi od 65 ili više godina koji su primali belatacept.

Djelotvornost i sigurnost primjene u starijih bolesnika pokazala se sukladnom onoj u ukupne ispitivane populacije na temelju preživljenja bolesnika i presatka, funkcije bubrega i akutnog odbacivanja.

Pedijatrijska populacija

Europska agencija za lijekove je odgodila obvezu podnošenja rezultata ispitivanja lijeka belatacepta u jednoj ili više podskupina pedijatrijske populacije u presađivanju bubrega (vidjeti dio 4.2 za informacije o pedijatrijskoj primjeni).

5.2 Farmakokinetička svojstva

Apsorpcija

Farmakokinetika belatacepta činila se usporedivom u bolesnika s bubrežnim presatkom i zdravih ispitanika. Farmakokinetika belatacepta bila je linearna i izloženost belataceptu se u zdravih ispitanika proporcionalno povećala nakon jednokratne doze od 1 do 20 mg/kg primijenjene intravenskom infuzijom. Geometrijske srednje vrijednosti (CV%) farmakokinetičkih parametara belatacepta nakon višekratnih intravenskih infuzija doze od 6 mg/kg u ispitanika s bubrežnim presatkom simulirane na temelju populacijskog farmakokinetičkog modela bile su sljedeće: terminalni poluvijek 9,6 (27) dana; sistemski klirens 0,59 (22) ml/h/kg; i volumen raspodjele u stanju dinamičke ravnoteže 0,15 (21) l/kg. Kod režima doziranja u preporučenim dozama, serumske koncentracije općenito su postizale stanje dinamičke ravnoteže do 8. tjedna u početnoj fazi nakon presađivanja i do 6. mjeseca u fazi održavanja. U 1., 4. odnosno 6. mjesecu nakon presađivanja, geometrijske srednje vrijednosti (CV%) predviđene najniže koncentracije belatacepta bile su 24 (31), 5,3 (50) odnosno 3,1 (49) µg/ml.

Distribucija

Analiza populacijske farmakokinetike u 944 bolesnika s bubrežnim presatkom do 1. godine nakon presađivanja pokazala je da belatacept ima sličnu farmakokinetiku u različitim vremenskim razdobljima nakon presađivanja. Najniža koncentracija belatacepta dosljedno se održavala do 5 godina nakon presađivanja. Sistemsko nakupljanje belatacepta nakon višekratnih infuzija doza od 6 ili 10 mg/kg svaka 4 tjedna određivalo se na temelju analize populacijske farmakokinetike u bolesnika s bubrežnim presatkom. Došlo je do minimalnog sistemskog nakupljanja lijeka uz indeks nakupljanja u stanju dinamičke ravnoteže od 1,1.

Eliminacija

Analize populacijske farmakokinetike u bolesnika s bubrežnim presatkom pokazale su trend povećanja klirensa belatacepta s povećanjem tjelesne težine. Nisu bili utvrđeni nikakvi klinički važni učinci dobi, spola, rase, funkcije bubrega (izračunati GFR), šećerne bolesti ili istovremene dijalize na klirens belatacepta.

Nema dostupnih podataka o bolesnicima s oštećenjem funkcije jetre.

5.3. Neklinički podaci o sigurnosti primjene

Belatacept djeluje slabije u glodavaca od abatacepta, fuzijskog proteina koji se razlikuje od belatacepta u dvije aminokiseline u CD80/86 domenama vezanja. Zbog sličnosti strukture i mehanizma djelovanja

abatacepta i belatacepta te jačeg djelovanja abatacepta u glodavaca, abatacept se koristio kao djelatniji homolog belatacepta u glodavaca. Stoga su neklinička ispitivanja provedena s abataceptom, uz ispitivanja provedena s belataceptom, upotrijebljena kao potpora sigurnosti belatacepta.

Abatacept nije pokazao mutagenost ili klastogenost u bateriji *in vitro* ispitivanja. U ispitivanju kancerogenosti u miša bila je povećana incidencija malignih limfoma i tumora mliječnih žlijezda (u ženki). Povećana incidencija limfoma i tumora mliječnih žlijezda primijećena u miševa liječenih abataceptom mogla je biti povezana sa smanjenom kontrolom virusa mišje leukemije i virusa mišjeg tumora mliječnih žlijezda u prisutnosti dugotrajne imunomodulacije. U ispitivanju toksičnosti belatacepta u trajanju od 6 mjeseci i abatacepta u trajanju od 1 godine u makaki majmuna nije bila primijećena značajna toksičnost. Reverzibilni farmakološki učinci sastojali su se od minimalnog smanjenja serumskog IgG i minimalne do teške limfoidne deplecije germinalnih centara u slezeni i/ili limfnim čvorovima. Niti u jednom ispitivanju nije dokazana pojava limfoma ili preneoplastičkih morfoloških promjena. To je bilo usprkos tome što je u ispitivanju abatacepta bio prisutan virus, limfokriptovirus, za koji se zna da uzrokuje ove lezije u imunosuprimiranih majmuna unutar vremenskog okvira u kojem su provedena ta ispitivanja. U ispitivanju belatacepta nije bio utvrđen virusni status, no kako je ovaj virus čest u majmuna, najvjerojatnije je bio prisutan i u ovih majmuna. Belatacept nije imao neželjene učinke na plodnost mužjaka i ženki štakora. Nije imao teratogeno djelovanje kad se primjenjivao trudnim ženka štakora u dozama do 200 mg/kg na dan i trudnim ženka kunića u dozi do 100 mg/kg na dan, što je predstavljalo približno 16 odnosno 19 puta veću izloženost povezanu s maksimalnom preporučenom dozom od 10 mg/kg u ljudi (MRHD) na temelju AUC. Belatacept koji se svakodnevno primjenjivao ženka štakora tijekom gestacije i cijelog razdoblja laktacije bio je povezan s infekcijama u malom postotku okota pri svim veličinama doza (≥ 20 mg/kg, ≥ 3 puta veća izloženost nego uz MRHD na temelju AUC), a nije izazvao nikakve štetne učinke kod potomstva pri dozama do 200 mg/kg koje su predstavljale 19 puta veću izloženost od one uz MRHD na temelju AUC. Pokazalo se da belatacept prelazi placentu u štakora i kunića. Abatacept primijenjen ženka štakora svaka tri dana tijekom gestacije i cijelog razdoblja laktacije nije izazvao štetne učinke kod potomstva u dozama do 45 mg/kg, što je predstavljalo 3 puta veću izloženost od one uz MRHD od 10 mg/kg na temelju AUC. Međutim, pri dozi od 200 mg/kg, odnosno 11 puta većoj izloženosti od one uz MRHD, bile u opažene promjene u imunološkoj funkciji potomstva koje su se sastojale od deveterostruko povećanog odgovora protutijela ovisnog o T-stanicama u mladih ženki i upale štitne žlijezde u jedne mlade ženke. Nije poznato ukazuju li ovi nalazi na rizik od razvoja autoimune bolesti u ljudi izloženih *in utero* abataceptu ili belataceptu.

Ispitivanja u štakora izloženih abataceptu pokazala su abnormalnosti imunološkog sustava uključujući nisku incidenciju infekcija koje dovode do smrti (mladi štakori) kao i upalu štitne žlijezde i gušterače (i u mladih i u odraslih štakora). Ispitivanja u odraslih štakora i majmuna nisu dala slične nalaze. Najvjerojatnije je povećana osjetljivost na oportunističke infekcije primijećena u mladih štakora povezana s izloženošću abataceptu prije razvoja memorijskog odgovora.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1 Popis pomoćnih tvari

saharoza
natrijev dihidrogenfosfat hidrat
natrijev klorid
natrijev hidroksid (za prilagodbu pH)
kloridna kiselina (za prilagodbu pH)

6.2 Inkompatibilnosti

Lijek se ne smije miješati s drugim lijekovima osim onih navedenih u dijelu 6.6.

NULOJIX se ne smije primjenjivati silikoniziranim štrcaljkama kako bi se izbjeglo stvaranje agregata (vidjeti dio 6.6).

6.3 Rok valjanosti

Neotvorene bočice

3 godine

Nakon rekonstitucije

Rekonstituirana otopina se mora odmah prenijeti iz bočice u infuzijsku vrećicu ili bocu.

Nakon razrjeđivanja

Kemijska i fizikalna stabilnost u primjeni otopine za infuziju dokazana je tijekom 24 sata ako se čuva u hladnjaku (2°C – 8°C). S mikrobiološkog stajališta, lijek treba odmah primijeniti. Ako se ne primijeni odmah, otopina za infuziju može se čuvati u hladnjaku (2°C – 8°C) najduže 24 sata. Nakon tih 24 sata otopina za infuziju može se čuvati na temperaturi ispod 25°C najduže 4 sata. Ne zamrzavati.

NULOJIX se mora primijeniti infuzijom u roku od 24 sata od rekonstitucije praška.

6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Čuvati u hladnjaku (2°C – 8°C).

Čuvati u originalnom pakiranju radi zaštite od svjetlosti.

Uvjete čuvanja nakon rekonstitucije ili razrjeđivanja vidjeti u dijelu 6.3.

6.5 Vrsta i sadržaj spremnika

NULOJIX je dostupan u bočici od kristalnog stakla tipa I s čepom (siva butilna guma) i zaštitnom kapicom (aluminij). Jedna bočica pakirana je zajedno s polipropilenskom štrcaljkom za jednokratnu uporabu.

Veličine pakiranja: 1 bočica i 1 štrcaljka ili 2 bočice i 2 štrcaljke.

Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje i druga rukovanja lijekom

- Koristite aseptičnu tehniku za rekonstituciju lijeka u bočicama i razrjeđivanje otopine za primjenu.
- Za rekonstituciju otopine u bočicama i dodavanje te otopine infuzijskoj otopini koristite priloženu štrcaljku za jednokratnu uporabu. Tako će se izbjeći stvaranje agregata (vidjeti dio 6.2)
- Ne tresite bočice. Tako će se izbjeći stvaranje pjene.
- Otopina za infuziju primjenjuje se uz sterilni, nepirogeni filter s niskim vezanjem proteina (veličina pora od 0,2 µm do 1,2 µm).

Odabir doze i rekonstitucija otopine u bočicama

Izračunajte dozu i potreban broj bočica lijeka NULOJIX. Jedna bočica lijeka NULOJIX sadrži 250 mg belatacepta.

- Ukupna doza belatacepta u mg jednaka je tjelesnoj težini bolesnika u kg pomnoženoj s dozom belatacepta u mg/kg (6 ili 10 mg/kg, vidjeti dio 4.2).
- Ne preporučuje se prilagođivati dozu lijeka NULOJIX kod promjene tjelesne težine manje od 10%.
- Broj potrebnih bočica jednak je dozi belatacepta u mg podijeljenoj s 250 zaokruženo na sljedeći cijeli broj bočica.

- Pripremite otopinu u svakoj bočici pomoću 10,5 ml otopine za rekonstituciju.
- Volumen potrebne rekonstituirane otopine (ml) jednak je ukupnoj dozi belatacepta u mg podijeljenoj s 25.

Praktični opis rekonstitucije otopine u bočicama

Aseptičkom tehnikom, u svakoj bočici pripremite otopinu dodavajući 10,5 ml jednog od otapala (sterilna voda za injekcije, 9 mg/ml (0,9%) otopina natrijevog klorida za injekciju ili 5% otopina glukoze za injekciju), koristeći štrcaljku za jednokratnu uporabu priloženu u pakiranju (kako bi se izbjeglo stvaranje nakupina) i iglu od 18-21G. Štrcaljke imaju oznake za jedinice od 0,5 ml; stoga izračunatu dozu treba zaokružiti na najbližu oznaku od 0,5 ml.

Uklonite aluminijsku zaštitnu kapicu s bočice i obrišite gornju površinu vatom natopljenom alkoholom. Uvedite iglu štrcaljke u bočicu kroz sredinu gumenog čepa. Usmjerite mlaz prema staklenoj stijenci bočice, a ne u prašak. Izvadite iglu i štrcaljku nakon što ste u bočicu dodali 10,5 ml otapala za rekonstituciju.

Da bi se smanjilo stvaranje pjene, nježno kružnim pokretima promućkajte i okrećite sadržaj bočice najmanje 30 sekundi ili dok se prašak potpuno ne otopi. Nemojte tresti bočicu. Iako može zaostati nešto pjene na površini rekonstituirane otopine, u svakoj se bočici nalazi dovoljna količina belatacepta da nadoknadi gubitak kod izvlačenja. Stoga se iz svake bočice može izvući 10 ml otopine belatacepta od 25 mg/ml.

Rekonstituirana otopina treba biti bistra do lagano zamućena i bezbojna do blijedožute boje. Nemojte primjenjivati otopinu ako su prisutne neprozirne čestice, promjena boje ili druge strane čestice. Preporučuje se odmah prenijeti rekonstituiranu otopinu iz bočice u infuzijsku vrećicu ili bocu.

Praktični detalji o rekonstituciji otopine za infuziju

Nakon rekonstitucije, razrijedite lijek do 100 ml otopinom 9 mg/ml (0,9%) natrijevog klorida za injekciju ili 5% otopinom glukoze za injekciju. Iz 100 ml infuzijske vrećice ili boce (volumen infuzije od 100 ml će, u pravilu, biti prikladan za većinu bolesnika i doza, ali može se primijeniti i ukupni volumen infuzije u rasponu od 50 ml do 250 ml), izvučite volumen 9 mg/ml (0,9%) otopine za injekciju natrijevog klorida ili 5% otopine glukoze za injekciju jednak volumenu (ml je jednak ukupnoj dozi u mg podijeljenoj s 25) rekonstituirane otopine belatacepta potrebne da bi se dala doza i bacite ga. Polako dodajte potrebnu količinu rekonstituirane otopine belatacepta iz svake bočice u infuzijsku vrećicu ili bocu koristeći istu štrcaljku za jednokratnu uporabu koju ste koristili za rekonstituciju praška. Nježno promiješajte spremnik infuzije. Koncentracija belatacepta u infuziji treba biti između 2 mg i 10 mg belatacepta po ml otopine.

Neiskorišteni dio otopine u bočicama potrebno je zbrinuti sukladno nacionalnim propisima.

Primjena

Kad se rekonstitucija i razrjeđivanje provode u aseptičkim uvjetima, infuziju lijeka NULOJIX treba započeti odmah ili se mora završiti u roku od 24 sata od rekonstitucije praška. Ako se ne primijeni odmah, otopina za infuziju mora se čuvati u hladnjaku (2°C – 8°C) najviše 24 sata. Otopinu nemojte zamrzavati. Otopina za infuziju može se čuvati najdulje 4 sata od ukupno 24 sata na temperaturi ispod 25 °C. Infuzija se mora završiti u roku od 24 sata od rekonstitucije praška. Prije primjene otopine za infuziju treba vizualno pregledati na čestice i promjenu boje. Bacite otopinu ako opazite da sadrži čestice ili da je promijenila boju. Svu potpuno razrijeđenu infuziju treba primijeniti u razdoblju od 30 minuta pomoću seta za infuziju i sterilnog, nepirogenog filtra s niskim vezanjem proteina (veličina pora od 0,2 µm do 1,2 µm). Nakon primjene, preporučuje se isprati intravensku liniju infuzijskom tekućinom kako bi se osigurala primjena potpune doze.

Nemojte čuvati preostalu neiskorištenu otopinu za infuziju za ponovnu primjenu.

NULOJIX se ne smije primijeniti u infuziji u istoj intravenskoj liniji s drugim lijekovima. Nisu provedene studije fizikalne ili biokemijske kompatibilnosti kako bi se procijenila mogućnost istovremene primjene lijeka NULOJIX s drugim lijekovima.

Zbrinjavanje

Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal potrebno je zbrinuti sukladno nacionalnim propisima.

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

8. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/11/694/001-002

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA/DATUM OBNOVE ODOBRENJA

Datum prvog odobrenja: 17. lipnja 2011.
Datum posljednje obnove odobrenja: 18. veljače 2016.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove <http://www.ema.europa.eu>.

PRILOG II.

- A. PROIZVOĐAČ BIOLOŠKE DJELATNE TVARI I PROIZVOĐAČ ODGOVORAN ZA PUŠTANJE SERIJE LIJEKA U PROMET**
- B. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ OPSKRBU I PRIMJENU**
- C. OSTALI UVJETI I ZAHTJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**
- D. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ SIGURNU I UČINKOVITU PRIMJENU LIJEKA**

A. PROIZVOĐAČI BIOLOŠKE DJELATNE TVARI I PROIZVOĐAČ ODGOVORAN ZA PUŠTANJE SERIJE LIJEKA U PROMET

Naziv i adresa proizvođača biološke djelatne tvari

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

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

Naziv i adresa proizvođača odgovornog za puštanje serije lijeka u promet

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

B. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ OPSKRBU I PRIMJENU

Lijek se izdaje na ograničeni recept (Vidjeti PrilogI: Sažetak opisa svojstava lijeka, dio 4.2).

C. OSTALI UVJETI I ZAHTJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

- Periodička izvješća o neškodljivosti lijeka (PSUR-evi)

Zahtjevi za podnošenje PSUR-eva za ovaj lijek definirani su u referentnom popisu datuma EU (EURD popis) predviđenom člankom 107.c stavkom 7. Direktive 2001/83/EZ i svim sljedećim ažuriranim verzijama objavljenima na europskom internetskom portalu za lijekove.

D. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ SIGURNU I UČINKOVITU PRIMJENU LIJEKA

- Plan upravljanja rizikom (RMP)

Nositelj odobrenja obavljat će zadane farmakovigilancijske aktivnosti i intervencije, detaljno objašnjene u dogovorenom Planu upravljanja rizikom (RMP) koji se nalazi u Modulu 1.8.2. Odobrenja za stavljanje lijeka u promet, te svim sljedećim dogovorenim ažuriranim verzijama RMP-a.

Ažurirani RMP treba dostaviti:

- na zahtjev Europske agencije za lijekove;
- prilikom svake izmjene sustava za upravljanje rizikom, a naročito kada je ta izmjena rezultat primitka novih informacija koje mogu voditi ka značajnim izmjenama omjera korist/rizik, odnosno kada je izmjena rezultat ostvarenja nekog važnog cilja (u smislu farmakovigilancije ili minimizacije rizika).

PRILOG III.
OZNAČIVANJE I UPUTA O LIJEKU

A. OZNAČIVANJE

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU

KUTIJA

1. NAZIV LIJEKA

NULOJIX 250 mg prašak za koncentrat za otopinu za infuziju
belatacept

2. NAVOĐENJE DJELATNE/IH TVARI

Jedna bočica sadrži 250 mg belatacepta.
Nakon rekonstitucije, jedan ml koncentrata sadrži 25 mg belatacepta.

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

Pomoćne tvari: saharoza, natrijev dihidrogenfosfat hidrat, natrijev klorid, a za prilagodbu pH natrijev hidroksid i kloridna kiselina. Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

Prašak za koncentrat za otopinu za infuziju

1 bočica
1 štrcaljka

2 bočice
2 štrcaljke

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Samo za jednokratnu primjenu.
Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.
Za intravensku primjenu.

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO

Za rekonstituciju i razrjeđivanje upotrijebite samo priloženu štrcaljku.

VAŽNE INFORMACIJE

Nova doza održavanja, vidjeti uputu o lijeku

8. ROK VALJANOSTI

Rok valjanosti

Pogledajte uputu o lijeku za rok valjanosti nakon rekonstitucije i razrjeđivanja.

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

Čuvati u hladnjaku.

Čuvati u originalnom pakiranju radi zaštite od svjetlosti.

**10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI
OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO**

Odbacite svu neupotrijebljenu otopinu.

11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG

Plaza 254

Blanchardstown Corporate Park 2

Dublin 15, D15 T867

Irska

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/11/694/001

EU/1/11/694/002

13. BROJ SERIJE

Serijski broj

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA**15. UPUTE ZA UPORABU****16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU**

NULOJIX

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

PC:

SN:

<NN:>

**PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA UNUTARNJEM PAKIRANJU
NALJEPNICA NA BOČICI**

1. NAZIV LIJEKA

NULOJIX 250 mg prašak za koncentrat
belatacept

2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

Jedna bočica sadrži 250 mg belatacepta.
Nakon rekonstitucije, jedan ml koncentrata sadrži 25 mg belatacepta.

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

Pomoćne tvari: saharoza, natrijev dihidrogenfosfat hidrat, natrijev klorid, a za prilagodbu pH natrijev hidroksid i kloridna kiselina. Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

Prašak za koncentrat.
250 mg

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Samo za jednokratnu primjenu.
Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.
Za intravensku primjenu.

**6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA
DJECE**

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO

Za rekonstituciju i razrjeđivanje upotrijebite samo priloženu štrcaljku.

8. ROK VALJANOSTI

EXP
Prije uporabe pročitati uputu o lijeku.

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

Čuvati u hladnjaku.

Čuvati u originalnom pakiranju radi zaštite od svjetlosti.

**10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI
OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO**

Odbacite svu neupotrijebljenu otopinu.

11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG

Dublin 15, D15 T867

Irska

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/11/694/001

EU/1/11/694/002

13. BROJ SERIJE

Serijski

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA**15. UPUTE ZA UPORABU****16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU****17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD****18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM**

B. UPUTA O LIJEKU

Uputa o lijeku: Informacije za korisnika

NULOJIX 250 mg prašak za koncentrat za otopinu za infuziju belatacept

Pažljivo pročitajte cijelu uputu prije nego počnete primjenjivati ovaj lijek jer sadrži Vama važne podatke.

- Sačuvajte ovu uputu. Možda ćete je trebati ponovno pročitati.
- Ako imate dodatnih pitanja, obratite se liječniku ili ljekarniku.
- Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika ili ljekarnika. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Pogledajte dio 4.

Što se nalazi u ovoj uputi:

1. Što je NULOJIX i za što se koristi
2. Što morate znati prije nego počnete primjenjivati NULOJIX
3. Kako primjenjivati NULOJIX
4. Moguće nuspojave
5. Kako čuvati NULOJIX
6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

1. Što je Nulojix i za što se koristi

NULOJIX sadrži djelatnu tvar belatacept i pripada skupini lijekova koji se zovu imunosupresivi. To su lijekovi koji potiskuju aktivnost imunološkog sustava, prirodnog obrambenog sustava tijela.

NULOJIX se primjenjuje u odraslih bolesnika kako bi se spriječio napad imunološkog sustava na presađeni bubreg, što uzrokuje odbacivanje presađenog organa. Koristi se s drugim imunosupresivima, uključujući mikofenolnu kiselinu i kortikosteroide.

2. Što morate znati prije nego počnete primjenjivati Nulojix

Nemojte primjenjivati NULOJIX

- **Ako ste alergični** na belatacept ili neki drugi sastojak ovog lijeka (naveden u dijelu 6.). Alergijske reakcije povezane s primjenom belatacepta zabilježene su u kliničkim ispitivanjima.
- **Ako niste bili izloženi Epstein-Barrovom virusu (EBV)** ili niste sigurni jeste li mu bili izloženi, ne smijete se liječiti lijekom NULOJIX. EBV je virus koji uzrokuje žljezdanu groznicu. Ako mu niste bili izloženi, imate povećan rizik od dobivanja jedne vrste raka koji se zove posttransplantacijska limfoproliferativna bolest (PTLD). Ako niste sigurni jeste li ikad prije bili inficirani virusom, upitajte svog liječnika.

Upozorenja i mjere opreza

Posttransplantacijska limfoproliferativna bolest

Liječenje lijekom NULOJIX povećava rizik od dobivanja jedne vrste raka koja se zove posttransplantacijska limfoproliferativna bolest (PTLD). Uz liječenje lijekom NULOJIX, ta se bolest češće razvija u mozgu i može imati smrtni ishod. Povišen rizik od razvoja PTLTD postoji u sljedećim slučajevima:

- ako prije presađivanja organa niste bili izloženi EBV-u
- ako ste inficirani virusom koji se zove citomegalovirus (CMV)
- ako ste primili terapiju za liječenje akutnog odbacivanja, kao što je antitimocitni globulin za smanjenje broja T-stanica. T-stanice odgovorne su za održavanje sposobnosti tijela da se obrani od bolesti i infekcija. One mogu prouzročiti odbacivanje presađenog bubrega.
- Ako niste sigurni vrijedi li navedeno za Vas, upitajte svog liječnika.

Ozbiljne infekcije

Za vrijeme liječenja lijekom NULOJIX mogu se razviti ozbiljne infekcije i dovesti do smrti. NULOJIX slabi sposobnost tijela da se obrani od infekcija. Ozbiljne infekcije mogu uključivati

- tuberkulozu
- citomegalovirus (CMV), virus koji može prouzročiti ozbiljne infekcije tkiva i krvi
- herpes zoster
- druge infekcije herpes virusom.

Zabilježeni su slučajevi rijetke vrste infekcije mozga koja se zove progresivna multifokalna leukoencefalopatija (PML) i nastala je u bolesnika kojima se davao NULOJIX. PML često vodi do teške invalidnosti ili smrti.

Obavijestite svoju obitelj ili njegovatelja o svom liječenju. Možete dobiti simptome kojih sami ne morate biti svjesni. Liječnik će Vas možda trebati pregledati zbog tih simptoma kako bi isključio PML, PTLD ili druge infekcije. Za popis simptoma, molimo vidjeti dio 4: "Moguće nuspojave".

Rak kože

Ograničite izlaganje sunčevom svjetlu i ultraljubičastom (UV) zračenju dok primete NULOJIX. Nosite zaštitnu odjeću i koristite preparate za zaštitu od sunca s visokim zaštitnim faktorom. Osobe koje primaju NULOJIX imaju povišen rizik od dobivanja određenih drugih vrsta raka, osobito raka kože.

Zgrušavanje krvi u presađenom bubregu

Ovisno o vrsti bubrežnog presatka koji ste dobili, možete imati povišen rizik od zgrušavanja krvi u presađenom bubregu.

Primjena kod prelaska s druge vrste imunosupresivnih terapija održavanja

Ako Vaš liječnik promijeni Vašu terapiju održavanja u imunosupresivni režim zasnovan na lijeku NULOJIX, možda će češće provjeravati rad Vašeg bubrega neko vrijeme nakon promjene kako bi nadzirao moguće odbacivanje.

Primjena u osoba s presađenom jetrom

Ne preporučuje se primjena lijeka NULOJIX nakon presađivanja jetre.

Primjena s drugim lijekovima koji potiskuju imunitet

Nulojix se obično primjenjuje sa steroidima. Prebrzo smanjenje unosa steroida može povećati rizik od odbacivanja presađenoga bubrega. Uzmite točnu dozu steroida koju Vam je propisao liječnik.

Djeca i adolescenti

NULOJIX se nije ispitivao u djece i adolescenata mlađih od 18 godina, stoga se ne preporučuje u ovoj dobnoj skupini.

Drugi lijekovi i NULOJIX

Obavijestite svog liječnika ili ljekarnika ako uzimate ili ste nedavno uzeli bilo koje druge lijekove. Obratite se svom liječniku ili ljekarniku za savjet prije nego uzmete bilo koji lijek dok primete NULOJIX.

Za vrijeme liječenja lijekom NULOJIX treba izbjegavati cijepljenje živim cjepivima. Obavijestite svog liječnika ako se trebate cijepiti. Liječnik će Vam savjetovati što učiniti.

Trudnoća i dojenje

Ako ste trudni ili dojite, mislite da biste mogli biti trudni ili planirate imati dijete, obratite se svom liječniku za savjet prije nego primijenite ovaj lijek.

Ako zatrudnite za vrijeme uzimanja lijeka NULOJIX, obavijestite o tome svog liječnika.

Nemojte primati NULOJIX ako ste trudni, osim ako liječnik to nije posebno preporučio. Učinci lijeka NULOJIX u trudnoći nisu poznati. Ne smijete zatrudnjeti za vrijeme primanja lijeka NULOJIX. Žene reproduktivne dobi moraju koristiti učinkovitu kontracepciju tijekom liječenja lijekom NULOJIX i do

8 tjedana nakon zadnje doze lijeka, budući da nije poznat mogući rizik za razvoj embrija/fetusa. Liječnik će Vam dati savjet o korištenju pouzdane kontracepcije.

Dojenje treba prekinuti za vrijeme liječenja lijekom NULOJIX. Nije poznato izlučuje li se djelatna tvar belatacept u majčino mlijeko.

Upravljanje vozilima i strojevima

Belatacept ima slab učinak na sposobnost upravljanja vozilima i rada na strojevima. Međutim, ne smijete voziti niti raditi na strojevima ako se nakon primanja lijeka NULOJIX ne osjećate dobro ili osjećate umor.

NULOJIX sadrži natrij

Obavijestite liječnika ako ste na dijeti s ograničenim unosom natrija (soli) prije nego što započnete liječenje lijekom NULOJIX.

Ovaj lijek sadrži 0,55 mmol (ili 13 mg) natrija po bočici, što odgovara 0,64% preporučenog maksimalnog dnevnog unosa natrija za odraslu osobu.

3. Kako primjenjivati NULOJIX

Liječenje lijekom NULOJIX propisat će i nadzirati liječnik specijalist u području presađivanja bubrega.

NULOJIX će Vam davati zdravstveni radnik.

Lijek ćete dobiti infuzijom (u obliku “dripa”) u jednu od vena u trajanju od približno 30 minuta.

Preporučena doza temelji se na tjelesnoj težini (u kg) i izračunat će je zdravstveni radnik. Doze i učestalost primjene navedene su u sljedećoj tablici.

| Početna faza | Doza |
|--|----------|
| Dan presađivanja organa, prije implantacije (1. dan) | |
| 5. dan, 14. dan i 28. dan | 10 mg/kg |
| Na kraju 8. tjedna i 12. tjedan nakon presađivanja organa | |
| Faza održavanja | Doza |
| Svaka 4 tjedna (\pm 3 dana) počevši od kraja 16. tjedna nakon presađivanja organa | 6 mg/kg |

U vrijeme presađivanja bubrega možda ćete dobiti NULOJIX u kombinaciji s drugim vrstama imunosupresiva kako biste spriječili da Vaše tijelo odbaci presađeni bubreg.

Vaš liječnik može odlučiti promijeniti Vašu terapiju imunosupresivima u terapiju lijekom NULOJIX tijekom faze održavanja nakon presađivanja bubrega.

Informacije za medicinsko osoblje i zdravstvene radnike o izračunavanju doze, pripremi i primjeni lijeka NULOJIX nalaze se na kraju ove upute.

Ako dobijete više lijeka NULOJIX nego što ste trebali

Ako se to dogodi, liječnik će Vas promatrati zbog moguće pojave znakova i simptoma nuspojava, koje će po potrebi liječiti.

Ako ste zaboravili primiti NULOJIX

Važno je da dođete na svaki dogovoreni termin za primanje lijeka NULOJIX. Ako propustite primiti NULOJIX kad ste trebali, upitajte liječnika kada trebate doći zbog primanja sljedeće doze.

Ako prestanete primati NULOJIX

Ako prestanete primati NULOJIX, Vaše tijelo može odbaciti presađeni bubreg. O odluci da prestanete primati NULOJIX trebate razgovarati s Vašim liječnikom. U tom ćete slučaju obično dobiti drugu terapiju.

Ako tijekom dužeg razdoblja prestanete primati NULOJIX i za to vrijeme ne uzimate druge lijekove za sprječavanje odbacivanja organa, a zatim ponovno počnete primati belatacept, nije poznato hoće li taj lijek imati isti učinak kao prije.

U slučaju bilo kakvih pitanja u vezi s primjenom ovog lijeka obratite se svom liječniku ili ljekarniku.

4. **Moguće nuspojave**

Kao i svi lijekovi, ovaj lijek može uzrokovati nuspojave iako se one neće javiti kod svakoga. Međutim, NULOJIX može uzrokovati ozbiljne nuspojave koje će možda trebati liječiti. Obavijestite svoju obitelj ili njegovatelja o tome daimate ovaj lijek, jer možete dobiti simptome kojih ne morate biti sami svjesni.

Odmah obavijestite liječnika ako Vi ili netko iz Vaše obitelji primijeti da imate sljedeće simptome:

Simptomi živčanog sustava mogu uključivati gubitak pamćenja; poteškoće u govoru i komunikaciji; promjenu raspoloženja ili ponašanja; smetenost ili nemogućnost kontroliranja mišića; slabost na jednoj strani tijela; promjene vida; ili glavobolju.

Simptomi infekcije mogu uključivati vrućicu; neobjašnjivi gubitak tjelesne težine; otečene limfne čvorove; simptome prehlade poput curenja iz nosa i grlobolje; kašalj s iskašljajem; krv u iskašljaju; uholju; promjene na koži u obliku posjekotina i crvenih ogrebotina; koje su tople i iz kojih curi gnoj.

Simptomi bubrega ili mokraćnog mjehura mogu uključivati osjetljivost na mjestu presađenog bubrega; otežano mokrenje; promjene u količini izlučene mokraće; krv u mokraći; bol ili žarenje pri mokrenju.

Simptomi probavnog sustava mogu uključivati bol pri gutanju; bolne ranice u ustima; bijele mrlje u ustima i grlu; nadražaj želuca; bol u želucu; povraćanje; ili proljev.

Promjene na koži mogu uključivati neočekivane modrice ili krvarenje; smeđe ili crne kožne lezije nepravilnih rubova ili jedan dio lezije ne izgleda kao drugi dio; promjenu veličine i boje madeža; ili novu kožnu leziju ili čvorčić.

Alergijske reakcije mogu uključivati, ali nisu ograničene na sljedeće: osip, crvenilo kože, koprivnjaču, svrbež, oticanje usnica, oticanje jezika, oticanje lica, oticanje po cijelom tijelu, bol u prsnom košu, nedostatak zraka, piskanje u plućima ili omaglicu.

Vrlo česte nuspojave (mogu se javiti u više od 1 na 10 osoba) **su:**

- Infekcija mokraćnog mjehura ili bubrega, infekcija gornjih dišnih puteva, citomegalovirusna (CMV) infekcija (može prouzročiti ozbiljnu infekciju krvi i tkiva), vrućica, kašalj, bronhitis
- Nedostatak zraka
- Zatvor, proljev, mučnina, povraćanje, bol u truhu
- Visok krvni tlak, niski krvni tlak
- Glavobolja, poteškoće sa spavanjem, osjećaj nervoze ili tjeskobe, oticanje šaka i stopala
- Bol u zglobovima, križobolja, bol u udovima
- Bol pri mokrenju, krv u mokraći

Pretrage mogu pokazati:

- Snižen broj krvnih crvenih krvnih stanica ili anemiju, snižen broj bijelih krvnih stanica
- Povećanu razinu kreatinina u krvi (krvna pretraga za ispitivanje funkcije bubrega), povećane količine proteina u mokraći
- Promjene u razini različitih soli i elektrolita u krvi
- Povećane količine kolesterola i triglicerida (masnoće u krvi)
- Povišene razine šećera u Vašoj krvi

Česte nuspojave (mogu se javiti u do 1 na 10 osoba) **su:**

- Rak i nekancerozne izrasline na koži
- Opasno sniženje krvnog tlaka koje, ako se ne liječi, može dovesti do kolapsa, kome i smrti
- Moždani udar
- Odumiranje tkiva zbog prestanka opskrbe krvlju
- Upala jetre (citolitički hepatitis)
- Oštećenje bubrega
- Tekućina u plućima, pištanje u plućima, bol u prsištu ili angina, povećanje srčanog mišića (donjeg dijela srca)
- Infekcija krvi ili tkiva, infekcije dišnih puteva, upala pluća, gripa, upala sinusa, curenje iz nosa, grlobolja, bol u području usta/grla, infekcije herpes virusom, herpes zoster i druge virusne infekcije, ranice u ustima, soor, infekcija bubrega, gljivične infekcije kože, gljivične infekcije noktiju i druge gljivične infekcije, kožne infekcije, infekcija mekih tkiva, infekcija rane, infekcija ograničena na jedno područje, usporeno cijeljenje rane, krvavi podljevi, nakupljanje limfe oko presađenog bubrega
- Ubrzan rad srca, usporen rad srca, abnormalan ili nepravilan rad srca, slabo srce
- Šećerna bolest
- Dehidracija
- Upala želuca i crijeva, obično prouzročena virusom
- Nadražen želudac
- Neobičan osjećaj trnaca i žmaraca, utrnutost ili slabost nogu i ruku
- Osip, svrbež
- Bol u mišićima, mišićna slabost, bol u kostima, oticanje zglobova, promjene na hrskavicama između kralježaka, iznenadna nesposobnost savijanja zglobova, mišićni grčevi, artritis
- Začepjenost krvnih žila bubrega, povećan bubreg zbog blokade istjecanja mokraće iz bubrega, povratni tijek mokraće iz mokraćnog mjehura u mokraćovode, nesposobnost zadržavanja mokraće, nepotpuno pražnjenje mokraćnog mjehura, noćno mokrenje, šećer u mokraći
- Povećanje tjelesne težine, smanjenje tjelesne težine
- Katarakta, povećana prokrvljenost oka, zamagljen vid
- Tresavica ili drhtavica, omaglica, nesvjestica ili gubitak svijesti, uhololja, zujanje, zvonjenje ili drugi neprekidno prisutni šum u uhu
- Akne, ispadanje kose, abnormalne promjene kože, pojačano znojenje, noćno znojenje
- Slabost/rascjep trbušnih mišića i izbočenje kože iznad zacijeljenog kirurškog reza, hernija na trbušnoj stijenci
- Depresija, umor, osjećaj umora, omamljenost ili nedostatak energije, opće loše osjećanje, poteškoće s disanjem u ležećem položaju, krvarenje iz nosa
- Tipičan izgled osobe s visokim razinama steroida, kao što je mjesečasto lice, bivolja grba, debljina u gornjem dijelu tijela
- Abnormalno nakupljanje tekućine.

Pretrage mogu pokazati:

- Nizak broj krvnih pločica u krvi, previše bijelih krvnih stanica, previše crvenih krvnih stanica
- Promjene u razini ugljičnog dioksida u krvi, zadržavanje tekućine, niska razina proteina u krvi
- Poremećaj u nalazima jetrenih pretraga, povišen paratiroidni hormon u krvi
- Povišeni protein (C-reaktivni protein) u krvi što ukazuje na upalu
- Smanjenje protutijela (proteina koji suzbijaju infekciju) u krvi.

Manje česte nuspojave (mogu se javiti u do 1 na 100 osoba) **su:**

- Rak pluća, rak debelog crijeva, rak dojke, jedna vrsta raka kostiju, mišića ili masnog tkiva, tumor kože i crijeva prouzročena herpes virusom koji se vidi u bolesnika s oslabljenim imunološkim sustavom, rak prostate, rak grlića maternice, rak grla, rak limfnih čvorova, rak koštane srži, rak bubrega, mokraćovoda, ili mokraćnog mjehura
- Gljivična infekcija mozga, upala mozga, ozbiljna infekcija mozga koja se zove PML (progresivna multifokalna leukoencefalopatija)
- Abnormalno oticanje mozga, povišen tlak u lubanji i mozgu, epileptički napadaji, slabost koja uzrokuje gubitak pokreta na jednoj strani tijela, gubitak ovojnice oko živaca, nesposobnost pomicanja mišića lica
- Bilo koja bolest mozga koja uzrokuje glavobolju, vrućicu, halucinacije, smetenost, poremećaj govora i kretanja

- Slab dotok krvi u srce, blokirani otkucaji srca, abnormalni aortalni srčani zalistak, abnormalno ubrzan rad srca
- Iznenadni problemi s disanjem koji vode do oštećenja pluća, povišen krvni tlak u plućima, upala pluća, iskašljavanje krvi, abnormalnost pluća i dišnih puteva koji vode zrak u pluća i iz pluća, tekućina u plućnoj maramici, privremeni prekid disanja u snu, abnormalni zvuk glasa pri govoru
- Genitalni herpes
- Upala debelog crijeva prouzročena citomegalovirusom, upala gušterače, čir želuca, tankog crijeva, ili debelog crijeva, blokada tankog crijeva, crna stolica poput katrana, krvarenje iz debelog crijeva, neprivredna boja stolice
- Bakterijske infekcije, upala ili infekcija unutarnje ovojnice srca, tuberkuloza, infekcija kosti, upala limfnih čvorova, kronično proširenje dišnih puteva u plućima s čestim plućnim infekcijama
- Infekcija glistom *Strongyloides*, infekcija parazitom *Giardia* praćena proljevom
- Bolest bubrega koja je prouzročena virusom (nefropatija povezana s poliomavirusom), upala bubrega, stvaranje ožiljaka u bubregu, sužavanje kanalića u bubregu, upala mokraćnog mjehura s krvarenjem
- Stvaranje krvnih ugrušaka u bubrežnoj arteriji
- Guillian-Barréov sindrom (stanje koje uzrokuje slabost mišića ili paralizu)
- EBV (Epstein-Barrov virus) limfoproliferativna bolest
- Stvaranje krvnih ugrušaka u venama, upaljene vene, povremeni grčevi u nogama
- Promjene na arterijama, ožiljkavanje arterija, zgrušavanje krvi u arterijama, sužavanje arterija, prolazno crvenilo lica/kože, oticanje lica
- Žučni kamenci, džep ispunjen tekućinom u jetri, masna jetra
- Kožna bolest s zadebljanim područjima crvene kože, često sa srebrnkastim ljuskicama, poremećaj rasta kose, pretjerano lomljiva kosa, lomljivi nokti, ulkus penisa
- Poremećaj ravnoteže minerala u tijelu koja uzrokuje tegobe s kostima, upala kosti, abnormalno slabljenje kosti koje dovodi do koštanih tegoba, upala ovojnice zglobova, rijetka koštana bolest
- Upala testisa, abnormalno dugotrajna erekcija penisa, abnormalne stanice grlića maternice, masa u dojci, bol u testisima, ulkus u ženskom genitalnom području, stanjena stijenka rodnice, neplodnost ili nemogućnost da se zatrudni, oticanje mošnji
- Sezonska alergija
- Slab apetit, gubitak okusa, oslabljen sluh
- Abnormalni snovi, promjene raspoloženja, izraženi nedostatak sposobnosti zadržavanje pažnje i mirnog sjedenja, otežano shvaćanje ili razmišljanje, slabo pamćenje, migrena, razdražljivost
- Utrnutost ili slabost zbog loše kontrolirane šećerne bolesti, promjene na stopalu zbog šećerne bolesti, nemogućnost održavanja mirnih nogu
- Oticanje stražnjeg dijela oka što uzrokuje promjene vida, upala oka, nelagoda/pojačana osjetljivost na svjetlo, oticanje vjeđe
- Pucanje kože u kutu usnica, otečene desni, bol u žlijezdama slinovnicama
- Pojačana spolna želja
- Osjećaj žarenja
- Reakcija na infuziju, ožiljno tkivo, upala, povratak bolesti, osjećaj vrućine, ulkus
- Nedostatno lučenje mokraće
- Izostanak funkcije presađenog organa, tegobe tijekom ili nakon transfuzije, razdvajanje rubova rane prije zacjeljenja, slomljena kost, potpuno otrgnuće ili odvajanje tetive, snižen krvni tlak tijekom ili nakon zahvata, visok krvni tlak tijekom ili nakon zahvata, modrice/nakupljanje krvi u mekim tkivima nakon zahvata, bol povezana s zahvatom, glavobolja povezana s zahvatom, modrice mekog tkiva.

Pretrage mogu pokazati:

- Opasno nizak broj crvenih krvnih stanica, opasno snižen broj bijelih krvnih stanica, razaranje crvenih krvnih stanica, tegobe zbog zgrušavanja krvi, kiselost krvi zbog šećerne bolesti, nedostatak kiselosti krvi
- Neprikladna proizvodnja hormona nadbubrežne žlijezde
- Niske razine vitamina D
- Povišeni enzimi gušterače u krvi, povišene razine troponina u krvi, povišen antigen specifičan za prostatu (PSA), visoke razine mokraćne kiseline u krvi, snižen broj CD-4 limfocita, snižen šećer u krvi.

Prijavljivanje nuspojava

Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika ili ljekarnika. Ovo uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Nuspojave možete prijaviti izravno putem putem nacionalnog sustava za prijavu nuspojava: [navedenog u Dodatku V](#). Prijavljivanjem nuspojava možete pridonijeti u procjeni sigurnosti ovog lijeka.

5. Kako čuvati Nulojix

Lijek čuvajte izvan pogleda i dohvata djece.

Ovaj lijek se ne smije upotrijebiti nakon isteka roka valjanosti navedenog na naljepnici na bočici i kutiji iza „Rok valjanosti“ ili kratice EXP. Rok valjanosti odnosi se na zadnji dan navedenog mjeseca.

Ovaj se lijek čuva u zdravstvenoj ustanovi gdje se primjenjuje.

Čuvati u hladnjaku (2°C – 8°C).

Čuvati u originalnom pakiranju radi zaštite od svjetlosti.

Nakon pripreme, pripremljena otopina treba se odmah prenijeti iz bočice u infuzijsku vrećicu ili bocu.

Nakon razrjeđenja i s mikrobiološkog stajališta, lijek treba odmah primijeniti. Ako se ne primijeni odmah, otopina za infuziju može se čuvati u hladnjaku (2°C – 8°C) najduže 24 sata. Otopina za infuziju može se čuvati najviše 4 sata od ukupno 24 sata na temperaturi ispod 25°C. Nemojte zamrzavati.

Infuzija lijeka NULOJIX mora se završiti u roku od 24 sata nakon pripreme praška za primjenu.

NULOJIX se ne smije upotrijebiti ako primijetite čestice ili promjenu boje pripremljene ili razrijeđene otopine.

Nikada nemojte nikakve lijekove bacati u otpadne vode ili kućni otpad. Pitajte svog ljekarnika kako baciti lijekove koje više ne koristite. Ove će mjere pomoći u očuvanju okoliša.

6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

Što NULOJIX sadrži

- Djelatna tvar je belatacept. Jedna bočica sadrži 250 mg belatacepta. Nakon pripreme, jedan ml koncentrata sadrži 25 mg belatacepta.
- Drugi sastojci su natrijev klorid, natrijev dihidrogenfosfat hidrat, saharoza, natrijev hidroksid (za podešavanje pH) i kloridna kiselina (za podešavanje pH). (Vidjeti dio 2.)

Kako NULOJIX izgleda i sadržaj pakiranja

NULOJIX prašak za koncentrat za otopinu za infuziju (prašak za koncentrat) bijeli je do bjelkasti prašak koji može izgledati kao jedan ili više čvrstih komada.

Jedna bočica sadrži 250 mg belatacepta.

Pakiranja od 1 staklene bočice i 1 štrcaljke ili 2 staklene bočice i 2 štrcaljke.

Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet i proizvođač

Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet:

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

Proizvođač:

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

Ova uputa je zadnji puta revidirana u

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove: <http://www.ema.europa.eu>.

Sljedeće informacije namijenjene su samo zdravstvenim radnicima:

- Koristite aseptičnu tehniku za pripremu lijeka u bočicama i razrjeđivanje otopine za primjenu.
- Za rekonstituciju otopine u bočicama i dodavanje otopine infuziji koristite priloženu štrcaljku bez silikona za jednokratnu uporabu. Tako će se izbjeći stvaranje agregata.
- Ne tresite bočice. Tako će se izbjeći stvaranje pjene.
- Otopina za infuziju primjenjuje se uz sterilni, nepirogeni filter s niskim vezanjem proteina (veličina pora od 0,2 µm do 1,2 µm).

Odabir doze i rekonstitucija otopine u bočicama

Izračunajte dozu i potreban broj bočica lijeka NULOJIX. Jedna bočica lijeka NULOJIX osigurava 250 mg belatacepta.

- Ukupna doza belatacepta u mg jednaka je tjelesnoj težini bolesnika u kg pomnoženoj s dozom belatacepta u mg/kg (6 ili 10 mg/kg, vidjeti dio 3).
- Ne preporučuje se prilagođavati dozu lijeka NULOJIX kod promjene tjelesne težine manje od 10%.
- Broj potrebnih bočica jednak je dozi belatacepta u mg podijeljenoj s 250 zaokruženo na sljedeći cijeli broj bočica.
- Pripremite otopinu u svakoj bočici pomoću 10,5 ml otopine za rekonstituciju.
- Volumen rekonstituirane potrebne otopine (ml) jednak je ukupnoj dozi belatacepta u mg podijeljenoj s 25.

Praktični detalji o rekonstituciji otopine u bočicama

Aseptičkom tehnikom, u svakoj bočici pripremite otopinu dodavajući 10,5 ml jednog od otapala (sterilna voda za injekcije, 9 mg/ml (0,9%) otopina natrijevog klorida za injekciju ili 5% otopina glukoze za injekciju), koristeći štrcaljku za jednokratnu uporabu priloženu u pakiranju (neophodno kako bi se izbjeglo stvaranje nakupina) i iglu od 18-21 gaugea. Štrcaljke su označene u jedinicama od 0,5 ml; stoga, izračunata doza treba se zaokružiti na najbližu oznaku od 0,5 ml.

Uklonite aluminijsku zaštitnu kapicu s bočice i obrišite gornju površinu vatom natopljenom alkoholom. Uvedite iglu štrcaljke u bočicu kroz sredinu gumenog čepa. Usmerite mlaz prema staklenoj stijenci bočice, a ne u prašak. Izvadite iglu i štrcaljku nakon što ste u bočicu dodali 10,5 ml otapala za rekonstituciju.

Da bi se smanjilo stvaranje pjene, nježno kružnim pokretima promućkajte i okrećite sadržaj bočice najmanje 30 sekundi ili dok se prašak potpuno ne otopi. Nemojte tresti bočicu. Iako može zaostati

nešto pjene na površini rekonstituirane otopine, u svakoj se bočici nalazi dovoljna količina belatacepta da nadoknadi gubitak zbog izvlačenja. Stoga se iz svake bočice može izvući 10 ml otopine belatacepta od 25 mg/ml.

Rekonstituirana otopina treba biti bistra do lagano zamućena i bezbojna do blijedožute boje. Nemojte primjenjivati otopinu ako su prisutne neprozirne čestice, promjena boje ili druge strane čestice. Preporučuje se odmah prenijeti rekonstituiranu otopinu iz bočice u infuzijsku vrećicu ili bocu.

Praktični detalji o pripremi otopine iza infuziju

Nakon rekonstitucije, razrijedite lijek do 100 ml pomoću otopinom 9 mg/ml (0,9%) natrijevog klorida za injekciju ili 5% otopine glukoze za injekciju. Iz 100 ml infuzijske vrećice ili boce (volumen infuzije od 100 ml će, u pravilu, biti prikladan za većinu bolesnika i doza, ali može se primijeniti i ukupni volumen infuzije u rasponu od 50 ml do 250 ml), izvucite volumen 9 mg/ml (0,9%) otopine za injekciju natrijevog klorida od ili 5% otopine glukoze za injekciju jednak volumenu (ml je jednak ukupnoj dozi u mg podijeljenoj s 25) rekonstituirane otopine lijeka NULOJIX potrebne da bi se dala doza i bacite ga. Polako dodajte potrebnu količinu rekonstituirane otopine lijeka NULOJIX iz svake bočice u infuzijsku vrećicu ili bocu koristeći istu štrcaljku za jednokratnu uporabu koju ste koristili za rekonstituciju praška. Nježno promiješajte spremnik infuzije. Koncentracija belatacepta u infuziji treba biti između 2 mg i 10 mg belatacepta po ml otopine.

Neiskorišteni dio u bočicama potrebno je zbrinuti sukladno nacionalnim propisima.

Primjena

Kad se rekonstitucija i razrjeđivanje provode u aseptičkim uvjetima, infuzija lijeka NULOJIX treba započeti odmah ili se mora završiti u roku od 24 sata od rekonstitucije praška. Ako se ne primijeni odmah, otopina za infuziju mora se čuvati u hladnjaku (2°C – 8°C) najviše 24 sata. Otopinu nemojte zamrzavati. Otopina za infuziju može se čuvati najdulje 4 sata od ukupno 24 sata na temperaturi ispod 25°C. Infuzija se mora završiti u roku od 24 sata od rekonstitucije praška za primjenu. Prije primjene otopina lijeka NULOJIX za infuziju treba vizualno pregledati na čestice i promjenu boje. Bacite otopinu ako opazite prisutnost ikakvih čestica ili promjene boje. Cijelu, potpuno razrijeđenu infuziju lijeka NULOJIX treba primijeniti u razdoblju od 30 minuta i mora je se primijeniti pomoću infuzijskog kompleta i sterilnog, nepirogenog filtra s niskim vezanjem proteina (veličina pora od 0,2 µm do 1,2 µm). Nakon primjene, preporučuje se isprati intravensku liniju infuzijsku tekućinom kako bi se osigurala primjena potpune doze.

NULOJIX se ne smije primijeniti u infuziji u istoj intravenskoj liniji s drugim lijekovima. Nisu provedene studije fizikalne i biokemijske kompatibilnosti kako bi se procjenila mogućnost istovremene primjene lijeka NULOJIX s drugim lijekovima.

Nemojte čuvati neiskorišteni dio otopine za infuziju za ponovnu primjenu.

Zbrinjavanje

Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal potrebno je zbrinuti sukladno nacionalnim propisima.