

ANNES I

SOMMARJU TAL-KARATTERISTIČI TAL-PRODOTT

1. ISEM IL-PRODOTT MEDIĊINALI

NULOJIX 250 mg trab għall-konċentrat għal soluzzjoni għall-infużjoni

2. GHAMLA KWALITATTIVA U KWANTITATTIVA

Kull kunjett fih 250 mg ta' belatacept.

Wara r-rikostituzzjoni, kull ml ta' konċentrat ikun fih 25 mg ta' belatacept.

Belatacept huwa proteina ta' fużjoni prodotta miċ-ċelluli tal-ovarji tal-ħamster Ċiniż b'teknoloġija ta' DNA rikombinanti.

Eċċipjent b'effett maġħruf

Kull kunjett fih 0.55 mmol ta' sodju.

Għal-lista kompluta ta' eċċipjenti, ara sezzjoni 6.1.

3. GHAMLA FARMAĊEWTIKA

Trab għall-konċentrat għal soluzzjoni għall-infużjoni (trab għal konċentrazzjoni).

It-trab huwa abjad għal abjad jagħti fil-griz, sħiħ jew bħala trab maġħqud f'ħafna biċċiet.

4. TAGHRIF KLINIKU

4.1 Indikazzjonijiet terapewtiċi

NULOJIX, flimkien ma' kortikosteroidi u mycophenolic acid (MPA), huwa indikat għal profilassi ta' rifjut ta' trapjant f'riċevituri adulti ta' trapjant renali (ara sezzjoni 5.1 għal *data* dwar il-funzjoni renali).

4.2 Pożoloġija u metodu ta' kif għandu jingħata

Il-kura għandha tiġi preskritta u kkontrollata minn tobba speċjalisti b'esperjenza fl-immaniġġjar ta' kura immunosuppressiva u ta' pazjenti li jkun sarilhom trapjant tal-kliwi.

Belatacept ma ġiex studjat f'pazjenti b'Panel Reactive Antibody (PRA) > 30% (li spiss jeħtieġu wkoll immunosuppressjoni). Minħabba r-riskju ta' piż totali għoli ta' immunosuppressjoni, belatacept għandu jintuża biss f'dawn il-pazjenti wara kunsiderazzjoni ta' terapija alternattiva (ara sezzjoni 4.4).

Pożoloġija

Bidu fil-hin tat-trapjant

Għal riċevituri ta' trapjant li jirċievu trattament b'NULOJIX minn meta jsir it-trapjant ("pazjenti li jkunu għadhom kif irċievew trapjant"), hija rakkomandata ż-żieda ta' antagonist ta' riċettur tal-interlewkina-2 (IL-2).

Id-doża rakkomandata hija bbażata fuq kemm jiżen il-pazjent (kg). Id-doża u l-frekwenza tal-kura huma mogħtija hawn taħt.

Tabella 1: Doża ta' belatacept għal pazjenti li jirċievu trapjant tal-kliewi

Fazi tal-bidu	Doża
Jum tat-trapjant, qabel l-impjantazzjoni (Jum 1)	10 mg/kg
Jum 5, Jum 14 u Jum 28	10 mg/kg
Fl-aħħar ta' Ġimgħa 8 u Ġimgħa 12 wara trapjant	10 mg/kg
Fazi tal-maintenance	Doża
Kull 4 ġimgħat (\pm 3 ijiem), li jibdew mill-aħħar ta' ġimgħa 16 wara trapjant	6 mg/kg

Għal aktar dettalji dwar il-kalkolazzjoni tad-doża, ara sezzjoni 6.6.

Il-pazjenti ma jehtigux medikazzjoni minn qabel ma jingħata belatacept.

Fil-hin tat-trapjant, NULOJIX għandu jingħata flimkien ma' induzzjoni għal basiliximab, mycophenolate mofetil, u kortikosteroidi. It-tnaqqis gradwali tal-kortikosteroidi f'pazjenti li jkun qad jiehdu belatacept għandu jiġi implimentat b'attenzjoni, partikularment f'pazjenti b'4 sa 6 nuqqasijiet ta' qbil ta' antigen tal-lewkoċiti umani (HLA – human leukocyte antigen) (ara sezzjonijiet 4.4 u 5.1).

Konverżjoni minn kors ibbażat fuq inibitur ta' calcineurin (CNI) mill-inqas 6 xhur wara t-trapjant

Għall-konverżjoni minn kors ta' manteniment ibbażat fuq is-CNI għal kors ta' manteniment ibbażat fuq NULOJIX f'pazjenti mill-inqas 6 xhur wara t-trapjant, hija rakkomandata doża ta' 6 mg/kg ta' NULOJIX mogħtija kull ġimagħtejn għall-ewwel 8 ġimgħat, segwita mill-istess doża kull 4 ġimgħat minn hemm 'il quddiem. Wara l-bidu tat-terapija b'NULOJIX, l-inibitur tal-kalcinewrina għandu jitkompla, f'doži li jitnaqqsu bil-mod, għal mill-inqas 4 ġimgħat wara l-infuzjoni tad-doża inizjali ta' NULOJIX (ara sezzjoni 5.1). Huwa rakkomandat monitoraġġ aktar frekwenti għal rifjut akut, skont l-istandard lokali ta' kura, għal mill-inqas 6 xhur wara l-qlib għal NULOJIX (ara sezzjoni 4.4).

Fi studji kliniċi ġew irrappurtati reazzjonijiet relatati ma' infuzjoni bl-għoti ta' belatacept. Jekk isseħħ xi reazzjoni allergika serja jew reazzjoni anafilattika serja, it-terapija b'belatacept għandha titwaqqaf minnufih u għandha tinbeda terapija xierqa (ara sezzjoni 4.4).

Il-monitoraġġ terapewtiku ta' belatacept mhuwiex meħtieġ.

Matul studji kliniċi, ma kien hemm l-ebda modifika fid-doża ta' belatacept jekk ikun hemm bidla fil-piż tal-ġisem ta' inqas minn 10%.

Popolazzjonijiet speċjali

Pazjenti anzjani

Mhu meħtieġ l-ebda aġġustament fid-doża (ara sezzjonijiet 5.1 u 5.2).

Indeboliment tal-kliewi

L-ebda aġġustament tad-doża mhu rakkomandat f'pazjenti b'indeboliment tal-kliewi jew li tkun qed issirilhom dijaliżi (ara sezzjoni 5.2).

Indeboliment tal-fwied

L-ebda pazjent b'indeboliment tal-fwied ma ġie studjat fi protokoll ta' trapjant tal-kliewi, u għalhekk ma tistax tiġi rakkomandata modifika fid-doża ta' belatacept f'pazjenti b'indeboliment tal-fwied.

Popolazzjoni pedjatrika

Is-sigurtà u l-effikaċja ta' belatacept fit-tfal u adoloxxenti minn età ta' 0 sa 18-il sena ma ġewx determinati s'issa. Dejta mhix disponibbli.

Metodu ta' kif għandu jingħata

NULOJIX huwa għal użu ġol-vini biss.

Is-soluzzjoni dilwita għandha tingħata bħala infużjoni ġol-vini b'rata relattivament kostanti fuq 30 minuta. L-infużjoni tal-ewwel doża għandha tingħata fil-perijodu eżattament ta' qabel l-operazzjoni jew waqt l-operazzjoni, iżda qabel it-tlestija tal-anastomożi vaskulari tat-trapjant.

Għal istruzzjonijiet fuq ir-rikostituzzjoni u id-dilwizzjoni tal-prodott mediċinali qabel l-amministrazzjoni, ara sezzjoni 6.6.

4.3 Kontra-indikazzjonijiet

Pazjenti li jingħataw trapjant li huma seronegattivi għall-virus ta' Epstein-Barr (EBV) jew li s-serostatus tagħhom mhux magħruf.

Sensittività eċċessiva għas-sustanza attiva jew għal kwalunkwe wieħed mill-eċċipjenti elenkati fis-sezzjoni 6.1 (ara sezzjoni 4.4).

4.4 Twissijiet speċjali u prekawzjonijiet għall-użu

Traċċabbiltà

Sabiex tittejjeb it-traċċabbiltà tal-prodotti mediċinali bijoloġiċi, l-isem u n-numru tal-lott tal-prodott mogħti għandhom jiġu rreġistrati b'mod ċar.

Disturb limfoproliferattiv ta' wara t-trapjant (PTLD)

Fl-istudji ta' Fażi 2 u 3 (3 studji), f'pazjenti li jkunu għadhom kif irċevew trapjant, l-inkidenza ta' PTLD kienet ikbar f'pazjenti kkurati b'belatacept milli f'pazjenti kkurati b'ciclosporin (ara sezzjoni 4.8). Pazjenti li jirċievu trapjanti kkurati b'belatacept li huma seronegattivi għall-EBV huma f'riskju akbar għal PTLD meta mqabbla ma' dawk li huma pożittivi għall-EBV (ara sezzjoni 4.8). Is-seroloġija tal-EBV għandha tiġi aċċertata qabel jinbeda l-għoti ta' belatacept. Pazjenti li jirċievu trapjant li huma seronegattivi għall-EBV jew li għandhom serostatus mhux magħruf m'għandhomx jirċievu belatacept (ara sezzjoni 4.3).

Barra minn stat seronegattiv ta' EBV, fatturi oħrajn magħrufin ta' riskju għal PTLD jinkludu infezzjoni b'cytomegalovirus (CMV) u kura ta' tkissir taċ-ċelluli-T, li ntużat b'mod aktar komuni biex tikkura rifjut akut f'pazjenti kkurati b'belatacept fi studji kliniċi ta' Fażi 3 (ara sezzjoni 5.1).

PTLD f'pazjenti kkurati b'belatacept feġġ spiss fis-sistema nervuża ċentrali (CNS). It-tobba għandhom jikkunsidraw jekk hemmx PTLD f'pazjenti b'sinjali jew sintomi newroloġiċi, konoxxittivi jew ta' mgħiba kemm jekk huma godda jew li qegħdin jiggravaw.

Infezzjonijiet

L-użu ta' immunosuppressanti, inkluż belatacept, jista' jżid is-suxxettibbiltà għal infezzjoni, inklużi infezzjonijiet fatali, infezzjonijiet opportunistiċi, tuberkulożi u herpes (ara t-twissija dwar lewkoenċefalopatija multifokali progressiva (PML) hawn taħt u ara wkoll sezzjoni 4.8).

Il-profilassi tas-CMV hija rrakkomandata għal mill-inqas 3 xhur wara trapjant, b'mod partikolari għal pazjenti b'riskju miżjud għal infezzjoni b'CMV. Profilassi ta' pnemonja pnemonociste hija rrakkomandata għal mill-inqas 6 xhur wara t-trapjant.

It-tuberkolożi għet osservata b'mod aktar frekwenti f'pazjenti li kienu qegħdin jirċievu belatacept aktar milli ciclosporin fi studji kliniċi (ara sezzjoni 4.8). Il-maġġoranza tal-każijiet ta' tuberkolożi seħħew f'pazjenti li fil-preżent jgħixu jew li qabel kienu jgħixu f'pajjiżi bi prevalenza għolja ta' tuberkolożi.

Il-pazjenti għandhom jiġu evalwati għat-tuberkolozi u għandhom jiġu ttestjati għal infezzjoni li għadha ma bdiex tiżviluppa qabel jibdeu jieħdu belatacept. Qabel l-użu ta' belatacept, għandha tinbeda kura adegwata ta' infezzjoni ta' tuberkolozi li għadha ma bdiex tiżviluppa.

Lewkoencefalopatija multifokali progressiva

PML hija infezzjoni opportunistika rari tas-CNS, li spiss tiżviluppa malajr u tkun fatali, li hija kkawżata mill-virus John Cunningham (JC). Fi studji kliniċi b'belatacept, ġew irrappurtati 2 każijiet ta' PML f'pazjenti li kienu qegħdin jirċievu belatacept f'dozi oġhla mill-kors irrakkomandat. Fl-istudji ta' belatacept fi trapjant tal-kliewi, ġie rrapportat każ wieħed ta' PML f'pazjent li rċieva antagonist ta' riċettur IL-2, mycophenolate mofetil (MMF) u kortikosteroidi bħala kura fl-istess ħin. Fl-istudju tat-trapjant tal-fwied, il-pazjent irċieva MMF u kortikosteroidi bħala kura fl-istess ħin. Minhabba li żieda fir-riskju ta' PML u ta' infezzjonijiet oħrajn ġiet assoċjata ma' livelli għoljin ta' immunosuppressjoni ġenerali, id-dozi rakkomandati ta' belatacept u immunosuppressivi fl-istess ħin, inkluż MMF jew MPA, m'għandhomx jinqabżu (ara sezzjoni 4.5).

Dijanjosji u kura bikrija jistgħu jtaffu l-impatt ta' PML. It-tobba għandhom jikkunsidraw PML fid-dijanjosji differenzjali f'pazjenti b'sinjali jew b'sintomi godda jew li jkunu qegħdin jiggravaw tat-tip newroloġiku, konnoxxittiv jew ta' mġiba. Normalment, PML tiġi ddijanjosstikata b'immagħni tal-moħħ, inkluż immagħni tar-reżonanza manjetika (MRI) jew computed tomography (CT) scan, u ttestjar tal-fluwidu ċerebrospinali (CSF) għal DNA virali JC permezz ta' reazzjoni katina tal-polymerase (PCR). Meta s-suspett kliniku għal PML ikun għoli, għandu jiġi kkunsidrat li ssir bijopsija tal-moħħ fil-pazjenti jekk id-dijanjosji ta' PML ma tkunx tista' tiġi stabbilita permezz ta' CSF PCR u newroimmagħni. Hija rakkomandata li ssir konsultazzjoni ma' newroloġista għal kwalunkwe każ issuspettat jew ikkonfermat ta' PML.

Jekk tiġi ddijanjosstikata PML, huwa rakkomandat it-tnaqqis jew it-twaqqif tal-immunosuppressjoni filwaqt li jiġi kkunsidrat ir-riskju għall-parti ttrapjantata. Il-plasmaferezi tista' thaffef it-tneħħija ta' belatacept.

Tumuri malinni

Barra minn PTLT, pazjenti li jirċievu korsijiet immunosuppressivi, inkluż belatacept, jinsabu f'riskju miżjud ta' tumuri malinni, inkluż ta' kanċer tal-ġilda (ara sezzjoni 4.8). L-espożizzjoni għal dawl tax-xemx u għal dawl ultravjola (UV) għandha tkun limitata billi jintlibes ilbies protettiv u tintuża krema li tilqa' għax-xemx b'fattur għoli ta' protezzjoni.

Trombozi fil-parti ttrapjantata

Ġiet osservata inċidenza miżjuda ta' trombozi tal-parti ttrapjantata fil-perjodu ta' wara t-trapjant f'riċevituri ta' allografts ta' donaturi bi kriterji estiżi. F'esperjenza wara t-tqegħid fis-suq f'pazjenti b'fatturi ta' riskju ta' predispożizzjoni oħra għat-trombozi tal-allograft tal-kliewi, kien hemm trombozi tal-allograft tal-kliewi meta d-doża inizjali ta' globulina kontra thymocyte, bħala induzzjoni immunosuppressiva, ingħatat flimkien mal-ewwel doża ta' belatacept fl-istess ħin jew kważi fl-istess ħin. (ara sezzjoni 4.8).

Il-qbil minn kors ta' manteniment ibbażat fuq is-CNI

Il-qbil ta' pazjenti klinikament stabbli li jkunu qed jirċievu kors ta' manteniment ibbażat fuq is-CNI għal kors ibbażat fuq belatacept jista' inizjalment iżid ir-riskju ta' rifjut akut. Huwa rakkomandat monitoraġġ aktar mill-qrib għal rifjut akut għal mill-inqas 6 xhur wara l-qbil għal belatacept, skont l-istandard lokali ta' kura. M'hemm data dwar il-qbil f'pazjenti li jitqiesu li għandhom riskju immunoloġiku oġhla peress li dawn ġew esklużi mill-istudji tal-qbil abbażi ta' kriterji ddefiniti mill-protokoll relatati mal-istorja tagħhom ta' rifjut preċedenti (ara sezzjoni 5.1). Tali pazjenti jistgħu inizjalment jkunu f'riskju ulterjuri ta' rifjut akut wara l-qbil għal belatacept minn dawk li attwalment ġew studjati. F'individwi b'riskju immunoloġiku għoli, il-qbil għandu jiġi kkunsidrat biss meta l-benefiċċji potenzjali jiġu antiċipati li jegħlbu r-riskji.

Trapjant tal-fwied

Is-sigurtà u l-effikaċja ta' belatacept ma g'ewx stabbiliti f'pazjenti li jirċievu trapjant tal-fwied, u għalhekk dan l-użu mhuwiex irrakkomandat. Fi studju kliniku wiehed ta' Fażi 2 f'pazjenti li rċeview trapjant tal-fwied *de novo*, kienet osservata żieda fin-numru ta' mwiet fi 2 mit-3 reġimi studjati li kien fihom belatacept. Dawn ir-reġimi ta' dożagġ ta' belatacept kienu differenti minn dawk studjati f'pazjenti li rċeview trapjant tal-kliwi (ara sezzjoni 5.1).

L-użu fl-istess hin ma' sustanzi immunosuppressivi oħrajn

Fi studji kliniċi belatacept ingħata mas-sustanzi immunosuppressivi li ġejjin: basiliximab, MPA u kortikosteroidi.

Terapiji Li Jnaqqsu l-Limfoċiti u MPA: Hekk kif il-piż totali ta' immunosuppressjoni huwa fattur ta' riskju għal tumuri malinni u infezzjonijiet opportunistiċi, dożi oġhla minn dawk irrakkomandati ta' sustanzi immunosuppressivi fl-istess hin għandhom jiġu evitati. Terapiji li jkissru l-limfoċiti għall-kura ta' rifjut akut għandhom jintużaw b'attenzjoni.

Pazjenti bi PRA għoljin sikwit jeħtieġu żieda fl-immunosuppressjoni. Belatacept ma ġiex studjat f'pazjenti bi PRA > 30% (ara sezzjoni 4.2).

Tnaqqis Gradwali tal-Kortikosteroidi: It-tnaqqis gradwali tal-kortikosteroidi f'pazjenti li jkunu qed jieħdu belatacept għandu jiġi implimentat b'attenzjoni, partikularment f'pazjenti f'riskju immunoloġiku għoli, bħal dawk b'4 sa 6 nuqqasijiet ta' qbil ta' antiġen tal-lewkoċiti umani (HLA). Fl-esperjenza ta' wara t-tqegħid fis-suq, l-użu ta' belatacept flimkien ma' induzzjoni ta' basiliximab, mycophenolate mofetil u t-twaqqif gradwali ta' kortikosteroidi għal 5 mg/jum sa ġimgha 6 wara t-trapjant ġie assoċjat ma' żieda fir-rata ta' rifjut akut, partikularment rifjut ta' Grad III. Dawn ir-rifjuti ta' Grad III seħhew f'pazjenti b'4 sa 6 nuqqasijiet ta' qbil ta' HLA (ara sezzjonijiet 4.2 u 5.1).

Għal pazjenti li tista' tinbidlilhom il-medicina minn belatacept għal immunosuppressant ieħor, it-tobba għandhom ikunu konxji tal-half-life ta' 9-10 ijiem ta' belatacept biex jevitaw immunosuppressjoni nieqsa jew eċċessiva potenzjali wara li jitwaqqaf belatacept.

Reazzjonijiet allergiċi

Fl-istudji kliniċi ġew irrappurtati reazzjonijiet relatati ma' infużjoni bl-għoti ta' belatacept. Il-pazjenti mhumieħ meħtieġa li jiġu kkurati minn qabel biex jiġu evitati reazzjonijiet allergiċi (ara sezzjoni 4.8). Wiehed għandu joqgħod attent speċjalment f'pazjenti bi storja medika ta' reazzjonijiet allergiċi għal belatacept jew għal xi sustanza oħra mhux attiva. Matul is-sorveljanza ta' wara t-tqegħid fis-suq, ġiet irrappurtata anafilassi (ara sezzjoni 4.8). Jekk isseħħ xi reazzjoni allergika serja jew reazzjoni anafilattika serja, it-terapija b'NULOJIX għandha titwaqqaf minnufih u għandha tinbeda terapija xierqa.

Tilqim

Terapija immunosuppressanti tista' taffettwa r-rispons għat-tilqima. Għalhekk, matul il-kura b'belatacept, it-tilqim jista' jkun inqas effikaċi għalkemm dan ma ġiex studjat fil-provi kliniċi. L-użu ta' vaccini ħajjin għandu jiġi evitat (ara sezzjoni 4.5).

Proċess awtoimmuni

Hemm tħassib teoretiku li kura b'belatacept tista' żżid ir-riskju ta' proċessi awtoimmuni (ara sezzjoni 4.8).

Immunogeniċità

Għalkemm kien hemm xi fiit pazjenti li żviluppaw antikorpi u ma kien hemm l-ebda korrelazzjoni apparenti ta' żvilupp ta' antikorpi għal rispons kliniku jew avvenimenti avversi, id-dejta hija limitata wisq sabiex issir evalwazzjoni definittiva (ara sezzjoni 4.8).

Is-sigurtà u l-effikaċja tat-trattament mill-ġdid b'belatacept ma ġewx studjati. Għandu jitqies l-impatt potenzjali ta' antikorpi diġà eżistenti għal belatacept meta jiġi kkunsidrat it-trattament mill-ġdid b'belatacept wara waqfien fit-tul, b'mod partikolari f'pazjenti li ma jkunux irċevew immunosuppressjoni kontinwa.

Kontenuti tas-sodju

Dan il-prodott mediċinali fih 0.55 mmol jew 13 mg sodju għal kull kunjett, ekwivalenti għal 0.64 % tad-doża massima ta' kuljum ta' 2 g ta' sodium għal adult li l-WHO rrakkomandat. Dan għandu jitqies meta jiġu ttrattati pazjenti fuq dieta bl-ammont ta' sodju kkontrollat.

4.5 Interazzjoni ma' prodotti mediċinali oħra u forom oħra ta' interazzjoni

Belatacept huwa proteina ta' fużjoni li mhijiex mistennija li tiġi mmetabolizzata bl-enzimi ta' ċitokrom P450 (CYPs) u UDP-glucuronosyltransferases (UGTs). Belatacept jidher li ma għandu l-ebda effetti diretti rilevanti fuq il-livelli ta' citokine f'persuni li jirċievu trapjant tal-fwied jew f'voluntiera b'saħħithom. Għaldaqstant, Belatacept mhuwiex mistenni li jaffettwa l-enzimi ta' ċitokrom P450 permezz ta' effetti fuq citokines.

Belatacept mhuwiex mistenni li jinterrampi ċ-ċirkolazzjoni mill-ġdid enteroepatika ta' MPA. F'doża partikolari ta' MMF, l-espożizzjoni ta' MPA hija madwar 40% oghla bl-għoti flimkien ma' belatacept milli bl-għoti flimkien ma' ciclosporin.

Terapija immunosuppressanti tista' taffettwa r-rispons għat-tilqim. Għalhekk, waqt trattament b'belatacept, it-tilqim jista' jkun inqas effettiv għalkemm dan ma ġiex studjat fi provi kliniċi. L-użu ta' vaċċini hajjin għandu jiġi evitat (ara sezzjoni 4.4).

4.6 Fertilità, tqala u treddigh

Nisa li jistgħu joħorġu tqal/Kontraċezzjoni fl-irġiel u n-nisa

Nisa li jistgħu joħorġu tqal għandhom jużaw kontraċettiv effettiv waqt il-kura b'belatacept u sa 8 ġimgħat wara l-aħhar doża tat-trattament minhabba li r-riskju potenzjali għall-iżvilupp embrijoniku/fetali mhuwiex magħruf.

Tqala

M'hemm l-ebda tagħrif adegwat dwar l-użu ta' belatacept f'nisa tqal. Studji f'animali ma urewx effetti diretti jew indiretti dwar l-iżvilupp embrijoniku/fetali f'doži sa mhux aktar minn 16-il darba u 19-il darba tad-doża fil-bniedem ta' 10 mg/kg ibbażat fuq l-AUC. Fi studju dwar l-iżvilupp ta' qabel u wara t-twelid fil-firien, ġie osservat tibdil limitat fil-funzjoni immuni ta' 19-il darba tad-doża umana ta' 10 mg/kg ibbażat fuq l-AUC (ara sezzjoni 5.3). Belatacept m'għandux jingħata waqt it-tqala hlief meta jkun hemm bżonn speċifiku tat-trattament.

Treddigh

Studji fil-firien urew li belatacept jiġi eliminat fil-halib tas-sider tal-bniedem. Mhux magħruf jekk belatacept jiġix eliminat fil-halib tas-sider tal-bniedem (ara sezzjoni 5.3). In-nisa m'għandhomx iredgħu waqt li jkunu fuq kura b'kors ibbażat fuq belatacept.

Fertilità

M'hemm l-ebda tagħrif dwar l-użu ta' belatacept u l-effett fuq il-fertilità fil-bnedmin. Fil-firien, belatacept ma kellu l-ebda effett mhux mixtieq fuq il-fertilità tal-firien irġiel jew nisa (ara sezzjoni 5.3).

4.7 Effetti fuq il-hila biex issuq u thaddem magni

Belatacept għandu effett żgħir fuq il-hila biex issuq u thaddem magni billi jista' jikkawża għeja, telqa u/jew dardir. Il-pazjenti għandhom jiġu mwissija li jekk ikollhom dawn is-sintomi, għandhom jevitaw attivitajiet potenzjalment perikolużi bhas-sewqan jew thaddim ta' magni.

4.8 Effetti mhux mixtieqa

Sommarju tal-profil tas-sigurtà

Il-profil ta' reazzjonijiet avversi assoċjati ma' sustanzi immunosuppressivi huwa spiss diffiċli biex jiġi stabbilit minhabba l-marda bażika u l-użu fl-istess hin ta' prodotti mediċinali multipli.

Fi provi li saru biex jappoġġjaw l-użu f'pazjenti li jkunu għadhom kif irċevew trapijant, l-aktar reazzjonijiet avversi serji komuni ($\geq 2\%$) rrapportati b'belatacept fiż-żewġ korsijiet (aktar intensiv [MI] u inqas intensiv [LI]) kumulattivi sas-Sena 3 kienu infezzjoni tal-passaġġ tal-awrina, infezzjoni bis-CMV, deni, żieda fil-krejinina fid-dem, pijelonefrite, dijarea, gastroenterite, disfunzjoni tal-parti ttrapijantata, lewkopenija, pnemonja, karċinoma fiċ-ċelluli bażali, anemija, dehidratazzjoni.

L-aktar reazzjonijiet avversi serji li ġew irrappurtati b'mod l-aktar komuni ($\geq 20\%$) fost pazjenti kkurati biż-żewġ korsijiet (MI u LI) ibbażati fuq belatacept sas-Sena 3 kienu dijarea, anemija, infezzjoni tal-passaġġ tal-awrina, edema periferali, stitikezza, pressjoni għolja, deni, dardir, disfunzjoni tal-parti ttrapijantata, sogħla, rimettar, lewkopenija, ipofosfatemija, u wġiħ ta' ras.

Reazzjonijiet avversi li jirriżultaw f'interruzzjoni jew waqfien ta' belatacept f' $\geq 1\%$ tal-pazjenti sas-Sena 3 kienu trombożi u infezzjoni bis-CMV.

Lista f'tabella ta' reazzjonijiet avversi

Ippreżentati f'Tabella 2, skont il-klassifika tas-sistema tal-organi u l-kategoriji ta' frekwenzi, wieħed isib lista ta' reazzjonijiet avversi b'għallinqas relazzjoni kawżali suspettata, irrappurtata f'pazjenti li jkunu għadhom kif irċevew trapijant fi provi kliniċi kumulattivament sas-Sena 3 u miġbura għaž-żewġ korsijiet ta' belatacept (MI u LI).

Il-kategoriji tal-frekwenza huma ddefiniti kif ġej: komuni ħafna ($\geq 1/10$); komuni ($\geq 1/100$ sa $< 1/10$); mhux komuni ($\geq 1/1,000$ sa $< 1/100$). Fi hdan kull kategorija ta' frekwenza, ir-reazzjonijiet avversi huma ppreżentati skont is-serjetà dejjem tonqos tagħhom.

Tabella 2: Reazzjonijiet avversi fi provi kliniċi f'pazjenti li jkunu għadhom kif irċevew trapjant

Infezzjonijiet u infestazzjonijiet	
Komuni Ħafna	infezzjoni fil-passaġġ tal-awrina, infezzjoni fil-parti ta' fuq tal-apparat respiratorju, infezzjoni b'cytomegalovirus*, bronkite
Komuni	sepsis, pulmonite, influwenza, gastroenterite, herpes żoster, sinusite, herpes simplex, kandidija orali, pijelonefrite, onikomikozi, infezzjoni bil-virus BK, infezzjoni tal-passaġġ respiratorju, kandidija, rinite, ċellulite, infezzjoni tal-ferita, infezzjoni lokalizzata, infezzjoni bil-virus tal-herpes, infezzjoni fungali, infezzjoni fungali tal-ġilda
Mhux Komuni	lewkoenċefalopatija multifokali progressiva*, infezzjoni fungali ċerebrali, kolite tas-cytomegalovirus (CMV), nefropatija assoċjata ma' polijomavirus, herpes genitali, infezzjoni stafilokokkali, endokardite, tuberkolozi*, bronkiektassi, osteomijelite, strongyloidiasis, blastocistite, giardiasis, limfangite
Neoplażmi beninni, malinni u dawk mhux speċifikati (inklużi ċesti u polipi)*	
Komuni	karċinoma taċ-ċelluli skwamużi, karċinoma taċ-ċelluli bażali, papilloma tal-ġilda
Mhux Komuni	disturb limfoproliferattiv assoċjat ma' virus ta' Epstein-Barr (EBV)**, kanċer tal-pulmun, kanċer rektali, kanċer tas-sider, sarkoma, sarkoma ta' Kaposi, kanċer tal-prostata, karċinoma tal-ġhonq tal-utru, kanċer laringeali, limfoma, majeloma multipla, karċinoma taċ-ċellola transizzjonali
Disturbi tad-demem u tas-sistema limfatika	
Komuni Ħafna	anemija, lewkopenija
Komuni	tromboċitopenija, newtrogenija, lewkoċitozi, policitemija, limfopenija
Mhux Komuni	monoċitopenija, aplasja pura taċ-ċelloli ħomor, agranuloċitozi, emolizi, iperkoagulazzjoni
Disturbi fis-sistema immuni	
Komuni	tnaqqis fl-immunoglobulina tad-demem G, tnaqqis fl-immunoglobulina tad-demem M
Mhux Komuni	ipogammaglobulinamija, allergija staġjonali
Disturbi fis-sistema endokrinarja	
Komuni	cushingoid
Mhux Komuni	insuffiċjenza adrenali
Disturbi fil-metaboliżmu u n-nutrizzjoni	
Komuni Ħafna	ipofosfatemija, ipokalamija, dislipidemija, iperkalemija, ipreglicemija, ipokalkemija
Komuni	nuqqas fil-piż, dijabete mellitus, deidratazzjoni, żieda fil-piż, aċidozi, żamma ta' fluwidi, iperkalkemija, ipoproteinamija
Mhux Komuni	ketoaċidozi dijabetika, sieq dijabetika, alkalozji, tnaqqis fl-aptit, nuqqas ta' Vitamina D
Disturbi psikjatriċi	
Komuni Ħafna	nuqqas ta' rqad, ansjetà
Komuni	dipressjoni
Mhux Komuni	ħolm mhux normali, tibdil fil-burdata, disturb ta' nuqqas ta' attenzjoni/iperattività, żieda fl-aptit sesswali

Disturbi fis-sistema nervuża	
Komuni Ħafna	uġiġh ta' ras
Komuni	roġhda, paraestesija, aċċident ċerebrovaskulari, sturdament, sinkope, letargija, newropatija periferali
Mhux Komuni	enċefalite, sindromu ta' Guillain-Barré, edema tal-moħħ, zieda fil-pressjoni intrakranjali, enċefalopatija, konvulżjoni, emipareżi, dimijelinazzjoni, paralizi tal-wiċċ, disgewsija, disturb ta' konoxxiv, indeboliment tal-memorja, emigranja, sensazzjoni ta' hruq fil-ġilda, newropatija dijabetika, sindromu ta' sieq irrikwieta
Disturbi fil-ġhajnejn	
Komuni	katarretti, iperemija okulari, vista mċajpra
Mhux Komuni	retinite, konguntivite, infjammazzjoni tal-ġhajnejn, keratite, fotofobija, edema tal-kappell tal-ġhajnejn
Disturbi fil-widnejn u fis-sistema labirintika	
Komuni	vertigo, uġiġh fil-widnejn, tinnite
Mhux Komuni	ipoakużi
Disturbi fil-qalb	
Komuni	takikardija, bradikardija, fibrillazzjoni atrijali, indeboliment kardijaku, anġina pektoris, ipertrofija ventrikulari tax-xellug
Mhux Komuni	sindromu koronarju akut, imblokk atrioventrikulari tat-tieni grad, mard tal-valv tal-aorta, aritmija supraventrikulari
Disturbi vaskulari	
Komuni Ħafna	pressjoni għolja, pressjoni baxxa
Komuni	xokk, infart, ematoma, limfoċele, anġjopatija, fibrozi arterjali
Mhux Komuni	trombozi fil-vini, trombozi arterjali, tromboflebite, stenozi arterjali, klawdikazzjoni intermittenti, fwawar
Disturbi respiratorji, toraċiċi u medjastinali	
Komuni Ħafna	dispneja, sogħla
Komuni	edema pulmonari, tħarħir, ipokapnea, ortopnea, epistassi, uġiġh orofaringeali
Mhux Komuni	sindromu ta' diffikultà respiratorja akuta, pressjoni għolja pulmonari, pulmonite, emoptiżi, bronkopnewmopatija, respirazzjoni b'uġiġh, effużjoni plewrali, sindromu ta' apnea l-irqad, disfonja, selhiet orofaringeali
Disturbi gastro-intestinali	
Komuni Ħafna	dijarea, stitikezza, dardir, rimettar, uġiġh addominali
Komuni	dispepsja, stomatite aftuża, ftuq addominali
Mhux Komuni	disturbi gastro-intestinali, pankreatite, ulċera fil-musrana l-kbira, melaena, ulċera gastroduodenali, emorraġija rektali, ostruzzjoni fil-musrana ż-żgħira, ċejlite, iperplasija ġiġivali, uġiġh fil-glandola tal-bżieq, telf fil-kulur tal-ippurgar
Disturbi fil-fwied u fil-marrara	
Komuni	epatite ċitolitika, test tal-funzjoni tal-fwied abnormali
Mhux Komuni	kolelitjażi, ċista epatika, steatozi epatika
Disturbi fil-ġilda u fit-tessuti ta' taħt il-ġilda	
Komuni	akne, prurite, alopeċja, leżjonijiet tal-ġilda, raxx, ġharaq matul il-lejl, iperidrozi
Mhux Komuni	psorijażi, tkabbir ta' xagħar anormali, onikoklażi, ulċerazzjoni tal-pene, nefha fil-wiċċ, trikorreksi

Disturbi muskolu-skeletriċi u tat-tessuti konnettivi	
Komuni Ħafna	artralġija, uġiġh fid-dahar, uġiġh fl-estremitàjiet
Komuni	mijaġġja, dgħjufija muskolari, uġiġh fl-ġhadam, nefha tal-ġogi, disturb fid-disk intervertebrali, imblukkar tal-ġogi, spasmi muskolari, osteoartrite
Mhux Komuni	disturb fil-metaboliżmu tal-ġhadam, osteite, osteoliżi, sinovite
Disturbi fil-kliewi u fis-sistema urinarka	
Komuni Ħafna	proteinurja, żieda fil-kreġatinina tad-demem, diżurja, ematurja
Komuni	nekrozi tubulari tal-kliewi, trombozi tal-vini tal-kliewi*, stenozi tal-arterja tal-kliewi, glajkosurja, idronefrozi, rifluss vesikoureteriku, inkontinenza urinarka, żamma urinarka, nokturja
Mhux Komuni	trombozi tal-arterji tal-kliewi*, nefrite, nefrosklerozi, atrofiya tubulari tal-kliewi, ċistite emorraġika, fibrozi tal-kliewi
Disturbi fis-sistema riproduttiva u fis-sider	
Mhux Komuni	epididimite, priapiżmu, displasja ċervikali, ġhoqda tas-sider, uġiġh testikulari, ulċerazzjoni vulvali, vulvovaginite atrofika, infertilità, edema tal-iskrotu
Disturbi konġenitali, familjali u ġenetiċi	
Komuni	idroċele
Mhux Komuni	ipofosfatasja
Disturbi ġenerali u kondizzjonijiet ta' mnejn jinghata	
Komuni Ħafna	edema periferali, deni
Komuni	uġiġh fis-sider, ġheja, telqa, diffikultà fil-fejġan
Mhux Komuni	reazzjoni relatata mal-infużjoni*, irritabilità, fibrozi, infjammazzjoni, rikorrenza tal-marda, ħass ta' shana, ulċera
Investigazzjonijiet	
Komuni	żieda fil-proteina Ċ-reattiva, żieda fl-ormon tal-paratirojde fid-demem,
Mhux Komuni	żieda fl-enzimi tal-frixa, żieda fit-troponin, żbilanċ fl-elettroliti, żieda fl-antiġen speċifiku tal-prostata, żieda fl-aċidu uriku tad-demem, tnaqqis fil-produzzjoni tal-awrina, tnaqqis tal-glucose fid-demem, tnaqqis fil-limfoċiti tip CD4
Korriment, avvelenament u komplikazzjonijiet ta' xi proċedura	
Komuni Ħafna	disfunzjoni tal-parti ttrapjantata
Komuni	nefropatija kronika tal-allograft (CAN), ftuq inċiżjonali
Mhux Komuni	nuqqas ta' suċċess tat-trapjant, reazzjoni relatata mat-trasfużjoni, qsim spontanju tal-ferita, ksur, qsim tat-tendini, pressjoni baxxa proċedurali, pressjoni għolja proċedurali, ematoma wara l-proċedura, uġiġh proċedurali, uġiġh ta' ras proċedurali, kontużjoni

* Ara s-sezzjoni "Deskrizzjoni ta' reazzjonijiet avversi magħżula".

** Jinkludi l-avvenimenti kollha rrapportati fuq medjan ta' 3.3 snin fl-istudji ta' Fażi 3 tal-pazjenti li jkunu għadhom kif ġew trapjantati, u medjan ta' madwar 7 snin fl-istudju ta' Fażi 2 tal-pazjenti li jkunu għadhom kif ġew trapjantati.

Estensjoni fit-tul fi Studju 1 u Studju 2

Mill-1209 pazjenti randomizzati u li jkunu għadhom kif irċevew trapjant fiż-żewġ studji ta' Fażi 3 (ara sezzjoni 5.1), 761 pazjent komplew wara Sena 3 f'perjodu ta' estensjoni fit-tul sa 4 snin addizzjonali u baqgħu jirċievu l-medicina tal-istudju skont l-assenjament tal-kura originali tagħhom. Meta mqabbel mar-riżultati mit-3 snin inizjali, matul l-estensjoni open label fit-tul ta' 4 snin, ma ġiet osservata l-ebda reazzjoni avversa ġdida jew inċidenza miżjuda ta' reazzjonijiet avversi (elenkati hawn taħt mill-perjodu inizjali ta' 3 snin).

Studji ta' konverżjoni 1 u 2

Il-profil tas-sigurtà globali ta' belatacept fiż-żewġ studji tal-qlib kien konsistenti mal-profil tas-sigurtà magħruf fil-popolazzjoni klinika eżistenti mill-istudji f'pazjenti li jkunu għadhom kif irċevew trapjant ipprezentati f' Tabella 2 hawn fuq.

Deskrizzjoni ta' reazzjonijiet avversi magħżula

Tumuri malinni u mard limfoproliferattiv wara t-trapjant

Fil-provi f'pazjenti li jkunu għadhom kif irċevew trapjant, il-frekwenzi ta' malinni ta' Sena 1 u 3 huma murija f'Tabella 3, għajr għal każijiet ta' PTLD li huma pprezentati f'sena 1 u > 3 snin (jiem medjana ta' follow-up kienu 1,199 jum għal belatacept MI, 1,206 jum għal belatacept LI, u 1,139 jum għal ciclosporin). Il-frekwenza ta' Sena 3 ta' neoplażmi malinni, għajr kanċer tal-ġilda mhux melanoma, kienet simili fil-gruppi ta' belatacept LI u ciclosporin u oġhla fil-grupp ta' belatacept MI. PTLD seħħet b'rata oġhla fiż-żewġ gruppi ta' kura ta' belatacept meta mqabbel ma' ciclosporin (ara sezzjoni 4.4). Kanċer tal-ġilda mhux melanoma seħħew b'mod inqas spissi bil-kors ta' belatacept LI milli bil-kors ta' ciclosporin jew belatacept MI.

Tabella 3: Malinni li seħħew skont il-grupp ta' kura (%)

	Sa Sena 1			Sa Sena 3 ^{*,**}		
	Belatacept MI N = 477	Belatacept LI N = 472	Ciclosporin N = 476	Belatacept MI N = 477	Belatacept LI N = 472	Ciclosporin N = 476
Kwalunkwe neoplażma malinna	3.4	1.9	3.4	8.6	5.7	7.1
Kanċer tal-ġilda mhux melanoma	1.0	0.2	1.5	4.2	1.5	3.6
Neoplażmi malinni għajr kanċers tal-ġilda mhux melanoma	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
Tumuri malinni għajr kanċer tal-ġilda mhux melanoma u PTLD	1.5	0.8	1.7	2.7	3.2	3.4

*Is-segwitu medjan għajr PTLD għal studji miġbura hu ta' 1,092 jum għal kull grupp ta' kura.

**Is-segwitu medjan għal PTLD għal studji miġbura hu ta' 1,199 jum għal MI, 1,206 jum għal LI, u 1,139 jum għal ciclosporin.

Fit-3 studji f'pazjenti li jkunu għadhom kif irċevew trapjant (studju wiehed ta' Fażi 2 u żewġ studji ta' Fażi 3, Studju 1 u Studju 2), il-frekwenza kumulattiva ta' PTLD kienet oġhla f'pazjenti kkurati b'belatacept bil-kors tad-dożagġ irrakkomandat (LI) (1.3%; 6/472) milli fil-grupp ta' ciclosporin (0.6%; 3/476), u kienet l-oġhla fil-grupp MI ta' belatacept (1.7%; 8/477). Disa' mill-14-il każ ta' PTLD f'pazjenti kkurati b'belatacept instabu fis-CNS; matul il-perjodu ta' osservazzjoni, 8 minn 14-il każ kienu fatali (6 mill-każijiet fatali involvew is-CNS). Mis-6 każijiet ta' PTLD fil-kors LI, 3 involvew is-CNS u kienu fatali.

Pazjenti seronegattivi tal-EBV li qed jirċievu immunosoppressivi jinsabu f'riskju partikolarment miżjud għal PTLD (ara sezzjonijiet 4.3 u 4.4). Fi studji kliniċi, pazjenti li rċievew trapjant ikkurati b'belatacept bi stat seronegattiv tal-EBV kienu f'riskju miżjud għal PTLD meta mqabbla ma' dawk li kienu pożittivi għall-EBV (7.7%; 7/91 meta mqabbel ma' 0.7%; 6/810, rispettivament). Bil-kors tad-dożagġ irrakkomandat ta' belatacept, kien hemm 404 pazjenti li rċievew trapjant, li kienu pożittivi għal EBV u kien hemm 4 każijiet ta' PTLD (1.0%); 2 minn dawn kienu fis-CNS.

Matul il-perjodu ta' estensjoni fit-tul, ġew irrappurtati malinni (inkluż PTLD) f'10.3%, 8.4%, u 14.7% tal-pazjenti fil-gruppi ta' belatacept MI, belatacept LI, u ciclosporin, rispettivament, fi Studju 1; u f'19.2%, 13.3% u 16.1% tal-pazjenti fil-gruppi ta' elatacept MI, belatacept LI, u ciclosporin, rispettivament, fi Studju 2. Il-każijiet ta' PTLD varjaw skont is-serostatus. Fi Studju 1, każ wiehed addizzjonali ta' PTLD ġie rrapportat fil-grupp ta' ciclosporin, f'pazjent li kien seropożittiv għall-EBV fil-hin tat-trapjant. Fi Studju 2, fost pazjenti li kienu seropożittivi għall-EBV fil-hin tat-trapjant, kien

hemm każ wiehed ta' PTLD f'kull wiehed mit-tliet gruppi ta' kura. Fost il-pazjenti ta' Studju 2 li kienu seronegattivi għall-EBV fil-hin tat-trapjant (li għalihom ma kienx irrakkomandat l-użu ta' belatacept), kien hemm tliet każijiet ta' PTLD fil-grupp ta' belatacept LI, u l-ebda każ fil-gruppi ta' belatacept MI u ciclosporin.

Infezzjonijiet

Fil-provi f'pazjenti li jkunu għadhom kif irċevew trapjant, frekwenzi f'Sena 1 u Sena 3 ta' infezzjonijiet li jseħhu skont il-grupp ta' kura huma murija f'Tabella 4. L-okkorrenza globali ta' infezzjonijiet tat-tuberkolozi u infezzjonijiet mhux serji bil-herpes kienu oġġla għall-korsijiet ta' belatacept milli għall-kors ta' ciclosporin. Il-maġġoranza tal-każijiet ta' tuberkolozi seħhew f'pazjenti li fil-preżent qed jgħixu, jew li qabel kienu jgħixu f'pajjiżi bi prevalenza għolja ta' tuberkolozi (ara sezzjoni 4.4). L-għadd ta' każi ta' infezzjonijiet bil-virus tal-polijoma u infezzjonijiet fungali kienu inqas fil-grupp ta' belatacept LI meta mqabbel ma' gruppi ta' belatacept MI u ciclosporin.

Fi hdan il-programm kliniku ta' belatacept, kien hemm 2 pazjenti ddiġanjostikati b'PML. Każ fatali wiehed ta' PML ġie rrapportat f'pazjent li rċieva trapjant tal-kliewi li ġie kkurat b'kors ta' belatacept MI, antagonist ta' riċettur IL-2, MMF, u kortikosteroidi għal sentejn fi prova ta' Fażi 3. Il-każ l-ieħor ta' PML ġie rrapportat f'pazjent li rċieva trapjant tal-fwied fi prova ta' Fażi 2, li rċieva 6 xhur ta' kura b'kors ta' belatacept MI miżjud, MMF f'dożi oġġla mid-doża rrakkomandata u kortikosteroidi (ara sezzjoni 4.4).

Infezzjonijiet li jinvolvu s-CNS kienu aktar frekwenti fil-grupp ta' belatacept MI (8 każijiet, inkluż il-każ ta' PML diskuss hawn fuq; 1.7%) minn fil-gruppi ta' belatacept LI (2 każijiet, 0.4%) u l-grupp ta' ciclosporin (każ wiehed; 0.2%). L-iktar infezzjoni ta' CNS komuni kienet il-meningite kriptokokkali.

Tabella 4: Infezzjonijiet li seħhew skont il-grupp ta' kura f'pazjenti li jkunu għadhom kif irċevew trapjant (%)

	Sa Sena 1			Sa Sena 3*		
	Belatacept MI N = 477	Belatacept LI N = 472	Ciclosporin N = 476	Belatacept MI N = 477	Belatacept LI N = 472	Ciclosporin N = 476
Infezzjonijiet u infestazzjonijiet	70.7	71.8	73.7	79.2	82.0	80.6
Infezzjonijiet serji	26.8	23.3	27.3	35.8	33.5	37.8
Infezzjonijiet virali	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
Polijomavirus	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
Infezzjonijiet fungali	13.8	11.0	15.1	22.9	16.7	20.6
Tuberkolozi	0.4	0.4	0.2	1.3	1.3	0.2

*Espożizzjoni medjana għal studji miġbura hija ta' 1,092 jum għal kull grupp ta' kura.

Matul il-perjodu ta' estensjoni fit-tul fil-provi f'pazjenti li jkunu għadhom kif irċevew trapjant, seħhew infezzjonijiet serji f'30.3% u 23.5% tal-pazjenti fil-gruppi ta' belatacept MI u LI, rispettivament, u f'27.2% tal-pazjenti fil-grupp ta' ciclosporin fi Studju 1; u f'35.6% u 38.1% tal-pazjenti fil-gruppi ta' belatacept MI u LI, rispettivament, u f'37.9% tal-pazjenti fil-grupp ta' ciclosporin fi Studju 2. Kien hemm każ wiehed ta' PML irrappurtat (Studju 1) fil-grupp ta' ciclosporin wara 82 xahar wara t-trapjant (aktar minn 56 jum wara t-twaqqif tat-terapija).

Trombozi fil-parti ttrapjantata

Fi studju ta' Fażi 3 f'pazjenti li jkunu għadhom kif irċevew trapjant li rċievew kliewi ta' donaturi bi kriterji estiżi (ECD) (Studju 2), trombozi fil-parti ttrapjantata seħhet b'mod aktar frekwenti fil-gruppi ta' belatacept (4.3 % u 5.1 % għall-korsijiet MI u LI rispettivament), meta mqabbla ma' 2.2 % għal ciclosporin. Fi studju ieħor ta' Fażi 3 f'pazjenti li jkunu għadhom kif irċevew trapjant li rċievew kliewi

ta' donaturi hajjin u kliewi ta' donaturi mejtin bi kriterji standard (Studju 1), l-inċidenza ta' trombozi fil-parti ttrapjantata kienet ta' 2.3 % u 0.4 % għall-korsijiet MI u LI rispettivament, meta mqabbla ma' 1.8 % għal ciclosporin. Fi studju ta' Fażi 2 f'pazjenti li jkunu għadhom kif irċevew trapjant, kien hemm 2 każijiet ta' trombozi tal-parti ttrapjantata, wieħed f'MI u wieħed f'LI (inċidenza ta' 1.4 % għat-tnejn) kontra 0 fil-grupp ta' ciclosporin. B'mod ġenerali, dawn l-avvenimenti seħhew kmieni u l-maġġoranza rriżultaw f'telf tal-parti ttrapjantata. F'esperjenza wara t-tqegħid fis-suq f'pazjenti b'fatturi ta' riskju ta' predispożizzjoni oħra għat-trombozi tal-allograft tal-kliewi, ġiet irrappurtata trombozi tal-allograft tal-kliewi meta d-doża inizjali ta' globulina kontra thymocyte ngħatat flimkien mal-ewwel doża ta' belatacept fl-istess hin jew kważi fl-istess hin. (ara sezzjoni 4.4).

Reazzjonijiet relatati mal-infużjoni

Ġiet irrappurtata anafilassi wara t-tqegħid fis-suq (ara sezzjoni 4.4).

Fl-istudji f'pazjenti li jkunu għadhom kif irċevew trapjant, reazzjonijiet akuti relatati mal-infużjoni (reazzjonijiet li seħhew fi żmien siegħa mill-infużjoni) seħhew f'5.5% tal-pazjenti fil-grupp ta' belatacept MI u f'4.4% tal-pazjenti fil-grupp ta' belatacept LI sa Sena 3. L-aktar reazzjonijiet akuti relatati mal-infużjoni li ġew irrappurtati b'mod l-aktar frekwenti f'korsijiet ta' belatacept ikkombinati kienu pressjoni baxxa, pressjoni għolja, ħmura u wġiġħ ta' ras. Ħafna mill-avvenimenti ma kinux serji, iżda kienu ta' intensità moderata u ma reġgħux seħhew. Meta belatacept tqabbel ma' infużjonijiet tal-placebo, ma kienx hemm differenzi fir-rati tal-avvenimenti (infużjonijiet ta' placebo ngħataw f'Ġimgħat 6 u 10 tal-kors ta' belatacept LI sabiex jaħbu (blind) l-korsijiet MI u LI).

Immunogeniċità

Antikorpi diretti kontra l-molekula ta' belatacept ġew evalwati f'796 pazjent li rċevew trapjant tal-kliewi (551 minn dawn ġew ikkurati għal mill-inqas 3 snin) fiż-żewġ studji ta' Fażi 3 f'pazjenti li jkunu għadhom kif irċevew trapjant. 51 pazjent addizzjonali ġew ikkurati għal medja ta' 7 snin fl-estensjoni fit-tul ta' studju ta' Fażi 2 f'pazjenti li jkunu għadhom kif irċevew trapjant. Żvilupp ta' antikorpi kontra belatacept ma kienx assoċjat ma' tneħħija mibdula ta' belatacept.

Total ta' 45 minn 847 pazjent (5.3%) żviluppaw antikorpi matul il-kura b'belatacept. Fl-istudji individwali, il-perċentwal ta' pazjenti b'antikorpi varja minn 4.5% u 5.2% fl-istudji ta' Fażi 3 għal 11.8% fl-estensjoni fit-tul tal-istudju ta' Fażi 2. Madankollu, ir-rata tal-immunogeniċità innormalizzata għaliex it-tul tal-espożizzjoni kien konsistenti f'minn 2.0 sa 2.1 għal kull 100 sena ta' pazjenti fost it-tliet studji. F'153 pazjent evalwati għall-antikorpi, mill-inqas 56 jum (madwar 6 half-lives) wara t-twaqqif ta' belatacept, 10 addizzjonali (6.5%) żviluppaw antikorpi. B'mod ġenerali, il-livelli ta' antikorpi mkejla kienu baxxi, normalment mhux persistenti, u ta' spiss sparixxew bit-tkomplija tal-kura.

Biex tiġi evalwata l-preżenza ta' antikorpi newtralizzanti, ġew evalwati kampjuni minn 29 pazjent b'attività ta' twaħħil ikkonfermata tal-molekula għar-reġjun ta' cytotoxic T-lymphocyte-associated antigen 4 (CTLA-4) modifikat b'assaġġ in vitro; 8 (27.6%) pazjenti ntwerew li kellhom antikorpi newtralizzanti. Ir-rilevanza klinika ta' antikorpi bħal dawn mhijiex ċara.

Awtoimmunità

Fl-istudji f'pazjenti li jkunu għadhom kif irċevew trapjant, l-okkorrenza ta' avveniment ta' awtoimmunità tul l-istudji kliniċi ewlenin ma kinitx frekwenti; din seħhet b'rati ta' 1.7%, 1.7%, u 1.9% sa Sena 3 għall-MI, LI, u gruppi ta' ciclosporin rispettivament. Pazjent wieħed fuq kors ta' belatacept MI żviluppa s-sindromu ta' Guillian-Barré li wassal għal waqfien tal-kura u sussegwentement fieq. B'mod ġenerali, il-ftit rapporti mill-istudji kliniċi ssuġġerew li espożizzjoni fit-tul għal belatacept ma tippredisponix pazjenti għal riskju miżjud ta' żvilupp ta' avveniment awtoimmuni.

Matul il-perjodu ta' estensjoni fit-tul, avvenimenti awtoimmuni seħhew f'2.6% u 3.0% tal-pazjenti fil-gruppi ta' belatacept MI u LI, rispettivament, u f'3.7% tal-pazjenti fil-grupp ta' ciclosporin fi Studju 1; u f'5.8% u 3.5% tal-pazjenti fil-gruppi ta' belatacept MI u LI, rispettivament, u f'0% tal-pazjenti fil-grupp ta' ciclosporin fi Studju 2.

Rappurtar ta' reazzjonijiet avversi suspettati

Huwa importanti li jiġu rappurtati reazzjonijiet avversi suspettati wara l-awtorizzazzjoni tal-prodott mediċinali. Dan jippermetti monitoraġġ kontinwu tal-bilanċ bejn il-benefiċċju u r-riskju tal-prodott mediċinali. Il-professjonisti tal-kura tas-saħħa huma mitluba jirrapportaw kwalunkwe reazzjoni avversa suspettata permezz tas-sistema ta' rappurtar nazzjonali mniżżla f' [Appendiċi V](#).

4.9 Doża eċċessiva

Inġhataw doži singoli sa 20 mg/kg bla ebda effett tossiku apparenti. Fil-każ ta' doża eċċessiva, huwa rrakkomandat li l-pazjent jiġi mmonitorjat għal kwalunkwe sinjali jew sintomi ta' reazzjoni avversa u għandha tinbeda kura xierqa għas-sintomi.

5. PROPRJETAJIET FARMAKOLOĠIĊI

5.1 Proprjetajiet farmakodinamiċi

Kategorija farmakoterapewtika: Immunosuppressanti, immunosuppressanti selettivi, Kodiċi ATC: L04AA28.

Belatacept, imblokkatur selettiv ta' kostimulazzjoni, huwa proteina ta' fużjoni li tinhall li tikkonsisti minn parti extracellulari modifikat tal-antiġen ċitotossiku uman assoċjat mal-limfoċit-T (CTLA-4) imwaħħal ma' porzjon (hinge-CH2-CH3 domains) tad-domain Fc ta' antikorp uman tal-immunoglobulina G1. Belatacept huwa prodott b'teknoloġija ta' DNA rikombinanti f'sistema ta' espressjoni taċ-ċelluli mammiferi. Saru żewġ sostituzzjonijiet tal-amino acid (L104 għal E; A29 għal Y) fil-ligand binding region ta' CTLA-4.

Mekkaniżmu ta' azzjoni

Belatacept jeħel ma' CD80 u CD86 fuq ċelluli li jipprezentaw antiġens. Għalhekk, belatacept jimblokka l-kostimulazzjoni taċ-ċelluli T medjata minn CD28 u jimpedixxi l-attivazzjoni tagħhom. Iċ-ċelluli T attivati huma l-medjaturi prinċipali tar-rispons immunoloġiku għall-kilwa trapjantata. Belatacept, li huwa forma modifikata ta' CTLA4-Ig, iwaħħal CD80 u CD86 aktar malajr mill-molekula CTLA4-Ig prinċipali li minnha huwa derivat. Din iż-żieda fil-veloċità tipprovdi livell ta' immunosoppressjoni li huwa neċessarju sabiex jiġu evitati insuffiċjenza u disfunzjoni immuni tal-allograft.

Effetti farmakodinamiċi

Fi studju kliniku, kienet osservata saturazzjoni ta' madwar 90% tar-riċetturi ta' CD86 fuq il-wiċċ taċ-ċelluli li jipprezentaw antiġens fid-demem periferali wara l-għoti inizjali ta' belatacept. Matul l-ewwel xahar ta' wara t-trapjant, inżammet 85% saturazzjoni ta' CD86. Sa xahar 3 wara t-trapjant bil-kors ta' dożaġġ irrakkomandat, il-livell ta' saturazzjoni ta' CD86 inżamm madwar 70% u f'xahar 12, madwar 65%.

Effikaċja klinika u sigurtà

Studju 1 u 2: Studji ta' Fażi 3 f'pazjenti li jkunu għadhom kif irċeview trapjant

Is-sigurtà u l-effikaċja ta' belatacept bħala parti minn kors immunosoppressiv wara trapjant tal-kliewi ġew evalwati f'żewġ studji li fihom il-pazjenti ntgħażlu b'mod każwali, tat-tip partially-blinded, multicentriċi, ta' 3 snin bil-punt tat-tmiem primarju speċifikat wara f'Sena 1. Dawn l-istudji pparagunaw żewġ korsijiet ta' doži ta' belatacept (MI u LI) ma' ciclosporin f'pazjenti li rċeview organi minn donaturi ta' kriterji standard (Studju 1) jew kriterji estiżi (Studju 2). Il-pazjenti kollha rċeview basiliximab, MMF, u kortikosteroidi. Il-kors aktar intensiv (MI), li kien jinkludi dożaġġ oġġla u aktar frekwenti matul l-ewwel 6 xhur ta' wara t-trapjant, irriżulta f'espożizzjoni darbtejn oġġla għal belatacept mill-kors inqas intensiv (LI) matul Xhur 2 sa 7 wara t-trapjant. L-effikaċja kienet simili

bejn MI u LI filwaqt li l-profil ġenerali tas-sigurtà kien aħjar għal LI. Għalhekk, id-doża rakkomandata ta' belatacept hija l-kors ta' dożaġġ LI.

Studju 1: Pazjenti Li Jirċievu Kliewi ta' Donaturi Hajjin u Kliewi ta' Donaturi Mejta skont Kriterji Standard

L-organi ta' donaturi skont kriterji standard kienu definiti bħala organi minn donatur haj, jew donatur mejjet b'hin antiċipat ta' iskemija bil-kesħa ta' < 24 siegħa u li ma jissodisfax id-definizzjoni ta' organi minn donaturi skont il-kriterji estiżi. Studju 1 eskluda (1) reċipjenti li kellhom l-ewwel trapjant li l-PRA kurrenti tagħhom kien ta' $\geq 50\%$; (2) reċipjenti li kellhom trapjant mill-ġdid li l-PRA kurrenti tagħhom kien ta' $\geq 30\%$; (3) reċipjenti meta t-telf tal-impjant ta' qabel seħħ minhabba rifjut akut u f'każ ta' qbil inkroċjat limfoċitotossiku pożittiv taċ-ċelluli T.

F'dan l-istudju li fih il-pazjenti ntgħażlu b'mod każwali, ġew irreġistrati u ttrapjantati 666 pazjent; 219 għal belatacept MI, 226 għal belatacept LI, u 221 għal ciclosporin. L-età medjana kienet 45 sena; 58% tal-organi tad-donaturi kienu minn pazjenti hajjin; 3% ġew trapjantati mill-ġdid; 69% tal-popolazzjoni tal-istudju kienu rġiel; 61% tal-pazjenti kienu bojod, 8% kienu suwed/Afrikani-Amerikani, 31% kienu kkaratterizzati bħala ta' razez oħrajn; 16% kellhom PRA $\geq 10\%$; u 41% kellhom 4 sa 6 nuqqas ta' taqbil ta' HLA.

Id-doża ta' kortikosteroidi li ntuzat fil-gruppi kollha tal-kura tnaqqset gradwalment matul l-ewwel 6 xhur wara t-trapjant. Il-medjan tad-doži tal-kortikosteroidi mogħtija mal-kors irrakkomandat ta' belatacept sa xhur 1, 3, u 6 kien ta' 20 mg, 12 mg u 10 mg, rispettivament.

Studju 2: Pazjenti Li Jirċievu Kliewi minn Donaturi skont Kriterji Estiżi

Id-donaturi skont kriterji estiżi kienu definiti bħala donaturi mejtin li kellhom mill-inqas waħda minn dawn li ġejjin: (1) età tad-donatur ta' ≥ 60 sena; (2) età ta' tad-donatur ≥ 50 sena u komorbożitajiet oħrajn tad-donatur (≥ 2 minn dawn li ġejjin: puplesija, pressjoni għolja, krejatinina fis-serum > 1.5 mg/dl); (3) donazzjoni wara l-mewt tal-qalb jew (4) hin antiċipat ta' iskemija kiesħa ta' ≥ 24 siegħa. Studju 2 eskluda riċevituri b'PRA attwali $\geq 30\%$, pazjenti bi trapjant mill-ġdid, u fil-każ ta' ċellola T pożittiva, tqabbil limfoċitotossiku trasversali.

F'dan l-istudju li fih il-pazjenti ntgħażlu b'mod każwali, ġew irreġistrati u ttrapjantati 543 pazjent; 184 għal belatacept MI, 175 għal belatacept LI, u 184 għal ciclosporin. L-età medjana kienet 58 sena; 67% tal-popolazzjoni tal-istudju kienu rġiel; 75% tal-pazjenti kienu bojod, 13% kienu suwed/Afrikani-Amerikani, 12% kienu kkaratterizzati bħala ta' razez oħrajn; 3% kellhom PRA $\geq 10\%$; u 53% kellhom 4 sa 6 nuqqas ta' taqbil ta' HLA.

Id-doża ta' kortikosteroidi li ntuzat fil-gruppi kollha tal-kura tnaqqset gradwalment matul l-ewwel 6 xhur wara t-trapjant. Il-medjan tad-doži tal-kortikosteroidi mogħtija mal-kors irrakkomandat ta' belatacept sa xhur 1, 3, u 6 kien ta' 21 mg, 13 mg u 10 mg, rispettivament.

Tabella 5 tiġbor fil-qosor ir-riżultati għal belatacept LI meta mqabbel ma' ciclosporin għall-punti tat-tmiem koprimarji tal-effikaċja ta' mewt u telf tal-parti ttrapjantata, indeboliment kompost tal-kliewi, u rifjut akut (definit bħala suspett ta' rifjut akut ippruvat minn bijopsija). Is-sopravivenza tal-pazjenti u tal-partijiet ittrapjantati kienu simili bejn belatacept u ciclosporin. Numru inqas ta' pazjenti laħqu l-punt tat-tmiem tal-indeboliment kompost tal-kliewi u l-GFR medju kien oġġla b'belatacept meta mqabbel ma' ciclosporin.

Rifjut akut (AR) seħħ aktar ta' spiss b'belatacept meta mqabbel ma' ciclosporin fi Studju 1 u bi frekwenza simili b'belatacept meta mqabbel ma' ciclosporin fi Studju 2. Madwar 80% tal-episodji ta' AR seħħew sa Xahar 3 u ma kinux frekwenti wara Xahar 6. Fi Studju 1, 11/39 rifjut akut b'belatacept u 3/21 rifjut akut b'ciclosporin kienu grad Banff 97 \geq IIB sa Sena 3. Fi Studju 2, 9/33 rifjut akut b'belatacept u 5/29 rifjut akut b'ciclosporin kienu grad Banff 97 \geq IIB sa Sena 3. AR ġie kkurat aktar ta' sikwit b'terapja li tnaqqas il-limfoċiti (fattur ta' riskju għal PTLD; ara sezzjoni 4.4) fil-grupp li ħa belatacept milli fil-grupp li ħa ciclosporin. Fiż-żewġ studji, fil-pazjenti b'AR sa Sena 2, antikorpi speċifiċi għad-donatur, li huwa wieħed mill-kriterji għad-dijanjożi ta' rifjut medjat mill-antikorpi, kienu preżenti f'6% (2/32, Studju 2), 8% (3/39, Studju 1) u 20% (4/20, Studju 1), 26% (7/27, Studju 2)

fil-gruppi li hađu belatacept u ciclosporin sas-sena 3, rispettivament. Sa Sena 3, l-AR rikorrenti kien simili bejn il-gruppi (< 3%) u l-AR subkliniku identifikat fil-bijopsija tal-protokoll ta' sena kien 5% fiż-żewġ gruppi. Fi Studju 1, 5/39 pazjent fuq belatacept kontra 1/21 pazjent fuq ciclosporin b'AR ġarrbu telf tal-graft, u 5/39 pazjent fuq belatacept, u l-ebda pazjent fuq ciclosporin b'AR, kienu mietu sa Sena 3. Fi Studju 2, 5/33 pazjent fuq belatacept kontra 6/29 pazjent fuq ciclosporin b'AR kienu ġarrbu telf tal-parti ttrapjantata, u 5/33 pazjent fuq belatacept kontra 5/29 pazjent fuq ciclosporin b'AR kienu mietu sa Sena 3. Fiż-żewġ studji, il-GFR medja wara AR kienet simili f'pazjenti ttrattati b'belatacept u ciclosporin.

Tabella 5: Rizultati prinċipali tal-effikaċja f'sena 1 u 3

Parametru	Studju 1: donaturi hajjin u donaturi mejtin skont kriterji standard		Studju 2: donaturi skont kriterji estiżi	
	Belatacept LI	Ciclosporin	Belatacept LI	Ciclosporin
	N = 226	N = 221	N = 175	N = 184
Sopravivenza tal-Pazjent u tal-Parti Ttrapjantata (%)				
Sena 1 [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]
Sena 3 [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]
Mewt (%)				
Sena 1	1.8	3.2	2.9	4.3
Sena 3	4.4	6.8	8.6	9.2
Telf tal-Parti Ttrapjantata (%)				
Sena 1	2.2	3.6	9.1	10.9
Sena 3	4.0	4.5	12.0	12.5
% ta' Pazjenti li jissodisfaw il-Punt tat-tmjem tal-indeboliment kompost tal-kliewi wara Sena 1^a	54.2	77.9	76.6	84.8
Valur P	< 0.0001	-	< 0.07	-
AR (%)				
Sena 1 (%) [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]
Sena 3 (%) [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]
GFR Imkejla Medja^b <i>ml/min/1.73 m²</i>				
Sena 1	63.4	50.4	49.6	45.2
Sena 2	67.9	50.5	49.7	45.0
GFR Ikkalkulata Medja^c <i>ml/min/1.73 m²</i>				
Xahar 1	61.5	48.1	39.6	31.8
Sena 1	65.4	50.1	44.5	36.5
Sena 2	65.4	47.9	42.8	34.9
Sena 3	65.8	44.4	42.2	31.5

^aProporzjon ta' Pazjenti b'GFR Imkejjel < 60 ml/min/1.73 m² jew bi Tnaqqis fil-GFR Imkejjel ≥ 10 ml/min/1.73 m² minn Xahar 3 sa Xahar 12.

^bIl-GFR imkejla kienet evalwata b'iothalamate wara Sena 1 u 2 biss

^cIl-GFR ikkalkulata kienet evalwata permezz ta' formula MDRD wara Xahar 1, Sena 1, 2, u 3

Progressjoni tal-Istadji tal-Mard Kroniku fil-Kliewi (CKD)

Fi Studju 1 sa Sena 3, il-GFR medja kkalkulata kienet ta' 21 ml/min/1.73 m² oghla b'belatacept, u 10% u 20% tal-pazjenti laħqu CKD stadju 4/5 (GFR < 30 ml/min/1.73 m²) b'belatacept kontra ciclosporin, rispettivament. Fi Studju 2 sa Sena 3, il-GFR medja kkalkulata kienet ta' 11 ml/min/1.73 m² oghla b'belatacept, u 27% u 44% tal-pazjenti laħqu CKD stadju 4/5 (GFR < 30 ml/min/1.73 m²) b'belatacept kontra ciclosporin, rispettivament.

Nefropatija Kronika tal-Allograft/Fibrozi Interstizjali u Atrofija Tubulari (IFTA)

Il-prevalenza ta' CAN/IFTA wara Sena 1 fl-Istudji 1 u 2, kienet numerikament iżjed baxxa b'belatacept milli b'ciclosporin (~ 9.4% u 5%, rispettivament).

Bidu Ġdid ta' Dijabete Mellitus u Pressjoni tad-Demm

F'analizi miġbura speċifikata minn qabel tal-Istudji 1 u 2 wara Sena 1, l-inċidenza ta' bidu ġdid ta' dijabete mellitus (NODM), definita bhala l-użu ta' sustanza kontra d-dijabete għal ≥ 30 ġurnata jew ≥ 2 valuri ta' glucose fil-plażma fl-istat sajjem ta' > 126 mg/dl (7.0 mmol/l) wara t-trapjant, kienet ta' 5% b'belatacept u ta' 10% b'ciclosporin. F'Sena 3, l-inċidenza ta' NODM kienet ta' 8% b'belatacept u ta' 10% b'ciclosporin.

Fl-Istudji 1 u 2 f'Sena 1 u 3, belatacept kien assoċjat ma' 6 sa 9 mmHg pressjoni sistolika medja tad-demmi aktar baxxa, madwar 2 sa 4 mmHg pressjoni diastolika medja tad-demmi aktar baxxa, u inqas użu ta' prodotti mediċinali kontra l-pressjoni għolja meta mqabbel ma' ciclosporin.

Estensjoni fit-tul fi Studju 1 u Studju 2

Total ta' 321 pazjent fuq belatacept (MI: 155 u LI: 166) u 136 pazjent fuq ciclosporin temmew 3 snin ta' kura fi Studju 1 u daħlu fil-perjodu ta' estensjoni bit-tikketta mikxufa ta' 4 snin (massimu ta' 7 snin b'kollox). Aktar pazjenti waqfu fil-grupp ta' ciclosporin (32.4%) meta mqabbel ma' kull grupp ta' belatacept (17.4% u 18.1% fil-gruppi MI u LI, rispettivament) matul il-perjodu ta' estensjoni fit-tul. Total ta' 217-il pazjent fuq belatacept (MI: 104 u LI: 113) u 87 pazjent fuq ciclosporin temmew 3 snin ta' kura fi Studju 2 u daħlu fil-perjodu ta' estensjoni bit-tikketta mikxufa ta' 4 snin (massimu ta' 7 snin b'kollox). Aktar pazjenti waqfu fil-grupp ta' ciclosporin (34.5%) meta mqabbel ma' kull grupp ta' belatacept (2.8% u 25.7% fil-gruppi MI u LI, rispettivament) matul il-perjodu ta' estensjoni fit-tul.

Meta mqabbla ma' ciclosporin u vvalutata bl-estimi tal-proporzjon tal-periklu (HR, hazard ratio) (għal mewt jew telf ta' graft) minn analizi tar-rigressjoni Cox ad hoc, is-sopravivenza totali tal-pazjent u tal-graft kienet oghla għal pazjenti kkurati b'belatacept fi Studju 1, HR 0.588 (95% CI: 0.356-0.972) għall-grupp MI u HR 0.585 (95% CI: 0.356-0.961) għall-grupp LI u komparabbli tul il-gruppi ta' kura fi Studju 2, HR 0.932 (95% CI: 0.635-1.367) għall-grupp MI u HR 0.944 (95% CI: 0.644-1.383) għall-grupp LI. Il-proporzjon ġenerali tal-pazjenti b'mewt jew telf ta' graft kien inqas fil-pazjenti kkurati b'belatacept (MI: 11.4%, LI: 11.9%) meta mqabbel ma' pazjenti kkurati b'ciclosporin (17.6%) fi Studju 1. Il-popolazzjoni globali ta' pazjenti b'mewt jew telf tal-parti kienet komparabbli fost il-gruppi ta' kura (29.3%, 30.9%, u 28.3% għal MI, LI u ciclosporin, rispettivament) fi Studju 2. Fi Studju 1, fil-gruppi MI, LI, u ciclosporin, rispettivament, il-mewt seħħet f'7.8%, 7.5%, u 11.3% tal-pazjenti, u t-telf tal-parti seħħet f'4.6%, 4.9%, u 7.7% tal-pazjenti. Fi Studju 2, fil-gruppi MI, LI, u ciclosporin, rispettivament, il-mewt seħħet f'20.1%, 21.1%, u 15.8% tal-pazjenti, u t-telf tal-parti seħħet f'11.4%, 13.1%, u 15.8% tal-pazjenti. Il-proporzjon oghla ta' mwiet fil-grupp LI fi Studju 2 kien prinċipalment dovut għal neoplasmi (MI: 3.8%, LI: 7.1%, ciclosporin: 2.3%).

Il-GFR oghla kkalulata osservata f'pazjenti kkurati b'belatacept relattiva għal pazjenti kkurati b'ciclosporin matul l-ewwel 3 snin inżammiet matul il-perjodu ta' estensjoni fit-tul. Fi Studju 1, il-GFR medja kkalkulata wara 7 snin kienet ta' 74.0, 77.9 u 50.7 mL/min/1.73 m² fil-gruppi ta' belatacept MI, belatacept LI u ciclosporin, rispettivament. Fi Studju 2, il-GFR medja kkalkulata wara 7 snin kienet ta' 57.6, 59.1 u 44.6 mL/min/1.73 m², fl-istess gruppi, rispettivament. Il-hin għal mewt, telf tal-parti jew GFR < 30 mL/min/1.73 m² ġie analizzat matul il-perjodu ta' 7 snin: fi Studju 1, madwar 60 % tnaqqis fir-riskju ta' mewt, telf tal-parti, jew GFR < 30 mL/min/1.73 m² ġie osservat fost il-pazjenti fil-grupp ta' belatacept meta mqabbel ma' dawki assenjati għal ciclosporin. Fi Studju 2, ġie osservat madwar 40 % tnaqqis f'dan ir-riskju fost il-pazjenti fil-gruppi ta' belatacept meta mqabbel ma' dawki assenjati għal ciclosporin.

Konverżjoni minn kors ibbażat fuq inibitur ta' calcineurin (CNI) għal dak ibbażat fuq belatacept Studju ta' Konverżjoni 1

Total ta' 173 pazjent li rċew trapjant tal-kliewi fuq kors ta' manteniment ibbażat fuq is-CNI (ciclosporin; CsA: 76 pazjent jew tacrolimus; TAC: 97 pazjent), li kienu rċew trapjant tal-kliewi minn donatur li għadu ħaj jew li miet 6 sa 36 xahar qabel il-partecipazzjoni fl-istudju, ġew irregistrati fi prova multicentrika, prospettiva, randomizzata u open-label. Il-pazjenti bi storja ta' trattament għal rifjut akut ippruvat minn bijopsija (BPAR) fi żmien 3 xhur qabel il-partecipazzjoni fl-istudju, BPAR rikorrenti, rifjut ċellulari ta' Banff grad IIA jew oġhla, jew rifjut medjat mill-antikorpi bit-trapjant attwali; telf ta' trapjant preċedenti minħabba BPAR; jew ċellola T pożittiva, tqabbil limfoċitotossiku trasversali fil-ħin tat-trapjant attwali ġew meqjusa li kienu f'riskju immunoloġiku oġhla u ġew esklużi mill-istudju. Il-pazjenti ġew randomizzati 1:1: biex jew ikomplu fuq il-kors tagħhom ibbażat fuq is-CNI jew jaqilbu għal kors ibbażat fuq belatacept. Matul il-fażi ta' konverżjoni, ingħatat doża ta' manteniment ta' belatacept f' Jum 1 u kull ġimagħtejn għall-ewwel 8 ġimġhat (ara Sezzjoni 4.2). Id-doża tas-CNI ġiet imnaqqsa gradwalment bejn Jum 1 u Jum 29: F'jum 1, il-pazjenti rċew 100% tad-doża tas-CNI; segwita minn 40-60% f'jum 15, 20-30% f'jum 23 u xejn f'jum 29. Wara l-fażi inizjali ta' konverżjoni ta' 8 ġimġhat, ingħatat doża ta' manteniment ta' belatacept kull 4 ġimġhat minn hemm il quddiem, li bdiet 12-il ġimġha wara l-ewwel doża (ara Sezzjoni 4.2). Id-durata tal-istudju kienet ta' 12-il xahar, b'perjodu ta' estensjoni fit-tul (LTE) minn Xahar 12 sa Xahar 36. Il-punt tat-tmiem primarju (deskrittiv) kien il-funzjoni tal-kliewi (bidla fl-eGFR mil-linja bażi) wara 12-il xahar.

F'Xahar 12, l-84 pazjent kollha (100%) fil-grupp tal-qlib għal belatacept u 98.9% (88/89) tal-pazjenti fil-grupp ta' kontinwazzjoni bis-CNI ssopravivew bi trapjant li jiffunzjona. BPAR ġie rrapportat f'7.1% (6/84) tal-pazjenti fil-grupp tal-qlib għal belatacept u ma ġiex irrapportat fil-grupp ta' kontinwazzjoni bis-CNI. Mill-81 pazjent f'kull grupp li daħlu fil-perjodu LTE (subpopolazzjoni ITT-LT), 97% (79/81) fil-grupp tal-qlib għal belatacept u 98.8% (80/81) fil-grupp ta' kontinwazzjoni tas-CNI ssopravivew bi trapjant li jiffunzjona sa Xahar 36. Każ wieħed ta' BPAR ġie rrapportat fil-grupp tal-qlib għal belatacept u tliet każijiet ta' BPAR ġew irrapportati fil-grupp ta' kontinwazzjoni bis-CNI matul il-perjodu LTE; fis-subpopolazzjoni ITT-LT sa 36 xahar, BPAR ġie rrapportat f'6.2% (5/81) kontra 3.7% (3/81) tal-pazjenti fil-grupp tal-qlib għal belatacept kontra l-grupp ta' kontinwazzjoni bis-CNI, rispettivament. L-ebda wieħed mill-avvenimenti ta' BPAR ma kellu severità ta' Banff grad III. Pazjent wieħed f'kull grupp b' BPAR esperjenza telf sussegwenti tat-trapjant. F'Xahar 12, il-bida medja (SD) fis-cGFR mil-linja bażi kienet ta' +7.0 (12.0) mL/min/1.73 m² fil-grupp tal-qlib għal belatacept (N=84) meta mqabbel ma' +2.1 (10.3) mL/min/1.73 m² fil-grupp ta' kontinwazzjoni bis-CNI (N=89). Sa Xahar 36, il-bidla medja mis-cGFR tal-linja bażi kienet ta' +8.2 (16.1) mL/min/1.73 m² fil-grupp tal-qlib għal belatacept (N=72) meta mqabbel ma' +1.4 (16.9) mL/min/1.73 m² fil-grupp ta' kontinwazzjoni bis-CNI (N=69).

Studju ta' Konverżjoni 2:

Total ta' 446 pazjent bi trapjant tal-kliewi fuq kors ta' manteniment ibbażat fuq is-CNI (CsA: 48 pazjent jew TAC: 398 pazjent), li kienu rċew trapjant tal-kliewi minn donatur li kien ħaj jew li miet 6 sa 60 xahar qabel il-partecipazzjoni fl-istudju, ġew irregistrati fi prova multicentrika, prospettiva, randomizzata, open-label. Il-pazjenti bi storja ta' trattament għal rifjut akut ippruvat minn bijopsija (BPAR) fi żmien 3 xhur qabel il-partecipazzjoni fl-istudju, BPAR rikorrenti, rifjut ċellulari ta' Banff grad IIA jew oġhla, jew rifjut medjat mill-antikorpi bit-trapjant attwali; telf ta' trapjant preċedenti minħabba BPAR; jew ċellola T pożittiva, tqabbil limfoċitotossiku trasversali fil-ħin tat-trapjant attwali ġew meqjusa li kienu f'riskju immunoloġiku oġhla u ġew esklużi mill-istudju. Il-pazjenti ġew randomizzati 1:1 biex jew ikomplu fuq il-kors tagħhom ibbażat fuq is-CNI jew jaqilbu għal kors ibbażat fuq belatacept. Il-fażi ta' tnaqqis fid-doża tas-CNI u tal-qlib għal belatacept segwiet kors simili bħal fl-Istudju tal-Qlib 1 (ara fuq). Id-durata tal-istudju kienet ta' 24 xahar. Il-punt tat-tmiem kompost primarju (deskrittiv) kien il-proporzjon ta' individwi li ssopravivew bi trapjant li jiffunzjonar f'Xahar 24.

Il-proporzjon ta' pazjenti li ssopravivew bi trapjant li jiffunzjona kien simili fil-grupp tal-qlib għal belatacept (98.2%; 219/223) u fil-grupp ta' kontinwazzjoni bis-CNI (97.3%; 217/223) f'Xahar 24. Erba' pazjenti (1.8%) f'kull grupp kienu mietu u tnejn (0.9%) fil-grupp ta' kontinwazzjoni bis-CNI kienu tilfu trapjant. F'Xahar 12, BPAR ġie rrapportat għal 18/223 pazjent (8.1%) fil-grupp tal-qlib

għal belatacept u 4/223 pazjent (1.8%) fil-grupp ta' kontinwazzjoni bis-CNI. F'Xahar 24, ma kien hemm l-ebda każ ulterjuri ta' BPAR fil-grupp tal-qlib għal belatacept, iżda ġew irrappurtati 5 każijiet addizzjonali fil-grupp ta' kontinwazzjoni bis-CNI (total ta' 9/223 (4%) f'Xahar 24). Il-maġġoranza tal-każijiet ta' BPAR irrappurtati fil-grupp tal-qlib għal belatacept sehhew matul l-ewwel 6 xhur; kollha ġew ittrattati b'suċċess bl-ebda telf sussegwenti tat-trapjant. Is-severità globali tal-avvenimenti ta' BPAR kienet ikbar wara l-qlib għal belatacept meta mqabbel ma' dawk li baqgħu fil-grupp ta' kontinwazzjoni bis-CNI. Meta ġew aġġustati b'imputazzjoni għal zero għal mewt u telf ta' trapjant, il-valuri għas-sGFR medju aġġustat f'Xahar 24 kienu 55.5 u 48.5 mL/min/1.73 m² fil-grupp tal-qlib għal belatacept u fil-grupp ta' kontinwazzjoni bis-CNI, rispettivament. Il-bidla aġġustata korrispondenti mill-valuri tas-cGFR tal-linja bażi kienet ta' +5.2 u -1.9 mL/min/1.73 m², rispettivament.

Studju ta' Fażi 2 dwar it-trapjant tal-fwied

Sar studju wiehed, randomizzat, f'aktar minn ċentru wiehed, ikkontrollat, ta' Fażi 2 dwar belatacept f'pazjenti li rċevew trapjant ortotopiku tal-fwied *de novo*. B'kollox ħadu sehem 250 individwu b'mod każwali għal 1 minn 5 gruppi ta' kura (3 gruppi għal belatacept u 2 gruppi għal tacrolimus). Id-dożagġ ta' belatacept li ntuża f'dan l-istudju dwar il-fwied kien oġhla fit-tliet gruppi fuq belatacept mid-dożagġ ta' belatacept li ntuża fl-istudji ta' Fażi 2 u 3 dwar it-trapjant tal-kliewi.

Kienet osservat zieda fil-mortalità u t-telf tal-parti trapjantata fil-grupp li nġhata belatacept LI + MMF u kif ukoll fil-mortalità fil-grupp li nġhata belatacept MI + MMF. Ma kien identifikat l-ebda mudell fil-kawżi tal-imwiet. Kien hemm zieda fl-infezzjonijiet virali u fungali fil-gruppi li ħadu belatacept meta mqabbla mal-gruppi li ħadu tacrolimus, madankollu l-frekwenza ġenerali tal-infezzjonijiet serji ma kinitx differenti bejn il-gruppi kollha ta' kura (ara sezzjoni 4.4).

Anzjani

Mitejn u sbatax (217)-il pazjent ta' 65 sena u aktar irċivew belatacept fi studju wiehed ta' Fażi 2 u żewġ studji tal-kliewi ta' Fażi 3.

Il-pazjenti anzjani wrew konsistenza mal-popolazzjoni ġenerali tal-istudju għas-sigurtà u l-effikaċja kif evalwat mis-sopravivenza tal-pazjent u tal-parti ttrapjantata, il-funzjoni tal-kliewi, u r-rifjut akut.

Popolazzjoni pedjatrika

L-Aġenzija Ewropea għall-Mediċini iddifferiet l-obbligu li jiġu ppreżentati riżultati tal-istudji b'belatacept f'wiehed jew iktar settijiet tal-popolazzjoni pedjatrika fit-trapjant tal-kliewi (ara sezzjoni 4.2 għal informazzjoni dwar l-użu pedjatriku).

5.2 Tagħrif farmakokinetiku

Assorbiment

Il-farmakokinetika ta' belatacept f'pazjenti li għamlu trapjant tal-kliewi u f'individwi b'saħħithom dehret li kienet komparabbli. Il-farmakokinetika ta' belatacept kienet lineari u l-espożizzjoni għal belatacept żdiedet b'mod proporzjonali f'persuni b'saħħithom wara doża waħda ta' infużjoni fil-vini ta' minn 1 sa 20 mg/kg. Il-parametri farmakokinetiċi medji ġeometriċi (CV%) ta' belatacept wara infużjonijiet multipli fil-vini f'doži ta' 6 mg/kg f'individwi bi trapjant tal-kliewi simulat mill-mudell farmakokinetiku tal-popolazzjoni kienu: half-life terminali 9.6 (27) jum, rispettivament; tneħħija sistemika 0.51 (0.33–0.75) u 0.49 (0.23–0.7059 (22) ml/h/kg, rispettivament; u l-volum ta' distribuzzjoni fi stat fiss, 0.15 (21) l/kg, rispettivament. Bil-kors ta' dożagġ irrakkomandat, il-koncentrazzjoni fis-serum ġeneralment lahqet l-istat fiss sa Ġimgħa 8 fil-fażi inizjali wara t-trapjant u sa Xahar 6 matul il-fażi ta' manteniment. Fix-Xahar 1, 4 u 6 wara t-trapjant, il-medja ġeometrika (CV%) tal-koncentrazzjonijiet minimi mbassra ta' belatacept kienu 24 (31), 5.3 (50), u 3.1 (49) µg/ml, rispettivament.

Distribuzzjoni

Fuq il-baži tal-analiżi farmakokinetika tal-popolazzjoni ta' 944 pazjent li għamlu trapjant tal-kliewi sa sena wara t-trapjant, il-farmakokinetiċi ta' belatacept kienet simili f'perijodi taż-żmien differenti wara t-trapjant. L-inqas konċentrazzjoni ta' belatacept inżammet b'mod konsistenti sa 5 snin wara t-trapjant. Analizi farmakokinetika tal-popolazzjoni ta' pazjenti bi trapjant tal-kliewi ntużat biex tiġi ddeterminata l-akkumulazzjoni sistemika ta' belatacept wara infużjonijiet multipli ta' doži ta' 6 jew 10 mg/kg kull 4 ġimgħat. Seħħet akkumulazzjoni sistemika minima, b'indiċi ta' akkumulazzjoni għal belatacept fi stat fiss huwa ta' 1.1.

Eliminazzjoni

F'analizi farmakokinetika tal-popolazzjoni f'pazjenti li għamlu trapjant tal-qalb instab li kien hemm tendenza għal tneħħija akbar ta' belatacept maż-żieda fil-piż tal-ġisem. Ma kinux identifikati effetti klinikament rilevanti ta' l-età, is-sess tal-persuna, ir-razza, il-funzjoni tal-kliewi (GFR ikkalkulata), id-dijabete, jew id-dijalisi fl-istess fuq it-tneħħija ta' belatacept.

M'hemmx dejta disponibbli dwar pazjenti b'indeboliment tal-fwied.

5.3 Tagħrif ta' qabel l-użu kliniku dwar is-sigurtà

Belatacept għandu inqas attività f'animali gerriema minn abatacept, proteina ta' fużjoni li tvarja minn belatacept b'zewġ amino acids fil-binding domains CD80/86. Minhabba s-similarità ta' abatacept għal belatacept fl-istruttura u l-mekkanizmu ta' azzjoni u l-attività oghla tiegħu f'animali gerriema, abatacept intuża bħala omologu iżjed attiv għal belatacept fl-animali gerriema. Għalhekk, l-istudji ta' qabel l-użu kliniku li saru b'abatacept intużaw sabiex jappoġġaw is-sigurtà ta' belatacept flimkien mal-istudji li twettqu b'belatacept.

Ma giet osservata l-ebda mutageniċità jew klastogeniċità b'abatacept f'sensiela ta' studji in vitro. Fi studju dwar ir-riskju ta' kanċer fil-ġrieden, kien hemm żidiet fl-inċidenza ta' limfomi malinni u tumuri mammarji (fin-nisa). Iż-żieda fl-inċidenza ta' limfomi u tumuri mammarji li giet osservata fil-ġrieden ikkurati b'abatacept setgħet kienet assoċjata ma' tnaqqis fil-kontroll tal-virus tal-lewkimja fil-ġrieden u l-virus tat-tumuri mammarji fil-ġrieden, rispettivament, fil-preżenza ta' immunomodulazzjoni fuq perijodu fit-tul. Fi studju ta' sitt xhur u ta' sena dwar l-effett tossiku fuq xadini cynomolgus b'belatacept u abatacept, rispettivament, ma gie osservat l-ebda effett tossiku sinifikanti. L-effetti farmakoloġiċi reversibbli kienu jikkonsistu fi tnaqqis minimu fl-IgG fis-serum u fil-limfojde tnaqqis minimu sa sever taċ-ċelluli ġerminali fil-milsa u/jew fl-għoqod limfatiċi. Fl-ebda wieħed mill-istudji ma kienet osservata evidenza ta' limfomi jew bidliet morfoloġiċi preneoplastiċi. Dan minkejja li fl-istudju dwar abatacept kien hemm preżenti virus, il-limfokriptovirus, li huwa magħruf li jikkawża dawn il-leżjonijiet f'xadini immunosoppressi fil-perijodu kemm damu dawn l-istudji. L-istat virali ma gie determinat fl-istudju dwar belatacept iżda, billi dan il-virus huwa prevalenti fix-xadini, x'aktarx li kien preżenti f'dawn ix-xadini wkoll.

Fil-firien, belatacept ma kellu l-ebda effett mhux mixtieq fuq il-fertilità tal-irġiel jew tan-nisa.

Belatacept ma kienx teratoġeniku meta ngħata lil firien u fniek tqal f'doži sa 200 mg/kg u 100 mg/kg kuljum, rispettivament, li jiġu madwar 16 u 19-il darba l-espożizzjoni assoċjata mad-doża massima rrakkomandata fi-bniedem (MRHD) ta' 10 mg/kg ibbażata fuq l-AUC. Belatacept mogħti kuljum lil firien nisa matul it-tqala u matul il-perijodu kollu tat-treddiġh kien assoċjat ma' infezzjonijiet f'persentaġġ żgħir ta' ommijiet bid-doži kollha (≥ 20 mg/kg, ≥ 3 darbiet l-espożizzjoni ta' MRHD ibbażat fuq l-AUC), u ma ġab l-ebda effett hażin fuq il-frieħ b'doži sa 200 mg/kg li jiġu 19-il darba l-espożizzjoni ta' MRHD ibbażat fuq l-AUC. Intwera li belatacept jgħaddi minn ġol-plaċenta fil-firien u l-fniek. Abatacept mogħti lil firien nisa kull tlett ijiem matul it-tqala u matul il-perijodu kollu tat-treddiġh ma pproduċa l-ebda effett negattiv fuq il-frieħ b'doži sa 45 mg/kg, li jiġu 3 darbiet l-espożizzjoni assoċjata mal-MRHD ta' 10 mg/kg ibbażat fuq l-AUC. Madankollu, b'doża ta' 200 mg/kg, 11-il darba l-espożizzjoni ta' MRHD, kienu osservati bidliet fil-funzjoni immuni li kienu jikkonsistu minn zieda ta' disa' darbiet fir-rispons tal-antikorpi dipendenti fuq iċ-ċelluli T fil-frieħ nisa u infjammazzjoni tat-tirojde f'ferħa waħda mara. Mhux magħruf jekk dawn is-riżultati jindikawx riskju għall-iżvilupp ta' mard awtoimmuni f'persuni esposti *in utero* għal abatacept jew belatacept.

Studji fuq firien esposti għal abatacept urew anormalitajiet tas-sistema immuni fosthom inċidenza baxxa ta' infezzjonijiet li wasslu għall-mewt (firien mhux adulti) kif ukoll infjammazzjoni tat-tirojde u tal-frixa (firien kemm adulti kif ukoll mhux adulti). Studji fuq ġrieden u xadini adulti ma wrewx riżultati simili. Huwa probabbli li s-suxxettibilità akbar għall-infezzjonijiet opportunistiċi li kienet osservata f'firien mhux adulti hija assoċjata mal-espożizzjoni għal abatacept qabel l-iżvilupp tar-risponsi tal-memorja.

6. TAGHRIF FARMACEWTIKU

6.1 Lista ta' eċċipjenti

Sucrose
Sodium dihydrogen phosphate monohydrate
Sodium chloride
Sodium hydroxide (għal aġġustament tal-pH)
Hydrochloric acid (għal aġġustament tal-pH)

6.2 Inkompatibbiltajiet

Dan il-prodott mediċinali m'għandux jithallat ma' prodotti mediċinali oħrajn hliet dawm imsemmija f'sezzjoni 6.6.

NULOJIX m'għandux jintuża ma' siringi bis-silikon sabiex ma jiffurmax fraq (ara sezzjoni 6.6).

6.3 Żmien kemm idum tajjeb il-prodott mediċinali

Kunjetti mhux miftuħin

3 snin

Wara r-rikostituzzjoni

Is-soluzzjoni rrikostitwita għandha tiġi ttrasferita mill-kunjett għall-borża jew il-flixxkun tal-infużjoni minnufih.

Wara d-dilwizzjoni

L-istabilità kimika u fiżika waqt l-użu tas-soluzzjoni għall-infużjoni ntweriet għal 24 siegħa meta tinhażen fi friġġ (2°C - 8°C). Minn perspettiva mikrobijoloġika, il-prodott għandu jintuża mill-ewwel. Jekk ma tintużax minnufih, is-soluzzjoni għall-infużjoni tista' tinhażen fi friġġ (2°C - 8°C) għal mhux aktar minn 24 siegħa. Minn dawn l-24 siegħa, is-soluzzjoni għal infużjoni tista' tinhażen f'temperatura taħt 25°C għal massimu ta' 4 sigħat. Tagħmilhiex fi friża.

L-infużjoni ta' NULOJIX għandha titlesta fi żmien 24 siegħa wara r-rikostituzzjoni tat-trab.

6.4 Prekawzjonijiet speċjali għall-ħażna

Aħżen fi friġġ (2°C - 8°C).

Aħżen fil-pakkett oriġinali sabiex tilqa' mid-dawl.

Għall-kondizzjonijiet ta' ħażna wara r-rikostituzzjoni jew id-dilwizzjoni tal-prodott mediċinali, ara sezzjoni 6.3.

6.5 In-natura u tal-kontenitur u ta' dak li hemm ġo fih

NULOJIX jiġi f'kunjett tal-ħġieġ flint ta' tip I) b'għatu (tal-lastiku butyl griż) u b'sigill flip off (aluminju). Kull kunjett jiġi fil-pakkett flimkien ma' siringa tal-polypropylene li tintrema wara l-użu.

Daqsijiet tal-pakkett: kunjett 1 u siringa 1 jew 2 kunjetti u 2 siringi.

Jista' jkun li mhux il-pakketti tad-daqsijiet kollha jkunu fis-suq.

6.6 Prekawzjonijiet speċjali li għandhom jittiehdu meta jintrema

- Uża teknika asettika biex tirrikostitwixxi l-kunjetti u tiddilwi s-soluzzjoni għall-ghoti.
- Uża s-siringa mingħajr silikon li tintrema wara l-użu, ipprovduta biex timla l-kunjetti u biex iżżid is-soluzzjoni mal-infużjoni. Dan jevita l-formazzjoni ta' frak (ara sezzjoni 6.2).
- Thawwadx il-kunjetti. Dan jevita l-formazzjoni ta' ragħwa.
- Is-soluzzjoni għall-infużjoni għandha tintuża flimkien ma' filtru sterili, mhux pirogeniku, bi twaħħil baxx tal-proteina (daqs tal-pori ta' 0.2 µm sa 1.2 µm).

Għażla tad-doża u rikostituzzjoni tal-kunjetti

Ikkalkula d-doża u n-numru ta' kunjetti ta' NULOJIX meħtieġa. Kull kunjett ta' NULOJIX fih 250 mg ta' belatacept.

- Id-doża totali ta' belatacept f' mg hija ugwali għall-piż tal-pazjent f' kg immultiplikata bid-doża ta' belatacept f' mg/kg (6 jew 10 mg/kg, ara sezzjoni 4.2).
- Mhix irrakkomandata modifika fid-doża ta' NULOJIX għal bidla fil-piż tal-ġisem ta' inqas minn 10%.
- In-numru ta' kunjetti meħtieġa huwa ugwali għad-doża ta' belatacept f' mg diviża b' 250 mogħti għad-dritt għan-numru sħiħ li jmiss ta' kunjetti.
- Ħallat kull kunjett b' 10.5 ml ta' soluzzjoni għar-rikostituzzjoni.
- Il-volum meħtieġ (ml) tas-soluzzjoni rrikostitwita hu ugwali għad-doża ta' belatacept totali f' mg diviża b' 25.

Detalji prattiċi dwar ir-rikostituzzjoni tal-kunjetti

Permezz ta' teknika asettika, imla l-kunjett b' 10.5 ml ta' wiehed mis-solventi li ġejjin (ilma sterili għall-injezzjoni, sodium chloride 9 mg/ml (0.9%) soluzzjoni għall-injezzjoni jew 5% soluzzjoni għal injezzjoni ta' glukożju, permezz tas-siringa li tintrema wara l-użu li tinsab fil-pakkett (meħtieġa biex tkun evitata formazzjoni ta' frak) u labra b' gauge ta' 18-21. Is-siringi huma mmarkati f' unitajiet ta' 0.5 ml; għaldaqstant, id-doża kkalkulata għandha titqarreb (rounded) għall-eqreb 0.5 ml.

Nehhi s-sigill tat-tip flip off mill-kunjett u imsaħ il-parti ta' fuq b' biċċa tajjara bl-alkoħol. Daħhal il-labra tas-siringa fil-kunjett miċ-ċentru tal-għatu tal-lastku. Immira l-fluss ta' fluwidu lejn il-ġenb tal-ħgieg tal-kunjett u mhux lejn it-trab. Nehhi s-siringa u l-labra wara li jkunu ġew miżjuda 10.5 ml ta' fluwidu ta' rikostituzzjoni fil-kunjett.

Biex tnaqqas kemm jista' jkun il-formazzjoni ta' ragħwa, dawwar bil-mod u aqleb il-kunjett għal mill-inqas 30 sekonda jew sakemm it-trab ikun dab għal kollox. Thawwadx. Għalkemm xi ragħwa tista' tibqa' mal-wieċ tas-soluzzjoni rrikostitwita, ammont żejjed suffiċjenti ta' belatacept huwa inkluż f' kull kunjett sabiex jagħmel tajjeb għal telf waqt il-ġbid. Jiġifieri, soluzzjoni ta' 10 ml ta' 25 mg/ml ta' belatacept tista' tingibed minn kull kunjett.

Is-soluzzjoni rrikostitwita għandha tkun ċara sa kemmxejn opalexenti u bla kulur sa isfar ċar. Tużahix jekk ikun hemm frak opak, tibdil fil-kulur jew materjal barrani ieħor. Huwa rakkomandat li tittrasferixxi s-soluzzjoni rrikostitwita minnufih mill-kunjett għall-borża jew il-flixxkun tal-infużjoni.

Detalji prattiċi dwar il-preparazzjoni tas-soluzzjoni għall-infużjoni

Wara r-rikostituzzjoni, iddilwi l-prodott għal 100 ml b' sodium chloride 9 mg/ml (0.9%) soluzzjoni għall-injezzjoni jew b' injezzjoni ta' 5% soluzzjoni għall-injezzjoni ta' glukożju. Minn borża jew flixxkun għall-infużjoni ta' 100 ml (normalment, volum tal-infużjoni ta' 100 ml, ikun biżżejjed għall-biċċa l-kbira tal-pazjenti u dozi, iżda jista' jintuża l-volum totali tal-infużjoni li jvarja minn 50 ml sa

250 ml), iġbed volum ta' sodium chloride 9 mg/ml (0.9%) soluzzjoni għall-injezzjoni jew ta' 5% soluzzjoni għall-injezzjoni ta' glukożju ugwali għall-volum (ml huwa ugwali għad-doża totali f'mg diviża b'25) tas-soluzzjoni ta' belatacept irrikostitwita meħtieġ biex jipprovdi d-doża u armih. Żid bil-mod l-ammont meħtieġ tas-soluzzjoni ta' belatacept irrikostitwita minn kull kunjett għal ġol-borża jew flixxkun għall-infużjoni billi tuża l-istess siringa li tintrema wara l-użu li tkun intużat għar-rikostituzzjoni tat-trab. Ħallat ir-reċipjent tal-infużjoni bil-mod. Il-konċentrazzjoni ta' belatacept fl-infużjoni għandha tkun bejn 2 mg u 10 mg ta' belatacept għal kull ml ta' soluzzjoni.

Kull fdal tal-prodott li ma jkunx intuża fil-kunjetti għandu jintrema kif jitolbu l-liġijiet lokali.

Għoti

Meta r-rikostituzzjoni u d-dilwizzjoni jsiru taħt kundizzjonijiet aseptiċi, l-infużjoni ta' NULOJIX għandha tinbeda minnufih jew trid titlesta fi żmien 24 siegħa mir-rikostituzzjoni tat-trab. Jekk ma tintużax minnufih, is-soluzzjoni għall-infużjoni tista' tinħażen fil-frigġ (2°C - 8°C) għal mhux aktar minn 24 siegħa. Tpoġġhiex fi friża. Is-soluzzjoni għal infużjoni tista' tinħażen għal massimu ta' 4 sigħat mit-total ta' 24 siegħa f'temperatura taħt 25°C. L-infużjoni għandha titlesta fi żmien 24 siegħa mir-rikostituzzjoni tat-trab. Qabel l-għoti, is-soluzzjoni għall-infużjoni għandha tiġi eżaminata viżwalment għal xi frak jew tibdil fil-kulur. Armi s-soluzzjoni jekk jiġi osservat xi frak jew tibdil fil-kulur. L-infużjoni dilwita għal kollox, għandha tingħata kollha fuq perijodu ta' 30 minuta u għandha tingħata b'sett għall-infużjoni u b'filtru sterili, mhux piroġeniku, bi twaħħil baxx tal-proteina (daqqs tal-pori ta' 0.2 µm sa 1.2 µm). Wara l-għoti, huwa rrakkomandat li l-linja intravenuża tiġi mlaħalha bi fluwidu għall-infużjoni sabiex ikun żgurat l-għoti tad-doża sħiħa. Tahżinx l-ebda porzjon mhux użat tas-soluzzjoni għall-infużjoni għal użu mill-ġdid.

NULOJIX ma għandux jiġi infuż fl-istess hin fl-istess linja ġol-vina ma' agenti oħrajn. Ma sar l-ebda studju dwar il-kompatibbiltà fiżika jew bijokimika sabiex jiġi evalwat l-għoti flimkien ta' NULOJIX ma' agenti oħra.

Rimi

Kull fdal tal-prodott mediċinali li ma jkunx intuża jew skart li jibqa' wara l-użu tal-prodott għandu jintrema kif jitolbu l-liġijiet lokali.

7. DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

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

8. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

EU/1/11/694/001-002

9. DATA TAL-EWWEL AWTORIZZAZZJONI/TIĠDID TAL-AWTORIZZAZZJONI

Data tal-ewwel awtorizzazzjoni: 17 ta' Ġunju, 2011
Data tal-aħħar tiġdid: 18 ta' Frar 2016

10. DATA TA' REVIZJONI TAT-TEST

Informazzjoni ddettaljata dwar dan il-prodott mediċinali tinsab fuq is-sit elettroniku tal-Aġenzija Ewropea għall-Mediċini <http://www.ema.europa.eu>.

ANNEX II

- A. MANIFATTUR TAS-SUSTANZA BIJOLOĠIKA ATTIVA U MANIFATTUR RESPONSABBLI GHALL-HRUĠ TAL-LOTT**
- B. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET RIGWARD IL-PROVVISTA U L-UŻU**
- C. KONDIZZJONIJIET U REKWIZITI OHRA TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ**
- D. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET FIR-RIGWARD TAL-UŻU SIGUR U EFFETTIV TAL-PRODOTT MEDIĊINALI**

A. MANIFATTURI TAS-SUSTANZA BIJOLOĠIKA ATTIVA U MANIFATTUR RESPONSABBLI GHALL-HRUĠ TAL-LOTT

Isem u indirizz tal-manifatturi tas-sustanza bijoloġika attiva

Lotte Biologics USA, LLC
6000 Thompson Road, East Syracuse
New York 13057 – L-Istati Uniti tal-Amerika

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

Isem u indirizz tal-manifattur responsabbli għall-hruġ tal-lott

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

B. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET RIGWARD IL-PROVVISTA U L-UŻU

Prodott mediċinali li jingħata b'riċetta ristretta tat-tabib (ara Anness I: Sommarju tal-Karatteristiċi tal-Prodott, sezzjoni 4.2).

C. KONDIZZJONIJIET U REKWIŻITI OHRA TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

- Rapporti perjodiċi aġġornati dwar is-sigurtà (PSURs)

Ir-rekwiżiti tar-rapporti perjodiċi aġġornati dwar is-sigurtà għal dan il-prodott mediċinali huma mniżżla fil-lista tad-dati ta' referenza tal-Unjoni (lista EURD) prevista skont l-Artikolu 107c(7) tad-Direttiva 2001/83/KE u kwalunkwe aġġornament sussegwenti ppubblikati fuq il-portal elettroniku Ewropew tal-mediċini.

D. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET FIR-RIGWARD TAL-UŻU SIGUR U EFFIKAĊI TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

- Pjan tal-ġestjoni tar-riskju (RMP)

Id-detentur tal-awtorizzazzjoni għat-tqegħid fis-suq (MAH) għandu jwettaq l-attivitajiet u l-interventi meħtieġa ta' farmakoviġilanza ddetaljata fl-RMP maqbul ipprezentat fil-Modulu 1.8.2 tal-awtorizzazzjoni għat-tqegħid fis-suq u kwalunkwe aġġornament sussegwenti maqbul tal-RMP.

RMP aġġornat għandu jiġi pprezentat:

- Meta l-Aġenzija Ewropea għall-Mediċini titlob din l-informazzjoni;
- Kull meta l-pjan tal-immaniġġar tar-riskju jiġi mmodifikat speċjalment minhabba li tasal informazzjoni ġdida li tista' twassal għal bidla sinifikanti fil-profil tal-benefiċċju/riskju jew minhabba li jintlaħaq għan importanti (farmakoviġilanza jew minimizzazzjoni tar-riskji).

ANNES III

TIKKETTAR U FULJETT TA' TAGHRIF

A. TIKKETTAR

TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA

KARTUNA TA' BARRA

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

NULOJIX 250 mg trab għall-konċentrat għal soluzzjoni għall-infużjoni belatacept

2. DIKJARAZZJONI TAS-SUSTANZA(I) ATTIVA(I)

Kull kunjett fih 250 mg ta' belatacept.
Wara rikostituzzjoni, kull ml ta' konċentrat ikun fih 25 mg ta' belatacept.

3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI

Eċċipjenti: sucrose, sodium dihydrogen phosphate monohydrate, sodium chloride, u għall-aġġustament tal-pH sodium hydroxide u hydrochloric acid. Aqra l-fuljett ta' tagħrif qabel l-użu.

4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT

Trab għall-konċentrat għal soluzzjoni għall-infużjoni

1 kunjett
1 siringa

2 kunjetti
2 siringi

5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA

Għal użu ta' darba biss.
Aqra l-fuljett ta' tagħrif qabel l-użu.
Użu għal ġol-vini.

6. TWISSIJA SPEĊJALI LI L-PRODOTT MEDIĊINALI GHANDU JINŻAMM FEJN MA JIDHIRX U MA JINTLAHAQX MIT-TFAL

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlaħaqx mit-tfal.

7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA

Uża biss is-siringa li hija parti mill-pakkett għar-rikostituzzjoni u d-dilwizzjoni.

INFORMAZZJONI IMPORTANTI

Doża ġdida ta' manteniment, ara l-fuljett ta' tagħrif

8. DATA TA' SKADENZA

JIS

Ara l-fuljett ta' tagħrif għaż-żmien kemm idum tajjeb wara r-rikostituzzjoni u d-dilwizzjoni.

9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN

Aħžen fi frigg.

Aħžen fil-pakkett oriġinali sabiex tilqa' mid-dawl.

10. PREKAWZJONIJIET SPEĊJALI GHAR-RIMI TA' PRODOTTI MEDIĊINALI MHUX UŻATI JEW SKART MINN DAWN IL-PRODOTTI MEDIĊINALI, JEKK HEMM BŻONN

Armi kwalunkwe soluzzjoni li ma tintużax.

11. ISEM U INDIRIZZ TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

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

12. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

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

13. NUMRU TAL-LOTT

Lott

14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA

15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU

16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE

NULOJIX

17. IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D

barcode 2D li jkollu l-identifikatur uniku inkluz.

18. IDENTIFIKATUR UNIKU - DATA LI TINQARA MILL-BNIEDEM

PC:

SN:

<NN:>

**TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT LI JMISS MAL-PRODOTT
TIKKETTA TAL-KUNJETT**

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

NULOJIX 250 mg trab għal konċentrat
belatacept

2. DIKJARAZZJONI TAS-SUSTANZA(I) ATTIVA(I)

Kull kunjett fih 250 mg ta' belatacept.
Wara rikostituzzjoni, kull ml ta' konċentrat ikun fih 25 mg ta' belatacept.

3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI

Eċċipjenti: sucrose, sodium dihydrogen phosphate monohydrate, sodium chloride, u għall-
aġġustament tal-pH sodium hydroxide u hydrochloric acid. Aqra l-fuljett ta' tagħrif qabel l-użu.

4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT

Trab għal konċentrat
250 mg

5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA

Għal użu ta' darba biss.
Aqra l-fuljett ta' tagħrif qabel l-użu.
Użu għal ġol-vini.

**6. TWISSIJA SPEĊJALI LI L-PRODOTT MEDIĊINALI GHANDU JINŻAMM FEJN MA
JIDHIRX U MA JINTLAHAQX MIT-TFAL**

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlahaqx mit-tfal.

7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA

Uża biss is-siringa li hija parti mill-pakkett għar-rikostituzzjoni u d-dilwizzjoni.

8. DATA TA' SKADENZA

JIS
Aqra l-fuljett ta' tagħrif qabel l-użu.

9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN

Aħżen fi frigġ.
Aħżen fil-pakkett oriġinali sabiex tilqa' mid-dawl.

10. PREKAWZJONIJIET SPEĊJALI GĦAR-RIMI TA' PRODOTTI MEDIĊINALI MHUX UŻATI JEW SKART MINN DAWN IL-PRODOTTI MEDIĊINALI, JEKK HEMM BŻONN

Armi kwalunkwe soluzzjoni li ma tintużax.

11. ISEM U INDIRIZZ TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GĦAT-TQEGHID FIS-SUQ

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

12. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GĦAT-TQEGHID FIS-SUQ

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

13. NUMRU TAL-LOTT

Lott

14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA

15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU

16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE

17. IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D

18. IDENTIFIKATUR UNIKU - DATA LI TINQARA MILL-BNIEDEM

B. FULJETT TA' TAGHRIF

Fuljett ta' taghrif: Informazzjoni għall-utent

NULOJIX 250 mg trab għall-konċentrat għal soluzzjoni għal infużjoni belatacept

Aqra sew dan il-fuljett kollu qabel tibda tuża din il-medicina peress li fih informazzjoni importanti għalik.

- Żomm dan il-fuljett. Jista' jkollok bżonn terġa' taqrah.
- Jekk ikollok aktar mistoqsijiet, staqsi lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek.
- Jekk ikollok xi effett sekondarju, kellem lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek. Dan jinkludi xi effett sekondarju possibbli li mhuwiex elenkat f'dan il-fuljett. Ara sezzjoni 4.

F'dan il-fuljett:

1. X'inhum NULOJIX u għalxiex jintuża
2. X'għandek tkun taf qabel ma tuża NULOJIX
3. Kif għandek tuża NULOJIX
4. Effetti sekondarji possibbli
5. Kif taħžen NULOJIX
6. Kontenut tal-pakkett u informazzjoni oħra

1. X'inhum NULOJIX u għalxiex jintuża

NULOJIX fih is-sustanza attiva belatacept li tagħmel parti minn grupp ta' medicini msejha immunosuppressanti. Dawn il-medicini li jnaqqsu l-attività tas-sistema immunitarja, id-difiżi naturali tal-ġisem.

NULOJIX jintuża f'persuni adulti sabiex jimpedixxi lis-sistema immunitarja milli tattakka l-kilwa ttrapjantata tiegħek u tikkawża rifjut tat-trapjant. Jintuża flimkien ma' medicini immunosuppressivi oħrajn, fosthom mycophenolic acid u kortikosteroidi.

2. X'għandek tkun taf qabel ma tuża NULOJIX

Tużax NULOJIX

- Jekk inti allergiku għal belatacept jew għal xi sustanza oħra tal-medicina (elenkati fis-sezzjoni 6). Fl-istudji kliniċi ġew irrapportati reazzjonijiet allergiċi relatati mal-użu ta' belatacept.
- **Jekk inti ma ġejtx espost/a għall-virus ta' Epstein-Barr (EBV) jew m'intix ċert/a minn esponiment preċedenti, inti m'għandekx tiġi kkurat/a b'NULOJIX.** EBV huwa l-virus li jikkawża d-deni tal-glandoli. Jekk ma kontx espost/a għalih, inti għandek riskju akbar li jaqbddek tip ta' kanċer imsejjaħ disturb proliferattiv ta' wara t-trapjant (PTLD). Jekk m'intix ċert/a jekk ġejtx infettat/a bil-virus qabel, staqsi lit-tabib tiegħek.

Twissijiet u prekawzjonijiet

Disturb limfoproliferattiv wara t-trapjant

Il-kura b'NULOJIX iżżid ir-riskju li jaqbddek tip ta' kanċer imsejjaħ disturb limfoproliferattiv wara t-trapjant (PTLD). B'kura b'NULOJIX, dan hafna drabi jiżviluppa fil-moħh u jista' jwassal għall-mewt. Il-persuni huma f'riskju akbar li jiżviluppaw PTLD fil-każi li ġejjin.

- Jekk ma kontx espost/a għall-EBV qabel it-trapjant tiegħek
- Jekk inti infettat/a b'virus imsejjaħ ċitomegalovirus (CMV)
- Jekk ingħatajt terapija għall-kura ta' rifjut akut, bħal globulina antitimoċitika biex tnaqqas iċ-ċelluli T. Iċ-ċelluli T huma ċelluli responsabbli biex iżommu l-abbiltà tal-ġisem tiegħek li jirreżisti l-mard u l-infezzjonijiet. Huma jistgħu jikkawżaw ir-rifjut tal-kilwa ttrapjantata tiegħek.
- Jekk m'intix ċert/a dwar xi waħda minn dawn il-kundizzjonijiet, staqsi lit-tabib tiegħek.

Infezzjonijiet serji

Jistgħu jseħħu infezzjonijiet serji b'kura b'NULOJIX li jistgħu jwasslu għall-mewt.

NULOJIX idgħajjef l-abbiltà tal-ġisem li jiġġielel l-infezzjonijiet. Infezzjonijiet serji jistgħu jinkludu

- Tuberkolożi
- Ċitomegalovirus (CMV), virus li jista' jikkawża infezzjonijiet serji fit-tessuti u d-demm
- Ħruq ta' Sant' Antnin
- Infezzjonijiet oħra mill-virus tal-herpes.

Kien hemm rapporti ta' tip rari ta' infezzjoni fil-moħħ imsejha lewkoencefalopatija multifokali progressiva (PML) li seħħet f'pazjenti li kienu ngħataw NULOJIX. PML sikwit twassal għal diżabilità severa jew mewt.

Għid lill-familja tiegħek jew lil min jiehu hsiebek dwar il-kura tiegħek. Jista' jkollok sintomi li ma tkunx taf bihom inti stess. It-tabib tiegħek jista' jkun irid jeżamina s-sintomi tiegħek sabiex jeskludi PML, PTLD jew infezzjonijiet oħrajn. Għal lista ta' sintomi, jekk jogħġbok ara sezzjoni 4, "Effetti sekondarji li jista' jkollu".

Kanċer tal-ġilda

Illimita l-espożizzjoni tiegħek għad-dawl tax-xemx u għad-dawl ultravjola (UV) waqt li tkun qed tuża NULOJIX. Ilbes hwejjeġ protettivi u uża krema li tipproteġik mix-xemx b'fattur għoli ta' protezzjoni. Persuni li jużaw NULOJIX għandhom riskju akbar li jaqbdhom ċerti tipi oħra ta' kanċer, speċjalment kanċer tal-ġilda.

Tagħqid tad-demmm fil-kilwa ttrapjantata

Jiddependi mit-tip ta' trapjant tal-kilwa li tkun irċevejt, inti tista' tkun f'riskju oghla ta' tagħqid tad-demmm fil-kilwa ttrapjantata tiegħek.

Użu f'konverżjoni minn tip ieħor ta' kura ta' manteniment immunosoppressiv

Jekk il-professjonist tal-kura tas-saħħa tiegħek jibdel it-trattament ta' manteniment tiegħek għal kors immunosoppressiv ibbażat fuq NULOJIX, huwa jista' jiċċekkja l-funzjoni tal-kliwi tiegħek aktar ta' spiss għal perjodu ta' żmien wara l-bidla, biex jimmonitorja għal rifjut.

Użu fit-trapjanti tal-fwied

L-użu ta' NULOJIX mhuwiex irrakkomandat jekk kellek trapjant tal-fwied.

Użu ma' mediċini immunosoppressivi oħra

Nulojix normalment jingħata ma' steroidi. Tnaqqis malajr wisq fit-teħid ta' steroidi jista' jżid ir-riskju li l-ġisem tiegħek jista' jirrifjuta l-kilwa trapjantata. Jekk jogħġbok hu d-doza eżatta tal-isteroidi kif stabbilit mit-tabib tiegħek.

Tfal u adolexxenti

NULOJIX ma ġiex studjat fi tfal u adolexxenti taħt it-18-il sena, u għalhekk mhuwiex irrakkomandat f'dan il-grupp ta' etajiet.

Mediċini oħra u NULOJIX

Għid lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek jekk qieghed tieħu, ħadt dan l-aħħar jew tista' tieħu xi mediċina oħra.

Staqsij lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek għal parir qabel ma tieħu xi mediċina oħra waqt li tkun qed tuża NULOJIX.

L-użu ta' vaċċini ħajjin għandu jiġi evitat mal-użu ta' NULOJIX. Għid lit-tabib tiegħek jekk għandek bżonn tieħu xi tilqim. It-tabib tiegħek jgħidlek x'għandek tagħmel.

Tqala u treddiġh

Jekk inti tqila jew qed tredda', taħseb li tista' tkun tqila jew qed tippjana li jkollok tarbija, itlob il-parir tat-tabib tiegħek qabel tieħu din il-mediċina.

Għid lit-tabib tiegħek jekk tinqabad tqila waqt li tkun qieghda tuża NULOJIX.

Tużax NULOJIX jekk inti tqila sakemm it-tabib tiegħek ma jirrakkomandax b'mod speċifiku. Mhumiex magħrufa l-effetti ta' NULOJIX fin-nisa tqal. M'għandekx tinqabad tqila waqt li tkun qed tuża NULOJIX. Jekk inti jista' jkollok it-tfal, inti għandek tuża kontraċezzjoni effikaċi matul il-kura b'NULOJIX u sa 8 ġimgħat wara l-aħħar doża tal-kura billi mhumiex magħruf ir-riskju li jista' jkun hemm għall-iżvilupp tal-embriju/fetu. It-tabib tiegħek jagħtik parir dwar l-użu ta' kontraċettiv affidabbli.

Għandek tieqaf tredda' jekk tkun qiegħda tiġi kkurata b'NULOJIX. Mhux magħruf jekk belatacept, is-sustanza attiva, tgħaddix għal ġol-ħalib tal-omm.

Sewqan u thaddim ta' magni

Belatacept għandu effett żgħir fuq il-ħila biex issuq u thaddem magni billi tista' thossok għajjen/a jew ma tiflaħx wara li tirċievi NULOJIX. Madankollu, ma għandekx issuq jew thaddem magni jekk thossok għajjen/a jew ma tiflaħx wara li tiehu NULOJIX.

NULOJIX fih sodium

Għid lit-tabib tiegħek jekk qiegħed/qiegħda fuq dieta baxxa ta' sodju (ffit melħ) qabel ma tiġi kkurat/a b'NULOJIX.

Din il-medicina fiha 0.55 mmol (jew 13 mg) sodium kull kunjett. Dan huwa ekwivalenti għal 0.64 % tal-ammont massimu rakkomandat ta' sodium kuljum fid-dieta għal adult.

3. Kif għandek tuża NULOJIX

Il-kura b'NULOJIX se tkun ordnata u ssorveljata minn speċjalista fit-trapjant tal-kliewi. NULOJIX ser jingħatalek minn professjonista tal-kura tas-saħħa.

Ser jingħatalek permezz ta' infużjoni (bħala "dripp") f'waħda mill-vini tiegħek fuq perijodu ta' madwar 30 minuta.

Id-doża rakkomandata hija bbażata fuq il-piż tal-ġisem (f'kg) u ser tiġi kkalkulata minn professjonista tal-kura tas-saħħa. Id-doża u l-frekwenza tal-kura huma mogħtija hawn taħt.

Fażi tal-Bidu	Doża
Jum tat-trapjant, qabel l-impjantazzjoni (Jum 1)	
Jum 5, Jum 14 u Jum 28	10 mg/kg
Tmien ta' Ġimgħa 8 u Ġimgħa 12 wara trapjant	
Fażi ta' Manteniment	Doża
Kull 4 ġimgħat (\pm 3 ijiem) li jibdew fl-aħħar ta' ġimgħa 16 wara t-trapjant	6 mg/kg

Meta tirċievi t-trapjant tal-kliewi tiegħek, tista' tingħata NULOJIX flimkien ma' tipi ohra ta' medikazzjoni immunosoppressanti biex tgħin tipprevjeni lill-ġisem tiegħek milli jirrifjuta l-kilwa t-trapjantata tiegħek.

It-tabib tiegħek jista' jiddeċiedi li jibdel it-trattament immunosoppressiv tiegħek għal trattament b'NULOJIX matul il-fażi ta' manteniment wara t-trapjant tal-kilwa tiegħek.

Informazzjoni għall-professjonisti mediċi u tal-kura tas-saħħa dwar il-kalkolazzjoni, il-preparazzjoni u l-ġhoti ta' NULOJIX hija mogħtija fl-aħħar tal-fuljett.

Jekk tingħata NULOJIX aktar milli suppost

Jekk isehħ dan, it-tabib tiegħek ser jimmonitorjak għal xi sinjali jew sintomi ta' effetti sekondarji, u jekk ikun meħtieġ jikkura dawn is-sintomi.

Jekk tinsa tiehu NULOJIX

Huwa importanti hafna li żżomm l-appuntamenti kollha sabiex tirċievi NULOJIX. Jekk ma tingħatax NULOJIX meta jkun suppost, staqsi lit-tabib tiegħek meta tiskeda d-doża tiegħek li jmiss.

Jekk tieqaf tuża NULOJIX

Il-ġisem tiegħek jista' ma jaċċettax il-kilwa ttrapjantata jekk tieqaf tuża NULOJIX. Id-deċiżjoni li tieqaf tuża NULOJIX għandha tiġi diskussa mat-tabib tiegħek u ġeneralment tinbada terapija oħra. Jekk tieqaf tiegħu NULOJIX għal perijodu twil, mingħajr ma tkun ħadt xi mediċina oħra biex tipprevjeni r-rifjut, u mbagħad terġa' tibda, mhuwiex magħruf jekk belatacept ikunx se jkollu l-istess effett bħal qabel.

Jekk għandek aktar mistoqsijiet dwar l-użu ta' din il-mediċina, staqsi lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek.

4. Effetti sekondarji possibbli

Bħal kull mediċina oħra, din il-mediċina tista' tikkawża effetti sekondarji, għalkemm ma jidhrux f' kulhadd. Madankollu, NULOJIX jista' jikkawża effetti sekondarji serji li jista' jkollhom bżonn kura. Għid lill-familja tiegħek jew lil min jiehu hsiebek dwar il-kura tiegħek billi jista' jkollok sintomi li ma tindunax bihom inti stess.

Għid lit-tabib tiegħek mill-ewwel jekk inti jew il-familja tiegħek tinnotaw xi wiehed mis-sintomi elenkati hawn taht:

Is-sintomi fis-sistema nervuża jistgħu jinkludu telf temporanju tal-memorja; diffikultajiet fid-diskors u l-komunikazzjoni; bidla fil-burdata jew fl-imġiba tiegħek; konfużjoni jew inabilità li tikkontrolla l-muskoli tiegħek; dgħjufija fuq naħa waħda tal-ġisem; bidliet fil-vista; jew uġiġh ta' ras.

Is-sintomi ta' infezzjoni jistgħu jinkludu deni; telf tal-piż mingħajr spjegazzjoni; glandoli minfuhin; sintomi ta' rih bħal imnieher iqattar jew uġiġh fil-grizmejn; sogħla bil-bili jew bili bid-demmm; uġiġh fil-widnejn; qatgħat jew brix li jkunu homor; sħan u jnixxu l-materja.

Is-sintomi fil-kliwi jew fil-bużzieqa tal-awrina jistgħu jinkludu sensitività fis-sit tal-kilwa ttrapjantata; diffikultà biex tagħmel l-awrina; bidliet fl-ammont ta' awrina li tipproduċi; demm fl-awrina; uġiġh jew hruq meta tagħmel l-awrina.

Is-sintomi gastro-intestinali jistgħu jinkludu wġiġh meta tibra'; ulċeri fil-halq bl-uġiġh; irqajja' bojad fil-halq jew fil-gerżuma; dardir; uġiġh fl-istonku; rimettar jew dijarea.

Il-bidliet fil-ġilda jistgħu jinkludu tbenġil jew fsada mhux mistennija; ferita kannella jew sewda fil-ġilda bi truff mhux regolari; jew parti waħda mill-ferita li ma tidhirx bħall-oħra; bidla fid-daqs u l-lewn ta' tebgħa fil-ġilda jew ferita ġdida fil-ġilda jew nefha.

Reazzjonijiet allergiċi jistgħu jinkludu, iżda mhumiex limitati għal, raxx; ġilda ħamra; horriqija; ħakk; nefha tax-xofftejn; nefha tal-ilsien; nefha tal-wiċċ; nefha fuq il-ġisem kollu; uġiġh fis-sider; qtugħ ta' nifs, tharhir; jew sturdament.

Effetti sekondarji komuni hafna (jistgħu jaffettwaw lil aktar minn persuna waħda minn kull 10) huma:

- Infezzjoni fil-bużzieqa tal-awrina jew fil-kliwi, infezzjoni fil-parti ta' fuq tal-apparat respiratorju, infezzjoni mis-CMV (tista' tikkawża infezzjonijiet serji fid-demmm u t-tessuti), deni, sogħla, bronkite
- Qtugħ ta' nifs
- Stitikezza, dijarea, dardir, rimettar, uġiġh ta' żaqq
- Pressjoni għolja tad-demmm, pressjoni baxxa tad-demmm
- Uġiġh ta' ras, diffikultà biex torqod, thossok nervuż/a jew anzjuż/a, nefha fl-idejn u fis-saqajn
- Uġiġh fil-ġogi, uġiġh fid-dahar, uġiġh fl-estremittajiet
- Uġiġh meta tagħmel l-awrina, demm fl-awrina

It-testijiet jistgħu juru:

- Għadd baxx tad-demmm jew anemija, għadd baxx ta' ċelluli bojad tad-demmm

- Żieda fl-ammonti ta' kreatinina fid-demm (test tad-demm użat biex ikejjel il-funzjoni tal-kliewi), żieda fl-ammonti ta' proteini fl-awrina
- Tibdil fil-livelli tal-melħ jew elettroliti oħra fid-demm
- Żieda fl-ammonti ta' kolesterol u trigliceridi (xaħmijiet fid-demm)
- Livelli għoljin ta' zokkor fid-demm tiegħek

Effetti sekondarji komuni (jistgħu jaffettwaw sa persuna waħda minn kull 10) huma:

- Kanċer u tkabbir mhux kanċeruż tal-ġilda
- Tnaqqis perikoluż tal-pressjoni tad-demm li, jekk ma tiġix ikkurata tista' twassal għal kollass, koma u mewt
- Puplesija
- Tessut mejjet minħabba provvista tad-demm imwaqqfa
- Infjammazzjoni fil-fwied (epatite ċitolitika)
- Ħsara fil-kliewi
- Fluwidu fil-pulmuni, tharħir, uġiġħ fis-sider, uġiġħ fil-gerżuma
- Infezzjoni tad-demm jew tat-tessut, infezzjonijiet respiratorji, pulmonite, influwenza, infjammazzjoni tas-sinus, imnieħer inixxi, griżmejn xotti, uġiġħ fir-regjun tal-ħalq/griżmejn, infezzjonijiet tal-virus tal-herpes, ħruq ta' Sant'Antnin u infezzjonijiet virali oħrajn, feriti fil-ħalq, 'thrush', infezzjoni fil-kliewi, infezzjonijiet fungali tal-ġilda, infezzjonijiet fungali tad-dwiefer u infezzjonijiet fungali oħra, infezzjoni tal-ġilda, infezzjoni tat-tessut artab, infezzjoni fil-ferita, infezzjoni limitata għal żona waħda, fejqan bil-mod, tbengiġ imdemmi, akkumulazzjoni ta' fluwidu tal-limfa madwar il-kilwa ttrapjantata
- Ritmu mgħaġġel tal-qalb, ritmu bil-mod tal-qalb, tahbit tal-qalb anormali u irregolari, qalb batuta
- Dijabete
- Deidratazzjoni
- Infjammazzjoni tal-istonku u tal-intestini, normalment ikkawżata minn virus
- Stonku mqalleb
- Sensazzjoni mhux tas-soltu ta' tneħnim, tirziħ jew dgħjufija tal-idejn u tas-saqajn
- Raxx, ħakk
- Uġiġħ fil-muskoli, dgħjufija tal-muskoli, uġiġħ fl-għadam, nefħa fil-ġogi, qarquċa bejn l-għadam tal-ispina anormali, inabilità f'daqqa li jintlewa l-ġog, spażmi muskolari, artrite
- Imblukkar tal-vini tad-demm tal-kliewi, kilwa minfuħa minħabba imblukkar tal-fluss tal-awrina 'l barra mill-kilwa, fluss lura tal-awrina mill-bużżieqa tal-awrina għal ġewwa t-tubi tal-kliewi, inabilità li l-persuna żżomm l-awrina, tbatil mhux komplet tal-bużżieqa tal-awrina, għemil tal-awrina bil-lejl, zokkor fl-awrina
- Żieda fil-piż tal-ġisem, tnaqqis fil-piż tal-ġisem
- Katarretti, żieda fil-kongestjoni tad-demm fl-għajnejn, vista mċajpra
- Tertir jew roġħda, sturdament, ħass ħażin jew telf tas-sensi, uġiġħ fil-widnejn, żarżir, ċempil jew hoss persistenti fil-widnejn
- Akne, ix-xaġħar jiħfief, bidla anormali fil-ġilda, għaraq eċċessiv, għaraq matul il-lejl
- Dgħjufija/spazju fil-muskoli addominali u rkib tal-ġilda fuq l-inċiżjoni kkurata, ftuq fuq il-ħajt tal-istonku
- Dipressjoni, għeja, sensazzjoni ta' għeja, hedla jew nuqqas ta' enerġija, thossok ma tiflaħx, diffikultà fit-teħid tan-nifs meta tistrieħ, fsada mill-imnieħer
- Dehra tipika ta' persuna b'livelli għoljin ta' steroidi, bħal wiċċ imfaqqa', dahar b'ħotba, obesità fil-parti ta' fuq tal-ġisem
- Ġbir anormali ta' fluwidu

It-testijiet jistgħu juru:

- Ghadd baxx ta' plejlits fid-demm, ammont għoli ħafna ta' ċelluli bojod tad-demm, ammont għoli ħafna ta' ċelluli ħomor tad-demm
- Bidla fil-livelli ta' dijossidu tal-karbonju fid-demm, żamma ta' fluwidu, proteina baxxa fid-demm
- Testijiet anormali tal-funzjoni tal-fwied, żieda tal-ormon paratirojde fid-demm
- Żieda fil-proteini (proteina ċ-reattiva) fid-demm li tindika infjammazzjoni
- Tnaqqis ta' antikorpi (proteini li jiġġieldu infezzjoni) fid-demm tiegħek

Effetti sekundarji mhux komuni (jistgħu jaffettwaw sa persuna waħda minn kull 100) huma:

- kanċer tal-pulmun, kanċer rektali, kanċer tas-sider, forma ta' kanċer fl-ghadam, muskoli, jew tessut xaħmi, tumor tal-ġilda u tal-passaġġ intestinali kkawżat minn virus tal-herpes u li jidher f'pazjenti b'sistema immuni mdgħajfa, kanċer tal-prostata, kanċer tal-ghonq tal-utru, kanċer tal-gerżuma, kanċer tan-nodi tal-limfa, kanċer tal-mudullun tal-ghadam, kanċer tal-kliewi, tubi tal-kliewi, buzzieqa tal-awrina
- Infezzjoni fungali tal-moħħ, infjammazzjoni tal-moħħ, infezzjoni serja fil-moħħ imsejha PML (lewkoencefalopatija multifokali progressiva)
- Nefha anormali tal-moħħ, pressjoni miżjuda ġewwa l-kranju u l-moħħ, kollass, dgħjufija li tikkawża telf ta' moviment fuq naħa waħda tal-ġisem, telf tal-kisi madwar in-nervituri, inabilità tal-muskoli li jiċċaqilqu fil-wieċ
- Kwalunkwe marda tal-moħħ li tikkawża uġiġħ ta' ras, deni, allucinazzjonijiet, konfużjoni, diskors u moviment anormali tal-ġisem
- Fluss tad-demem batut lejn il-qalb, taħbit tal-qalb imblokkat, valv tal-qalb tal-aorta mblokkat, valv tal-qalb tal-aorta anormali, rata tal-qalb rapida b'mod anormali
- Problemi f'daqqa fit-tehid tan-nifs li jwasslu għal hsara fil-pulmun, zieda fil-pressjoni tad-demem fil-pulmuni, infjammazzjoni tal-pulmuni, sogħla bid-demem, anormalità tal-pulmuni u tubi tal-arja li jwasslu l-arja 'l ġewwa jew 'il barra mill-pulmuni, fluwidu fil-borża madwar il-pulmuni, tehid tan-nifs li jieqaf temporanjament matul l-irqad, hoss anormali waqt li wiehed jitkellem
- Herpes ġenitali
- Infjammazzjoni tal-kolon (il-musrana l-kbira) ikkawżata miċ-ċitomegalovirus, infjammazzjoni tal-frixa, ulċera fl-istonku, fil-musrana ż-żgħira, jew fil-musrana l-kbira, imblokkar tal-musrana ż-żgħira, ippurgar iswed kulur il-qatran, fsada rektali, kulur anormali tal-ippurgar
- Infezzjonijiet batterjali, infjammazzjoni jew infezzjoni tal-kisi ta' ġewwa tal-qalb, tuberkolożi, infezzjoni tal-ghadam, infjammazzjoni tan-nodi limfatiċi, twessigh kroniku tal-passaġġi tal-arja fil-pulmuni b'infezzjonijiet frekwenti tal-pulmun
- Infezzjoni bid-dudu 'strongyloides', infezzjoni b'dijarrea bil-parassita ta' Giardia
- Mard fil-kliewi kkawżat minn virus (nefropatija assoċjata ma' polijomavirus), infjammazzjoni tal-kliewi, brix tal-kliewi, kontrazzjoni tat-tubi żgħar fil-kliewi, infjammazzjoni tal-buzzieqa tal-awrina bi fsada
- Tagħqid tad-demem fl-arterja tal-kliewi
- Sindrome ta' Guillian-Barré (kundizzjoni li tikkawża dgħjufija fil-muskoli jew paralizi)
- Mard limfoproliferattiv mill-EBV (virus ta' Epstein-Barr)
- Tagħqid tad-demem fil-vini, vini iffjammati, bugħawwiġ perjodiku fis-saqajn
- Arterji anormali, merk tal-arterji, għaqid tad-demem fl-arterji, tidjiq tal-arterji, ħmura temporanja tal-wieċ/ġilda, nefha tal-wieċ
- Ġebel fil-buzzieqa tal-marrara, borża mimlija fluwidu fil-fwied, fwied xaħmi
- Mard tal-ġilda bi rqajja' mhaxxin ta' ġilda ħamra, spiss bi qxur kulur il-fidda, tkabbir anormali ta' xagħar, ksur eċċessiv ta' xagħar, ksur ta' dwiefer, ulċeri fuq il-pene
- Bilanċ anormali ta' minerali fil-ġisem li jikkawża problemi fl-ghadam, infjammazzjoni fl-ghadam, dgħjufija anormali tal-ghadam li twassal għal problemi fl-ghadam, infjammazzjoni tar-rita tal-ġogi, kundizzjoni rari tal-ghadam
- Infjammazzjoni tat-testikoli, erezzjoni tal-pene li ddum iktar mis-soltu, ċelloli ċervikali anormali, massa tas-sider, uġiġħ fit-testikoli, ulċeri fiż-żona ġenitali tan-nisa, hitan vaginali rqaq, infertilità jew inabilità li mara toħroġ tqila, nefha tal-iskrotu
- Allergija stagjonali
- Nuqqas ta' aptit, telf tat-togħma, nuqqas ta' smigh
- Ħolm anormali, tibdil fil-burdata, nuqqas anormali ta' abbiltà li wiehed jiffoka u jpoġġi mingħajr ma jiċċaqilaq, diffikultà biex wiehed jifhem jew jaħseb, memorja ħażina, emigranja, irritabbiltà
- Tnemnim jew dgħjufija minn dijabete mhux ikkontrollata biżżejjed, tibdil fis-saqajn minħabba d-dijabete, inabilità li żzomm is-saqajn mingħajr ċaqliq
- Nefha ta' wara tal-ghajn li tikkawża tibdil fil-vista, infjammazzjoni tal-ghajn, sensittività mhux komda/miżjuda għad-dawl, nefha tal-kappell tal-ghajnejn
- Qsim tar-rokna tal-ħalq, ħanek minfuħ, uġiġħ fil-glandola tal-bżieq
- Zieda fl-aptit sesswali

- Sensazzjoni ta' ħruq
- Reazzjoni għal infużjoni, tessut bi qsim, infjammazzjoni, feġġ lura tal-marda, ħass ta' sħana, ulċeri
- Ma tagħmilx biżżejjed awrina
- Nuqqas milli l-organu trapjantat jaħdem, problemi waqt jew wara infużjoni, separazzjoni tat-truf tal-ferita qabel din tfieq, għadam miksuri, tiċrit jew separazzjoni kompleta ta' tendini, pressjoni tad-demmi baxxa matul jew wara proċedura, pressjoni tad-demmi għolja matul jew wara proċedura, tbenġil/gbir ta' demm fi ħdan it-tessut artab wara proċedura, ugiġh relatat ma' proċedura, ugiġh ta' ras relatat ma' proċedura, tbenġil tat-tessut artab

It-testijiet jistgħu juru:

- Għadd ta' ċelloli tad-demmi ħomor baxx b'mod perikoluż, għadd ta' ċelloli tad-demmi bojod baxx b'mod perikoluż, problemi bl-għaqid tad-demmi, aċidu fid-demmi minn dijabete, nuqqas ta' aċidu fid-demmi
- Produzzjoni mhux xierqa ta' ormoni mill-glandoli adrenali
- Livelli baxxi ta' vitamina D
- Żieda ta' enzimi tal-frixa fid-demmi, żieda fil-livelli ta' troponin fid-demmi, żieda fl-antiġen speċifiku għall-prostata (PSA), livelli għoljin ta' aċidu uriku fid-demmi, tnaqqis fl-għadd ta' ċelloli limfoċiti CD-4, livell baxx ta' zokkor fid-demmi

Rappurtar tal-effetti sekondarji

Jekk ikollok xi effett sekondarju, kellem lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek. Dan jinkludi xi effetti sekondarji li mhuwiex elenkat f'dan il-fuljett. Tista' wkoll tirrapporta effetti sekondarji direttament permezz tas-sistema ta' rappurtar nazzjonali mniżżla f' [Appendiċi V](#). Billi tirrapporta l-effetti sekondarji tista' tgħin biex tiġi pprovduta aktar informazzjoni dwar is-sigurtà ta' din il-medicina.

5. Kif taħzen NULOJIX

Żomm din il-medicina fejn ma tidhirx u ma tintlaħaqx mit-tfal.

Tużax din il-medicina wara d-data ta' meta tiskadi li tidher fuq it-tikketta tal-kunjett u l-kartuna wara JIS. Id-data ta' meta tiskadi tirreferi għall-aħħar ġurnata ta' dak ix-xahar.

Din il-medicina sejra tinħażen fil-facilità tal-kura tas-saħħa fejn tingħata.

Aħzen fi friġġ (2°C - 8°C).

Aħzen fil-pakkett oriġinali sabiex tilqa' mid-dawl.

Wara rikostituzzjoni, is-soluzzjoni rikostitwita għandha tiġi ttrasferita mill-kunjett lejn il-borża ta' infużjoni jew il-flixxkun immedjatament.

Wara d-dilwizzjoni, u minn perspettiva mikrobijoloġika, il-prodott għandu jintuża mill-ewwel. Jekk ma tintużax minnufih, is-soluzzjoni għall-infużjoni tista' tinħażen fi friġġ (2°C - 8°C) għal mhux aktar minn 24 siegħa. Is-soluzzjoni għal infużjoni tista' tinħażen għal mhux aktar minn 4 sigħat mit-total ta' 24 siegħa f'temperatura taħt 25°C. Tagħmilhiex fi friża.

L-infużjoni ta' NULOJIX għandha titlesta fi żmien 24 siegħa mir-rikostituzzjoni tat-trab.

Tużax NULOJIX jekk tinnota frak jew tibdil fil-kulur tas-soluzzjoni rrikostitwita jew dilwita.

Tarmix medicini mal-ilma tad-dranaġġ jew mal-iskart domestiku. Staqsi lill-ispizjar tiegħek dwar kif għandek tarmi medicini li m'għadexx tuża. Dawn il-miżuri jgħinu għall-protezzjoni tal-ambjent.

6. Kontenut tal-pakkett u informazzjoni oħra

X'fih NULOJIX

- Is-sustanza attiva hi belatacept. Kull kunjett fih 250 mg ta' belatacept. Wara r-rikostituzzjoni, kull ml ta' konċentrat ikun fih 25 mg ta' belatacept.
- Is-sustanzi l-oħra huma sodium chloride, sodium dihydrogen phosphate monohydrate, sucrose, sodium hydroxide (għal aġġustament tal-pH) u hydrochloric acid (għal aġġustament tal-pH). (Ara sezzjoni 2).

Kif jidher NULOJIX u l-kontenut tal-pakkett

NULOJIX trab għall-konċentrat għal soluzzjoni għall-infużjoni (trab għal konċentrat) huwa trab abjad għal abjad jagħti fil-griż li jista' jidher solidu jew imkisser f'biċċiet.

Kull kunjett fih 250 mg ta' belatacept.

Pakketti ta' jew 1 kunjett tal-ħġieġ u 1 siringa jew 2 kunjetti tal-ħġieġ u 2 siringi.

Jista' jkun li mhux il-pakketti tad-daqsijiet kollha jkunu fis-suq.

Detentur tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqeghid fis-Suq u l-Manifattur

Detentur tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqeghid fis-Suq:

Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG

Plaza 254

Blanchardstown Corporate Park 2

Dublin 15, D15 T867

L-Irlanda

Manifattur:

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

Cruiserath Road, Mulhuddart

Dublin 15, D15 H6EF

L-Irlanda

Dan il-fuljett kien rivedut l-aħħar f'

Informazzjoni ddettaljata dwar din il-medicina tinsab fuq is-sit elettroniku tal-Aġenzija Ewropea għall-Medicini: <http://www.ema.europa.eu>.

It-tagħrif li jmiss qed jinghata biss għall-professjonisti fil-qasam mediku:

- Uża teknika aseptika biex timla l-kunjetti u tiddilwi s-soluzzjoni għall-għoti.
- Uża s-siringa mingħajr silikon li tintrema wara l-użu pprovduta biex timla l-kunjetti u biex iżżid is-soluzzjoni mal-infużjoni. Dan jevita l-formazzjoni ta' frak.
- Thawwad il-kunjetti. Dan jevita l-formazzjoni ta' ragħwa.
- Is-soluzzjoni għall-infużjoni għandha tintuża flimkien ma' filtru sterili, mhux piroġeniku, bi twaħħil baxx tal-proteina (daqs tal-pori ta' 0.2 µm sa 1.2 µm).

Għażla tad-doża u rikostituzzjoni tal-kunjetti

Ikkalkula d-doża u n-numru ta' kunjetti ta' NULOJIX meħtieġa. Kull kunjett ta' NULOJIX fih 250 mg ta' belatacept.

- Id-doża totali ta' belatacept f' mg hija ugwali għall-piż tal-pazjent f' kg immultiplikata bid-doża ta' belatacept f' mg/kg (6 jew 10 mg/kg, ara sezzjoni 3)
- Mhix irrakkomandata modifika fid-doża ta' NULOJIX għal bidla fil-piż tal-gisem ta' inqas minn 10%.

- In-numru ta' kunjetti meħtieġa huwa ugwali għad-doża ta' belatacept f' mg diviża b'250 mogħti għad-dritt għan-numru sħiħ li jmiss ta' kunjetti.
- Ħallat kull kunjett b'10.5 ml ta' soluzzjoni għar-rikostituzzjoni.
- Il-volum meħtieġ (ml) tas-soluzzjoni rrikostitwita hu ugwali għad-doża ta' belatacept totali f' mg diviża b'25.

Detalji prattiċi dwar ir-rikostituzzjoni tal-kunjetti

Permezz ta' teknika asettika, imla l-kunjett b'10.5 ml ta' wieħed mis-solventi li ġejjin (ilma sterili għall-injezzjoni, sodium chloride 9 mg/ml (0.9%) soluzzjoni għall-injezzjoni jew 5% soluzzjoni għal injezzjoni ta' glukożju, permezz tas-siringa li tintrema wara l-użu li tinsab fil-pakkett (meħtieġa biex tkun evitata formazzjoni ta' frak) u labra b' gauge ta' 18-21. Is-siringi huma mmarkati f' unitajiet ta' 0.5 ml; għaldaqstant, id-doża kkalkulata għandha titqarreb (rounded) għall-eqreb 0.5 ml.

Nehħi s-sigill tat-tip flip off mill-kunjett u imsaħ il-parti ta' fuq b'biċċa tajjara bl-alkoħol. Daħħal il-labra tas-siringa fil-kunjett miċ-ċentru tal-għatu tal-lastku. Immira l-fluss ta' fluwidu lejn il-ġenb tal-ħġieġ tal-kunjett u mhux lejn it-trab. Nehħi s-siringa u l-labra wara li jkun għew miżjuda 10.5 ml ta' fluwidu ta' rikostituzzjoni fil-kunjett.

Biex tnaqqas kemm jista' jkun il-formazzjoni ta' ragħwa, dawwar bil-mod u aqleb il-kunjett għal mill-inqas 30 sekonda jew sakemm it-trab ikun dab għal kollox. Thawwadx. Għalkemm xi ragħwa tista' tibqa' mal-wiċċ tas-soluzzjoni rrikostitwita, ammont żgħir suffiċjenti ta' belatacept huwa inkluż f' kull kunjett sabiex jagħmel tajjeb għal telf waqt il-ġbid. Jiġifieri, soluzzjoni ta' 10 ml ta' 25 mg/ml ta' belatacept tista' tingħibed minn kull kunjett.

Is-soluzzjoni rrikostitwita għandha tkun ċara sa kemmxejn opalexxenti u bla kulur sa isfar ċar. Tużahix jekk ikun hemm frak opak, tibdil fil-kulur jew materjal barrani ieħor. Huwa rrakkomandat li titrasferixxi s-soluzzjoni rrikostitwita minnufih mill-kunjett għal ġol-borża jew il-flixxkun tal-infużjoni.

Detalji prattiċi dwar il-preparazzjoni tas-soluzzjoni għall-infużjoni

Wara r-rikostituzzjoni, iddilwi l-prodott għal 100 ml b' sodium chloride 9 mg/ml (0.9%) soluzzjoni għall-injezzjoni jew b' injezzjoni ta' 5% soluzzjoni għall-injezzjoni ta' glukożju. Minn borża jew flixxkun għall-infużjoni ta' 100 ml (normalment, volum tal-infużjoni ta' 100 ml, ikun xieraq għall-biċċa l-kbira tal-pazjenti u doži, iżda jista' jintuża l-volum totali tal-infużjoni li jvarja minn 50 ml sa 250 ml), iġbed volum ta' sodium chloride 9 mg/ml (0.9%) soluzzjoni għall-injezzjoni jew 5% soluzzjoni għall-injezzjoni ta' glukożju ugwali għall-volum (ml huwa ugwali għad-doża totali f' mg diviża b'25) tas-soluzzjoni ta' NULOJIX irrikostitwita meħtieġ biex jipprovdi d-doża u armih. Żid bil-mod l-ammont meħtieġ tas-soluzzjoni ta' NULOJIX irrikostitwita minn kull kunjett għal ġol-borża jew flixxkun għall-infużjoni billi tuża l-istess siringa li tintrema wara l-użu li tkun intużat għar-rikostituzzjoni tat-trab. Ħallat ir-riċipjent tal-infużjoni bil-mod. Il-koncentrazzjoni ta' belatacept fl-infużjoni għandha tkun bejn 2 mg u 10 mg ta' belatacept għal kull ml ta' soluzzjoni.

Kull fdal tal-prodott li ma jkunx intuża fil-kunjetti għandu jintrema kif jitolbu l-liġijiet lokali.

Għoti

Meta r-rikostituzzjoni u d-dilwizzjoni jsiru taħt kundizzjonijiet asettivi, l-infużjoni ta' NULOJIX għandha tinbeda minnufih jew trid titlesta fi żmien 24 siegħa mir-rikostituzzjoni tat-trab. Jekk ma tintużax minnufih, is-soluzzjoni għall-infużjoni tista' tinħażen fil-frigġ (2°C - 8°C) għal mhux aktar minn 24 siegħa. Tpoġġhix fi friża. Is-soluzzjoni għal infużjoni tista' tinħażen għal massimu ta' 4 sigħat mit-total ta' 24 siegħa f' temperatura taħt 25°C. L-infużjoni għandha titlesta fi żmien 24 siegħa mir-rikostituzzjoni tat-trab. Qabel l-għoti, is-soluzzjoni għall-infużjoni għandha tiġi eżaminata viżwalment għal xi frak jew tibdil fil-kulur. Armi s-soluzzjoni jekk jiġi osservat xi frak jew tibdil fil-kulur. L-infużjoni dilwita għal kollox, għandha tingħata kollha fuq perijodu ta' 30 minuta u għandha tingħata b'sett għall-infużjoni u b' filtru sterili, mhux piroġeniku, bi twaħħil baxx tal-proteina (daqq tal-pori ta' 0.2 µm sa 1.2 µm). Wara l-għoti, huwa rrakkomandat li l-linja intravenuża tiġi mlaħalha bi fluwidu għall-infużjoni sabiex ikun żgurat l-għoti tad-doża sħiħa.

NULOJIX ma għandux jiġi infuż fl-istess hin fl-istess linja ġol-vina ma' aġenti oħrajn. Ma sar l-ebda studju dwar il-kompatibbiltà fiżika jew bijokimika sabiex jiġi evalwat l-għoti flimkien ta' NULOJIX ma' aġenti oħra.

Taħżinx l-ebda porzjon mhux użat tas-soluzzjoni għall-infużjoni għal użu mill-ġdid.

Rimi

Kull fdal tal-prodott mediċinali li ma jkunx intuża jew skart li jibqa' wara l-użu tal-prodott għandu jintrema kif jitolbu l-ligijiet lokali.