

PRÍLOHA I

SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

1. NÁZOV LIEKU

NULOJIX 250 mg prášok na infúzny koncentrát

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Jedna injekčná liekovka obsahuje 250 mg belataceptu.

Po rekonštitúcii obsahuje jeden ml koncentrátu 25 mg belataceptu.

Belatacept je fúzny proteín vytvorený technológiou rekombinantnej DNA v ovariálnych bunkách čínskeho škrečka.

Pomocná látka so známym účinkom

Jedna injekčná liekovka obsahuje 0,55 mmol sodíka.

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Prášok na infúzny koncentrát (prášok na koncentrát).

Prášok je biela až šedobiela, celistvá alebo rozdrobená hmota.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

NULOJIX v kombinácii s kortikosteroidmi a kyselinou mykofenolovou (MPA) je indikovaný na prevenciu rejekcie štepu u dospelých príjemcov transplantátu obličky (pozri časť 5.1 údaje o funkcii obličiek).

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Liečbu majú predpísať a viesť špecializovaní lekári, ktorí majú skúsenosti s manažmentom imunosupresívnej liečby a pacientov s transplantátom obličky.

Belatacept sa neskúmal u pacientov s panelom reaktívnych protilátok (Panel Reactive Antibody, PRA) > 30 % (u ktorých sa často vyžaduje zvýšená imunosupresia). Z dôvodu rizika vysokej celkovej záťaže imunosupresie sa má belatacept používať u týchto pacientov len po zvážení alternatívnej terapie (pozri časť 4.4).

Dávkovanie

Začatie v čase transplantácie

U príjemcov transplantátu, ktorí dostávajú liečbu NULOJIXOM od času transplantácie („novο transplantovaní pacienti“), sa odporúča pridanie antagonistu receptora interleukínu-2 (IL-2).

Odporúčaná dávka vychádza z telesnej hmotnosti (kg) pacienta. Dávka a frekvencia liečby sú uvedené ďalej.

Tabuľka 1: Dávka belataceptu pre príjemcov transplantátu obličky

Úvodná fáza	Dávka
Deň transplantácie, pred implantáciou (1. deň)	10 mg/kg
5. deň, 14. deň a 28. deň	10 mg/kg
Koniec 8. týždňa a 12. týždňa po transplantácii	10 mg/kg
Udržiavacia fáza	Dávka
Každé 4 týždne (± 3 dni), s podávaním sa začne na konci 16. týždňa po transplantácii	6 mg/kg

Viac informácií o výpočte dávky, pozri časť 6.6.

Pred podaním belataceptu nie je potrebná premedikácia pacientov.

V čase transplantácie sa má NULOJIX podávať v kombinácii s indukciou basiliximabom, mofetilmykofenolátom a kortikosteroidmi. Postupné znižovanie dávky kortikosteroidov u pacientov užívajúcich belatacept sa má vykonať s opatnosťou, predovšetkým u pacientov so 4 až 6 nezhodami ľudských leukocytových antigénov (HLA, human leukocyte antigen) (pozri časti 4.4 a 5.1).

Prestavenie liečby z režimu založeného na inhibítore kalcineurínu (CNI) minimálne 6 mesiacov po transplantácii

Na prestavenie liečby z udržiavacieho režimu založeného na CNI na NULOJIX u pacientov minimálne 6 mesiacov po transplantácii sa odporúča dávka 6 mg/kg NULOJIXU, ktorá sa podáva každé 2 týždne počas prvých 8 týždňov, po ktorých potom nasleduje rovnaká dávka každé 4 týždne. Po začatí liečby NULOJIXOM má pokračovať podávanie inhibítora kalcineurínu s postupným znižovaním dávok minimálne 4 týždne po infúzii úvodnej dávky NULOJIXU (pozri časť 5.1). Odporúča sa častejšie sledovanie z dôvodu akútnej rejekcie, podľa miestneho štandardného postupu, počas minimálne 6 mesiacov po prestavení liečby na NULOJIX (pozri časť 4.4).

V klinických štúdiách boli pri podávaní belataceptu hlásené reakcie súvisiace s infúziou. Ak sa vyskytne akákoľvek závažná alergická alebo anafylaktická reakcia, liečba belataceptom sa musí ihneď ukončiť a začať náležitá liečba (pozri časť 4.4).

Terapeutické monitorovanie koncentrácií belataceptu nie je potrebné.

Počas klinických štúdií sa dávka belataceptu neupravovala pri zmene telesnej hmotnosti menšej než 10 %.

Osobitné populácie

Starší pacienti

Úprava dávky nie je potrebná (pozri časti 5.1 a 5.2).

Porucha funkcie obličiek

U pacientov s poruchou funkcie obličiek alebo podstupujúcich liečbu dialýzou sa neodporúča žiadna úprava dávky (pozri časť 5.2).

Porucha funkcie pečene

Pacienti s poruchou funkcie pečene neboli sledovaní v rámci protokolov transplantácie obličiek, a preto sa nemôže odporúčať úprava dávky belataceptu pri poškodení funkcie pečene.

Pediatrická populácia

Bezpečnosť a účinnosť belataceptu u detí a dospelých vo veku od 0 do 18 rokov neboli doteraz stanovené. K dispozícii nie sú žiadne údaje.

Spôsob podávania

NULOJIX je určený iba na intravenózne použitie.

Nariedený roztok sa musí podať formou intravenózne infúzie relatívne konštantnou rýchlosťou počas 30 minút. Infúzia prvej dávky sa má podať v období bezprostredne pred chirurgickým zákrokom alebo počas chirurgického zákroku, ale ešte pred ukončením cievnych anastomóz transplantátu.

Pokyny na prípravu a nariadenie lieku pred podaním, pozri časť 6.6.

4.3 Kontraindikácie

Príjemcovia transplantátu s negatívnym alebo neznámym sérologickým nálezom Epsteinovho-Barrovej vírusu (EBV).

Precitlivosť na liečivo alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1 (pozri časť 4.4).

4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

Sledovateľnosť

Aby sa zlepšila (do)sledovateľnosť biologického lieku, má sa zrozumiteľne zaznamenať názov a číslo šarže podaného lieku.

Potransplantačná lymfoproliferatívna porucha (Post-transplant lymphoproliferative disorder – PTLTD)

V štúdiách 2. a 3. fázy (3 štúdie) s novo transplantovanými pacientmi bol výskyt PTLTD vyšší u pacientov liečených belataceptom ako u pacientov liečených cyklosporínom (pozri časť 4.8). Príjemcovia transplantátu liečení belataceptom, ktorí majú negatívny sérologický nález EBV, sú vystavení zvýšenému riziku vzniku PTLTD v porovnaní s tými, ktorí majú pozitívny nález EBV (pozri časť 4.8). Sérologický stav EBV sa má zistiť pred začatím podávania belataceptu. Belatacept sa nesmie podať príjemcom transplantátu s negatívnym alebo neznámym sérologickým nálezom EBV (pozri časť 4.3).

Okrem negatívneho sérologického nálezu EBV patria medzi ďalšie známe rizikové faktory vzniku PTLD infekcia cytomegalovírusom (CMV) a terapia spôsobujúca depléciu T-buniek, ktorá sa používala častejšie na liečbu akútnej rejekcie štepu u pacientov liečených belataceptom v klinických štúdiách 3. fázy (pozri časť 5.1).

PTLD bola u pacientov liečených belataceptom najčastejšie lokalizovaná v centrálnom nervovom systéme (CNS). Lekári majú uvažovať o PTLD pri diferenciálnej diagnóze u pacientov s novovzniknutými alebo zhoršujúcimi sa neurologickými, kognitívnymi alebo behaviorálnymi prejavmi alebo príznakmi.

Infekcie

Použitie imunosupresív, vrátane belataceptu, môže zvýšiť vnímavosť na infekciu, vrátane smrteľných infekcií, oportúnnych infekcií, tuberkulózy a herpetických infekcií (pozri ďalej uvedené upozornenie týkajúce sa progresívnej multifokálnej leukoencefalopatie (PML) a tiež časť 4.8).

Profylaxia infekcie CMV sa odporúča počas minimálne 3 mesiacov po transplantácii, hlavne u pacientov so zvýšeným rizikom vzniku infekcie CMV. Profylaxia pneumocystovej pneumónie sa odporúča počas minimálne 6 mesiacov po transplantácii.

V klinických štúdiách bola tuberkulóza častejšie pozorovaná u pacientov liečených belataceptom ako u pacientov liečených cyklosporínom (pozri časť 4.8). Väčšina prípadov tuberkulózy sa vyskytla u pacientov, ktorí v súčasnosti žijú alebo v predchádzajúcom období žili v krajinách s vysokou prevalenciou tuberkulózy. Pred začatím liečby belataceptom majú pacienti podstúpiť vyšetrenie na tuberkulózu a testy na latentnú infekciu. Pred použitím belataceptu sa má začať náležitá liečba latentnej infekcie tuberkulózy.

Progresívna multifokálna leukoencefalopatia

PML je zriedkavá, často rýchlo postupujúca a smrteľná, oportúnna infekcia CNS, ktorú spôsobuje Johnov-Cunninghamov (JC) vírus. V klinických štúdiách s belataceptom boli hlásené 2 prípady PML u pacientov liečených belataceptom v dávkach vyšších než pri odporúčanom režime. V štúdiách s belataceptom podávaným pri transplantácii obličiek bol jeden prípad PML hlásený u pacienta, ktorému bol podávaný antagonist receptoru pre IL-2, mykofenolát mofetil (MMF) a kortikosteroidy ako súbežná liečba. V štúdiu transplantácie pečene boli pacientovi podávané MMF a kortikosteroidy ako súbežná liečba. Keďže zvýšené riziko vzniku PML a iných infekcií sa dáva do súvislosti s vysokými hladinami celkovej imunosupresie, odporúčané dávky belataceptu a súbežne podávaných imunosupresív, vrátane MMF alebo MPA, sa nesmú prekračovať (pozri časť 4.5).

Skorá diagnóza a liečba môžu zmierniť dopad PML. Lekári majú uvažovať o PML pri diferenciálnej diagnóze u pacientov s novovzniknutými alebo zhoršujúcimi sa neurologickými, kognitívnymi alebo behaviorálnymi prejavmi alebo príznakmi. PML sa zvyčajne diagnostikuje zobrazovacími vyšetreniami mozgu, vrátane magnetickej rezonancie (MRI) alebo skenu počítačovej tomografie (CT) a testovaním mozgovomiechovej tekutiny (CSF) na prítomnosť DNA vírusu JC pomocou polymerázovej reťazovej reakcie (PCR). Pri vysokom klinickom podozrení na PML sa má u jedincov uvažovať o vykonaní biopsie mozgu, ak diagnózu PML nie je možné stanoviť pomocou CSF PCR a neurozobrazovacích vyšetrení. Pri všetkých suspektných alebo potvrdených prípadoch PML sa odporúča konzultovať neurológa.

V prípade diagnózy PML sa odporúča zníženie dávky alebo vysadenie lieku spôsobujúceho imunosupresiu pri zohľadnení rizika pre štep. Plazmaferéza môže urýchliť odstránenie belataceptu z organizmu.

Zhubné nádory

Okrem PTLD sú pacienti liečení imunosupresívnymi režimami vrátane belataceptu vystavení zvýšenému riziku vzniku zhubných nádorov, vrátane karcinómov kože (pozri časť 4.8). Expozícia slnečnému žiareniu a ultrafialovému (UV) žiareniu sa má obmedziť nosením ochranného odevu a používaním krémov na opaľovanie s vysokým ochranným faktorom.

Trombóza štepu

V klinických skúšaní sa u príjemcov s rozšírenými kritériami darcovských aloštepov pozoroval v období po transplantácii zvýšený výskyt trombózy štepu. V praxi po uvedení lieku na trh sa u pacientov s inými predispozičnými rizikovými faktormi vzniku trombózy aloštepu obličky vyskytla trombóza aloštepu obličky po úvodnej dávke antitymocytového globulínu, ako imunosupresívnej liečbe, podanej súbežne v tom istom čase alebo takmer v tom istom čase s prvou dávkou belataceptu (pozri časť 4.8).

Prestavenie liečby z udržiavacieho režimu založeného na CNI

Prestavenie liečby klinicky stabilných pacientov, ktorí dostávajú udržiavací režim založený na CNI na režim založený na belatacepte môže na začiatku zvyšovať riziko akútnej rejeckie. Odporúča sa

dôsledné sledovanie z dôvodu akútnej rejekcie počas minimálne 6 mesiacov po prestavení liečby na belatacept, podľa miestnych štandardov starostlivosti. Nie sú k dispozícii údaje o prestavení liečby u pacientov, ktorí sa považovali za pacientov s vyšším imunologickým rizikom, pretože tí boli zo štúdií s prestavením liečby na základe definovaných kritérií v protokole súvisiacich s ich predchádzajúcou rejekciou v anamnéze vylúčení (pozri časť 5.1). U týchto pacientov môže byť na začiatku ešte vyššie riziko akútnej rejekcie po prestavení liečby na belatacept ako u tých, ktorí boli skutočne študovaní. U osôb s vysokým imunologickým rizikom sa má prestavenie liečby zvažovať, iba ak sa očakáva, že potenciálne prínosy prevážia riziká.

Transplantácia pečene

Bezpečnosť a účinnosť belataceptu nebola stanovená u pacientov po transplantácii pečene, a preto sa takéto použitie neodporúča. V jednej klinickej štúdií 2. fázy u *de novo* pacientov po transplantácii pečene sa pozorovalo zvýšenie počtu úmrtí v 2 z 3 skúmaných režimov obsahujúcich belatacept. Tieto dávkovacie režimy belataceptu sa líšili od tých, ktoré sa skúmali u príjemcov transplantátu obličky (pozri časť 5.1).

Súbežné použitie s inými imunosupresívami

V klinických štúdiách sa belatacept podával s nasledovnými imunosupresívami: s basiliximabom, MPA a s kortikosteroidmi.

Terapie spôsobujúce depléciu lymfocytov a MPA: Keďže celková záťaž imunosupresie je rizikový faktor vzniku zhubných nádorov a oportúnnych infekcií, treba sa vyhnúť použitiu vyšších ako odporúčaných dávok súbežne podávaných imunosupresív. Terapie spôsobujúce depléciu lymfocytov na liečbu akútnej rejekcie štepu sa majú používať obozretne.

U pacientov s vysokými hodnotami PRA sa často vyžaduje zvýšená imunosupresia. Belatacept sa neskúmal u pacientov s PRA > 30 % (pozri časť 4.2).

Postupné znižovanie dávky kortikosteroidov: Postupné znižovanie dávky kortikosteroidov u pacientov užívajúcich belatacept sa má vykonať s opatrnosťou, predovšetkým u pacientov s vysokým imunologickým rizikom, ako sú pacienti so 4 až 6 nezhodami ľudských leukocytových antigénov (HLA). Zo skúseností po uvedení lieku na trh sa použitie belataceptu v kombinácii s indukciou basiliximabom, mofetilmkofenolátom a postupným znižovaním dávky kortikosteroidov na 5 mg/deň v 6. ťždni po transplantácii spájalo so zvýšeným výskytom akútnej rejekcie, osobitne rejekcie III. stupňa. Tieto rejekcie III. stupňa sa vyskytli u pacientov so 4 až 6 nezhodami HLA (pozri časti 4.2 a 5.1).

U pacientov, ktorí môžu prejsť z liečby belataceptom na liečbu iným imunosupresívom, majú lekári vziať do úvahy 9- až 10-dňový polčas belataceptu, aby sa zamedzilo nožnej nedostatocnej alebo nadmernej imunosupresii po ukončení liečby belataceptom.

Alergické reakcie

V klinických štúdiách boli pri podávaní belataceptu hlásené reakcie súvisiace s infúziou. Pacientov nie je potrebné predliečiť, aby sa predišlo alergickým reakciám (pozri časť 4.8). Je potrebná zvýšená obozretnosť u pacientov, ktorí majú v anamnéze alergické reakcie na belatacept alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok tohto lieku. Anafylaxia sa hlásila v priebehu sledovania po uvedení lieku na trh (pozri časť 4.8). Ak sa vyskytne akákoľvek závažná alergická alebo anafylaktická reakcia, liečba NULOJIXOM sa musí ihneď ukončiť a začať náležitá liečba.

Očkovanie

Imunosupresívna liečba môže ovplyvniť odpoveď organizmu na očkovanie. Počas liečby belataceptom preto môže byť očkovanie menej účinné, hoci toto sa v klinických štúdiách nesledovalo. Treba sa vyhnúť použitiu očkovacích látok so živými vírusmi (pozri časť 4.5).

Autoimunitný proces

Jestvuje teoretická obava, že liečba belataceptom môže zvýšiť riziko autoimunitných procesov (pozri časť 4.8).

Imunogenita

Hoci u malého počtu pacientov došlo k tvorbe protilátok a nezistil sa žiaden zjavný vzájomný vzťah medzi tvorbou protilátok a klinickou odpoveďou alebo nežiaducimi udalosťami, množstvo údajov je príliš obmedzené na vyvodenie definitívneho záveru (pozri časť 4.8).

Bezpečnosť a účinnosť opakovanej liečby belataceptom sa neskúmala. Potenciálny vplyv už existujúcich protilátok na belatacept sa má vziať do úvahy pri zvažovaní opakovanej liečby belataceptom po dlhšom prerušení najmä u pacientov, ktorí nedostávali neprerušovanú imunosupresívnu liečbu.

Obsah sodíka

Tento liek obsahuje 0,55 mmol alebo 13 mg sodíka v injekčnej liekovke, čo zodpovedá 0,64 % WHO odporúčaného maximálneho denného príjmu 2 g sodíka pre dospelú osobu. Treba to vziať do úvahy pri liečbe pacientov na diéte s kontrolovaným obsahom sodíka.

4.5 Liekové a iné interakcie

Belatacept je fúzny proteín, ktorý pravdepodobne nie je metabolizovaný enzýmami cytochrómu P450 (CYP) a UDP-glukuronozyltransferázami (UGTs). Zdá sa, že belatacept nemá žiadne významné priame účinky na hladiny cytokínov v pečeni príjemcov transplantátu ani u zdravých dobrovoľníkov. Preto nie je pravdepodobné, že by belatacept ovplyvnil enzýmy cytochrómu P450 prostredníctvom účinkov na cytokíny.

Belatacept pravdepodobne nenaruša enterohepatálnu recirkuláciu MPA. Pri danej dávke MMF je expozícia MPA približne o 40 % vyššia pri súbežnom podaní belataceptu ako pri súbežnom podaní cyklosporínu.

Imunosupresívna liečba môže ovplyvniť odpoveď organizmu na očkovanie. Počas liečby belataceptom preto môže byť očkovanie menej účinné, hoci toto sa v klinických štúdiách nesledovalo. Treba sa vyhnúť použitiu očkovacích látok so živými vírusmi (pozri časť 4.4).

4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

Ženy v reprodukčnom veku/Antikonцепcia u mužov a žien

Ženy v reprodukčnom veku musia používať účinnú antikoncepciu počas liečby belataceptom a počas až 8 týždňov po poslednej dávke liečby, keďže možné riziko pre embryonálny/fetálny vývoj nie je známe.

Gravidita

Nie sú k dispozícii dostatočné údaje o použití belataceptu u gravidných žien. Štúdie na zvieratách nepreukázali priame alebo nepriame škodlivé účinky na embryonálny/fetálny vývoj pri dávkach až 16-násobne a 19-násobne vyšších ako je dávka 10 mg/kg určená pre ľudí, a to na základe hodnoty AUC. V štúdiách prenatalného a postnatalného vývoja potkanov boli pozorované obmedzené zmeny imunitnej funkcie pri dávke 19-násobne vyššej ako je dávka 10 mg/kg určená pre ľudí, a to na základe hodnoty AUC (pozri časť 5.3). Belatacept má byť používaný počas gravidity iba v nevyhnutných prípadoch.

Dojčenie

Štúdie na potkanoch preukázali vylučovanie belataceptu do mlieka. Nie je známe, či sa belatacept vylučuje do ľudského mlieka (pozri časť 5.3). Ženy nemajú dojčiť počas liečby režimom založeným na belatacepte.

Fertilita

Nie sú k dispozícii údaje o použití belataceptu a o jeho účinku na fertilitu u ľudí. U potkanov nemal belatacept žiadne nežiaduce účinky na fertilitu samcov ani samíc (pozri časť 5.3).

4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

Belatacept má malý vplyv na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje, pretože môže spôsobovať únavu, malátnosť a/alebo nauzeu. Pacientov treba poučiť, že ak sa u nich uvedené príznaky objavia, nesmú vykonávať potenciálne nebezpečné činnosti, akými je vedenie vozidla alebo obsluha strojov.

4.8 Nežiaduce účinky

Súhrn bezpečnostného profilu

Profil nežiaducich reakcií súvisiaci s imunosupresívami je často ťažké stanoviť vzhľadom na základné ochorenie a na súbežné použitie viacerých liekov.

V skúšaniach vykonaných na podporu použitia u novo transplantovaných pacientov boli najčastejšie závažné nežiaduce reakcie ($\geq 2\%$) hlásené v súvislosti s belataceptom pri oboch režimoch (intenzívnejší [more intensive, MI] a menej intenzívny [less intensive, LI]) kumulatívne až do 3. roku liečby infekcia močových ciest, infekcia CMV, pyrexia, zvýšená hladina kreatinínu v krvi, pyelonefritída, hnačka, gastroenteritída, dysfunkcia štep, leukopénia, pneumónia, karcinóm z bazálnych buniek, anémia, dehydratácia.

Najčastejšie hlásené nežiaduce reakcie ($\geq 20\%$) u pacientov liečených oboma režimami založenými na belatacepte (MI a LI) až do 3. roku liečby boli hnačka, anémia, infekcia močových ciest, periférny edém, zápcha, hypertenzia, pyrexia, nauzea, dysfunkcia štep, kašeľ, vracanie, leukopénia, hypofosfatémia a bolesť hlavy.

Nežiaduce reakcie vedúce k prerušeniu alebo k ukončeniu liečby belataceptom u $\geq 1\%$ pacientov až do 3. roku liečby boli trombóza obličkovej žily a infekcia CMV.

Zoznam nežiaducich reakcií v tabuľkovom formáte

V tabuľke 2 je podľa tried orgánových systémov a kategórií frekvencie výskytu uvedený zoznam nežiaducich reakcií prinajmenšom s podozrením na príčinnú súvislosť, hlásených u novo transplantovaného pacienta kumulatívne v klinických skúšaniach počas obdobia až 3 rokov a to súhrnne pre oba režimy belataceptu (MI a LI).

Kategórie frekvencie výskytu sú definované takto: veľmi časté ($\geq 1/10$); časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$); menej časté ($\geq 1/1\,000$ až $< 1/100$). V rámci každej kategórie frekvencií sú nežiaduce reakcie uvedené v poradí s klesajúcou závažnosťou.

Tabuľka 2: Nežiaduce reakcie u novo transplantovaného pacienta v klinických skúšaníach

Infekcie a nákazy	
Veľmi časté	infekcia močových ciest, infekcia horných dýchacích ciest, CMV infekcia*, bronchitída
Časté	sepsa, pneumónia, chrípka, gastroenteritída, pásový opar, sinusitída, infekcia vírusom herpes simplex, orálna kandidóza, pyelonefritída, onychomykóza, infekcia BK vírusom, infekcia dýchacích ciest, kandidóza, rinitída, celulitída, infekcia rany, lokalizovaná infekcia, infekcia herpetickým vírusom, plesňová infekcia, plesňová infekcia kože
Menej časté	PML*, mykotická infekcia mozgu, CMV kolitída, nefropatia súvisiaca s polyomavírusom, genitálny herpes, stafylokoková infekcia, endokarditída, tuberkulóza*, bronchiektáza, osteomyelitída, strongyloidíaza, blastocystická infekcia, giardiáza, lymfangitída
Benígne a malígne nádory, vrátane nešpecifikovaných novotvarov (cysty a polypy)*	
Časté	karcinóm kože zo skvamózných buniek, karcinóm z bazálnych buniek, kožný papilóm
Menej časté	lymfoproliferatívna porucha súvisiaca s EBV**, rakovina pľúc, rakovina konečníka, rakovina prsníka, sarkóm, Kaposiho sarkóm, rakovina prostaty, rakovina krčka maternice, rakovina hrtanu, lymfóm, viacnásobný myelóm, karcinóm z prechodných buniek
Poruchy krvi a lymfatického systému	
Veľmi časté	anémia, leukopénia
Časté	trombocytopénia, neutropénia, leukocytóza, polycytémia, lymfopénia
Menej časté	monocytopénia, čistá aplázia červených krviniek, agranulocytóza, hemolýza, hyperkoagulácia
Poruchy imunitného systému	
Časté	znížená hladina imunoglobulínu G v krvi, znížená hladina imunoglobulínu M v krvi
Menej časté	hypogamaglobulinémia, sezónna alergia
Poruchy endokrinného systému	
Časté	príznaky podobné Cushingovmu syndrómu
Menej časté	adrenálna insuficiencia
Poruchy metabolizmu a výživy	
Veľmi časté	hypofosfatémia, hypokaliémia, dyslipidémia, hyperkaliémia, hyperglykémia, hypokalcémia
Časté	zvýšenie telesnej hmotnosti, diabetes mellitus, dehydratácia, zníženie telesnej hmotnosti, acidóza, retencia tekutín, hyperkalcémia, hypoproteinémia
Menej časté	diabetická ketoacidóza, diabetická noha, alkalóza, znížená chuť do jedla, nedostatok vitamínu D
Psychické poruchy	
Veľmi časté	insomnia, úzkosť, insomnia, anxiety
Časté	depresia
Menej časté	abnormálne sny, zmeny nálady, nedostatok pozornosti/porucha hyperaktivity, zvýšenie libida

Poruchy nervového systému	
Veľmi časté	bolesť hlavy
Časté	tremor, parestézia, cievna mozgová príhoda, závrat, synkopa, letargia, periférna neuropatia
Menej časté	encefalitída, Guillainov-Barrého syndróm*, edém mozgu, zvýšenie intrakraniálneho tlaku, encefalopatia, kŕče, hemiparéza, demyelinizácia, ochrnutie tváre, dysgeúzia, kognitívna porucha, porucha pamäte, migréna, pocit pálenia, diabetická neuropatia, syndróm nepokojných nôh
Poruchy oka	
Časté	katarakta, okulárna hyperémia, rozmazané videnie
Menej časté	retinitída, konjunktivitída, zápal oka, keratitída, fotofóbia, edém očných viečok
Poruchy ucha a labyrintu	
Časté	vertigo, bolesť ucha, tinitus
Menej časté	hypoakúzia
Poruchy srdca a srdcovej činnosti	
Časté	tachykardia, bradykardia, atriálna fibrilácia, srdcové zlyhanie, angína pectoris, hypertrofia ľavej komory
Menej časté	akútny koronárny syndróm, atrioventrikulárny blok druhého stupňa, ochorenie aortickej chlopne, supraventrikulárna arytmia
Poruchy ciev	
Veľmi časté	hypertenzia, hypotenzia
Časté	šok, infarkt, hematóm, lymfokéla, angiopatia, arteriálna fibróza
Menej časté	venózna trombóza, arteriálna trombóza, tromboflebitída, arteriálna stenóza, intermitentná klaudikácia, návaly horúčavy
Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína	
Veľmi časté	dyspnoe, kašeľ
Časté	pľúcny edém, pískavé dýchanie, hypokapnia, ortopnoe, epistaxa, orofaryngeálna bolesť
Menej časté	syndróm akútnej respiračnej tiesne, pľúcna hypertenzia, pneumonitída, hemoptýza, bronchopneumopatia, bolestivé dýchanie, pleurálny výpotok, syndróm spánkového apnoe, dysfónia, orofaryngeálne pľuzgiere
Poruchy gastrointestinálneho traktu	
Veľmi časté	hnačka, zápcha, nauzea, vracanie, bolesť brucha
Časté	dyspepsia, aftózna stomatitída, abdominálna hernia
Menej časté	porucha gastrointestinálneho traktu, pankreatitída, vred hrubého čreva, meléna, gastroduodenálny vred, krvácanie z konečníka, malá črevná obštrukcia, cheilitída, hyperplázia ďasien, bolesť slinnej žľazy, sfarbená stolica
Poruchy pečene a žlčových ciest	
Časté	cytolytická hepatitída, abnormálne hodnoty pečeneových testov
Menej časté	cholelitiáza, hepatická cysta, hepatická steatóza
Poruchy kože a podkožného tkaniva	
Časté	akné, pruritus, alopecia, kožná lézia, vyrážka, nočné potenie, hyperhidróza
Menej časté	psoriáza, abnormálny rast vlasov, onychoklázia, vred na penise, opuch tváre, trichorexia

Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva	
Veľmi časté	artralgia, bolesť chrbta, bolesť v končatine
Časté	myalgia, svalová slabosť, bolesť kostí, opuch kĺbov, porucha medzistavcových platničiek, zablokovanie kĺbov, svalové kŕče, osteoartritída
Menej časté	porucha kostného metabolizmu, osteitída, osteolýza, synovitída
Poruchy obličiek a močových ciest	
Veľmi časté	proteinúria, zvýšená hladina kreatinínu v krvi, dyzúria, hematúria
Časté	nekróza obličkových tubulov, trombóza obličkovej žily*, stenóza renálnej artérie, glykozúria, hydronefróza, veziko-ureterický reflux, inkontinencia moču, retencia moču, noktúria
Menej časté	trombóza obličkovej artérie*, nefritída, nefroskleróza, renálna tubulárna atrofia, hemoragická cystitída, fibróza obličiek
Poruchy reprodukčného systému a prsníkov	
Menej časté	epididymitída, priapizmus, cervikálna dysplázia, hrčka v prsníku, testikulárna bolesť, vulválna ulcerácia, atrofická vulvovaginitída, infertilita, edém miešku
Vrodené, familárne a genetické poruchy	
Časté	hydrokéla
Menej časté	hypofosfatázia
Celkové poruchy a reakcie v mieste podania	
Veľmi časté	periférny edém, pyrexia
Časté	bolesť na hrudníku, únava, malátnosť, zhoršené hojenie
Menej časté	reakcia súvisiaca s infúziou*, podráždenosť, fibróza, zápal, opätovný výskyt ochorenia, pocit horúčavy, vred
Laboratórne a funkčné vyšetrenia	
Časté	zvýšená hladina c-reaktívneho proteínu, zvýšená hladina parathyroidného hormónu v krvi
Menej časté	zvýšená hladina pankreatických enzýmov, zvýšená hladina troponínu, nerovnováha elektrolytov, zvýšená hladina prostatického špecifického antigénu, zvýšená hladina kyseliny močovej v krvi, znížená tvorba moču, znížená hladina glukózy v krvi, pokles počtu CD4 lymfocytov
Úrazy, otravy a komplikácie liečebného postupu	
Veľmi časté	dysfunkcia štepu
Časté	chronická nefropatia aloštepú (chronic allograft nephropathy – CAN), incizionálna hernia
Menej časté	zlyhanie transplantátu, transfúzna reakcia, otvorenie rany, zlomenina, pretrhnutie šľachy, procedurálna hypotenzia, procedurálna hypertenzia, post-procedurálny hematóm, procedurálna bolesť, procedurálna bolesť hlavy, kontúzia

* Pozri časť „Opis vybraných nežiaducich reakcií“.

** Zahŕňa všetky nežiaduce udalosti hlásené počas priemerne 3,3 roka u novo transplantovaného pacienta v štúdiách fázy 3 a počas priemerne približne 7 rokov u novo transplantovaného pacienta v štúdiu fázy 2.

Dlhodobé predĺženie Štúdie 1 a Štúdie 2

Z 1 209 randomizovaných pacientov a novo transplantovaných pacientov v dvoch štúdiách 3. fázy (pozri časť 5.1) 761 pacientov pokračovalo po 3. roku v období dlhodobého predĺženia až o ďalšie 4 roky a pokračovali v užívaní skúšaného liečiva podľa ich pôvodného priradenia liečby. V porovnaní s výsledkami z prvých 3 rokov sa nezistili žiadne nové nežiaduce reakcie alebo zvyšovanie incidencie nežiaducich reakcií (uvedené vyššie z obdobia prvých 3 rokov) počas 4-ročného dlhodobého otvoreného predĺženia.

Štúdie s prestavením liečby 1 a 2

Celkový bezpečnostný profil belataceptu v dvoch štúdiách s prestavením liečby bol zhodný so známym bezpečnostným profilom v existujúcej klinickej populácii zo štúdií s novo transplantovanými pacientmi, ktorý je uvedený vyššie v tabuľke 2.

Opis vybraných nežiaducich reakcií

Zhubné nádory a potransplantačné lymfoproliferatívne ochorenie

V skúšaníach s novo transplantovaným pacientom je v tabuľke 3 znázornená frekvencia výskytu zhubných nádorov v priebehu 1 roka a v priebehu 3 rokov, okrem prípadov PTLD, ktoré sú uvedené v priebehu 1 roka a > 3 rokov (priemerný počet dní následného sledovania bol 1 199 dní pri belatacepte MI, 1 206 dní pri belatacepte LI a 1 139 dní pri cyklosporíne). Frekvencia výskytu zhubných nádorov v priebehu 3 rokov, okrem nemelanómových karcinómov kože, bola v skupine s belataceptom LI a v skupine s cyklosporínom podobná a vyššia v skupine s belataceptom MI. Výskyt PTLD bol vyšší v oboch liečebných skupinách s belataceptom oproti skupine s cyklosporínom (pozri časť 4.4). Nemelanómové karcinómy kože sa vyskytovali menej často pri LI režime belataceptu ako pri režime cyklosporínu alebo MI režime belataceptu.

Tabuľka 3: Zhubné nádory vyskytujúce sa podľa liečebnej skupiny (%)

	V priebehu 1 roka			Do 3. roka ^{*,**}		
	Belatacept MI N = 477	Belatacept LI N = 472	Cyklosporín N = 476	Belatacept MI N = 477	Belatacept LI N = 472	Cyklosporín N = 476
Akýkoľvek zhubný nádor	3,4	1,9	3,4	8,6	5,7	7,1
Nemelanómový karcinóm kože	1,0	0,2	1,5	4,2	1,5	3,6
Zhubné nádory okrem nemelanómových karcinómov kože	2,3	1,7	1,9	4,4	4,2	3,6
PTLD	0,8	0,8	0,2	1,7	1,3	0,6
Zhubné nádory okrem nemelanómových karcinómov kože a PTLD	1,5	0,8	1,7	2,7	3,2	3,4

*Medián následného sledovania okrem PTLD je pre súhrnné štúdie 1 092 dní pre každú liečenú skupinu.

**Medián následného sledovania pre PTLD je pre súhrnné štúdie 1 199 dní pre MI, 1 206 dní pre LI a 1 139 dní pre cyklosporín.

V 3 štúdiách s novo transplantovaným pacientom (jedna štúdia 2. fázy a dve štúdie 3. fázy, Štúdia 1 a Štúdia 2) bola kumulatívna frekvencia výskytu PTLD vyššia u pacientov liečených belataceptom v odporúčanom dávkovacom režime (LI) (1,3 %; 6/472) ako v skupine s cyklosporínom (0,6 %; 3/476) a bola najvyššia v skupine s belataceptom MI (1,7 %; 8/477). Deväť zo 14 prípadov PTLD u pacientov liečených belataceptom bolo lokalizovaných v CNS; v rámci pozorovacieho obdobia bolo 8 zo 14 prípadov smrteľných (6 smrteľných prípadov postihovalo CNS). Zo 6 prípadov PTLD pri LI režime 3 postihovali CNS a boli smrteľné.

Pacienti s negatívnym sérologickým nálezom EBV liečení imunosupresívami majú obzvlášť zvýšené riziko vzniku PTLD (pozri časti 4.3 a 4.4). V klinických štúdiách boli príjemcovia transplantátu liečení belataceptom, ktorí mali negatívny sérologický nález EBV, vystavení zvýšenému riziku vzniku PTLD v porovnaní s tými, ktorí mali pozitívny nález EBV (7,7 %; 7/91 oproti 0,7 %; 6/810, v uvedenom poradí). Pri odporúčanom dávkovacom režime belataceptu malo 404 príjemcov transplantátu pozitívny nález EBV a vyskytli sa 4 prípady PTLD (1,0 %); 2 z nich boli lokalizované v CNS.

Počas obdobia dlhodobého predĺženia sa hlásili zhubné nádory (vrátane PTLD) u 10,3 %, 8,4 % a 14,7 % pacientov v skupinách s belataceptom MI, belataceptom LI a cyklosporínom v Štúdiu 1, v uvedenom poradí, a u 19,2 %, 13,3 % a 16,1 % pacientov v skupinách s belataceptom MI, belataceptom LI a cyklosporínom v Štúdiu 2, v uvedenom poradí. Prípady PTLD sa líšili v závislosti od sérologického stavu. V Štúdiu 1 sa hlásil jeden ďalší prípad PTLD v skupine s cyklosporínom, u pacienta, ktorý mal pozitívny sérologický nález EBV v čase transplantácie. V Štúdiu 2 sa u pacientov, ktorí mali pozitívny sérologický nález EBV v čase transplantácie vyskytol jeden prípad PTLD v každej z troch liečených skupín. U pacientov Štúdie 2., ktorí mali negatívny sérologický nález EBV v čase transplantácie (u ktorých sa použitie belataceptu neodporúča) sa vyskytli tri prípady PTLD v skupine s belataceptom LI a v skupinách s belataceptom MI a cyklosporínom sa nevyskytli žiadne prípady.

Infekcie

V skúšaniach s novo transplantovaným pacientom je v tabuľke 4 znázornená frekvencia výskytu infekcií v priebehu 1 roka a v priebehu 3 rokov podľa liečebnej skupiny. Celkový výskyt infekcií tuberkulózy a nezávažných herpetických infekcií bol vyšší pri režimoch belataceptu ako pri režime cyklosporínu. Väčšina prípadov tuberkulózy sa vyskytla u pacientov, ktorí v súčasnosti žijú alebo v predchádzajúcom období žili v krajinách s vysokou prevalenciou tuberkulózy (pozri časť 4.4). Celkový výskyt infekcií polyomavírusom a mykotických infekcií bol numericky nižší v skupine s belataceptom LI v porovnaní so skupinou s belataceptom MI a skupinou s cyklosporínom.

V rámci klinického programu belataceptu sa u 2 pacientov diagnostikovala PML. Jeden smrteľný prípad PML bol hlásený u príjemcu transplantátu obličky liečeného MI režimom belataceptu, antagonistom receptora pre IL-2, MMF a kortikosteroidmi počas 2 rokov v štúdiu 3. fázy. Druhý prípad PML bol hlásený u príjemcu transplantátu pečene v štúdiu 2. fázy, ktorý podstúpil 6-mesačnú liečbu MI režimom posilneného belataceptu, MMF v dávkach vyšších ako je odporúčaná dávka a kortikosteroidmi (pozri časť 4.4).

Infekcie postihujúce CNS boli častejšie v skupine s belataceptom MI (8 prípadov, vrátane prípadu PML spomenutého vyššie; 1,7 %) ako v skupine s belataceptom LI (2 prípady, 0,4 %) a v skupine s cyklosporínom (jeden prípad; 0,2 %). Najčastejšia infekcia CNS bola kryptoková meningitída.

Tabuľka 4: Infekcie vyskytujúce sa podľa liečebnej skupiny v skúšaniach s novo transplantovaným pacientom (%)

	V priebehu 1 roka			V priebehu 3 rokov*		
	Belatacept MI N = 477	Belatacept LI N = 472	Cyklosporín N = 476	Belatacept MI N = 477	Belatacept LI N = 472	Cyklosporín N = 476
Infekcie a nákazy	70,7	71,8	73,7	79,2	82,0	80,6
Závažné infekcie	26,8	23,3	27,3	35,8	33,5	37,8
Vírusové infekcie	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
Polyomavírus	4,8	2,3	4,8	6,3	3,8	5,7
Herpetický vírus	8,0	6,6	6,1	15,5	14,2	10,7
Mykotické infekcie	13,8	11,0	15,1	22,9	16,7	20,6
Tuberkulóza	0,4	0,4	0,2	1,3	1,3	0,2

*Medián expozície liečiva pre súhrnné štúdie je 1 092 dní pre každú liečenú skupinu.

Počas obdobia dlhodobého predĺženia v skúšaniach s novo transplantovaným pacientom sa v Štúdiu 1 vyskytli závažné infekcie u 30,3 % a 23,5 % pacientov v skupinách s belataceptom MI a LI, v uvedenom poradí, a u 27,2 % pacientov v skupine s cyklosporínom; a v Štúdiu 2 u 35,6 % a 38,1 % pacientov v skupinách s belataceptom MI a LI, v uvedenom poradí, a u 37,9 % pacientov v skupine s cyklosporínom. V skupine s cyklosporínom sa hlásil jeden prípad PML (Štúdia 1) 82 mesiacov po transplantácii (dlhšie ako 56 dní po ukončení liečby).

Trombóza štepu

V štúdií 3. fázy s príjemcami s novo transplantovanými obličkami od darcov s rozšírenými kritériami (extended criteria donor – ECD) (Štúdia 2) sa trombóza štepu vyskytovala častejšie v skupinách s belataceptom (u 4,3 % pri MI režime a u 5,1 % pri režime LI) oproti 2,2 % pri cyklosporíne.

V ďalšej štúdií 3. fázy s príjemcami s novo transplantovanými obličkami od žijúcich darcov a od zosnulých darcov so štandardnými kritériami (Štúdia 1) bol výskyt trombózy štepu 2,3 % pri MI režime a 0,4 % pri LI režime oproti 1,8 % pri cyklosporíne. V štúdií s novo transplantovanými pacientmi 2. fázy boli 2 prípady trombózy štepu, 1 prípad pri MI režime a jeden prípad pri LI režime (1,4 % výskyt pri oboch režimoch) oproti 0 v skupine s cyklosporínom. Vo všeobecnosti sa uvedené nežiaduce príhody vyskytli v skorej fáze liečby a väčšina mala za následok stratu štepu. V praxi po uvedení lieku na trh sa u pacientov s inými predispozičnými rizikovými faktormi vzniku trombózy aloštepú obličky hlásila trombóza aloštepú obličky po úvodnej dávke antitymocytového globulínu, podanej súbežne v tom istom čase alebo takmer v tom istom čase s prvou dávkou belataceptu (pozri časť 4.4).

Reakcie súvisiace s infúziou

Anafylaxia sa hlásila po uvedení lieku na trh (pozri časť 4.4).

V štúdiách s novo transplantovaným pacientom sa akútne reakcie súvisiace s infúziou (reakcie vyskytujúce do jednej hodiny od podania infúzie) sa v priebehu 3 rokov liečby vyskytli u 5,5 % pacientov v skupine s belataceptom MI a 4,4 % pacientov v skupine s belataceptom LI. Najčastejšie hlásené akútne reakcie súvisiace s infúziou pri kombinovaných režimoch belataceptu boli hypotenzia, hypertenzia, návaly tepla a bolesť hlavy. Väčšina nežiaducich príhod nebola závažná, mali ľahkú až stredne ťažkú intenzitu a nevyskytovali sa opakovane. Pri porovnaní infúzie belataceptu s infúziami placebo sa nezistili žiadne rozdiely vo výskyte nežiaducich príhod (infúzie placebo sa podali v 6.a 10. týždni režimu LI belataceptu na odslepenie MI a LI režimov).

Imunogenita

Protilátky namierené proti molekule belataceptu sa hodnotili u 796 príjemcov transplantátu obličky (551 z nich bolo liečených minimálne 3 roky) v dvoch štúdiách 3. fázy s novo transplantovanými pacientmi. Ďalších 51 pacientov bolo liečených priemerne 7 rokov v dlhodobom predĺžení štúdie 2. fázy s novo transplantovanými pacientmi. Tvorba protilátok proti belataceptu sa nespájala so zmeneným klírensom belataceptu.

Počas liečby belataceptom došlo k tvorbe protilátok celkovo u 45 z 847 pacientov (5,3 %).

V jednotlivých štúdiách sa percentuálny podiel pacientov s protilátkami pohyboval od 4,5 % a 5,2 % v štúdiách 3. fázy do 11,8 % v dlhodobom predĺžení štúdie 2. fázy. Avšak imunogenita normalizovaná na dĺžku expozície liečivu bola konzistentná, a to 2,0 až 2,1 na 100 pacientorokov vo všetkých troch štúdiách. V skupine 153 pacientov, ktorí boli hodnotení na protilátky po uplynutí minimálne 56 dní (približne 6 polčasov) od ukončenia podávania belataceptu, došlo k tvorbe protilátok u ďalších 10 (6,5 %) pacientov. Titre protilátok boli vo všeobecnosti nízke, zvyčajne nepretrvávali a často sa stali nedetegovateľnými pri pokračujúcej liečbe.

Prítomnosť neutralizujúcich protilátok sa hodnotila na základe vzoriek od 29 pacientov, v ktorých sa potvrdilo naviazanie na molekulu belataceptu v oblasti modifikovaného, cytotoxického T-lymfocytárneho antigénu 4 (CTLA-4), vyhodnotených pomocou analýzy *in vitro*; 8 (27,6 %) pacientov malo preukázateľne prítomné neutralizujúce protilátky. Klinický význam takýchto protilátok nie je jasný.

Autoimunita

V štúdiách s novo transplantovaným pacientom bol výskyt autoimunitných nežiaducich príhod vo všetkých kľúčových klinických štúdiách menej častý, pričom do 3. roka liečby bol ich výskyt 1,7 % v skupine s MI, 1,7 % v skupine s LI a 1,9 % v skupine s cyklosporínom. U jedného pacienta liečeného MI režimom belataceptu vznikol Guillianov-Barrého syndróm, ktorý viedol k ukončeniu liečby a ktorý následne doznal. Celkovo možno konštatovať, že malý počet prípadov hlásených v klinických štúdiách svedčí o tom, že dlhodobá expozícia belataceptu nevystavuje pacientov zvýšenému riziku vzniku autoimunitných nežiaducich príhod.

Počas obdobia dlhodobého predĺženia sa v Štúdiu 1 vyskytli autoimunitné udalosti u 2,6 % a 3,0 % pacientov v skupinách s belataceptom MI a LI, v uvedenom poradí, a u 3,7 % pacientov v skupine s cyklosporínom; a v Štúdiu 2 u 5,8 % a 3,5 % pacientov v skupinách s belataceptom MI a LI, v uvedenom poradí, a u 0 % pacientov v skupine s cyklosporínom.

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie po registrácii lieku je dôležité. Umožňuje priebežné monitorovanie pomeru prínosu a rizika lieku. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie na **národné centrum hlásenia uvedené v Prílohe V**.

4.9 Predávkovanie

Podávané boli jednotlivé dávky do 20 mg/kg bez zjavného toxického účinku. V prípade predávkovania sa odporúča sledovať pacienta kvôli akýmkoľvek prejavom alebo príznakom nežiaducich reakcií a začať náležitú symptomatickú liečbu.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Imunosupresíva, selektívne imunosupresíva, ATC kód: L04AA28.

Belatacept, selektívny blokátor kostimulácie, je rozpustný fúzny proteín pozostávajúci z modifikovanej extracelulárnej domény ľudského cytotoxického T-lymfocytárneho antigénu 4 (CTLA-4) fúzovanej s fragmentom (pántová oblasť CH2-CH3 domén) Fc domény ľudského imunoglobulínu G1. Belatacept je vytvorený technológiou rekombinantnej DNA v cicavcom bunkovom expresnom systéme. V oblasti väzby CTLA-4 na ligandy boli urobené substitúcie dvoch aminokyselín (L104 za E; A29 za Y).

Mechanizmus účinku

Belatacept sa viaže na CD80 a CD86 na bunkách prezentujúcich antigén. V dôsledku toho belatacept blokuje CD28 sprostredkovanú kostimuláciu T-buniek, čím inhibuje ich aktiváciu. Aktivované T-bunky sú hlavnými mediátormi imunologickej odpovede na transplantovanú obličku. Belatacept, modifikovaná forma CTLA4-Ig, sa viaže na CD80 a CD86 s vyššou aviditou než východisková molekula CTLA4-Ig, z ktorej belatacept pochádza. Táto zvýšená avidita zabezpečuje hladinu imunosupresie, ktorá je nevyhnutná na zabránenie imunitným systémom sprostredkovanému zlyhaniu a dysfunkcie aloštetu.

Farmakodynamické účinky

V klinickej štúdiu bola po úvodnom podaní belataceptu pozorovaná približne 90 % saturácia CD86 receptorov na povrchu buniek prezentujúcich antigén v periférnej krvi. Počas prvého mesiaca po transplantácii bola zachovaná 85 % saturácia CD86. Až do 3. mesiaca po transplantácii bola pri odporúčanom dávkovacom režime miera saturácie CD86 zachovaná približne na 70 % a v 12. mesiaci približne na 65 %.

Klinická účinnosť a bezpečnosť

Štúdia 1 a 2: štúdie 3. fázy s novo transplantovanými pacientmi

Bezpečnosť a účinnosť belataceptu ako súčasť imunosupresívneho režimu po transplantácii obličky boli hodnotené v dvoch randomizovaných, čiastočne zaslepených, multicentrických, 3-ročných štúdiách s primárnym cieľovým ukazovateľom špecifikovaným v 1. roku. Tieto štúdie porovnali dva dávkovacie režimy belataceptu (MI a LI) s cyklosporínom u príjemcov orgánov od darcov

so štandardnými kritériami (Štúdia 1) alebo s rozšírenými kritériami (Štúdia 2). Všetkým pacientom boli podávané basiliximab, MMF a kortikosteroidy. Intenzívnejší (MI) režim, ktorý zahŕňal vyššie a častejšie podávané dávky počas prvých 6 mesiacov po transplantácii, mal za následok 2-násobne vyššiu expozíciu belataceptu ako menej intenzívny (LI) režim počas 2. až 7. mesiaca po transplantácii. Účinnosť bola medzi MI a LI podobná, kým celkový bezpečnostný profil bol lepší pri LI. Odporúčaná dávka belataceptu preto vychádza z LI dávkovacieho režimu.

Štúdia 1: Prijemcovia obličiek od žijúceho darcu a od zosnulého darcu so štandardnými kritériami
Orgány od darcov so štandardnými kritériami boli definované ako orgány od žijúceho darcu, alebo od zosnulého darcu s predpokladanou dobou chladovej ischémie < 24 hodín a nespĺňajúce definíciu orgánov od darcov s rozšírenými kritériami. Zo Štúdie 1 sa vyradili (1) príjemcovia, ktorí absolvovali prvú transplantáciu, u ktorých bol aktuálny PRA $\geq 50\%$; (2) príjemcovia, ktorí absolvovali opakovanú transplantáciu, u ktorých bol aktuálny PRA $\geq 30\%$; (3) príjemcovia, u ktorých bola predchádzajúca strata štepu spôsobená akútnou rejeckiou a v prípade pozitívneho krížového testu (cross match) lymfocytotoxicity T-buniek.

V tejto štúdii bolo zaradených a randomizovaných 666 pacientov po transplantácii; 219 na liečbu belataceptom MI, 226 na liečbu belataceptom LI a 221 na liečbu cyklosporínom. Medián veku bol 45 rokov; 58 % darovaných orgánov bolo od žijúcich pacientov; 3 % boli opakované transplantácie; 69 % skúmanej populácie boli muži; 61 % pacientov bolo belochov, 8 % bolo černochovo/ Afroameričanov, 31 % bolo kategorizovaných ako iné rasy; 16 % malo PRA $\geq 10\%$; a 41 % malo 4 až 6 nezhôd HLA.

Použitá dávka kortikosteroidov vo všetkých liečených skupinách sa postupne znižovala v priebehu prvých 6 mesiacov po transplantácii. Medián dávok kortikosteroidov podávaných s odporúčaným režimom belataceptu až do 1., 3. a 6. mesiaca bol 20 mg, 12 mg a 10 mg, v uvedenom poradí.

Štúdia 2: Prijemcovia obličiek od darcov s rozšírenými kritériami
Darcovia s rozšírenými kritériami boli definovaní ako zosnutí darcovia spĺňajúci minimálne jedno z nasledujúcich kritérií: (1) vek darcu ≥ 60 rokov; (2) vek darcu ≥ 50 rokov a darca s ďalšími komorbiditami (≥ 2 z nasledujúcich: cievná mozgová príhoda, hypertenzia, hodnota kreatinínu v sére $> 1,5$ mg/dl); (3) darcovstvo po srdcovej smrti alebo (4) predpokladaná doba chladovej ischémie ≥ 24 hodín. Zo štúdie 2 sa vyradili príjemcovia s aktuálnym PRA $\geq 30\%$, pacienti s opakovanými transplantáciami a v prípade pozitívneho krížového testu (cross match) lymfocytotoxicity T-buniek.

V tejto štúdii bolo zaradených a randomizovaných 543 pacientov po transplantácii; 184 bolo liečených belataceptom MI, 175 belataceptom LI a 184 cyklosporínom. Medián veku bol 58 rokov; 67 % skúmanej populácie boli muži; 75 % pacientov bolo belochov, 13 % bolo černochovo/ Afroameričanov, 12 % bolo kategorizovaných ako iné rasy; 3 % mali PRA $\geq 10\%$; a 53 % malo 4 až 6 nezhôd HLA.

Použitá dávka kortikosteroidov vo všetkých liečených skupinách sa postupne znižovala v priebehu prvých 6 mesiacov po transplantácii. Medián dávok kortikosteroidov podávaných s odporúčaným režimom belataceptu až do 1., 3. a 6. mesiaca bol 21 mg, 13 mg a 10 mg, v uvedenom poradí.

V tabuľke 5 sú zhrnuté výsledky pre belatacept LI v porovnaní s cyklosporínom týkajúce sa kombinovaných primárnych cieľových ukazovateľov účinnosti, ktoré sa skladali z úmrtia a straty štepu, zo zloženého cieľového ukazovateľa poruchy funkcie obličiek a z akútnej rejeckie štepu (definovanej ako klinicky suspektná a biopsiou potvrdená akútna rejeckia štepu). Prežívanie pacientov a štepu bolo medzi belataceptom a cyklosporínom podobné. Menší počet pacientov splnil zložený cieľový ukazovateľ poruchy funkcie obličiek a priemerná hodnota GFR bola vyššia pri belatacepte v porovnaní s cyklosporínom.

Akútna rejeckia štepu (acute rejection – AR) sa vyskytovala častejšie pri belatacepte oproti cyklosporínu v Štúdii 1 a mala podobnú frekvenciu výskytu pri belatacepte oproti cyklosporínu v Štúdii 2. Približne 80 % epizód AR sa vyskytlo do 3. mesiaca a boli vzácne po 6. mesiaci. V Štúdii 1 bolo do 3. roka 11/39 prípadov akútnej rejeckie štepu pri belatacepte a 3/21 prípadov akútnej rejeckie štepu pri cyklosporíne hodnotených stupňom \geq IIb podľa klasifikácie Banff 97. V Štúdii 2 bolo do

3. roka 9/33 prípadov akútnej rejekcie štepu pri belatacepte a 5/29 prípadov akútnej rejekcie štepu pri cyklosporíne hodnotených stupňom \geq IIb podľa klasifikácie Banff 97. AR bola častejšie liečená terapiou spôsobujúcou depléciu lymfocytov (rizikový faktor vzniku PTLD; pozri časť 4.4) v skupine s belataceptom ako v skupine s cyklosporínom. V oboch štúdiách boli u pacientov s AR vyskytujúcou sa do 2. roka špecifické protilátky proti bunkám darcu, jedno z kritérií pre diagnózu rejekcie štepu sprostredkovanej protilátkami, prítomné do 3. roka u 6 % (2/32, Štúdia 2)- 8% (3/39, Štúdia 1) v skupine s belataceptom a u 20 % (4/20, Štúdia 1) - 26 % (7/27, Štúdia 2) v skupine s cyklosporínom. Do 3. roka bol výskyt recidivujúcej AR medzi skupinami podobný ($< 3\%$) a výskyt subklinickej AR zistenej pri biopsii vykonanej po 1 roku podľa protokolu bol 5 % v oboch skupinách. V štúdiu 1 došlo do 3. roka k strate štepu u 5/39 pacientov s AR liečených belataceptom oproti 1/21 pacientov s AR liečených cyklosporínom a zomrelo 5/39 pacientov s AR liečených belataceptom a nezomrel žiaden z pacientov s AR liečených cyklosporínom. V Štúdiu 2 došlo do 3. roka k strate štepu u 5/33 pacientov s AR liečených belataceptom oproti 6/29 pacientov s AR liečených cyklosporínom a zomrelo 5/33 pacientov s AR liečených belataceptom oproti 5/29 pacientov s AR liečených cyklosporínom. V oboch štúdiách bola priemerná hodnota GFR po AR u pacientov liečených belataceptom a u pacientov liečených cyklosporínom podobná.

Tabuľka 5: Kľúčové výsledky účinnosti v 1. a 3. roku

Ukazovateľ	Štúdia 1: orgány od žijúcich a zosnulých darcov so štandardnými kritériami		Štúdia 2: orgány od darcov s rozšírenými kritériami	
	Belatacept LI	Cyklosporín	Belatacept LI	Cyklosporín
	N = 226	N = 221	N = 175	N = 184
Prežívanie pacientov a štepu (%)				
1. rok [95 % IS]	96,5 [94,1-98,9]	93,2 [89,9-96,5]	88,6 [83,9-93,3]	85,3 [80,2-90,4]
3. rok [95 % IS]	92,0 [88,5-95,6]	88,7 [84,5-92,9]	82,3 [76,6-87,9]	79,9 [74,1-85,7]
Úmrtie (%)				
1. rok	1,8	3,2	2,9	4,3
3. rok	4,4	6,8	8,6	9,2
Strata štepu (%)				
1. rok	2,2	3,6	9,1	10,9
3. rok	4,0	4,5	12,0	12,5
% pacientov spĺňajúcich zložený cieľový ukazovateľ poruchy funkcie obličiek v 1. roku^a	54,2	77,9	76,6	84,8
P-hodnota	< 0,0001	-	< 0,07	-
AR (%)				
1. rok (%) [95 % IS]	17,3 [12,3-22,2]	7,2 [3,8-10,7]	17,7 [12,1-23,4]	14,1 [9,1-19,2]
3. rok (%) [95 % IS]	17,3 [12,3-22,2]	9,5 [5,6-13,4]	18,9 [13,1-24,7]	15,8 [10,5-21,0]
Priemerná nameraná hodnota GFR^b ml/min/1,73 m²				
1. rok	63,4	50,4	49,6	45,2
2. rok	67,9	50,5	49,7	45,0

Ukazovateľ	Štúdia 1: orgány od žijúcich a zosnulých darcov so štandardnými kritériami		Štúdia 2: orgány od darcov s rozšírenými kritériami	
	Belatacept LI	Cyklosporín	Belatacept LI	Cyklosporín
	N = 226	N = 221	N = 175	N = 184
Priemerná vypočítaná hodnota GFR^c ml/min/1,73 m²				
1. mesiac	61,5	48,1	39,6	31,8
1. rok	65,4	50,1	44,5	36,5
2. rok	65,4	47,9	42,8	34,9
3. rok	65,8	44,4	42,2	31,5

^a Podiel pacientov s nameranou hodnotou GFR < 60 ml/min/1,73 m² alebo s poklesom nameranej hodnoty GFR ≥ 10 ml/min/1,73 m² od 3. mesiaca do 12. mesiaca.

^b Nameraná hodnota GFR bola hodnotená pomocou iotalamátu iba v 1. a 2. roku

^c Vypočítaná hodnota GFR bola hodnotená podľa vzorca MDRD v 1. mesiaci, v 1., 2. a 3. roku

Progresia chronického ochorenia obličiek (Chronic Kidney Disease - CKD) na základe hodnotenia štádia CKD

V štúdií 1 bola do 3. roka priemerná vypočítaná hodnota GFR o 21 ml/min/1,73 m² vyššia pri belatacepte a 4./5. štádium CKD (GFR < 30 ml/min/1,73 m²) dosiahlo 10 % pacientov liečených belataceptom oproti 20 % pacientov liečených cyklosporínom. V štúdií 2 bola do 3. roka priemerná vypočítaná hodnota GFR o 11 ml/min/1,73 m² vyššia pri belatacepte a 4./5. štádium CKD (GFR < 30 ml/min/1,73 m²) dosiahlo 27 % pacientov liečených belataceptom oproti 44 % pacientov liečených cyklosporínom.

Chronická nefropatia aloštep/intersticiálna fibróza a tubulárna atrofia (IFTA)

Prevalencia CAN/IFTA v 1. roku bola v Štúdií 1 a Štúdií 2 číselne nižšia pri belatacepte (~ 9,4 %) ako pri cyklosporíne (~ 5 %).

Novovzniknutý diabetes mellitus a krvný tlak

Vo vopred špecifikovanej súhrnnej analýze Štúdie 1 a Štúdie 2 bol výskyt novovzniknutého diabetu mellitus (NODM), definovaného ako používanie antidiabetika počas ≥ 30 dní alebo ≥ 2 hodnoty hladiny glukózy v plazme meranej nalačno > 126 mg/dl (7,0 mmol/l) po transplantácii, v 1. roku 5 % pri belatacepte a 10 % pri cyklosporíne. V 3. roku bol výskyt NODM 8 % pri belatacepte a 10 % pri cyklosporíne.

V Štúdií 1 a Štúdií 2 sa v 1. a 3. roku pri liečbe belataceptom zistil o 6 až 9 mmHg nižší priemerný systolický krvný tlak a približne o 2 až 4 mmHg nižší priemerný diastolický krvný tlak a nižšia spotreba antihypertenzného lieku ako pri liečbe cyklosporínom.

Dlhodobé predĺženie Štúdie 1 a Štúdie 2

Celkovo 321 pacientov s belataceptom (MI: 155 a LI: 166) a 136 pacientov s cyklosporínom ukončilo v Štúdií 1 3 ročnú liečbu a vstúpilo do obdobia 4-ročného dlhodobého otvoreného predĺženia (celkovo až do 7 rokov). Počas obdobia dlhodobého predĺženia ukončilo liečbu viac pacientov v skupine s cyklosporínom (32,4 %) oproti každej skupine s belataceptom (17,4 % a 18,1 % v skupinách MI a LI, v uvedenom poradí). Celkovo 217 pacientov s belataceptom (MI: 104 a LI: 113) a 87 pacientov s cyklosporínom ukončilo v Štúdií 2 3 ročnú liečbu a vstúpilo do obdobia 4-ročného dlhodobého otvoreného predĺženia (celkovo až do 7 rokov). Počas obdobia dlhodobého predĺženia ukončilo liečbu viac pacientov v skupine s cyklosporínom (34,5 %) oproti každej skupine s belataceptom (28,8 % a 25,7 % v skupinách MI a LI, v uvedenom poradí).

V porovnaní s cyklosporínom a hodnotením pomocou pomeru rizika (hazard ratio, HR) odhadov (pre úmrtie alebo stratu štepu) z ad hoc analýzy Coxovej regresie, bolo v Štúdií 1 celkové prežitie pacienta a štepu vyššie u pacientov liečených belataceptom, HR 0,588 (95 % CI: 0,356-0,972) pre skupinu MI a HR 0,585 (95 % CI: 0,356-0,961) pre skupinu LI, a porovnanie medzi liečenými skupinami v Štúdií 2 bolo HR 0,932 (95 % CI: 0,635-1,367) pre skupinu MI a HR 0,944 (95 % CI: 0,644-1,383)

pre skupinu LI. Celkový podiel pacientov s úmrtím a stratou štetu bol v Štúdiu 1 nižší u pacientov liečených belataceptom (MI: 11,4 %, LI: 11,9 %) v porovnaní s pacientmi liečenými cyklosporínom (17,6 %). V Štúdiu 2 bol celkový podiel pacientov s úmrtím alebo stratou štetu porovnateľný medzi liečenými skupinami (29,3 %, 30,9 % a 28,3 % pre MI, LI a cyklosporín, v uvedenom poradí). V Štúdiu 1, v skupinách MI, LI a s cyklosporínom, v uvedenom poradí, sa úmrtie vyskytlo u 7,8 %, 7,5 % a 11,3 % pacientov a ku strate štetu došlo u 4,6 %, 4,9 % a 7,7 % pacientov. V Štúdiu 2, v skupinách MI, LI a s cyklosporínom, v uvedenom poradí, sa vyskytli úmrtia u 20,1 %, 21,1 % a 15,8 % pacientov a k strate štetu došlo u 11,4 %, 13,1 % a 15,8 % pacientov. Vyšší podiel úmrtí v skupine LI v Štúdiu 2 bol najmä z dôvodu vzniku zhubných nádorov (MI: 3,8 %, LI: 7,1 %, s cyklosporínom: 2,3 %).

Vyšší vypočítaný GFR pozorovaný u pacientov liečených belataceptom v porovnaní s pacientmi liečenými cyklosporínom počas prvých 3 rokov sa v priebehu obdobia dlhodobého predĺženia uchoval. V Štúdiu 1 bol priemerný vypočítaný GFR v 7. roku 74,0; 77,9 a 50,7 ml/min/1,73 m² v skupinách s belataceptom MI, belataceptom LI a cyklosporínom, v uvedenom poradí. V Štúdiu 2 bol priemerný vypočítaný GFR v 7. roku 57,6; 59,1 a 44,6 ml/min/1,73 m², v rovnakých skupinách, v uvedenom poradí. V priebehu obdobia 7 rokov bol analyzovaný čas do úmrtia, straty štetu alebo GFR < 30 ml/min/1,73 m²: v Štúdiu 1 sa pozoroval medzi pacientmi v skupinách s belataceptom v porovnaní s tými, ktorí podstúpili liečbu cyklosporínom približne 60 % pokles rizika úmrtia, straty štetu alebo GFR < 30 ml/min/1,73 m². V Štúdiu 2 sa pozoroval medzi pacientmi v skupinách s belataceptom v porovnaní s tými, ktorí podstúpili liečbu cyklosporínom približne 40 % pokles rizika.

Prestavenie liečby z režimu založenom na inhibítore kalcineurínu (CNI) na režim založený na belatacepte

Štúdia s prestavením liečby 1:

Celkovo 173 príjemcov transplantátu obličky s udržiavacím režimom založeným na CNI (cyklosporín; CsA: 76 pacientov alebo takrolimus; TAC: 97 pacientov), ktorí dostali aloštet obličky od žijúceho alebo zosnulého darcu 6 až 36 mesiacov pred účasťou v štúdiu, bolo zaradených do multicentrického, prospektívneho, randomizovaného, otvoreného skúšania. Pacienti s anamnézou liečby z dôvodu akútnej rejekcie potvrdennej biopsiou (BPAR, biopsy proven acute rejection) do 3 mesiacov pred účasťou v štúdiu, opakovanou BPAR, rejekciou podľa Banffskej klasifikácie stupeň IIA alebo s vyšším stupňom celulárnej rejekcie alebo rejekciou sprostredkovanou protilátkami s aktuálnym aloštetom; stratou predchádzajúceho aloštetu v dôsledku BPAR; alebo pozitívnu krížovou zhodou lymfocytotoxicity T-buniek v čase aktuálneho transplantátu sa považovali za pacientov s vyšším imunologickým rizikom a boli zo štúdie vylúčení. Pacienti boli randomizovaní v pomere 1:1 na pokračovanie v ich režime založenom na CNI alebo mali prestavenú liečbu na režim založený na belatacepte. Počas fázy prestavenia liečby sa na 1. deň a počas prvých 8 týždňov každé dva týždne podávala udržiavacia dávka belataceptu (pozri časť 4.2). Dávka CNI sa postupne znižovala medzi 1. dňom a 29. dňom: Na 1. deň dostali pacienti 100 % dávky CNI, na 15. deň nasledovalo 40 - 60 %, na 23. deň 20 - 30 % a 29. deň žiadna dávka CNI. Po úvodnej 8-týždňovej fáze prestavenia liečby sa belatacept podával každé 4 týždne v udržiavacej dávke, počnúc 12 týždňom po prvej dávke (pozri časť 4.2). Dĺžka štúdie bolo 12 mesiacov, s dlhodobým predĺžením (LTE, long term extension) obdobia z 12 mesiacov na 36 mesiacov. Primárnym (deskriptívnym) koncovým ukazovateľom bola funkcia obličiek (zmena v eGFR od východiskovej hodnoty) po 12 mesiacoch.

V 12. mesiaci prežili s funkčným štetom všetci 84 pacienti (100 %) v skupine s prestavenou liečbou na belatacept a 98,9 % (88/89) pacientov v skupine s pokračovaním s CNI. BPAR sa hlásila u 7,1 % (6/84) pacientov v skupine s prestavenou liečbou na belatacept a u žiadneho pacienta v skupine s pokračovaním s CNI. Z 81 pacientov v každej skupine, ktorí vstúpili do obdobia LTE (subpopulácia ITT-LT), prežilo s funkčným štetom do 36. mesiaca 97 % (79/81) s prestavenou liečbou na belatacept a 98,8 % (80/81) v skupine s pokračovaním s CNI. Počas obdobia LTE sa hlásil jeden prípad BPAR v skupine s prestavenou liečbou na belatacept a tri prípady BPAR sa hlásili v skupine s pokračovaním s CNI; v subpopulácii ITT-LT do 36 mesiacov sa BPAR hlásila u 6,2 % (5/81) pacientov v skupine s prestavenou liečbou na belatacept oproti 3,7 % (3/81) pacientov v skupine s pokračovaním s CNI. Žiadne udalosti BPAR so závažnosťou podľa Banffskej klasifikácie stupeň III sa nehlásili. U jedného pacienta v každej skupine s BPAR došlo k následnej strate štetu. V 12. mesiaci bola priemerná (SD) zmena v cGFR oproti východiskovej hodnote +7,0 (12,0) ml/min/1,73 m² v skupine s prestavenou

liečbou na belatacept (N = 84) v porovnaní s +2,1 (10,3) ml/min/1,73 m² v skupine s pokračovaním s CNI (N = 89). Do 36. mesiaca bola priemerná zmena oproti východiskovej hodnote cGFR +8,2 (16,1) ml/min/1,73 m² v skupine s prestavenou liečbou na belatacept (N = 72) a +1,4 (16,9) ml/min/1,73 m² v skupine s pokračovaním s CNI (N = 69).

Štúdia s prestavením liečby 2:

Celkovo 446 pacientov s transplantovanou obličkou s udržiavacím režimom založenom na CNI (CsA: 48 pacientov alebo TAC: 398 pacientov), ktorí dostali aloštep obličky od žijúceho alebo zosnulého darcu 6 až 60 mesiacov pred účasťou v štúdiu, bolo zaradených do multicentrického, prospektívneho, randomizovaného, otvoreného skúšania. Pacienti s anamnézou liečby z dôvodu akútnej rejeckie potvrdenej biopsiou (BPAR) do 3 mesiacov pred účasťou v štúdiu, opakovanou BPAR, rejeckiou podľa Banffskej klasifikácie stupeň IIA alebo s vyšším stupňom celulárnej rejeckie alebo rejeckiou sprostredkovanou protilátkami s aktuálnym aloštepom; stratou predchádzajúceho aloštepu v dôsledku BPAR; alebo pozitívnou krížovou zhodou lymfocytotoxicity T-buniek v čase aktuálneho transplantátu sa považovali za pacientov a vyšším imunologickým rizikom a boli zo štúdie vylúčení. Pacienti boli randomizovaní v pomere 1:1 na pokračovanie v ich režime založenom na CNI alebo mali prestavenú liečbu na režim založený na belatacepte. Fáza znižovania dávky CNI a prestavenie liečby na belatacept sa vykonali v podobnom režime ako v Štúdiu s prestavením liečby 1 (pozri vyššie). Dĺžka štúdie bola 24 mesiacov. Primárnym (deskriptívnym) kompozitným koncovým ukazovateľom bol podiel osôb, ktorí prežili s funkčným štepom v 24. mesiaci.

Podiel pacientov prežívajúcich s funkčným štepom v 24. mesiaci bol podobný v skupine s prestavenou liečbou na belatacept (98,2 %; 219/223) aj v skupine pokračujúcej s CNI (97,3 %; 217/223). V každej skupine zomreli štyria pacienti (1,8 %) a v skupine pokračujúcej s CNI dvaja (0,9 %) stratili štep. V 12. mesiaci sa BPAR hlásila u 18/223 pacientov (8,1 %) v skupine s prestavenou liečbou na belatacept a u 4/223 pacientov (1,8 %) v skupine s pokračovaním s CNI. V 24. mesiaci sa v skupine s prestavenou liečbou na belatacept nehlásili žiadne ďalšie prípady BPAR, no v skupine s pokračovaním s CNI sa hlásilo 5 ďalších prípadov (celkovo 9/223 (4 %) v 24. mesiaci). Väčšina prípadov BPAR hlásených v skupine s prestavenou liečbou na belatacept sa vyskytla počas prvých 6 mesiacov; všetky boli úspešne liečené bez následnej straty štepu. Celková závažnosť udalostí BPAR bola vyššia po prestavení liečby na belatacept v porovnaní s tými, ktoré sa vyskytli v skupine pokračujúcej s CNI. Pri analýze s pripočítaním nuly pre úmrtie a stratu štepu boli hodnoty upraveného priemeru cGFR v 24. mesiaci 55,5 ml/min/1,73 m² v skupine s prestavenou liečbou na belataceptu a 48,5 ml/min/1,73 m² v skupine pokračujúcej s CNI. Zodpovedajúca upravená zmena oproti východiskovým hodnotám cGFR bola +5,2, a -1,9 ml/min/1,73 m², v uvedenom poradí.

Štúdia transplantácie pečene 2. fáza

Vykonalo sa jedno randomizované, multicentrické, kontrolované skúšanie 2. fázy s belataceptom u *de novo* príjemcov ortotopického transplantátu pečene. Celkovo 250 jedincov bolo randomizovaných do 1 z 5 liečebných skupín (3 skupiny s belataceptom a 2 skupiny s takrolimusom). Dávkovanie belataceptu použité v tejto štúdiu pečene bolo vyššie vo všetkých 3 ramenách s belataceptom ako dávkovanie belataceptu použité v štúdiách s transplantátom obličky v 2. a 3. fáze.

V skupine belatacept LI + MMF sa pozorovala nadmerná mortalita a strata štepu a v skupine belatacept MI + MMF sa pozorovala nadmerná mortalita. Nezistila sa žiadna štruktúra v príčinách úmrtia. Vyskytol sa nárast vírusových a plesňových infekcií v skupinách s belataceptom v porovnaní so skupinami s takrolimusom, avšak celková frekvencia závažných infekcií sa nelíšila medzi všetkými liečebnými skupinami (pozri časť 4.4).

Starší pacienti

V jednej štúdiu obličiek 2. fázy a v dvoch štúdiách obličiek 3. fázy bol belatacept celkovo podávaný dvestosedemnástim (217) pacientom vo veku 65 a viac rokov.

U starších pacientov sa preukázala zhoda s celkovou sledovanou populáciou v bezpečnosti a účinnosti hodnotených podľa prežívania pacientov a štepu, funkcie obličiek a akútnej rejeckie štepu.

Pediatrická populácia

Európska agentúra pre lieky udelila odklad z povinnosti predložiť výsledky štúdií s belataceptom podávaným pri transplantácii obličiek v jednej alebo vo viacerých podskupinách pediatrickej populácie (informácie o použití v pediatrickej populácii, pozri časť 4.2).

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Absorpcia

Farmakokinetika belataceptu u pacientov s transplantátom obličky a u zdravých jedincov sa javila ako porovnateľná. U zdravých jedincov bola farmakokinetika belataceptu lineárna a expozícia belataceptu sa zvyšovala úmerne po jednorazovej dávke 1 až 20 mg/kg podanej intravenóznou infúziou.

U jedincov s transplantátom obličky zo simulovaného modelu populačnej farmakokinetiky boli geometrické priemerné (CV %) farmakokinetické parametre belataceptu po opakovanom podávaní intravenóznej infúzie v dávkach 6 mg/kg takéto: konečný polčas 9,6 (27) dňa, systémový klírens 0,59 (22) ml/h/kg a distribučný objem v rovnovážnom stave, 0,15 (21) l/kg. Pri odporúčanom dávkovacom režime koncentrácia v sére zvyčajne dosiahla rovnovážny stav do 8. týždňa počas úvodnej fázy po transplantácii a do 6. mesiaca počas udržiavacej fázy. V 1., 4. a 6. mesiaci po transplantácii boli geometrické priemerné (CV %) predpovedané minimálne (trough) koncentrácie belataceptu 24 (31), 5,3 (50) a 3,1 (49) µg/ml, v uvedenom poradí.

Distribúcia

Na základe populačnej farmakokinetickej analýzy 944 pacientov s transplantátom obličky až do 1 roka po transplantácii bola farmakokinetika belataceptu podobná v rôznych časových obdobiach po transplantácii. Minimálna (trough) koncentrácia belataceptu bola konzistentne zachovaná až do 5 rokov po transplantácii. Populačná farmakokinetická analýza pacientov s transplantátom obličky sa použila na stanovenie systémovej kumulácie belataceptu po opakovaných infúziách 6 alebo 10 mg/kg dávok podávaných každé 4 týždne. K minimálnej systémovej kumulácii došlo pri indexe kumulácie v rovnovážnom stave 1,1.

Eliminácia

Populačné farmakokinetické analýzy u pacientov s transplantátom obličky odhalili tendenciu k vyššiemu klírnsu belataceptu pri zvyšujúcej sa telesnej hmotnosti. Nebol zistený žiaden klinicky relevantný vplyv veku, pohlavia, rasy, funkcie obličiek (vypočítaná hodnota GFR), diabetu alebo súbežnej liečby dialýzou na klírens belataceptu.

U pacientov s poruchou funkcie pečene nie sú dostupné žiadne údaje.

5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

Belatacept mal menší účinok na hlodavcov než abatacept, fúzny proteín, ktorý sa od belataceptu odlišuje dvoma aminokyselinami na väzbových doménach CD80/86. Vzhľadom na podobnosť abataceptu s belataceptom v štruktúre a spôsobe účinku a jeho vyššieho účinku na hlodavcov sa abatacept používal ako účinnejší homológ belataceptu u hlodavcov. Predklinické štúdie vykonané s abataceptom sa preto použili na podporu bezpečnosti belataceptu navyše k štúdiám vykonaným s belataceptom.

V súbore štúdií *in vitro* sa pri používaní abataceptu nepozorovala žiadna mutagenita ani klastogenita. V štúdií karcinogenity na myšiach došlo k zvýšenému výskytu malígnych lymfómov a nádorov prsných žliaz (u samíc). Zvýšený výskyt lymfómov a nádorov prsných žliaz pozorovaný u myší liečených abataceptom mohol súvisieť so zníženou kontrolou vírusu myšej leukémie (pokiaľ ide o lymfómy) a vírusu spôsobujúceho nádory prsných žliaz u myší (pokiaľ ide o nádory prsných žliaz), za prítomnosti dlhodobej imunomodulácie. V šesťmesačnej štúdiu toxicity s belataceptom a v jednoročnej štúdiu toxicity s abataceptom, obe vykonané na opiciach rodu *Cynomolgus*, sa

nepozorovala žiadna významná toxicita. Reverzibilné farmakologické účinky pozostávali z minimálnych poklesov hladín IgG v sére a z minimálnej až závažnej lymfoidnej deplécie germinálnych centier v slezine a/alebo v lymfatických uzlinách. Počas trvania týchto štúdií sa výskyt lymfómov či preneoplastických morfológických zmien nepreukázal ani v jednej z týchto štúdií, a to napriek tomu, že v štúdiu s abataceptom sa zistila prítomnosť vírusu, lymfokryptovírusu, o ktorom je známe, že spôsobuje takéto lézie u opíc s potlačeným imunitným systémom. V štúdiu s belataceptom nebol stav vírusu stanovený, ale nakoľko je tento vírus u opíc prevalentný, pravdepodobne bol prítomný aj u týchto opíc.

U potkanov nemal belatacept žiadne nežiaduce účinky na fertilitu samcov ani samíc. Belatacept nebol teratogénny, keď sa podával gravidným potkanom v dávkach až do 200 mg/kg denne a gravidným králikom v dávkach až do 100 mg/kg denne, ktoré predstavujú približne 16-násobok a 19-násobok expozície dosiahnutej po maximálnej dávke odporúčanej pre ľudí (maximum recommended human dose – MRHD) 10 mg/kg, a to na základe hodnoty AUC. Belatacept podávaný samiciam potkanov denne počas gestácie a počas celého obdobia laktácie sa dával do súvislosti s infekciami u malého percenta samíc pri všetkých dávkach (≥ 20 mg/kg, ≥ 3 -násobok expozície dosiahnutej po MRHD, a to na základe hodnoty AUC) a nespôsobil žiadne nežiaduce účinky u mláďat pri dávkach až do 200 mg/kg, ktoré predstavujú 19-násobok expozície dosiahnutej po MRHD, a to na základe hodnoty AUC. Preukázalo sa, že u potkanov a králikov belatacept prechádza placentou. Abatacept podávaný samiciam potkanov každé tri dni počas gestácie a počas celého obdobia laktácie nespôsobil žiadne nežiaduce účinky u mláďat pri dávkach až do 45 mg/kg, ktoré predstavujú 3-násobok expozície dosiahnutej po MRHD rovnajúcej sa 10 mg/kg, a to na základe hodnoty AUC. Avšak pri dávke 200 mg/kg, čo je 11-násobok expozície dosiahnutej po MRHD, sa pozorovali zmeny imunitnej funkcie pozostávajúce z 9-násobného zvýšenia protilátkovej odpovede závislej od T-buniek u samičích mláďat a zo zápalu štítnej žľazy u jedného samičieho mláďaťa. Nie je známe, či tieto zistenia poukazujú na riziko vzniku autoimunitných ochorení u ľudí vystavených účinku abataceptu alebo belataceptu *in utero*.

Štúdie na potkanoch vystavených účinku abataceptu preukázali abnormality imunitného systému, vrátane nízkeho výskytu infekcií vedúcich k úmrtiu (u juvenilných potkanov), ako aj zápalu štítnej žľazy a pankreasu (u juvenilných aj dospelých potkanov). Štúdie na dospelých myšiach a opiciach nepreukázali podobné zistenia. Je pravdepodobné, že zvýšená náchylnosť na oportúnne infekcie pozorovaná u juvenilných potkanov súvisela s expozíciou abataceptu pred rozvojom pamäťových odpovedí.

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1 Zoznam pomocných látok

Sacharóza
Monohydrát dihydrogenfosforečnanu sodného
Chlorid sodný
Hydroxid sodný (na úpravu pH)
Kyselina chlorovodíková (na úpravu pH)

6.2 Inkompatibility

Tento liek sa nesmie miešať s inými liekmi okrem tých, ktoré sú uvedené v časti 6.6.

Pri príprave NULOJIXU sa nemajú používať silikonizované injekčné striekačky, aby sa zabránilo tvorbe agregátov (pozri časť 6.6).

6.3 Čas použiteľnosti

Uzatvorené injekčné liekovky

3 roky

Po rekonštitúcii:

Rekonštituovaný roztok sa má ihneď preniesť z injekčnej liekovky do infúzneho vaku alebo fľaše.

Po nariadení

Chemická a fyzikálna stabilita infúzneho roztoku na použitie bola preukázaná počas 24 hodín, ak sa uchovával v chladničke pri teplote (2 °C – 8 °C). Z mikrobiologického hľadiska sa má liek ihneď použiť. Ak sa infúzny roztok nepoužije ihneď, môže sa uchovávať v chladničke (2 °C – 8 °C) až 24 hodín. Mimo týchto 24 hodín sa môže infúzny roztok uchovávať pri teplote do 25 °C maximálne 4 hodiny. Neuchovávajú v mrazničke.

Infúzia NULOJIXU sa musí podať do 24 hodín od rekonštitúcie prášku.

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Uchovávajú v chladničke pri teplote (2 °C – 8 °C).

Uchovávajú v pôvodnom obale na ochranu pred svetlom.

Podmienky na uchovávanie po rekonštitúcii alebo nariadení lieku, pozri časť 6.3.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

NULOJIX sa dodáva v injekčnej liekovke z flintového skla typu I so zátkou (šedá butylová guma) a vyklápacím viečkom (hliník). Pri každej injekčnej liekovke je pribalená jednorazová, polypropylénová injekčná striekačka.

Veľkosti balenia: 1 injekčná liekovka a 1 injekčná striekačka, alebo 2 injekčné liekovky a 2 injekčné striekačky.

Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu a iné zaobchádzanie s liekom

- Použite aseptickú metódu na rekonštitúciu obsahu injekčných liekoviek a na nariadenie roztoku určeného na podanie.
- Použite pribalenú jednorazovú injekčnú striekačku bez obsahu silikónu na rekonštitúciu obsahu injekčných liekoviek a na prenesenie roztoku do infúznej nádoby. Týmto sa zabráni tvorbe agregátov (pozri časť 6.2).
- Obsah injekčných liekoviek nepretrepávajú. Týmto sa zabráni speneniu roztoku.
- Infúzny roztok sa má podávať cez sterilný, nepyrogénny filter s nízkou afinitou k bielkovinám (veľkosť pórov 0,2 µm až 1,2 µm).

Výber dávky a rekonštitúcia injekčných liekoviek

Vypočítajte dávku a potrebný počet injekčných liekoviek NULOJIXU. Každá injekčná liekovka NULOJIXU poskytuje 250 mg belataceptu.

- Celková dávka belataceptu v mg sa rovná telesnej hmotnosti pacienta v kg vynásobenej dávkou belataceptu v mg/kg (6 alebo 10 mg/kg, pozri časť 4.2).
- Neodporúča sa upravovať dávku NULOJIXU pri zmene telesnej hmotnosti menšej než 10 %.
- Počet potrebných injekčných liekoviek sa rovná dávke belataceptu v mg vydelenej 250 a zaokrúhlenej na nasledujúce celé číslo injekčných liekoviek.
- Každú injekčnú liekovku doplňte 10,5 ml rekonštituovaného roztoku.
- Objem potrebného rekonštituovaného roztoku (ml) sa rovná celkovej dávke belataceptu v mg vydelenej 25.

Praktické informácie o rekonštitúcii injekčných liekoviek

Pomocou aseptickkej metódy rekonštituuje obsah každej injekčnej liekovky pridaním 10,5 ml jedného z nasledujúcich roztokov (sterilná voda na injekcie, injekčný roztok chloridu sodného 9 mg/ml (0,9 %) alebo 5 % injekčný roztok monohydrátu glukózy) pomocou pribalenej jednorazovej injekčnej striekačky (nevyhnutnej na zabránenie tvorby agregátov) a ihly veľkosti 18-21. Injekčné striekačky sú označené po 0,5 ml dielikoch; preto má byť vypočítaná dávka zaokrúhlená najbližšie k 0,5 ml.

Odstráňte vyklápacie viečko z injekčnej liekovky a jej vrchnú časť utrite tampónom napusteným alkoholom. Vpichnete ihlu injekčnej striekačky do injekčnej liekovky cez stred gumovej zátky. Prúd roztoku nasmerujte na sklenenú stenu injekčnej liekovky a nie na prášok. Po pridaní 10,5 ml roztoku na rekonštitúciu do injekčnej liekovky vytiahnite injekčnú striekačku a ihlu.

Aby sa minimalizovalo spenenie roztoku, injekčnou liekovkou jemne krúžte a niekoľkokrát ju prevráťte, a to počas minimálne 30 sekúnd, alebo kým sa prášok úplne nerozpustí. Nepretrepávajte. Hoci na povrchu rekonštituovaného roztoku môže zostať isté množstvo peny, každá injekčná liekovka obsahuje dostatočný prebytok belataceptu na kompenzáciu strát pri odobratí roztoku. Preto môže byť z každej injekčnej liekovky odobratých 10 ml roztoku belataceptu s koncentráciou 25 mg/ml.

Rekonštituovaný roztok má byť číry alebo mierne opalescenný a bezfarebný až svetložltý. Roztok nepoužívajte, ak sú v ňom nepriehľadné častice, ak došlo k zmene jeho farby, alebo ak sú v ňom cudzorodé častice. Odporúča sa ihneď preniesť rekonštituovaný roztok z injekčnej liekovky do infúzneho vaku alebo fľaše.

Praktické informácie o príprave infúzneho roztoku

Po rekonštitúcii naried'te liek na 100 ml injekčným roztokom chloridu sodného 9 mg/ml (0,9 %) alebo 5 % injekčným roztokom monohydrátu glukózy. Zo 100 ml infúzneho vaku alebo fľaše (pre väčšinu pacientov a dávok bude zvyčajne vhodný infúzny roztok s objemom 100 ml, ale môže sa použiť infúzny roztok s objemom v rozsahu od 50 ml do 250 ml) odoberte objem injekčného roztoku chloridu sodného 9 mg/ml (0,9 %) alebo 5 % injekčného roztoku monohydrátu glukózy, ktorý je rovnaký ako objem (ml sa rovnajú celkovej dávke v mg vydelenej 25) rekonštituovaného roztoku belataceptu potrebného na poskytnutie dávky a nespotrebovaný roztok zlikvidujte. Pomaly pridajte potrebné množstvo rekonštituovaného roztoku belataceptu z každej injekčnej liekovky do infúzneho vaku alebo fľaše pomocou tej istej jednorazovej injekčnej liekovky, ktorú ste použili na rekonštitúciu prášku. Obsah infúznej nádoby jemne premiešajte. Koncentrácia infúzneho roztoku belataceptu má byť medzi 2 mg a 10 mg belataceptu na ml roztoku.

Všetok nespotrebovaný roztok v injekčných liekovkách musí byť zlikvidovaný v súlade s národnými požiadavkami.

Podanie

Keď sa rekonštitúcia a nariedenie vykonáva za aseptických podmienok, infúzia NULOJIXU sa má začať ihneď alebo sa musí podať do 24 hodín od rekonštitúcie prášku. Ak sa infúzny roztok nepoužije ihneď, môže sa uchovávať v chladničke (2 °C – 8 °C) až 24 hodín. Neuchovávajte v mrazničke. Pri teplote do 25 °C sa môže infúzny roztok uchovávať maximálne 4 hodiny z celkovej 24-hodinovej doby. Infúzia sa musí podať do 24 hodín od rekonštitúcie prášku. Pred podaním sa má infúzny roztok zrakom skontrolovať na prítomnosť cudzorodých častí alebo zmenu farby. Ak spozorujete nejaké cudzorodé častice alebo zmenu farby, roztok zlikvidujte. Celý, úplne nariedený infúzny roztok sa má podávať počas 30-minútovej doby a musí sa podávať infúznou súpravou a sterilným, nepyrogénnym filtrom s nízkou afinitou k bielkovinám (veľkosť pórov 0,2 µm až 1,2 µm). Po podaní sa odporúča prepláchnuť intravenóznou kanylu infúznym roztokom, aby sa zaistilo podanej celej dávky. Neuchovávajte nespotrebované množstvo infúzneho roztoku na ďalšie použitie.

NULOJIX sa nesmie podávať súbežne infúziou v tej istej intravenóznei hadičke s inými látkami. Štúdie fyzikálnej alebo biochemickej kompatibility na hodnotenie súbežného podávania NULOJIXU s inými látkami sa nevykonali.

Likvidácia

Všetok nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku sa má zlikvidovať v súlade s národnými požiadavkami.

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

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

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLO

EU/1/11/694/001-002

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie: 17. júna 2011
Dátum posledného predĺženia registrácie: 18. februára 2016

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky <http://www.ema.europa.eu>.

PRÍLOHA II

- A. VÝROBCA BIOLOGICKÉHO LIEČIVA AVÝROBCA ZODPOVEDNÝ ZA UVOLENIE ŠARŽE**
- B. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA VÝDAJA A POUŽITIA**
- C. ĎALŠIE PODMIENKY A POŽIADAVKY REGISTRÁCIE**
- D. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA BEZPEČNÉHO A ÚČINNÉHO POUŽÍVANIA LIEKU**

A. VÝROBCOVIA BIOLOGICKÉHO LIEČIVA A VÝROBCA ZODPOVEDNÝ ZA UVOĽNENIE ŠARŽE

Názov a adresa výrobcov biologického liečiva

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

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

Názov a adresa výrobcu zodpovedného za uvoľnenie šarže

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

B. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA VÝDAJA A POUŽITIA

Výdaj lieku je viazaný na lekársky predpis s obmedzením predpisovania (pozri Prílohu I: Súhrn charakteristických vlastností lieku, časť 4.2).

C. ĎALŠIE PODMIENKY A POŽIADAVKY REGISTRÁCIE

- Periodicky aktualizované správy o bezpečnosti (Periodic safety update reports, PSUR)

Požiadavky na predloženie periodicky aktualizovaných správ o bezpečnosti tohto lieku sú stanovené v zozname referenčných dátumov Únie (zoznam EURD) v súlade s článkom 107c ods. 7 smernice 2001/83/ES a všetkých následných aktualizácií uverejnených na európskom internetovom portáli pre lieky.

D. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA BEZPEČNÉHO A ÚČINNÉHO POUŽÍVANIA LIEKU

- Plán riadenia rizík (RMP)

Držiteľ rozhodnutia o registrácii vykoná požadované činnosti a zásahy v rámci dohľadu nad liekmi, ktoré sú podrobne opísané v odsúhlasenom RMP predloženom v module 1.8.2 registračnej dokumentácie a vo všetkých ďalších odsúhlasených aktualizáciách RMP.

Aktualizovaný RMP je potrebné predložiť:

- na žiadosť Európskej agentúry pre lieky,
- vždy v prípade zmeny systému riadenia rizík, predovšetkým v dôsledku získania nových informácií, ktoré môžu viesť k výraznej zmene pomeru prínosu a rizika, alebo v dôsledku dosiahnutia dôležitého medzníka (v rámci dohľadu nad liekmi alebo minimalizácie rizika).

PRÍLOHA III

OZNAČENIE OBALU A PÍSOMNÁ INFORMÁCIA PRE POUŽÍVATEĽA

A. OZNAČENIE OBALU

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE

ŠKATUEKA

1. NÁZOV LIEKU

NULOJIX 250 mg prášok na infúzny koncentrát
belatacept

2. LIEČIVO

Jedna injekčná liekovka obsahuje 250 mg belataceptu.
Po rekonštitúcii jeden ml koncentrátu obsahuje 25 mg belataceptu.

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK

Pomocné látky: sacharóza, monohydrát dihydrogenfosforečnanu sodného, chlorid sodný a na úpravu pH hydroxid sodný a kyselina chlorovodíková. Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

Prášok na infúzny koncentrát

1 injekčná liekovka
1 injekčná striekačka

2 injekčné liekovky
2 injekčné striekačky

5. SPÔSOB A CESTA PODÁVANIA

Len na jednorazové použitie.
Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.
Vnútrožilové použitie.

6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHLĀDU A DOSAHU DETÍ

Uchovávajúte mimo dohľadu a dosahu detí.

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, AK JE TO POTREBNÉ

Na prípravu a nariadenie použite iba pribalenú injekčnú striekačku.

DÔLEŽITÁ INFORMÁCIA

Nová udržiavacia dávka, pozrite si písomnú informáciu pre používateľa

8. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

Čas použiteľnosti po príprave a nariadení si pozrite v písomnej informácii.

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

Uchovávajte v chladničke.

Uchovávajte v pôvodnom obale na ochranu pred svetlom.

10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKNUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ

Nespotrebovaný roztok zlikvidujte.

11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

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

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO

EU/1/11/694/001

EU/1/11/694/002

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA**15. POKYNY NA POUŽITIE****16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME**

NULOJIX

17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD

Dvojrozmerný čiarový kód so špecifickým identifikátorom.

18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATELNÉ ĽUDSKÝM OKOM

PC:
SN:
<NN:>

**ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VNÚTORNOM OBALE
ŠTÍTKO NA INJEKČNEJ LIEKOVKE**

1. NÁZOV LIEKU

NULOJIX 250 mg prášok na infúzny koncentrát
belatacept

2. LIEČIVO

Jedna injekčná liekovka obsahuje 250 mg belataceptu.
Po rekonštitúcii jeden ml koncentrátu obsahuje 25 mg belataceptu.

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK

Pomocné látky: sacharóza, monohydrát dihydrogenfosforečnanu sodného, chlorid sodný a na úpravu pH hydroxid sodný a kyselina chlorovodíková. Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

Prášok na infúzny koncentrát
250 mg

5. SPÔSOB A CESTA PODÁVANIA

Len na jednorazové použitie.
Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.
Vnútrožilové použitie.

**6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHLĀDU
A DOSAHU DETÍ**

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, AK JE TO POTREBNÉ

Na prípravu a nariedenie použite iba pribalenú injekčnú striekačku.

8. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP
Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

Uchovávajúce v chladničke.
Uchovávajúce v pôvodnom obale na ochranu pred svetlom.

10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKNUÝCH, AK JE TO VHODNÉ

Nespotrebovaný roztok zlikvidujte.

11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCI

Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG
Dublín 15, D15 T867
Írsko

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO

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

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA**15. POKYNY NA POUŽITIE****16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME****17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD****18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATEĽNÉ ĽUDSKÝM OKOM**

B. PÍSOMNÁ INFORMÁCIA PRE POUŽÍVATEĽA

Písomná informácia pre používateľa

NULOJIX 250 mg prášok na infúzny koncentrát belatacept

Pozorne si prečítajte celú písomnú informáciu predtým, ako začnete používať tento liek, pretože obsahuje pre vás dôležité informácie.

- Túto písomnú informáciu si uschovajte. Možno bude potrebné, aby ste si ju znovu prečítali.
- Ak máte akékoľvek ďalšie otázky, obráťte sa na svojho lekára alebo lekárnika.
- Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára alebo lekárnika. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii. Pozri časť 4.

V tejto písomnej informácii sa dozviete:

1. Čo je NULOJIX a na čo sa používa
2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako použijete NULOJIX
3. Ako používať NULOJIX
4. Možné vedľajšie účinky
5. Ako uchovávať NULOJIX
6. Obsah balenia a ďalšie informácie

1. Čo je NULOJIX a na čo sa používa

NULOJIX obsahuje liečivo belatacept, ktoré patrí do skupiny liekov nazývaných imunosupresíva. Tie potláčajú imunitné reakcie organizmu, prirodzenú obranyschopnosť.

NULOJIX sa používa u dospelých, aby sa zabránilo imunitnému systému napadnúť transplantovanú obličku a spôsobiť odmietnutie transplantátu. Používa sa spolu s ďalšími imunosupresívnymi liekmi vrátane kyseliny mykofenolovej a kortikosteroidov.

2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako použijete NULOJIX

Nepoužívajte NULOJIX

- **ak ste alergický** na belatacept alebo na ktorúkoľvek z ďalších zložiek tohto lieku (uvedených v časti 6). V klinických štúdiách boli zaznamenané alergické reakcie súvisiace s používaním belataceptu.
- **ak ste neboli vystavený Epsteinovmu-Barrovej vírusu (EBV)** alebo si nie ste istý predchádzajúcim vystavením, nesmiete byť liečený NULOJIXOM. EBV je vírus, ktorý spôsobuje infekčnú mononukleózu. Ak ste mu neboli vystavený, hrozí vám vyššie riziko vzniku typu rakoviny označovanej ako potransplantačná lymfoproliferatívna porucha (PTLD). Ak si nie ste istý, či ste boli pred tým nakazený uvedeným vírusom, obráťte sa na svojho lekára.

Upozornenia a opatrenia

Potransplantačné lymfoproliferatívne ochorenie

Liečba NULOJIXOM zvyšuje riziko vzniku typu rakoviny označovanej ako potransplantačné lymfoproliferatívne ochorenie (PTLD). Pri liečbe NULOJIXOM PTLD častejšie postihuje mozog a môže spôsobiť smrť. Ľudia majú vyššie riziko vzniku PTLD v nasledujúcich prípadoch:

- Ak ste neboli vystavený EBV pred vašou transplantáciou
- Ak máte infekciu vyvolanú vírusom označovaným ako cytomegalovírus (CMV)
- Ak ste podstúpili liečbu akútneho (náhleho) odmietnutia transplantovaného orgánu, napríklad liečbu antitymocytoým globulínom zameranú na zníženie počtu T-buniek. T-bunky sú bunky zodpovedné za udržiavanie schopnosti vášho tela odolávať ochoreniu a infekciám. Môžu spôsobiť odmietnutie transplantovanej obličky.
- Ak si nie ste istý ohľadom niektorého z uvedených prípadov, obráťte sa na svojho lekára.

Závažné infekcie

Pri liečbe NULOJIXOM sa môžu objaviť závažné infekcie a môžu spôsobiť smrť.

NULOJIX oslabuje schopnosť tela bojovať proti infekciám. Medzi závažné infekcie môžu patriť

- tuberkulóza
- cytomegalovírus (CMV), vírus, ktorý môže vyvolať závažné infekcie tkanív a krvi
- pásový opar
- iné infekcie vyvolané herpetickým vírusom.

Hlásené boli prípady zriedkavého typu infekcie mozgu označovanej ako progresívna multifokálna leukoencefalopatia (PML), ktoré sa vyskytli u pacientov, ktorým bol podávaný NULOJIX. PML často spôsobuje závažnú invaliditu alebo smrť.

Informujte svoju rodinu alebo opatrovateľa o vašej liečbe. Môžu sa u vás objaviť príznaky, ktoré si vy sám nemusíte uvedomovať. Váš lekár možno bude musieť preskúmať vaše príznaky, aby vylúčil PML, PTLD alebo iné infekcie. Zoznam príznakov si pozrite v časti 4, "Možné vedľajšie účinky,,.

Rakovina kože

Počas používania NULOJIXU obmedzte vystavovanie sa slnečnému žiareniu alebo ultrafialovému (UV) žiareniu. Noste ochranný odev a používajte krém na opaľovanie s vysokým ochranným faktorom. Ľudia, ktorí používajú NULOJIX, majú vyššie riziko vzniku niektorých ďalších typov rakoviny, hlavne rakoviny kože.

Krvná zrazenina vo vašej transplantovanej obličke

V závislosti od typu transplantátu obličky, ktorý ste dostali, môžete mať vyššie riziko krvnej zrazeniny vo vašej transplantovanej obličke.

Použitie pri prestavení liečby z iného typu imunosupresívnej udržiavacej liečby

Ak lekár zmení vašu udržiavaciu liečbu na imunosupresívny režim založený na NULOJIXE, môže počas obdobia po zmene častejšie kontrolovať funkciu obličiek, aby sledoval prípadné odvrhnutie.

Použitie pri transplantáciách pečene

NULOJIX sa neodporúča používať, ak ste podstúpili transplantáciu pečene.

Použitie s inými imunosupresívami (lieky na potlačenie imunity)

Nulojix sa zvyčajne podáva so steroidmi. Príliš náhle zníženie dávky steroidov môže zvýšiť riziko, že vaše telo môže odvrhnúť transplantovanú obličku. Užívajte, prosím, presnú dávku steroidu podľa rozhodnutia lekára.

Deti a dospievajúci

NULOJIX sa neskúmal u detí a dospievajúcich mladších ako 18 rokov, a preto sa pre túto vekovú skupinu neodporúča.

Iné lieky a NULOJIX

Ak teraz užívate, alebo ste v poslednom čase užívali, či práve budete užívať ďalšie lieky, povedzte to svojmu lekárovi alebo lekárnikovi.

Skôr ako začnete užívať akýkoľvek liek pri používaní NULOJIXU, poraďte sa so svojim lekárom alebo lekárnikom.

Počas liečby NULOJIXOM je potrebné predísť používaniu živých vakcín. Ak potrebujete nejaké očkovanie, povedzte to svojmu lekárovi. Lekár vám poradí, čo máte urobiť.

Tehotenstvo a dojčenie

Ak ste tehotná alebo dojčíte, ak si myslíte, že ste tehotná alebo ak plánujete otehotnieť, poraďte sa so svojim lekárom predtým, ako začnete užívať tento liek.

Ak počas liečby NULOJIXOM otehotníte, povedzte to svojmu lekárovi.

NULOJIX nepoužívajte, ak ste tehotná, pokiaľ vám to lekár výslovne neodporučí. Účinky NULOJIXU u tehotných žien nie sú známe. Počas liečby NULOJIXOM nesmiete otehotnieť. Ak ste v plodnom veku, musíte používať účinný spôsob antikoncepcie (zabránenia počatiu) počas liečby NULOJIXOM a počas až 8 týždňov po poslednej dávke vašej liečby, keďže možné riziko pre vývoj embrya/plodu nie je známe. Lekár vám poradí ohľadom používania spoľahlivého spôsobu antikoncepcie.

Ak sa liečite NULOJIXOM, musíte prestať dojčiť. Nie je známe, či sa belatacept, liečivo, vylučuje do materského mlieka.

Vedenie vozidla a obsluha strojov

Belatacept má malý vplyv na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje. Nevedzte však vozidlo alebo neobsluhujte žiadne stroje, ak po podaní NULOJIXU pociťujete únavu alebo sa necítite dobre.

NULOJIX obsahuje sodík

Ak ste na diéte s nízkym obsahom sodíka (nízkoslanej diéte), povedzte to svojmu lekárovi pred tým, než sa u vás začne liečba NULOJIXOM.

Tento liek obsahuje 0,55 mmol (alebo 13 mg) sodíka v jednej injekčnej liekovke. To sa rovná 0,64 % odporúčaného maximálneho denného príjmu sodíka v potrave pre dospelých.

3. Ako používať NULOJIX

Liečba NULOJIXOM bude predpísaná a vedená špecialistom na transplantáciu obličiek. NULOJIX vám podá zdravotnícky pracovník.

Bude vám podávaný infúziou („po kvapkách“) do jednej zo žíl počas doby približne 30 minút.

Odporúčaná dávka vychádza z vašej telesnej hmotnosti (v kg) a vypočíta ju zdravotnícky pracovník. Dávka a častosť podávania lieku sú uvedené ďalej.

Úvodná fáza	Dávka
Deň transplantácie, pred implantáciou (1. deň)	
5. deň, 14. deň a 28. deň	10 mg/kg
Koniec 8. týždňa a 12. týždňa po transplantácii	
Udržiavacia fáza	Dávka
Každé 4 týždne (± 3 dni), s podávaním sa začne na konci 16. týždňa po transplantácii	6 mg/kg

V čase transplantácie obličky vám môžu podať NULOJIX v kombinácii s inými typmi imunosupresívnych liekov, aby sa zabránilo vášmu telu odvrhnúť transplantovanú obličku.

Váš lekár sa môže rozhodnúť, že počas udržiavacej fázy po transplantácii obličky zmení vašu imunosupresívnu liečbu na liečbu NULOJIXOM.

Informácie pre lekárov a zdravotníckych pracovníkov o výpočte dávky, príprave a podaní NULOJIXU sú uvedené na konci písomnej informácie pre používateľa.

Ak vám podajú väčšie množstvo NULOJIXU, ako potrebujete

Ak k tomuto dôjde, lekár vás bude sledovať kvôli akýmkoľvek prejavom alebo príznakom vedľajších účinkov a v prípade potreby bude tieto príznaky liečiť.

Ak zabudnete použiť NULOJIX

Je veľmi dôležité, aby ste sa dostavili na všetky dohodnuté návštevy ordinácie kvôli podaniu NULOJIXU. Ak vynecháte podanie NULOJIXU v dohodnutom termíne, opýtajte sa vášho lekára na termín podania vašej ďalšej dávky.

Ak prestanete používať NULOJIX

Ak prestanete používať NULOJIX, vaše telo môže odmietnuť transplantovanú obličku. Rozhodnutie o ukončení liečby NULOJIXOM treba prekonzultovať so svojim lekárom a zvyčajne sa začne iná liečba.

Ak ukončíte liečbu NULOJIXOM na dlhší čas bez užívania iných liekov na prevenciu odmietnutia a potom znovu začnete, nie je známe, či belatacept bude mať rovnaký účinok ako predtým.

Ak máte akékoľvek ďalšie otázky týkajúce sa použitia tohto lieku, opýtajte sa svojho lekára alebo lekárnik.

4. Možné vedľajšie účinky

Tak ako všetky lieky, aj tento liek môže spôsobovať vedľajšie účinky, hoci sa neprejavia u každého. NULOJIX však môže spôsobovať závažné vedľajšie účinky, ktoré si môžu vyžadovať liečbu. Informujte svoju rodinu alebo opatrovateľa o vašej liečbe, keďže sa u vás môžu objaviť príznaky, ktoré si vy sám nemusíte uvedomovať.

Bezodkladne informujte svojho lekára, ak vy alebo vaša rodina spozorujete ktorýkoľvek z ďalej uvedených príznakov:

Príznaky ochorenia nervového systému môžu zahŕňať výpadok pamäti; ťažkosti s hovorením a s komunikovaním; zmenu vašej nálady alebo správania; zmätenosť alebo neschopnosť kontrolovať si svaly; slabosť na jednej strane tela; zmeny zraku; alebo bolesť hlavy.

Príznaky infekcie môžu zahŕňať horúčku; nevysvetliteľný úbytok telesnej hmotnosti; opuchnuté žľazy; príznaky prechladnutia, ako sú nádcha alebo bolesť v hrdle; kašeľ s tvorbou hlienu; krv v hliene; bolesť ucha; škrabance alebo odreniny, ktoré sú červené; teplý a vytekajúci hnis.

Príznaky ochorenia obličiek alebo močového mechúra môžu zahŕňať citlivosť v mieste transplantovanej obličky; ťažkosti s močením; zmeny v množstve vylúčeného moču; krv v moči; bolesť alebo pálenie pri močení.

Príznaky ochorenia žalúdka alebo čriev môžu zahŕňať bolesť pri prehĺtaní; bolestivé vriedky v ústach; biele škvrny v ústach alebo v hrdle; žalúdočná nevoľnosť; bolesť žalúdka; vracanie; alebo hnačka.

Zmeny na koži môžu zahŕňať nevysvetliteľná tvorba krvných podliatin alebo krvácanie; hnedé alebo čierne lézie (ranky) na koži s nerovnomernými okrajmi, alebo jedna časť lézie nevyzerá ako druhá; zmena veľkosti a farby materského znamienka; alebo novovzniknutá lézia alebo hrčka na koži.

Alergické reakcie môžu zahŕňať, ale nie sú obmedzené na vyrážku; sčervenanie kože; žihľavku; svrbenie; opuchnutie pier; opuchnutie jazyka; opuchnutie tváre; opuch po celom tele; bolesť na hrudníku; dýchavičnosť; sipot; alebo závrat.

Veľmi časté vedľajšie účinky (môžu postihovať viac ako 1 z 10 ľudí) sú:

- Infekcia močového mechúra alebo obličiek, infekcia horných dýchacích ciest, infekcia CMV (môže vyvolať závažné infekcie krvi a tkanív), horúčka, kašeľ, zápal priedušiek
- Namáhavé dýchanie
- Zápcha, hnačka, napínanie na vracanie, vracanie, bolesť brucha
- Vysoký krvný tlak, nízky krvný tlak
- Bolesť hlavy, ťažkosti so spánkom, pocit nervozity alebo úzkosti, opuch rúk a nôh
- Bolesť kĺbov, bolesť chrbta, bolesť v končatinách
- Bolesť pri močení, krv v moči

Vyšetrenia môžu ukázať:

- Nízky počet krvných buniek alebo anémiu (málokrvnosť), nízky počet bielych krviniek
- Zvýšené množstvo kreatinínu v krvi (krvné vyšetrenie používané na hodnotenie funkcie obličiek), zvýšené množstvo bielkovín v moči

- Zmeny v krvných hladinách rôznych solí alebo elektrolytov
- Zvýšené množstvo cholesterolu a triglyceridov (tukov v krvi)
- Vysoká hladina cukru v krvi

Časté vedľajšie účinky (môžu postihovať menej ako 1 z 10 ľudí) sú:

- Rakovinové a nerakovinové nádory kože
- Nebezpečný pokles krvného tlaku, ktorý ak sa nelieči, môže viesť ku skolabovaniu, bezvodomiu alebo úmrtiu
- Mŕtvica
- Odumreté tkanivo z dôvodu zastavenia zásobovania krvou
- Zápal pečene (cytolytická hepatitída)
- Poškodenie obličky
- Tekutina v pľúcach, pískavé dýchanie, bolesť na hrudníku alebo angína, zväčšený srdcový sval (spodná časť srdca)
- Infekcie krvi alebo tkanív, infekcie dýchacích ciest, zápal pľúc, chrípka, zápal prínosových dutín, nádcha, bolesť hrdla, bolesť v ústach/oblasti krku, infekcie herpesovým vírusom, pásový opar a iné vírusové infekcie, vriedky v ústach, afty, infekcia obličiek, plesňové infekcie kože, plesňové infekcie nechtov a iné plesňové infekcie, kožná infekcia, infekcia mäkkých tkanív, infekcia rany, infekcia obmedzená na jednu oblasť, pomalé hojenie, krvavé modriny, vytvorenie lymfatickej tekutiny v okolí transplantovanej obličky
- Rýchly pulz, pomalý pulz, neobvyklý a nepravidelný tlkot srdca, slabé srdce
- Cukrovka
- Dehydratácia (odvodnenie organizmu)
- Zápal žalúdka a čriev, zvyčajne spôsobený vírusom
- Žalúdočná nevoľnosť
- Nezvyčajný pocit mravčenia, znížená citlivosť alebo slabosť rúk a nôh
- Vyrážka, svrbenie
- Bolesť svalov, svalová slabosť, bolesť kostí, opuchnutie kĺbov, neobvyklé chrupavky medzi kosťami chrbtice, náhla neschopnosť ohybu kĺbov, svalové kŕče, zápal kĺbov
- Upchatie krvných ciev obličiek, zväčšená oblička z dôvodu zablokovania prietoku moču z obličky, spätný tok moču z močového mechúra do obličkových rúrok, neschopnosť udržať moč, neúplné vyprázdnenie močového mechúra, močenie v noci, cukor v moči
- Zvýšenie telesnej hmotnosti, zníženie telesnej hmotnosti
- Sivý zákal, zvýšené nahromadenie krvi v oku, rozmazané videnie
- Chvenie alebo tras, závrat, mdloby alebo strata vedomia, bolesť ucha, hučanie, zvonenie alebo iný pretrvávajúci zvuk v ušiach
- Akné, vypadávanie vlasov, neobvyklá zmena na koži, nadmerné potenie, nočné potenie
- Slabosť/prerušenie brušných svalov a vytvorenie kožného váčku nad zahojeným rezom, prietrž na žalúdočnej stene
- Depresia, únava, pocit únavy, ospalosť alebo nedostatok energie, celkový pocit nepohody, dýchacie ťažkosti pri líhaní, krvácanie z nosa
- Typický vzhľad osoby s vysokými hladinami steroidov, ako je mesačná tvár, hrb na chrbáte, obezita v hornej časti tela
- Neobvyklé nahromadenie tekutiny

Wyšetrenia môžu ukázať:

- Nízky počet krvných doštičiek v krvi, priveľký počet bielych krviniek, priveľký počet červených krviniek
- Zmeny v krvných hladinách oxidu uhličitého, zadržiavanie tekutín, nízky obsah bielkovín v krvi
- Odchýlky vo výsledkoch funkčných vyšetrení pečene, zvýšená hladina paratyroidného hormónu v krvi
- Zvýšené množstvo proteínu (c-reaktívneho proteínu) v krvi, čo poukazuje na zápal
- Zníženie protilátok (bielkoviny, ktoré bojujú proti infekcii) vo vašej krvi

Menej časté vedľajšie účinky (môžu postihovať menej ako 1 zo 100 ľudí) sú:

- Rakovina pľúc, rakovina konečníka, rakovina prsníka, tvorba rakoviny v kostiach, svaloch alebo tukovom tkanive, nádor kože a črevného traktu spôsobený herpesovým vírusom a pozorovaný u pacientov s oslabeným imunitným systémom, rakovina prostaty, rakovina krčka maternice,

- rakovina hrdla, rakovina lymfatických uzlín, rakovina kostnej drene, rakovina obličiek, obličkových rúrok alebo močového mechúra
- Plesňová infekcia mozgu, zápal mozgu, závažná infekcia mozgu označovaná ako PML (progresívna multifokálna leukoencefalopatia)
 - Neobvyklý opuch mozgu, zvýšený tlak vo vnútri lebky a mozgu, záchvat, slabosť spôsobujúca stratu pohyblivosti na jednej strane tela, strata v okolí nervov, neschopnosť tvárových svalov pohybovať sa
 - Akékoľvek ochorenie mozgu spôsobujúce bolesť hlavy, horúčku, halucinácie, zmätenosť, poruchy reči a pohybu tela
 - Slabý prietok krvi do srdca, zamedzený tlkot srdca, neobvyklá aorta srdcovej chlopne, neobvyklý rýchly tep srdca
 - Náhle ťažkosti s dýchaním vedúce k poškodeniu pľúc, zvýšený krvný tlak v pľúcach, zápal pľúc, vykašliavanie krvi, anomália pľúc a vzduchových rúrok dodávajúcich vzduch do a z pľúc, tekutina vo vaku okolo pľúc, dýchanie, ktoré sa dočasne zastaví počas spánku, neobvyklá hlasitosť rozprávania
 - Opar na pohlavných orgánoch
 - Zápal hrubého čreva spôsobený cytomegalovírusom, zápal slinivky brušnej, vred v žalúdku, tenkom čreve alebo hrubom čreve, upchatie tenkého čreva, čierna, dechtovitá stolica, krvácanie z konečníka, neobvyklá farba stolice
 - Bakteriálne infekcie, zápal alebo infekcia vnútornej vrstvy srdca, tuberkulóza, infekcia kostí, zápal lymfatických uzlín, chronické rozšírenie dýchacích ciest v pľúcach s častými infekciami pľúc
 - Infekcia spôsobená strongylóznym červom, hnačková infekcia spôsobená parazitom Giardia
 - Ochorenie obličiek, ktoré je spôsobené vírusom (nefropatia súvisiaca s polyomavírusom), zápal obličiek, zjazvenie obličiek, úbytok malých rúrok v obličkách, zápal močového mechúra s krvácaním
 - Krvná zrazenina v obličkovej tepne
 - Guillianov-Barrého syndróm (chorobný stav, ktorý spôsobuje svalovú slabosť alebo ochrnutie)
 - lymfoproliferatívne ochorenie súvisiace s EBV (Epsteinov-Barrovej vírus)
 - Krvná zrazenina v žilách, zápal žíl, pravidelné kŕče v nohách
 - Neobvyklé tepny, zjazvenie tepien, zrážanie krvi v cievach, zúženie tepien, dočasné začervenanie tváre/kože, opuch tváre
 - Kamene v žlčníku, vrečko naplnené tekutinou v pečeni, tuk v pečeni
 - Kožné ochorenie s hustými škvrnami červenej kože, často so striebornými šupinami, neobvyklý rast vlasov, nadmerné lámanie vlasov, lámanie nechto, vred na penise
 - Neobvyklá rovnováha minerálov v tele spôsobujúca problémy s kosťami, zápal kostí, neobvyklé oslabenie kostí vedúce k problémom s kosťami, zápal výstelky kĺbov, vzácne ochorenie kostí
 - Zápal semenníkov, neobvykle predĺžená erekcia penisu, neobvyklé bunky krčka maternice, hrčka v prsníku, bolesť v semenníkoch, vred v oblasti ženských pohlavných orgánov, stenčená pošvová stena, neplodnosť alebo neschopnosť otehotnieť, opuch mieška
 - Sezónna alergia
 - Nechutenstvo, strata chuti, zhoršenie sluchu
 - Neobvyklé sny, zmeny nálady, neobvyklý nedostatok schopnosti sústrediť sa a stále sedieť, ťažkosti s pochopením alebo myslením, zhoršenie pamäti, migréna, podráždenosť
 - Necitlivosť alebo slabosť spôsobená zle kontrolovanou cukrovkou, zmeny v nohe spôsobené cukrovkou, neschopnosť udržať nohy v pokoji
 - Opuch v zadnej časti oka spôsobujúci zmeny vo videní, zápal oka, nepríjemná/zvýšená citlivosť na svetlo, opuchnutie očných viečok
 - Popraskanie kútikov úst, opuch ďasien, bolesť slinnej žľazy
 - Zvýšená sexuálna túžba
 - Pocit pálenia
 - Reakcia na infúziu, zjazvené tkanivo, zápal, návrat ochorenia, pocit horúčavy, vred
 - Nedostatočná tvorba moču
 - Zlyhanie transplantovaného orgánu pracovať, problémy počas alebo po transfúzii, oddelenie okrajov rany pred zahojením, zlomené kosti, natrhnutie alebo úplné oddelenie šľachy, nízky krvný tlak počas alebo po zákroku, vysoký krvný tlak počas alebo po zákroku,

modriny/hromadenie krvi v mäkkých tkanivách po zákroku, bolesť súvisiaca so zákrokom, bolesť hlavy súvisiaca so zákrokom, modriny mäkkých tkanív

Vyšetrenia môžu ukázať

- Nebezpečne nízky počet červených krviniek, nebezpečne znížený počet bielych krviniek, rozklad červených krviniek, problémy so zrážanlivosťou krvi, kyselina v krvi v dôsledku cukrovky, nedostatok kyseliny v krvi
- Nesprávna tvorba hormónov v nadobličkách
- Nízke hladiny vitamínu D
- Zvýšená hladina pankreatických enzýmov v krvi, zvýšenie hladín troponínu v krvi, zvýšená hladina prostatického špecifického hormónu (PSA), vysoké hladiny kyseliny močovej v krvi, znížený počet CD-4 lymfocytov, nízka hladina cukru v krvi

Hlásenie vedľajších účinkov

Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára alebo lekárnik. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii. Vedľajšie účinky môžete hlásiť aj priamo na [národné centrum hlásenia uvedené v Prílohe V](#). Hlásením vedľajších účinkov môžete prispieť k získaniu ďalších informácií o bezpečnosti tohto lieku.

5. Ako uchovávať NULOJIX

Tento liek uchovávajúte mimo dohľadu a dosahu detí.

Nepoužívajte tento liek po dátume expirácie, ktorý je uvedený na štítku injekčnej liekovky a na škatuli po EXP. Dátum expirácie sa vzťahuje na posledný deň v danom mesiaci.

Tento liek bude uchovávaný v zdravotníckom zariadení, kde sa podáva.

Uchovávajúte v chladničke pri teplote (2 °C – 8 °C).

Uchovávajúte v pôvodnom obale na ochranu pred svetlom.

Po rekonštitúcii sa má ihneď preniesť rekonštituovaný roztok z injekčnej liekovky do infúzneho vaku alebo fľaše.

Po nariadení a z mikrobiologického hľadiska sa má liek ihneď použiť. Ak sa infúzny roztok nepoužije ihneď, môže sa uchovávať v chladničke (2 °C – 8 °C) až 24 hodín. Pri teplote do 25 °C sa môže infúzny roztok uchovávať maximálne 4 hodiny z celkovej 24-hodinovej doby. Neuchovávajúte v mrazničke.

Infúzia NULOJIXU sa musí podať do 24 hodín od rekonštitúcie prášku.

Nepoužívajte NULOJIX, ak spozorujete, že v rekonštituovanom alebo nariadenom roztoku sú nejaké častice alebo že došlo k zmene jeho farby.

Nelikvidujte lieky odpadovou vodou alebo domovým odpadom. Nepoužitý liek vráťte do lekárne. Tieto opatrenia pomôžu chrániť životné prostredie.

6. Obsah balenia a ďalšie informácie

Čo NULOJIX obsahuje

- Liečivo je belatacept. Jedna injekčná liekovka obsahuje 250 mg belataceptu. Po rekonštitúcii jeden ml koncentrátu obsahuje 25 mg belataceptu.
- Ďalšie zložky sú chlorid sodný, monohydrát dihydrogenfosforečnanu sodného, sacharóza, hydroxid sodný (na úpravu pH) a kyselina chlorovodíková (na úpravu pH). (Pozri časť 2)

Ako vyzerá NULOJIX a obsah balenia

Prášok na infúzny koncentrát NULOJIX (prášok na koncentrát) je biely až šedobiely prášok, ktorý vyzerá ako celistvá alebo rozdrobená hmota.

Jedna injekčná liekovka obsahuje 250 mg belataceptu.

Balenia buď s 1 sklenenou injekčnou liekovkou a 1 injekčnou striekačkou, alebo s 2 sklenenými injekčnými liekovkami a 2 injekčnými striekačkami.

Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

Držiteľ rozhodnutia o registrácii a výrobca

Držiteľ rozhodnutia o registrácii:

Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG

Plaza 254

Blanchardstown Corporate Park 2

Dublin 15, D15 T867

Írsko

Výrobca:

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

Cruiserath Road, Mulhuddart

Dublin 15, D15 H6EF

Írsko

Táto písomná informácia bola naposledy aktualizovaná v.

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky:

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

Nasledujúca informácia je určená len pre zdravotníckych pracovníkov:

- Použite aseptickú metódu na doplnenie obsahu injekčných liekoviek a na nariadenie roztoku určeného na podanie.
- Použite pribalenú jednorazovú injekčnú striekačku bez obsahu silikónu na rekonštitúciu obsahu injekčných liekoviek a na prenesenie roztoku do infúznej nádoby. Týmto sa zabráni tvorbe agregátov.
- Obsah injekčných liekoviek nepretrepávajte. Týmto sa zabráni speneniu roztoku.
- Infúzny roztok sa má podávať cez sterilný, nepyrogénny filter s nízkou afinitou k bielkovinám (veľkosť pórov 0,2 µm až 1,2 µm).

Výber dávky a rekonštitúcia injekčných liekoviek

Vypočítajte dávku a potrebný počet injekčných liekoviek NULOJIXU. Každá injekčná liekovka NULOJIXU poskytuje 250 mg belataceptu.

- Celková dávka belataceptu v mg sa rovná telesnej hmotnosti pacienta v kg vynásobenej dávkou belataceptu v mg/kg (6 alebo 10 mg/kg, pozri časť 3).
- Neodporúča sa upravovať dávku NULOJIXU pri zmene telesnej hmotnosti menšej než 10 %.
- Počet potrebných injekčných liekoviek sa rovná dávke belataceptu v mg vydelenej 250 a zaokrúhlenej na nasledujúce celé číslo injekčných liekoviek.
- Každú injekčnú liekovku doplňte 10,5 ml rekonštituovaného roztoku.
- Objem potrebného rekonštituovaného roztoku (ml) sa rovná celkovej dávke belataceptu v mg vydelenej 25.

Praktické informácie o rekonštitúcii injekčných liekoviek

Pomocou aseptickkej metódy rekonštituujte obsah každej injekčnej liekovky pridaním 10,5 ml jedného z nasledujúcich roztokov (sterilná voda na injekcie, injekčný roztok chloridu sodného 9 mg/ml (0,9 %)

alebo 5 % injekčný roztok monohydrátu glukózy) pomocou pribalenej jednorazovej injekčnej striekačky (nevyhnutnej na zabránenie tvorby agregátov) a ihly veľkosti 18-21. Injekčné striekačky sú označené po 0,5 ml dielikoch; preto má byť vypočítaná dávka zaokrúhlená najbližšie k 0,5 ml.

Odstráňte vyklápacie viečko z injekčnej liekovky a jej vrchnú časť utrite tampónom napusteným alkoholom. Vpichnete ihlu injekčnej striekačky do injekčnej liekovky cez stred gumovej zátky. Prúd roztoku nasmerujte na sklenenú stenu injekčnej liekovky a nie na prášok. Po pridaní 10,5 ml roztoku na rekonštitúciu do injekčnej liekovky vytiahnite injekčnú striekačku a ihlu.

Aby sa minimalizovalo spenenie roztoku, injekčnou liekovkou jemne krúžte a niekoľkokrát ju prevráťte, a to počas minimálne 30 sekúnd, alebo kým sa prášok úplne nerozpustí. Nepretrepávajte. Hoci na povrchu rekonštituovaného roztoku môže zostať isté množstvo peny, každá injekčná liekovka obsahuje dostatočný prebytok belataceptu na kompenzáciu strát pri odobratí roztoku. Preto môže byť z každej injekčnej liekovky odobratých 10 ml roztoku belataceptu s koncentráciou 25 mg/ml.

Rekonštituovaný roztok má byť číry alebo mierne opalescenčný a bezfarebný až svetložltý. Roztok nepoužívajte, ak sú v ňom nepriehľadné častice, ak došlo k zmene jeho farby, alebo ak sú v ňom cudzorodé častice. Odporúča sa ihneď preniesť rekonštituovaný roztok z injekčnej liekovky do infúzneho vaku alebo fľaše.

Praktické informácie o príprave infúzneho roztoku

Po rekonštitúcii naried'te liek na 100 ml injekčným roztokom chloridu sodného 9 mg/ml (0,9 %) alebo 5 % injekčným roztokom monohydrátu glukózy. Zo 100 ml infúzneho vaku alebo fľaše (pre väčšinu pacientov a dávok bude zvyčajne vhodný infúzny roztok s objemom 100 ml, ale môže sa použiť infúzny roztok s objemom v rozsahu od 50 ml do 250 ml) odoberte objem injekčného roztoku chloridu sodného 9 mg/ml (0,9 %) alebo 5 % injekčného roztoku monohydrátu glukózy, ktorý je rovnaký ako objem (ml sa rovnajú celkovej dávke v mg vydelenej 25) rekonštituovaného roztoku NULOJIXU potrebného na poskytnutie dávky a nespotrebovaný roztok zlikvidujte. Pomaly pridajte potrebné množstvo rekonštituovaného roztoku NULOJIXU z každej injekčnej liekovky do infúzneho vaku alebo fľaše pomocou tej istej jednorazovej injekčnej liekovky, ktorú ste použili na rekonštitúciu prášku. Obsah infúznej nádoby jemne premiešajte. Koncentrácia infúzneho roztoku belataceptu má byť medzi 2 mg a 10 mg belataceptu na ml roztoku.

Všetok nespotrebovaný roztok v injekčných liekovkách musí byť zlikvidovaný v súlade s národnými požiadavkami.

Podanie

Keď sa rekonštitúcia a nariedenie vykonáva za aseptických podmienok, infúzia NULOJIXU sa má začať ihneď alebo sa musí podať do 24 hodín od rekonštitúcie prášku. Ak sa infúzny roztok nepoužije ihneď, môže sa uchovávať v chladničke (2 °C – 8 °C) až 24 hodín. Neuchovávajte v mrazničke. Pri teplote do 25 °C sa môže infúzny roztok uchovávať maximálne 4 hodiny z celkovej 24-hodinovej doby. Infúzia sa musí podať do 24 hodín od rekonštitúcie prášku. Pred podaním sa má infúzny roztok zrakom skontrolovať na prítomnosť cudzorodých častí alebo zmenu farby. Ak spozorujete nejaké cudzorodé častice alebo zmenu farby, roztok zlikvidujte. Celý, úplne nariedený infúzny roztok sa má podávať počas 30-minútovej doby a musí sa podávať infúznou súpravou a sterilným, nepyrogénnym filtrom s nízkou afinitou k bielkovinám (veľkosť pórov 0,2 µm až 1,2 µm). Po podaní sa odporúča prepláchnuť intravenóznou kanylu infúznym roztokom, aby sa zaistilo podanej celej dávky.

NULOJIX sa nesmie podávať súbežne infúziou v tej istej intravenóznej hadičke s inými látkami. Štúdie fyzikálnej alebo biochemickej kompatibility na hodnotenie súbežného podávania NULOJIXU s inými látkami sa nevykonali.

Neuchovávajte nespotrebované množstvo infúzneho roztoku na ďalšie použitie.

Likvidácia

Všetok nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku sa má zlikvidovať v súlade s národnými požiadavkami.