

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

NULOJIX 250 mg kuiva-aine välikonsentraatiksi infuusionestettä varten, liuos

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi injektiopullo sisältää 250 mg belataseptia.

Yksi millilitra käyttövalmistusta sisältää 25 mg belataseptia.

Belatasepti on fuusioproteiini, joka on tuotettu kiinanhamsterin munasarjasoluissa yhdistelmä-DNA-tekniikalla.

Apuaine

Yksi injektiopullo sisältää 0,65 mmol natriumia.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Kuiva-aine välikonsentraatiksi infuusionestettä varten, liuos (kuiva-aine steriiliä konsentraattia varten).

Valkoinen tai lähes valkoinen kuiva-aine, joka on yhtenäinen tai palasiksi särkynyt kaku.

4. KLIINISET TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

NULOJIXia käytetään yhdessä kortikosteroidien ja mykofenolihapon (MPA) kanssa munuaissiirteen hyljinnän estoon aikuispotilaille (ks. tiedot munuaistoiminnasta kohdasta 5.1). Tämän belataseptiin perustuvan hoito-ohjelman induktiohoidon täydennykseksi suositellaan interleukiini (IL)-2-reseptorin salpaajaa.

4.2 Annostus ja antotapa

Hoito tulisi aloittaa ja jatkohoito toteuttaa immunosuppressiiviseen hoitoon ja munuaissiirrepotilaiden hoitoon perehtyneen erikoislääkärin toimesta.

Belataseptin käyttöä potilaille, joiden PRA (Panel Reactive Antibody) -testitulokset on yli 30 % (nämä potilaat tarvitsevat usein voimakkaampaa immunosuppressiota), ei ole tutkittu. Koska immunosuppression kokonaiskuorman riski on suuri, belataseptin käyttöä näille potilaille tulisi harkita vasta muiden hoitovaihtoehtojen jälkeen (ks. kohta 4.4).

Annostus

Aikuiset

Suositusannos perustuu potilaan painoon (kg). Annos ja antotiheys on kerrottu seuraavassa taulukossa.

Taulukko 1: Belataseptiannos munuaissiirrepotilaille

Aloitussvaihe	Annos
Elinsiirtopäivä, ennen implantaatiota (päivä 1)	10 mg/kg
Päivät 5, 14 ja 28	10 mg/kg
Elinsiirtoa seuraavien viikkojen 8 ja 12 lopussa	10 mg/kg
Ylläpitovaihe	Annos
4 viikon välein (± 3 vrk), elinsiirtoa seuraavan viikon 16 lopusta alkaen	5 mg/kg

Katso lisätietoja annoksen laskemisesta kohdasta 6.6.

Esilääkitys ennen belataseptin antoa ei ole tarpeen.

Belataseptin annon yhteydessä on kliinisissä tutkimuksissa ilmoitettu infuusioon liittyviä reaktioita. Yhtään belataseptin aiheuttamaa anafylaksia ei ole ilmoitettu. Jos potilaalla ilmenee vakava allerginen tai anafylaktinen reaktio, belataseptihoito on lopetettava heti ja aloitettava asianmukainen hoito (ks. kohta 4.4).

Belatasepti ei vaadi terapeuttista monitorointia (belataseptin pitoisuusmäärittämiä).

Kliinisissä tutkimuksissa belataseptiannosta ei muutettu, jos potilaan painonmuutos oli alle 10 %.

Iäkkäät potilaat

Annosta ei tarvitse muuttaa (ks. kohdat 5.1 ja 5.2).

Munuaisten vajaatoiminta

Annoksen muuttamista ei suositella potilaille, joiden munuaisten toiminta on heikentynyt tai jotka saavat dialyysihoitoa (ks. kohta 5.2).

Maksan vajaatoiminta

Munuaissiirtotutkimuksissa ei tutkittu potilaita, joiden maksan toiminta oli heikentynyt. Siksi belataseptiannoksen muuttamista ei voida suositella potilaalle, jonka maksan toiminta on heikentynyt.

Pediatriset potilaat

Belataseptin turvallisuutta ja tehoa 0–18-vuotiaiden lasten ja nuorten hoidossa ei ole vielä varmistettu. Tietoja ei ole saatavilla.

Antotapa

Vain laskimoon.

Laimennettu käyttövalmis liuos infusoidaan laskimoon suhteellisen tasaisella nopeudella 30 minuutin aikana. Ensimmäinen annos infusoidaan preoperatiivisesti juuri ennen leikkausta tai sen aikana, joka tapauksessa ennen siirteiden verisuonianastomoosien viimeistelyä.

Ks. kohdasta 6.6 ohjeet lääkevalmisteen saattamisesta käyttökuntoon ja laimentamisesta ennen lääkkeen antoa.

4.3 Vasta-aiheet

Siirteiden saajat, jotka ovat seronegatiivisia Epstein-Barrin viruksen suhteen tai joiden serologista tilaa ei tunneta.

Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai apuaineille (ks. kohta 4.4).

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Elinsiirron jälkeinen lymfoproliferatiivinen häiriö (PTLD)

Toisen ja kolmannen vaiheen tutkimuksissa (3 tutkimusta) elinsiirron jälkeistä lymfoproliferatiivista häiriötä (PTLD) ilmeni enemmän belataseptipotilailla kuin siklosporiinipotilailla (ks. kohta 4.8). PTLD:n vaara on suurempi belataseptilla hoidetuilla EBV-seronegatiivisilla kuin EBV-seropositiivisilla siirrepotilailla (ks. kohta 4.8). EBV-serologia on selvitettävä ennen belataseptihoidon aloittamista. Belataseptihoitoa ei saa antaa siirrepotilaalle, joka on EBV-seronegatiivinen tai jonka serologista tilaa ei tunneta (ks. kohta 4.3).

EBV-seronegatiivisuuden lisäksi PTLD:n muita tunnettuja riskitekijöitä ovat sytomegaloviruksen (CMV) aiheuttama infektio ja T-soluvajetta aiheuttava hoito. Kolmannen vaiheen kliinisissä tutkimuksissa belataseptipotilaiden akuuttia hyljintäreaktiota hoidettiin useimmiten T-soluvajetta aiheuttavalla hoidolla (ks. kohta 5.1).

PTLD ilmeni belataseptilla hoidetuilla potilailla useimmiten keskushermostossa. PTLD on otettava huomioon erotusdiagnostiikassa, jos potilaalla ilmenee uusia tai pahenevia neurologisia, kognitiivisia tai käyttäytymiseen liittyviä merkkejä tai oireita.

Infektiot

Immunosuppressanttien, myös belataseptin, käyttö voi lisätä alttiutta saada infektioita, myös kuolemaan johtavia infektioita, opportunisti-infektioita, tuberkuloosia ja herpestä (ks. varoitus progressiivisesta multifokaalisesta leukoenkefalopatiasta seuraavassa alakohdassa sekä kohdassa 4.8).

Elinsiirron jälkeen suositellaan vähintään 3 kuukauden ajan CMV-estohoitoa, erityisesti silloin, jos potilaalla on CMV-infektion riski suurentunut. Lisäksi suositellaan pneumokystoosin estohoitoa vähintään 6 kuukauden ajan elinsiirron jälkeen.

Kliinisissä tutkimuksissa havaittiin tuberkuloosia enemmän belataseptipotilailla kuin siklosporiinipotilailla (ks. kohta 4.8). Suurin osa tuberkuloosiin sairastuneista asui tutkimushetkellä tai oli aiemmin asunut maassa, jossa tuberkuloosin esiintyvyys oli suurta. Potilas on arvioitava tuberkuloosin suhteen ja testattava piilevän infektion varalta ennen belataseptihoidon aloittamista. Piilevän tuberkuloosi-infektion asianmukainen hoito on aloitettava ennen belataseptin käyttöä.

Progressiivinen multifokaalinen leukoenkefalopatia (PML)

PML on harvinainen, usein nopeasti etenevä ja kuolemaan johtava keskushermoston opportunisti-infektio, jonka aiheuttaa JC-virus. Kliinisissä belataseptitutkimuksissa PML:ään sairastui 2 potilasta, joiden belataseptiannos oli suositeltua suurempi. Belataseptin munuaisensiirtotutkimuksissa sairastui yksi potilas, joka sai samanaikaisesti IL-2-reseptorin salpaajaa, mykofenolaattimofetiilia ja kortikosteroideja. Maksansiirtotutkimuksessa sairastui yksi potilas, joka sai samanaikaisesti mykofenolaattimofetiilia ja kortikosteroideja. Koska suureen immunosuppressiiviseen kokonaiskuormitukseen on yhdistetty PML:n ja muiden infektioiden riskin suureneminen, belataseptin ja samanaikaisten immunosuppressanttien (kuten mykofenolaattimofetiilin ja mykofenoliapon) suositusannoksia ei pitäisi ylittää (ks. kohta 4.5).

Varhainen diagnoosi ja hoito voivat lieventää PML:n vaikutusta. PML on otettava huomioon erotusdiagnostiikassa, jos potilaalla ilmenee neurologisia, kognitiivisia tai käyttäytymiseen liittyviä merkkejä tai oireita ensi kerran tai ne pahenevat. PML diagnosoidaan tavallisesti aivojen kuvantamistutkimuksilla, kuten magneettikuvauksella tai tietokonekerroskuvauksella, sekä määrittämällä aivo-selkäydinnesteestä PCR-menetelmällä JC-viruksen DNA. Silloin kun kliininen PML-epäily on vahva eikä diagnoosia saada vahvistettua aivo-selkäydinnesteestä PCR-menetelmällä tai neurokuvantamisella, on harkittava aivobiopsiaa. Neurologin konsultaatiota suositellaan aina, kun PML:ää epäillään tai se todetaan.

Jos PML todetaan, suositellaan immunosuppressiivisen hoidon vähentämistä tai lopettamista ottaen huomioon, millainen riski tästä siirteelle aiheutuu. Plasmafereesi saattaa nopeuttaa belataseptin poistumista elimistöstä.

Pahanlaatuiset syöpäsairaudet

Immunosuppressiivinen hoito, myös belatasepti, suurentaa sairastumisriskiä paitsi PTLD:ään myös pahanlaatuisiin sairauksiin, kuten ihosyöpään (ks. kohta 4.8). Potilaan tulisi rajoittaa altistumistaan auringonvalolle ja ultraviolettisäteilylle käyttämällä ihon suojaavaa vaatekappausta ja aurinkovoidetta, jolla on suuri suojakerroin.

Elinsiirteiden tukos

Elinsiirteiden tukosten ilmaantuvuuden suurenemista havaittiin elinsiirtoleikkauksen jälkeisenä aikana niillä, jotka olivat saaneet suboptimaalisen siirteiden (extended criteria donor allograft)(ks. kohta 4.8).

Maksasiirre

Belataseptin turvallisuutta ja tehoa ei ole varmistettu maksasiirrepotilaissa, ja siksi sen käyttöä heille ei suositella. Toisen vaiheen kliinisessä tutkimuksessa, johon osallistui *de novo* -maksasiirrepotilaita, kuolemantapaukset lisääntyivät kahdessa belataseptin kolmesta tutkitusta hoito-ohjelmasta. Nämä belataseptihoito-ohjelmat olivat erilaiset kuin mitä on tutkittu munuaissiirrepotilaissa (ks. kohta 5.1).

Samanaikainen käyttö muiden immunosuppressanttien kanssa

Koska suuri immunosuppressiivinen kokonaisuormitus on pahanlaatuisten syöpien ja opportunisti-infektioiden riskitekijä, muiden samanaikaisten immunosuppressanttien suositusannosten ylittämistä pitäisi välttää. Varovaisuutta on noudatettava, jos akuuttia hyljintää hoidetaan T-soluvajetta aiheuttavilla lääkkeillä. Voimakas vaste PRA (Panel Reactive Antibody) -testissä vaatii usein immunosuppression lisäämistä. Belataseptiä ei ole tutkittu potilaissa, joiden PRA-testitulokset ovat yli 30 % (ks. kohta 4.2).

Belataseptiä on annettu kliinisissä tutkimuksissa seuraavien immunosuppressanttien kanssa: basiliksimabi, mykofenolihappo ja kortikosteroidit.

Jos belatasepti aiotaan vaihtaa toiseen immunosuppressanttiin, on huomioitava belataseptin puoliintumisaika (8–10 päivää), jotta vältetään belataseptihoidon lopettamisen jälkeinen joko liian vähäinen tai liian voimakas immunosuppressio.

Allergiset reaktiot

Belataseptin annon yhteydessä on kliinisissä tutkimuksissa ilmoitettu infuusioon liittyneitä reaktioita. Allergisten reaktioiden ennakointi ei ole tarpeen (ks. kohta 4.8). Erityistä varovaisuutta on noudatettava, jos belatasepti tai tämän lääkevalmisteen jokin apuaine on aiheuttanut potilaalle aiemmin allergisen reaktion. Kliinisissä tutkimuksissa ei ilmoitettu yhtään anafylaksitapausta. Jos potilaalla ilmenee vakava allerginen tai anafylaktinen reaktio, NULOJIX-hoito on lopetettava heti ja asianmukainen hoito on aloitettava.

Rokotukset

Immunosuppressiivinen hoito voi vaikuttaa rokotevasteeseen. Siksi belataseptihoidon aikana annettujen rokotteiden tehokkuus saattaa olla heikentynyt; tätä ei ole kuitenkaan tutkittu kliinisissä tutkimuksissa. Eläviä taudinaiheuttajia sisältäviä rokotteita on vältettävä (ks. kohta 4.5).

Autoimmuuniprosessit

Teoriassa on mahdollista, että belataseptihoito suurentaa autoimmuuniprosessien vaaraa (ks. kohta 4.8).

Immunogeenisuus

Vaikka vasta-aineita kehittyi vain muutamille potilaille eikä vasta-ainemuodostuksella ollut selvää korrelaatiota kliinisen vasteen eikä haittatapahtumien kanssa, varmaa arviota asiasta ei voida tehdä tietojen vähäisyyden vuoksi (ks. kohta 4.8).

Belataseptin uusintahoidon turvallisuutta ja tehoa ei ole tutkittu. Potilaalla entuudestaan olevien belatasepti-vasta-aineiden mahdollinen vaikutus on otettava huomioon silloin, kun harkitaan uusintahoittoa belataseptillä pitkän hoitotauon jälkeen, erityisesti potilailla jotka eivät ole saaneet jatkuvaa immunosuppressiota.

Vähäsuolainen ruokavalio

Yksi injektiopullo tätä lääkevalmistetta sisältää 0,65 mmol (15 mg) natriumia. Tämä tarkoittaa, että 3 injektiopullon enimmäisannos sisältää natriumia 1,95 mmol (45 mg). Valmisteen natriumsisältö on otettava huomioon, silloin kun hoidettavan potilaan on noudatettava vähäsuolaista ruokavaliota.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Belatasepti on fuusioproteiini, joka ei oletettavasti metaboloitu sytokromi P450 –entsyymien (CYP) eikä UDP-glukuronosyylitransferaasien (UGT) välityksellä. Belataseptillä ei ole tehty virallisia yhteisvaikutustutkimuksia.

Belatasepti ei oletettavasti häiritse mykofenolihapon enterohepaattista uudelleenkiertoa. Kun mykofenolaattimofetiiliannos on tietynsuuruinen, altistus mykofenolihapolle on 40 % suurempi belataseptin kanssa annosteltuna kuin siklosporiinin kanssa annosteltuna.

Immunosuppressiivinen hoito voi vaikuttaa rokotusvasteeseen. Siksi belataseptihoidon aikana annetut rokotukset voivat olla teholtaan heikompia; tätä ei tosin ole selvitetty kliinisissä tutkimuksissa. Eläviä taudinaiheuttajia sisältäviä rokotteita on vältettävä (ks. kohta 4.4).

4.6 Fertilitteetti, raskaus ja imetys

Hedelmällisessä iässä olevat naiset / Ehkäisy miehille ja naisille

Hedelmällisessä iässä olevien naisten on käytettävä luotettavaa raskaudenehkäisyä belataseptihoidon aikana ja 8 viikon ajan viimeisestä hoitoannoksesta, koska mahdollinen riski alkion tai sikiön kehitykselle on tuntematon.

Raskaus

Tiedot belataseptin raskauden aikaisesta käytöstä ovat riittämättömiä. Belataseptillä ei ole eläintutkimuksissa osoitettu suoria eikä epäsuoria haitallisia vaikutuksia alkion tai sikiön kehitykseen, silloin kun annos on ollut AUC-arvon perusteella 16 ja 19 kertaa suurempi kuin ihmiselle käytetty annos 10 mg/kg. Tutkimuksessa, jossa arvioitiin rotanpoikasten kehitystä ennen syntymää ja sen jälkeen, havaittiin immuunitoiminnassa vähäisiä muutoksia, kun annos oli AUC-arvon perusteella 19 kertaa suurempi kuin ihmiselle käytetty annos 10 mg/kg (ks. kohta 5.3). Belataseptia saa käyttää raskaana olevalle naiselle vain, jos se on selvästi välttämätöntä.

Imetys

Rotilla tehdyissä tutkimuksissa belatasepti erittyi rintamaitoon. Ei tiedetä, erittyykö belatasepti äidinmaitoon (ks. kohta 5.3). Belataseptiin perustuvan hoito-ohjelman aikana ei saa imettää.

Hedelmällisyys

Saatavilla ei ole tietoja belataseptin käytön vaikutuksesta ihmisen hedelmällisyyteen. Belatasepti ei ollut haitallinen rottanaaraiden tai -urosten hedelmällisyydelle (ks. kohta 5.3).

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

Belataseptillä on vähäinen vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn, koska se voi aiheuttaa väsymystä, huonovointisuutta ja/tai pahoinvointia. Jos tällaisia oireita ilmenee, potilasta on kehotettava välttämään mahdollisesti vaarallisia tehtäviä, kuten auton ajamista ja koneiden käyttämistä.

4.8 Haittavaikutukset

Immunosuppressanttien haittavaikutusprofiilia on usein vaikea vahvistaa perussairauden ja samanaikaisen monilääkityksen vuoksi.

Yleisimmät ($\geq 2\%$) vakavat haittavaikutukset, joita ilmoitettiin kumulatiivisesti kolmanteen hoitovuoteen mennessä belataseptin molemmissa hoito-ohjelmissa (MI = more intensive; intensiivisempi hoito ja LI = less intensive; vähemmän intensiivinen hoito), olivat virtsatieinfektio, CMV-infektio, kuume, veren kreatiniinipitoisuuden suureneminen, pyelonefriitti, ripuli, gastroenteriitti, siirteen toimintahäiriö, leukopenia, keuhkokuume, tyvisolusyöpä, anemia ja elimistön kuivuminen.

Molempia belataseptipohjaisia hoitoja (MI-hoitoa ja LI-hoitoa) saaneilla potilailla kolmanteen hoitovuoteen mennessä ilmoitetut yleisimmät ($\geq 20\%$) haittavaikutukset olivat ripuli, anemia, virtsatieinfektio, ääreisturvotus, ummetus, verenpaineen nousu, kuume, pahoinvointi, siirteen toimintahäiriö, yskä, oksentelu, leukopenia, hypofosfatemia ja päänsärky.

Haittavaikutuksia, jotka kolmanteen hoitovuoteen mennessä johtivat belataseptihoidon keskeyttämiseen tai lopettamiseen $\geq 1\%$:lla potilaista, olivat munuaislaskimon tukos ja CMV-infektio.

Taulukossa 2 on lueteltu kumulatiivisesti elinjärjestelmittäin ja esiintymistiheyksittäin sellaiset haittavaikutukset, joita kliinisissä tutkimuksissa ilmoitettiin kolmanteen hoitovuoteen mennessä belataseptin molemmissa hoito-ohjelmissa (MI ja LI) ja joilla oli ainakin epäilty syy-yhteys belataseptiin.

Esiintymistiheydet on määritelty seuraavasti: hyvin yleinen ($\geq 1/10$); yleinen ($\geq 1/100$, $< 1/10$); melko harvinainen ($\geq 1/1\,000$, $< 1/100$). Haittavaikutukset on lueteltu kussakin yleisyysluokassa vakavimmasta lievimpään.

Taulukko 2: Kliinisissä tutkimuksissa ilmenneet haittavaikutukset

Infektiot

Hyvin yleinen	Virtsatieinfektio, ylähengitysteiden infektio, CMV-infektio*, keuhkoputkitulehdus
Yleinen	Sepsis, keuhkokuume, influenssa, gastroenteriitti, yöruusu, sinuiitti, herpes simplex, suun kandidiaasi, pyelonefriitti, kynsisilsa, BK-virusinfektio, hengitystieinfektio, kandidiaasi, riniitti, selluliitti, haavainfektio, paikallistunut infektio, herpesvirusinfektio, sieni-infektio, sienien aiheuttama ihoinfektio
Melko harvinainen	Progressiivinen multifokaalinen leukoenkefalopatia*, aivojen sieni-infektio, CMV-koliitti, polyoomavirukseen liittyvä munuaissairaus, sukupuolielinten herpes, stafylokokki-infektio, endokardiitti, tuberkuloosi*, bronkiektasiatauti, osteomyeliitti, strongyloidiaasi, <i>Blastocystis</i> -infektio, giardiaasi, imusuonitulehdus

*Hyvän- ja pahanlaatuiset kasvaimet (mukaan lukien kystat ja polyypit)**

Yleinen	Ihon okasolusyöpä, tyvisolusyöpä, ihon papillooma
Melko harvinainen	EBV:hen liittyvä lymfoproliferatiivinen sairaus**, keuhkosyöpä, peräsuolisyöpä, rintasyöpä, sarkooma, Kaposin sarkooma, eturauhassyöpä, kohdunkaulan karsinoma, kurkunpääsyöpä, lymfooma, multipeli myelooma, välimuotoisen epiteelin karsinoma

<i>Veri ja imukudos</i>	
Hyvin yleinen	Anemia, leukopenia
Yleinen	Trombosytopenia, neutropenia, leukosytoosi, polysytomia, lymfopenia
Melko harvinainen	Monosytopenia, puhdas punasoluaplasia, agranulosytoosi, hemolyysi, hyperkoagulaatio
<i>Immuunijärjestelmä</i>	
Yleinen	Veren IgG-pitoisuuden pieneneminen, veren IgM-pitoisuuden pieneneminen
Melko harvinainen	Hypogammaglobulinemia, kausiluonteinen allergia
<i>Umpieritys</i>	
Yleinen	Cushingin taudin tai oireyhtymän kaltaiset oireet
Melko harvinainen	Lisämunaisten vajaatoiminta
<i>Aineenvaihdunta ja ravitsemus</i>	
Hyvin yleinen	Hypofosfatemia, hypokalemia, dyslipidemia, hyperkalemia, hyperglykemia, hypokalsemia
Yleinen	Painonnousu, diabetes mellitus, elimistön kuivuminen, painonlasku, asidoosi, nesteretentio, hyperkalsemia, hypoproteinemia
Melko harvinainen	Diabeettinen ketoasidoosi, diabeettiset jalkaongelmat, alkaloosi, ruokahalun heikkeneminen, D-vitamiinin puutos
<i>Psyykkiset häiriöt</i>	
Hyvin yleinen	Unettomuus, ahdistuneisuus
Yleinen	Masennus
Melko harvinainen	Poikkeavat unet, mielialan vaihtelut, tarkkaavuus- ja ylivilkkaushäiriö, sukupuolivietin voimistuminen
<i>Hermosto</i>	
Hyvin yleinen	Päänsärky
Yleinen	Vapina, tuntoharha, aivoverisuonitapahtuma, heitehuimaus, pyörtyminen, letargia, perifeerinen neuropatia
Melko harvinainen	Aivotulehdus, Guillain-Barrén oireyhtymä*, aivoturvotus, kallonsisäisen paineen nousu, enkefalopatia, kouristus, hemipareesi, demyelinaatio, kasvohalvaus, makuhäiriö, kognitiivinen häiriö, muistin heikkeneminen, migreeni, polttelutunne, diabeettinen neuropatia, levottomat jalat
<i>Silmät</i>	
Yleinen	Kaihi, silmien verekkyyys, näön sumeneminen
Melko harvinainen	Verkkokalvotulehdus, sidekalvotulehdus, silmätulehdus, sarveiskalvotulehdus, valonarkuus, silmäluomien turvotus
<i>Kuulo ja tasapainoelin</i>	
Yleinen	Kiertohuimaus, korvakipu, korvien soiminen
Melko harvinainen	Huonokuuloisuus
<i>Sydän</i>	
Yleinen	Takykardia, bradykardia, eteisvärinä, sydämen vajaatoiminta, rasisrintakipu, vasemman kammion hypertrofia
Melko harvinainen	Sepelvaltimotautikohtaus, toisen asteen eteis-kammiokatkos, aorttaläppävika, supraventrikulaarinen rytmihäiriö

Verisuonisto

Hyvin yleinen	Hypertensio, hypotensio
Yleinen	Sokki, infarkti, verenpurkauma, lymfoseele, verisuonisairaus, valtimon fibroosi
Melko harvinainen	Laskimotukos, valtimotukos, tromboflebiitti, aortan ahtauma, katkokävely, flushing-oire

Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina

Hyvin yleinen	Hengenahdistus, yskä
Yleinen	Keuhkopöhö, hengityksen vinkuna, hypokapnia, ortopnea, nenäverenvuoto, suu-nielukipu
Melko harvinainen	Äkillinen hengitysvaikeusoireyhtymä, keuhkoverenpainetauti, pneumoniitti, veriyskä, bronkopneumopatia, hengityskipu, pleuraeffuusio, uniapnea, ääntöhäiriö, suu-nielun rakkulointi

Ruoansulatuselimistö

Hyvin yleinen	Ripuli, ummetus, pahoinvointi, oksentelu, vatsakipu
Yleinen	Dyspepsia, aftainen suutulehdus, vatsatyrä
Melko harvinainen	Ruoansulatuselimistön häiriö, haimatulehdus, paksusuolihaavauma, veriuloste, maha-pohjukaissuolihaavauma, peräsuolen verenvuoto, ohutsuolitukos, huulitulehdus, ienten liikakasvu, sylkirauhaskipu, ulosteen värimuutos

Maksa ja sappi

Yleinen	Sytolyttinen hepatiitti, maksan toimintakokeiden poikkeavat tulokset
Melko harvinainen	Sappikivitauti, maksakysta, maksan rasvoittuminen

Iho ja ihonalainen kudokset

Yleinen	Akne, kutina, hiustenlähtö, iholeesio, ihottuma, yöhikoilu, liikkahikoilu
Melko harvinainen	Psoriaasi, poikkeava karvoittuminen, kynsien lohkeilu (onychoclasia), siittimen haavauma, kasvojen turvotus, karvojen/hiusten murtuminen (trichorrhexis)

Luusto, lihakset ja sidekudos

Hyvin yleinen	Nivelkipu, selkäkipu, raajakipu
Yleinen	Lihaskipu, lihasheikkous, luukipu, nivelten turvotus, nikamavälilevyhäiriö, nivelten lukkiutuminen, lihasnykäykset, nivelrikko
Melko harvinainen	Luuaineenvaihdunnan häiriö, luutulehdus, osteolyysi, synoviitti

Munuaiset ja virtsatie

Hyvin yleinen	Proteinuria, veren kreatiniinipitoisuuden suureneminen, dysuria, hematuria
Yleinen	Munuaistiehyiden kuolio, munuaislaskimon tukos*, munuaisvaltimon ahtauma, glukosuria, hydronefroosi, vesikoureteraalinen refluksi, virtsainkontinenssi, virtsaumpi, tihentynyt virtsaamistarve yöllä
Melko harvinainen	Munuaisvaltimon tukos*, munuaistulehdus, nefroskleroosi, munuaistiehyiden surkastuminen, verenvuotoinen virtsarakkotulehdus, munuaisten fibroosi

Sukupuolielimet ja rinnat

Melko harvinainen	Lisäkivestulehdus, priapismi, kohdunkaulan dysplasia, rintakivymy, kiveskipu, ulkosynnyttimien haavautuminen, atrofien vulvovaginiitti, hedelmättömyys, kivespussien turvotus
-------------------	---

Synnyttävät ja perinnölliset/geneettiset häiriöt

Yleinen	Hydroseele
Melko harvinainen	Hypofosfatasia

Yleisireet ja antopaikassa todettavat haitat

Hyvin yleinen	Ääreisturvotus, kuume
Yleinen	Rintakipu, väsymys, huonovointisuus, paranemisen hidastuminen
Melko harvinainen	Infuusioon liittyvä reaktio*, ärtyneisyys, fibroosi, inflammaatio, sairauden uusiutuminen, kuumeitus, haavauma

Tutkimukset

Yleinen	C-reaktiivisen proteiinin arvon suureneminen, veren lisäkilpirauhashormonipitoisuuden suureneminen
Melko harvinainen	Haimaentsyymipitoisuuden suureneminen, troponiinipitoisuuden suureneminen, elektrolyyttihäiriö, PSA-arvon suureneminen, veren virtsahappopitoisuuden suureneminen, virtsamäärän väheneminen, verensokeriarvon pieneneminen, CD4-lymfosyyttien väheneminen

Vammat ja myrkytykset

Hyvin yleinen	Siirteen toimintahäiriö
Yleinen	Siirteen pitkäaikainen munuaissairaus (CAN), haavatyträ
Melko harvinainen	Siirteen vajaatoiminta, verensiirtoreaktio, haavan avautuminen, murtuma, jännerepeämä, toimenpiteeseen liittyvä verenpaineen lasku, toimenpiteeseen liittyvä verenpaineen nousu, toimenpiteen jälkeinen verenpurkauma, toimenpiteeseen liittyvä kipu, toimenpiteeseen liittyvä päänsärky, ruhjevamma

*Ks. kohta Valikoitujen hättävaikeuksien kuvaus

**Sisältää kaikki tapahtumat, joita on ilmoitettu kolmannen vaiheen tutkimuksissa 3,3 vuoden (mediaani) aikana ja toisen vaiheen tutkimuksissa noin 7 vuoden (mediaani) aikana.

Valikoitujen hättävaikeuksien kuvaus

Pahanlaatuiset syövät ja elinsiirron jälkeinen lymfoproliferatiivinen häiriö (PTLD)

Taulukossa 3 on esitetty pahanlaatuisten syöpien esiintymistiheydet ensimmäisenä ja kolmantena hoitovuotena, lukuun ottamatta PTLD:tä, jonka esiintymistiheys koskee ensimmäistä hoitovuotta ja ajanjaksoa kolmannelta hoitovuodesta eteenpäin (seurannan mediaanikesto oli 1 199 päivää belataseptin MI-hoidossa, 1 206 päivää belataseptin LI-hoidossa ja 1 139 päivää siklosporiinihoidossa). Pahanlaatuisten kasvainten (pois lukien muut ihosyövät kuin melanooma) esiintymistiheys oli kolmantena hoitovuotena samaa luokkaa belataseptin LI-ryhmässä ja siklosporiiniiryhmässä ja näitä suurempi belataseptin MI-ryhmässä. PTLD:tä esiintyi enemmän belataseptin molemmissa hoitoryhmissä kuin siklosporiiniiryhmässä (ks. kohta 4.4). Muita ihosyöpiä kuin melanoomaa esiintyi belataseptin LI-ryhmässä vähemmän kuin MI-ryhmässä tai siklosporiiniiryhmässä.

Belataseptin kolmessa tutkimuksessa (yksi toisen vaiheen ja kaksi kolmannen vaiheen tutkimusta, tutkimus 1 ja tutkimus 2) PTLD:tä esiintyi kumulatiivisesti enemmän belataseptin suositellussa LI-hoidossa (1,3 %; 6/472) kuin siklosporiinihoidossa (0,6 %; 3/476) ja eniten belataseptin MI-ryhmässä (1,7 %; 8/477). PTLD:tä esiintyi 14:llä belataseptipotilaalla, joista 9:llä sairaus ilmeni keskushermostossa. Havainnointijakson aikana 14 PTLD-potilaasta 8 kuoli (näistä 6:lla oli keskushermoston PTLD). Belataseptin LI-hoidossa ilmeni PTLD 6 potilaalla, joista 3:lla sairaus oli keskushermostossa ja johti kuolemaan.

PTLD:n vaara on erityisen suuri immunosuppressantteja saavilla EBV-seronegatiivisilla potilailla. Kliinisissä tutkimuksissa PTLD:n vaara oli suurempi belataseptihoitoa saaneilla EBV-seronegatiivisilla kuin EBV-seropositiivisilla siirrepotilailla: 7,7 % (7/91) vs 0,7 % (6/810). Belataseptin suositushoitoa saaneista 404 oli EBV-seropositiivisia siirrepotilaita ja PTLD ilmeni 4:llä (1,0 %). Näistä kahdella PTLD oli keskushermostossa.

Taulukko 3: Pahanlaatuiset syövät hoitoryhmittäin (%)

	≤ vuosi 1			≤ vuosi 3*		
	Belatasepti, MI n = 477	Belatasepti, LI n = 472	Siklosporiini n = 476	Belatasepti, MI n = 477	Belatasepti, LI n = 472	Siklosporiini n = 476
Mikä tahansa pahanlaatuinen kasvain	3,4	1,9	3,4	8,6	5,7	7,1
Muut ihosyövät kuin melanooma	1,0	0,2	1,5	4,2	1,5	3,6
Pahanlaatuiset kasvaimet (pois lukien muut ihosyövät kuin melanooma)	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
Pahanlaatuiset kasvaimet (pois lukien muut ihosyövät kuin melanooma ja PTLD)	1,5	0,8	1,7	2,7	3,2	3,4

*Seurannan mediaanikesto (ei koske PTLD:tä) oli yhdistetyissä tutkimustuloksissa 1 092 päivää kummassakin hoitoryhmässä.

**PTLD-seurannan mediaanikesto oli yhdistetyissä tutkimustuloksissa 1 199 päivää MI-ryhmässä, 1 206 päivää LI-ryhmässä ja 1 139 päivää siklosporiiniryhmässä.

Infektiot

Taulukossa 4 on esitetty hoitoryhmittäin hoitovuosina 1 ja 3 ilmenneiden infektioiden esiintymistiheydet. Tuberkuloosi-infektioita ja muita kuin vakavia herpesinfektioita ilmeni kaiken kaikkiaan enemmän belataseptiryhmissä kuin siklosporiiniryhmässä. Useimmat tuberkuloositapaukset ilmenivät potilailla, jotka asuivat tutkimushetkellä tai olivat aiemmin asuneet maassa, jossa tuberkuloosin esiintyvyys on suurta (ks. kohta 4.4). Polyoomavirus- ja sieni-infektioita ilmeni kaiken kaikkiaan lukumääräisesti vähemmän belataseptin LI-ryhmässä kuin belataseptin MI-ryhmässä ja siklosporiiniryhmässä.

Belataseptin kliinisessä tutkimusohjelmassa todettiin PML kahdella potilaalla. Toisessa PML-tapauksessa, joka johti kuolemaan, munuaissirrepotilas oli saanut kolmannen vaiheen tutkimuksessa belataseptin MI-hoitoa, IL-2-reseptorin salpaajaa, mykofenolaattimofetiilia ja kortikosteroideja 2 vuoden ajan. Toinen PML-tapauksista ilmeni toisen vaiheen tutkimuksessa maksasirrepotilaalla, joka sai belataseptin tehostettua MI-hoitoa 6 kuukautta, suositeltua suurempia mykofenolaattimofetiiliannoksia ja kortikosteroideja (ks. kohta 4.4).

Keskushermoston infektiota ilmeni enemmän belataseptin MI-ryhmässä (8 potilaalla, mukaan lukien edellä mainittu PML-tapaus; 1,7 %), kuin belataseptin LI-ryhmässä (2 potilaalla; 0,4 %) ja siklosporiiniryhmässä (1 potilaalla; 0,2 %). Yleisin keskushermoston infektio oli kryptokokin aiheuttama aivokalvotulehdus.

Taulukko 4: Infektiot hoitoryhmittäin (%)

	≤ vuosi 1			≤ vuosi 3*		
	Belatasepti, MI n = 477	Belatasepti, LI n = 472	Siklosporiini n = 476	Belatasepti, MI n = 477	Belatasepti, LI n = 472	Siklosporiini n = 476
Infektiot	70,7	71,8	73,7	79,2	82,0	80,6
Vakavat infektiot	26,8	23,3	27,3	35,8	33,5	37,8
Virusinfektiot	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
Polyoomavirus	4,8	2,3	4,8	6,3	3,8	5,7
Herpes	8,0	6,6	6,1	15,5	14,2	10,7
Sieni-infektiot	13,8	11,0	15,1	22,9	16,7	20,6
Tuberkuloosi	0,4	0,4	0,2	1,3	1,3	0,2

*Mediaanialtistus yhdistetyissä tutkimustuloksissa oli 1 092 päivää kussakin hoitoryhmässä.

Elinsiirteen tukos

Kolmannen vaiheen tutkimuksessa, jossa potilaat saivat suboptimaalisen munuaissiirteen (extended criteria donor graft) (tutkimus 2), ilmeni siirteen tukoksia useammin belataseptiryhmissä (4,3 % MI-ryhmässä ja 5,1 % LI-ryhmässä) kuin siklosporiiniryhmässä (2,2 %). Toisessa kolmannen vaiheen tutkimuksessa, jossa siirteet oli saatu eläviltä luovuttajilta ja vakiokriteerit täyttäviltä kuolleilta luovuttajilta (tutkimus 1), siirteen tukosten ilmaantuvuus oli 2,3 % MI-ryhmässä, 0,4 % LI-ryhmässä ja 1,8 % siklosporiiniryhmässä. Toisen vaiheen tutkimuksessa siirteen tukos todettiin kahdella potilaalla, joista toinen sai MI-hoitoa ja toinen LI-hoitoa (ilmaantuvuus 1,4 % kummassakin ryhmässä), mutta ei yhdelläkään (0 %) siklosporiiniryhmässä. Yleensä siirteen tukos ilmeni varhain ja johti useimmiten siirteen menetykseen.

Infuusioon liittyvät reaktiot

Kolmanteen hoitovuoteen mennessä ei ollut ilmoitettu yhtään tähän lääkevalmisteeseen liittyvää anafylaksi- tai yliherkkyystapausta.

Infuusioon liittyviä akuutteja reaktioita (reaktiot, jotka ilmenivät yhden tunnin kuluessa infuusiosta) ilmeni kolmanteen hoitovuoteen mennessä 5,5 %:lla belataseptin MI-ryhmässä ja 4,4 %:lla belataseptin LI-ryhmässä. Belataseptin kummassakin hoitoryhmässä useimmin ilmoitetut infuusioon liittyvät akuutit reaktiot olivat verenpaineen liiallinen lasku tai nousu, kasvojen ja kaulan punertuminen ja päänsärky. Useimmat tapahtumat eivät olleet vakavia, ne olivat vaikeusasteeltaan lieviä tai keskivaikeita eivätkä uusiutuneet. Belatasepti ei eronnut vertailussa lumeinfuusioista tapahtumien määrien suhteen (lumeinfuusiot annettiin belataseptin LI-hoidon viikoilla 6 ja 10 MI- ja LI-hoitojen sokkouttamiseksi).

Immunogeenisuus

Kahdessa kolmannen vaiheen tutkimuksessa arvioitiin belataseptimolekyylin vasta-aineita 796 munuaissiirrepotilaassa (joista 551 sai hoitoa vähintään 3 vuotta). Lisäksi toisen vaiheen tutkimuksen pitkäkestoisessa jatkotutkimuksessa 51 potilasta sai hoitoa keskimäärin 7 vuotta. Vasta-aineiden muodostumiseen belataseptille ei liittynyt belataseptin puhdistuman muutosta.

Belataseptihoidon aikana vasta-aineita muodostui 45 potilaalle 847:stä (5,3 %). Yksittäisissä tutkimuksissa vasta-aineita muodostui 4,5–5,2 %:lle potilaista kolmannen vaiheen tutkimuksissa ja 11,8 %:lle toisen vaiheen tutkimuksen pitkäkestoisessa jatkotutkimuksessa. Kaikissa näissä kolmessa tutkimuksessa niiden potilaiden lukumäärä, joilla immunogeenisuutta todettiin, normalisoitui kuitenkin altistuksen ajaksi yhdenmukaisesti 2,0–2,1 potilaaseen 100 :aa potilasvuotta kohti. Vasta-ainemuodostusta arvioitiin 153 potilaassa vähintään 56 päivää (noin 7 puoliintumisaikaa)

belataseptihoidon lopettamisen jälkeen. Vasta-aineita muodostui myös 10 muulle potilaalle (6,5 %). Yleensä vasta-ainepitoisuudet olivat pieniä, eivätkä ne olleet pysyviä, ja hoidon jatkuessa ne pienenivät alle mittauskynnyksen.

Neutraloivien vasta-aineiden esiintymistä arvioitiin *in vitro* -testissä, jossa oli mukana 29 potilaan näytteet, joissa oli todettu sitoutumisaktiivisuutta molekyylin modifioituun CTLA-4-antigeeniin (sytotoksisen T-imusolun antigeeni 4): neutraloivia vasta-aineita osoitettiin 8 potilaalla (27,6 %). Neutraloivien vasta-aineiden kliinistä merkitystä ei tunneta.

Autoimmunitaetti

Keskeisissä kliinisissä tutkimuksissa autoimmunitapahtumia ilmeni vähän: esiintymistiheys oli kolmanteen hoitovuoteen mennessä MI-ryhmässä 1,7 %, LI-ryhmässä 1,7 % ja siklosporiiniryhmässä 1,9 %. Yhdelle belataseptin MI-ryhmän potilaalle kehittyi Guillain-Barrén oireyhtymä, jonka vuoksi hoito oli lopetettava, minkä jälkeen oireyhtymä hävisi. Autoimmunitapahtumia ilmoitettiin kliinisissä tutkimuksissa kaiken kaikkiaan vähän, mikä viittaa siihen, ettei pitkäaikainen belataseptialtistus suurena autoimmunitapahtumien kehittymisen vaaraa.

4.9 Yliannostus

Enintään 20 mg/kg:n kerta-annokset eivät ole aiheuttaneet ilmeistä toksisuutta. Mahdollisessa yliannostuksessa potilasta tulisi tarkkailla haittavaikutusten merkkien ja oireiden varalta ja hänelle tulisi aloittaa asianmukainen oireenmukainen hoito.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Immunosuppressantit, selektiiviset immunosuppressantit, ATC-koodi: LO4AA28.

Belatasepti on selektiivinen kostimulaation salpaaja ja liukoinen fuusioproteiini. Se koostuu ihmisen sytotoksisten T-imusolujen antigeeni 4:n (CTLA-4) muunnetusta solunulkoisesta domeenista, joka on fuusioitu ihmisen immunoglobuliini G1:n (IgG1) Fc-osaan (CH2- ja CH3-domeenien välinen sarana-alue). Belatasepti on tuotettu yhdistelmä-DNA-tekniikalla nisäkässoluviljelmässä. Ligandin sitoutumiskohdassa CTLA-4:ssä on kaksi aminohappoa korvattu toisella (L104 → E; A29 → Y).

Vaikutusmekanismi

Belatasepti sitoutuu antigeenia esittelevien solujen CD80- ja CD86-molekyyleihin ja salpaa näin CD28-välitteistä T-solujen kostimulaatiota, jolloin T-solut eivät aktivoitu. Immunologinen vaste munuaissiirteeseen välittyy pääasiassa juuri aktivoituneiden T-solujen kautta. Belataseptin (joka on CTLA4-Ig:n muunnos) aviditeetti eli sitoutumisvoima CD80- ja CD86-molekyyleihin on suurempi kuin CTLA-4-Ig-kantamolekyylillä, josta belatasepti on johdettu. Suuremman aviditeetin ansiosta saadaan aikaan riittävän voimakas immunosuppressio, joka on välttämätöntä, jotta estettäisiin immuunivälitteinen siirteiden vajaatoiminta tai toimintahäiriö.

Farmakodynaamiset vaikutukset

Eräissä kliinisissä tutkimuksissa todettiin belataseptin ensimmäisen annon jälkeen, että ääreisverenkierrossa olevien antigeenia esittelevien solujen pinnalla olevien CD86-reseptoreiden saturaatioaste oli noin 90 %. CD86-reseptoreiden saturaatio pysyi 85-prosenttisena elinsiirtoa seuraavan kuukauden ajan. Suositellussa hoito-ohjelmassa CD86-saturaatio pysyi elinsiirron jälkeen kolmanteen kuukauteen asti noin 70-prosenttisena, ja 12:n kuukauden kohdalla saturaatioaste oli noin 65 %.

Kliininen teho ja turvallisuus

Tutkimukset 1 ja 2: kolmannen vaiheen tutkimukset munuaissiirrepotilailla

Belataseptin turvallisuutta ja tehoa osana munuaissiirron jälkeistä immunosuppressiivista hoitoa on arvioitu kahdessa satunnaistetussa ja osittain sokkoutetussa 3 vuoden monikeskustutkimuksessa. Ensisijaista päätetapahtumaa arvioitiin yhden vuoden kuluttua. Näissä tutkimuksissa verrattiin kahta erilaista belataseptihoitoa (MI- ja LI-hoito) siklosporiiniin potilailla, jotka olivat saaneet joko tavanomaiset kriteerit täyttävän siirteen (tutkimus 1) tai suboptimaalisen siirteen (tutkimus 2). Kaikki potilaat saivat basiliksimabia, mykofenolaattimofetiilia ja kortikosteroideja. Belataseptin MI-hoidossa, jossa annos oli suurempi ja antoväli lyhyempi elinsiirtoa seuranneiden 6 kuukauden ajan, belataseptialtistus oli kaksinkertainen verrattuna LI-hoitoon elinsiirtoa seuranneina kuukausina 2–7. Teho oli MI- ja LI-hoidoissa samaa luokkaa, mutta kokonaisturvallisuusprofiili oli parempi LI-hoidossa. Siksi belataseptin suositeltu hoitoannos on sama kuin LI-ryhmässä.

Tutkimus 1: potilaat, jotka saivat munuaissiirteen elävältä luovuttajalta tai tavanomaiset kriteerit täyttävältä kuolleelta luovuttajalta

Tavanomaiset kriteerit täyttävä siirre määriteltiin elävän tai kuolleen luovuttajan siirteeksi, jonka arvioitu kylmäiskemia-aika oli < 24 tuntia ja joka ei täyttänyt suboptimaalisen siirteen määritelmää.

Tähän tutkimukseen otettiin 666 potilasta, jotka satunnaistettiin ja joille tehtiin elinsiirto. Potilaista 219 sai belataseptin MI-hoitoa, 226 belataseptin LI-hoitoa ja 221 siklosporiinia.

Tutkimus 2: potilaat, jotka saivat suboptimaalisen munuaissiirteen

Elinsiirteen suboptimaaliset luovuttajat määriteltiin kuolleiksi luovuttajiksi, joita koski vähintään yksi seuraavista kohdista: (1) ikä \geq 60 v.; (2) ikä \geq 50 v. ja lisäksi muita samanaikaisia sairauksia (vähintään kaksi seuraavista: aivohalvaus, verenpainetauti, seerumin kreatiniini > 1,5 mg/dl); (3) elinluovutus sydänkuoleman jälkeen tai (4) arvioitu kylmäiskemia-aika \geq 24 tuntia.

Tähän tutkimukseen otettiin 543 potilasta, jotka satunnaistettiin ja joille tehtiin elinsiirto. Potilaista 184 sai belataseptin MI –hoitoa, 175 belataseptin LI-hoitoa ja 184 siklosporiinia.

Taulukossa 5 on belataseptin LI- ja siklosporiinihoitojen vertailutulokset ensisijaisten tehopäätetapahtumien (kuolema ja siirteen menetys), yhdistetyn päätetapahtuman (munuaistoiminnan heikkeneminen) ja akuutin hyljinnän suhteen. Akuutin hyljinnän määritelmänä oli akuutin hyljinnän kliininen epäily, joka oli vahvistettu biopsialla. Potilaiden ja siirteiden eloonjääneisyys oli belatasepti- ja siklosporiiniryhmissä samaa luokkaa. Siklosporiiniryhmään verrattuna belataseptiryhmässä yhdistetyn päätetapahtuman (munuaistoiminnan heikkeneminen) saavutti pienempi potilasjoukko ja glomerulusten keskimääräinen suodatusnopeus (GFR) oli suurempi.

Akuuttia hyljintää ilmeni useammin belataseptiryhmässä kuin siklosporiiniryhmässä tutkimuksessa 1 ja saman verran belataseptiryhmässä kuin siklosporiiniryhmässä tutkimuksessa 2. Noin 80 % akuuteista hyljintäepisodista ilmeni kolmanteen kuukauteen mennessä, ja niitä ilmeni vain vähän kuudennen kuukauden jälkeen. Tutkimuksessa 1 kolmanteen hoitovuoteen mennessä ilmenneet siirteen akuutit hyljintäreaktiot olivat Banff97-luokkaa \geq IIB 11 belataseptipotilaalla (n = 39) ja 3 siklosporiinipotilaalla (n = 21). Tutkimuksessa 2 kolmanteen hoitovuoteen mennessä ilmenneet siirteen akuutit hyljintäreaktiot olivat Banff97-luokkaa \geq IIB 9 belataseptipotilaalla (n = 33) ja 5 siklosporiinipotilaalla (n = 29). Akuuttia hyljintää hoidettiin T-imusolujen vajausta aiheuttavalla hoidolla (PTLD:n riskitekijä, ks. kohta 4.4) useammin belataseptiryhmässä kuin siklosporiiniryhmässä. Molemmissa tutkimuksissa toiseen hoitovuoteen mennessä akuutin hyljintäreaktion saaneille potilaille muodostui luovuttajalle spesifisiä vasta-aineita (yksi vasta-ainevälitteisen hyljintäreaktion diagnoosin kriteereistä) kolmanteen hoitovuoteen mennessä seuraavasti: 6 %:sta (2/32, tutkimus 2) 8 %:iin (3/39, tutkimus 1) belataseptipotilaista ja 20 %:sta (4/20, tutkimus 1) 26 %:iin (7/27, tutkimus 2) siklosporiinipotilaista. Kolmanteen hoitovuoteen mennessä akuutin hyljintäreaktion uusiutuvuus oli molemmissa ryhmissä samaa luokkaa (< 3 %), ja ensimmäisen vuoden protokollabiopsiassa todettiin subkliininen akuutti hyljintäreaktio 5 %:lla kummassakin hoitoryhmässä. Tutkimuksessa 1 akuutin hyljintäreaktion saaneista potilaista siirteen menetti 5/39 belataseptiryhmässä ja 1/21 siklosporiiniryhmässä. Tästä samasta joukosta kolmanteen

hoitovuoteen mennessä kuoli 5/39 belataseptiryhmässä mutta ei yhtään potilasta siklosporiiniryhmässä. Tutkimuksessa 2 akuutin hyljintäreaktion saaneista potilaista siirteen menetti 5/33 belataseptiryhmässä ja 6/29 siklosporiiniryhmässä. Tästä samasta joukosta kolmanteen hoitovuoteen mennessä kuoli 5/33 belataseptiryhmässä ja 5/29 siklosporiiniryhmässä. Molemmissa tutkimuksissa glomerulusten keskimääräinen suodatusnopeus oli akuutin hyljintäreaktion jälkeen samaa luokkaa belatasepti- ja siklosporiinipotilailla.

Taulukko 5: Teho: keskeiset tutkimustulokset vuosina 1 ja 3

Parametri	Tutkimus 1: elävät ja tavanomaiset kriteerit täyttävät kuolleet elinluovuttajat		Tutkimus 2: suboptimaaliset elinluovuttajat	
	Belatasepti, LI	Siklosporiini	Belatasepti, LI	Siklosporiini
	n = 226	n = 221	n = 175	n = 184
Potilaan ja siirteen eloonjääneisyys (%)				
Vuosi 1 [95 %:n luottamusväli]	96,5 [94,1–98,9]	93,2 [89,9–96,5]	88,6 [83,9–93,3]	85,3 [80,2–90,4]
Vuosi 3 [95 %:n luottamusväli]	92,0 [88,5–95,6]	88,7 [84,5–92,9]	82,3 [76,6–87,9]	79,9 [74,1–85,7]
Kuolema (%)				
Vuosi 1	1,8	3,2	2,9	4,3
Vuosi 3	4,4	6,8	8,6	9,2
Siirteen menetys (%)				
Vuosi 1	2,2	3,6	9,1	10,9
Vuosi 3	4,0	4,5	12,0	12,5
Potilaat (%), joilla saavutettiin ensimmäisenä hoitovuotena yhdistetty päätetapahtuma (munuaistoiminnan heikkeneminen)^a	54,2	77,9	76,6	84,8
p-arvo	< 0,0001	–	< 0,07	–
Akuutti hyljintä (%)				
Vuosi 1 (%) [95 %:n luottamusväli]	17,3 [12,3–22,2]	7,2 [3,8–10,7]	17,7 [12,1–23,4]	14,1 [9,1–19,2]
Vuosi 3 (%) [95 %:n luottamusväli]	17,3 [12,3–22,2]	9,5 [5,6–13,4]	18,9 [13,1–24,7]	15,8 [10,5–21,0]
Keskimääräinen mitattu GFR^b ml/min/1,73 m²				
Vuosi 1	63,4	50,4	49,6	45,2
Vuosi 2	67,9	50,5	49,7	45,0
Keskimääräinen laskennallinen GFR^c ml/min/1,73 m²				
Kuukausi 1	61,5	48,1	39,6	31,8
Vuosi 1	65,4	50,1	44,5	36,5
Vuosi 2	65,4	47,9	42,8	34,9
Vuosi 3	65,8	44,4	42,2	31,5

^aNiiden potilaiden osuus, joilla mitattu GFR oli < 60 ml/min/1,73 m² tai mitattu GFR pieneni ≥ 10 ml/min/1,73 m² kuukausina 3–12.

^bMitattu GFR arvioitiin iotalamaatilla vain vuosina 1 ja 2.

^eLaskennallinen GFR arvioitiin MDRD-kaavalla ensimmäisenä kuukautena ja vuosina 1, 2 ja 3.

Kroonisen munuaissairauden (CKD) eteneminen

Tutkimuksessa 1 keskimääräinen laskennallinen GFR oli kolmanteen vuoteen mennessä 21 ml/min/1,73 m²:n verran suurempi belataseptiryhmässä ja CKD 4–5 -potilaita (GFR < 30 ml/min/1,73 m²) oli belataseptiryhmässä 10 % ja siklosporiiniryhmässä 20 %. Tutkimuksessa 2 keskimääräinen laskennallinen GFR oli kolmanteen vuoteen mennessä 11 ml/min/1,73 m²:n verran suurempi belataseptiryhmässä ja CKD 4–5 -potilaita (GFR < 30 ml/min/1,73 m²) oli belataseptiryhmässä 27 % ja siklosporiiniryhmässä 44 %.

Siirteen pitkäaikainen munuaissairaus (CAN) / interstitiaalinen fibroosi ja munuaistiehyiden atrofia (IFTA)

Tutkimuksissa 1 ja 2 CAN:n/IFTA:n lukumääräinen esiintyvyys oli ensimmäisenä vuotena belataseptiryhmässä pienempi (~9,4 %) kuin siklosporiiniryhmässä (~5 %).

Diabeteksen puhkeaminen ja verenpaine

Tutkimusten 1 ja 2 tutkimussuunnitelmaan sisältynyt ensimmäisen vuoden yhdistettyjen tulosten analyysi osoitti, että diabetes puhkesi, (määritelmä: diabeteslääkkeen käyttö \geq 30 päivää tai paastoverensokeri \geq 2 kertaa elinsiirron jälkeen > 126 mg/dl [7,0 mmol/l]) 5 %:lla belataseptiryhmässä ja 10 %:lla siklosporiiniryhmässä. Kolmantena vuotena uutena puhjennut diabeteksen esiintyvyys oli 8 %:lla belataseptiryhmässä ja 10 %:lla siklosporiiniryhmässä.

Tutkimuksissa 1 ja 2 vuosina 1 ja 3 belataseptiryhmässä mitattu keskimääräinen systolinen verenpaine oli 6–9 mmHg pienempi ja keskimääräinen diastolinen verenpaine noin 2–4 mmHg pienempi sekä verenpainelääkkeiden käyttö vähäisempää kuin siklosporiiniryhmässä.

Toisen vaiheen maksasiirretutkimus

Belataseptin käyttöä ortotooppisille *de novo* -maksasiirrepotilaille on selvitetty yhdessä satunnaistetussa ja kontrolloidussa toisen vaiheen monikeskustutkimuksessa. Yhteensä 250 tutkittavaa satunnaistettiin viiteen eri hoitoryhmään (3 belataseptiryhmää ja 2 takrolimuusiryhmää). Tämän maksatutkimuksen kaikissa kolmessa belataseptiryhmässä käytettiin belataseptiannosta, joka oli suurempi kuin toisen ja kolmannen vaiheen munuaissiirretutkimuksissa käytetty belataseptiannos.

Belataseptin LI-hoidon ja mykofenolaattimofetiilin yhdistelmää saaneessa ryhmässä havaittiin liiallista kuolleisuutta ja siirteen menetyksiä, ja belataseptin MI-hoidon ja mykofenolaatin yhdistelmää saaneessa ryhmässä havaittiin liiallista kuolleisuutta. Yhteneväisyyttä kuolinsyissä ei tunnistettu. Virus- ja sieni-infektiot lisääntyivät belataseptiryhmissä verrattuna takrolimuusiryhmiin, mutta vakavien infektioiden kokonaisesiintyvyys oli sama kaikissa hoitoryhmissä (ks. kohta 4.4).

Iäkkäät potilaat

Belataseptia on annettu yhdessä toisen vaiheen tutkimuksessa ja kahdessa kolmannen vaiheen munuaistutkimuksessa 217:lle vähintään 65-vuotiaalle potilaalle. Belataseptin turvallisuutta ja tehoa koskevat tulokset potilaiden ja siirteen eloonjääneisyyden, munuaistoiminnan ja akuutin hyljinnän suhteen olivat iäkkäillä potilailla yhdenmukaiset koko muun tutkimuspopulaation tulosten kanssa.

Pediatriset potilaat

Euroopan lääkevirasto on siirtänyt velvoitetta toimittaa tutkimustuloksia belataseptin käytöstä erilaisten pediatristen potilasryhmien munuaissiirtohoidossa (ks. kohta 4.2 ohjeet käytöstä pediatristen potilaiden hoidossa).

5.2 Farmakokinetiikka

Belataseptin farmakokinetiikka munuaissiirrepotilaissa ja terveissä tutkittavissa vaikutti olevan toisiinsa verrattavaa. Kun belataseptia annettiin terveille tutkittaville 1–20 mg/kg kerta-annoksena laskimoon, farmakokinetiikka oli lineaarista ja altistus suureni suhteellisesti. Kun belataseptia infusoiitiin munuaissiirrepotilaille toistuvasti 5 ja 10 mg/kg laskimoon, näillä kahdella annoksella saavutetut keskimääräiset (vaihteluväli) farmakineettiset arvot olivat: terminaalinen puoliintumisaika

8,2 (3,1–11,9) ja 9,8 (6,1–15,1) päivää; systeeminen puhdistuma 0,51 (0,33–0,75) ja 0,49 (0,23–0,70) ml/h/kg; vakaan tilan jakaantumistilavuus 0,12 (0,09–0,17) ja 0,11 (0,067–0,17) l/kg. Suositeltua hoito-ohjelmaa käytettäessä vakaan tilan belataseptipitoisuus seerumissa saavutettiin elinsiirtoleikkausta seuraavan aloitusvaiheen 8:nteen viikkoon mennessä ja ylläpitovaiheen 6:nteen kuukauteen mennessä. Elinsiirtoleikkauksen jälkeen belataseptin keskimääräinen (pienin) pitoisuus oli 1:nä kuukautena 22,7 (11,1–45,2) mikrog/ml, 4:ntenä kuukautena 7,6 (2,1–18,0) mikrog/ml ja 6:ntena kuukautena 4,0 (1,5–6,6) mikrog/ml.

Populaatiofarmakokineettisessä analyysissä, jossa oli mukana elinsiirtoleikkausta seuraavan ensimmäisen vuoden tulokset 944 munuaissirrepotilaasta, belataseptin farmakokinetiikka oli elinsiirtoleikkauksen jälkeen samankaltaista eri mittausjaksoina. Pienin belataseptipitoisuus säilyi yhdenmukaisena jopa 5 vuoden ajan elinsiirtoleikkauksen jälkeen. Belataseptin systeeminen kertyminen oli minimaalista munuaissirrepotilaissa, joille belataseptia infusoitiin toistuvasti 5 tai 10 mg/kg neljän viikon välein. Belataseptin kertymäluvku (accumulation index) oli vakaassa tilassa 1,1.

Populaatiofarmakokineettinen analyysi munuaissirrepotilaista osoitti trendin, jonka mukaan belataseptin puhdistuma suureni potilaan painon myötä. Ikä, sukupuoli, rotu, munuaistoiminta (laskennallinen GFR), diabetes ja samanaikainen dialyysihoito eivät tunnistettavasti vaikuttaneet belataseptin puhdistumaan kliinisesti merkityksellisellä tavalla.

Saatavilla ei ole tietoa potilaista, joiden maksatoiminta on heikentynyt.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Belataseptin aktiivisuus jyrsijöissä on vähäisempää kuin abataseptin. Abatasepti on fuusioproteiini, joka eroaa belataseptista kahden aminohapon verran CD80/86-sitoutumisosissa. Koska abatasepti on rakenteeltaan ja vaikutusmekanismiltaan samankaltainen kuin belatasepti ja koska sen aktiivisuus jyrsijöissä on suurempaa, sitä käytettiin jyrsijöille belataseptia aktiivisempana homologina. Belataseptin omia turvallisuustutkimuksia on siis täydennetty prekliinisillä abataseptitutkimuksilla.

Abataseptillä ei todettu *in vitro* -tutkimuksissa mutageenisuutta eikä klastogeenisuutta. Hiirillä tehdyssä karsinogeenisuustutkimuksessa pahanlaatuisten lymfoomien ja (naaraiden) nisäkasvainten ilmaantuvuudet suurenivat. Lymfoomien ja nisäkasvainten ilmaantuvuuksien suureneminen abataseptillä hoidetuissa hiirissä on saattanut liittyä hiiren ja rotan leukemiaviruksen ja hiiren nisäkasvainviruksen kontrollin heikkenemiseen pitkäaikaisessa immunomodulaatiossa. *Cynomolgus*-apinoilla tehdyissä belataseptin ja abataseptin 6 kuukauden ja yhden vuoden toksisuustutkimuksissa ei havaittu merkittäväksi toksisuutta. Korjaantuvia farmakologisia vaikutuksia olivat seerumin IgG-pitoisuuden pieneneminen minimaalisesti sekä hyvin vähäisestä vaikeaan vaihteleva imusolvajepernan ja/tai imusolvumukkeiden itukeskuksissa. Kummassakaan tutkimuksessa ei saatu näyttöä lymfoomista eikä preneoplastisista morfologisista muutoksista. Näyttöä ei saatu siitä huolimatta, että abataseptitutkimuksessa todettiin lymfokryptovirus, jonka tiedetään aiheuttaneen tällaisia leesioita immunosuppressoituille apinoille näiden tutkimusten kestoja vastaavan ajan kuluessa. Virologista tilaa ei määritetty belataseptitutkimuksessa, mutta koska lymfokryptovirus on apinoilla yleinen, sitä todennäköisesti oli myös tutkimuksessa käytetyillä apinoilla. Belatasepti ei ollut haitallinen naaras- eikä urosrottien hedelmällisyydelle. Belatasepti ei ollut teratogeeninen, kun sitä annettiin päivittäin tiineille rotille enintään 200 mg/kg ja tiineille kaniineille enintään 100 mg/kg. AUC-arvon perusteella tämä rotan annos tuottaa noin 16 kertaa ja kaniinin annos noin 19 kertaa suuremman altistuksen kuin ihmisen suositeltu enimmäisannos 10 mg/kg. Naarasrotille tiineyden ja koko imetyksen ajan päivittäin annettuihin kaikkiin belataseptiannoksiin (≥ 20 mg/kg, AUC-arvon perusteella ≥ 3 kertaa suurempi altistus kuin ihmisen suositellulla enimmäisannoksella 10 mg/kg) liittyi infektoita prosentuaalisesti pienellä määrällä emoja. Kun annos oli enintään 200 mg/kg (AUC-arvon perusteella 19 kertaa suurempi altistus ihmisen suositellulla enimmäisannoksella), jälkeläisillä ei ilmennyt haittavaikutuksia. Belataseptin osoitettiin läpäisevän rotan ja kaniinin istukan. Naarasrotille tiineyden ja koko imetyksen ajan kolmen päivän välein annettu abatasepti ei aiheuttanut jälkeläisille haittavaikutuksia, kun annos oli enintään 45 mg/kg. Tämä annos tuottaa AUC-arvon perusteella 3 kertaa suuremman altistuksen kuin ihmisen suositeltu enimmäisannos

10 mg/kg. Kun annos oli sen sijaan 200 mg/kg (AUC-arvon perusteella 11 kertaa suurempi altistus kuin ihmisen suositellulla enimmäisannoksella 10 mg/kg), havaittiin immuunitoiminnan muutoksia: T-soluista riippuvainen vasta-ainevaste 9-kertaistui naaraspuolisilla poikasilla ja yhdellä naaraspoikasella todettiin kilpirauhastulehdus. Ei tiedetä, viittaavatko nämä löydökset autoimmuunisairauksien riskiin henkilöillä, jotka ovat sikiöaikanaan altistuneet abataseptille tai belataseptille.

Rotilla tehdyissä abataseptitutkimuksissa osoitettiin immuunitoiminnan poikkeavuuksia, mm. kuolemaan johtaneita infektioita, joiden ilmaantuvuus oli pieni (nuoret rotat). Lisäksi sekä nuorilla että täysikasvuisilla rotilla todettiin kilpirauhas- ja haimatulehduksia. Täysikasvuisille hiirille ja apinoille tehdyissä tutkimuksissa ei ole saatu samansuuntaisia löydöksiä. Nuorilla rotilla havaittu lisääntynyt herkkyys saada opportunisti-infektioita liittyy todennäköisesti abataseptille altistumiseen ennen muistivasteiden muodostumista.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Sakkarosi
Natriumdivetyfosfaattimonohydraatti
Natriumkloridi
Natriumhydroksidi (pH:n säätöön)
Kloorivetyhappo (pH:n säätöön)

6.2 Yhteensopimattomuudet

Lääkevalmistetta ei saa sekoittaa muiden lääkevalmisteiden kanssa, lukuun ottamatta niitä, jotka mainitaan kohdassa 6.6.

NULOJIXia ei saa käyttää silikonoitujen ruiskujen kanssa sakkamuodostuksen välttämiseksi (ks. kohta 6.6).

6.3 Kesto aika

3 vuotta.

Käyttövalmiiksi saatettu liuos: Käyttövalmiiksi saatettu liuos on siirrettävä heti injektiopullosta infuusiopussiin tai -pulloon.

Laimennettu liuos: Infuusioliuoksen kemiallinen ja fysikaalinen käytönaikainen säilyvyys on osoitettu 24 tuntiin asti, silloin kun infuusioliuos säilytetään jääkaapissa (2–8 °C). Tämä lääkevalmiste on käytettävä heti mikrobiologisista syistä. Jos infuusioliuosta ei käytetä heti, sitä voi säilyttää jääkaapissa (2–8 °C) enintään 24 tuntia. Tästä 24 tunnin kokonaisajasta infuusioliuosta saa säilyttää enintään 4 tuntia alle 25 °C:ssa. Ei saa jäätyä.

NULOJIX-infusion on oltava päättynyt 24 tunnin kuluessa kuiva-aineen käyttövalmiiksi saattamisesta.

6.4 Säilytys

Säilytä jääkaapissa (2–8 °C).

Säilytä alkuperäispakkauksessa. Herkkä valolle.

Käyttövalmiiksi sekoitetun ja laimennetun lääkevalmisteen säilytys, ks. kohta 6.3.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoko (pakkauskoot)

NULOJIX toimitetaan 20 ml:n injektiopullossa (tyypin I piilasia), jossa on suljin (20 mm, harmaa, butyylikumia) ja repäisysinetti (alumiinia). Injektiopullon pakkauksessa on mukana silikoniton, polypropeenista valmistettu kertakäyttöruisku.

Pakkauskoot: 1 injektiopullo ja 1 silikoniton ruisku tai 2 injektiopulloa ja 2 silikonitonta ruiskua.

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet

- Saata injektiopullon sisältö käyttövalmiiksi ja laimenna liuos antoa varten aseptista tekniikkaa noudattaen.
- Saata injektiopullon sisältö käyttövalmiiksi ja lisää liuos infuusionesteeseen pakkauksessa olevalla **silikonittomalla kertakäyttöruiskulla**. Näin vältät sakkamuodostuksen.
- **Älä ravista injektiopulloa**. Näin vältät vaahtomuodostuksen.
- Infuusioliuos on annettava steriilin, pyrogeenittoman, proteiinia niukasti sitovan suodattimen läpi (huokoskoko 0,2–1,2 mikrom).

Annoksen valitseminen ja injektiopullojen käyttövalmiiksi saattaminen

Laske annos ja NULOJIX-injektiopullojen tarvittava määrä. Yhdestä NULOJIX-injektiopullostsa saadaan 250 mg belataseptia.

- Belataseptin kokonaisannos (mg) = potilaan paino (kg) x belataseptiannos (mg/kg) (5 tai 10 mg/kg, ks. kohta 4.2).
- Jos potilaan painonmuutos on alle 10 %, NULOJIX-annoksen muuttamista ei suositella.
- Tarvittavien injektiopullojen lukumäärä = jaa belataseptiannos (mg) 250:llä ja pyöristä tulos ylöspäin lähimpään kokonaislukuun.
- Valmista annos lisäämällä jokaiseen injektiopulloon 10,5 ml käyttövalmiiksi saattamiseen käytettävää liuosta.
- Potilaan tarvitsema käyttövalmiin liuoksen määrä (ml) = jaa belataseptin kokonaisannos (mg) 25:llä.

Ohjeet injektiopullojen käyttövalmiiksi saattamista varten

Saata yksi injektiopullo kerrallaan käyttövalmiiksi lisäämällä pulloon aseptisesti pakkauksessa mukana olevalla **silikonittomalla kertakäyttöruiskulla** (sakkavaaran välttämiseksi) ja 18–21 gaugen injektioneulalla 10,5 ml jotakin seuraavista liuottimista: injektioneesteisiin käytettävä vesi, 9 mg/ml (0,9 %) natriumkloridi-infuusioneste tai 50 mg/ml glukoosi-infuusioneste. Ruiskun annosasteikon annosväli on 0,5 ml; pyöristä siis laskettu annos lähimpään 0,5 ml:aan.

Poista injektiopullon repäisysinetti ja pyyhi suljin etanolipitoisella puhdistusaineella. Työnnä ruiskun neula injektiopulloon keskeltä kumisuljinta. Suuntaa nestesuihku injektiopullon lasiseinämaa vasten, ei kuiva-aineeseen. Vedä ruisku ja neula pois, kun olet lisännyt injektiopulloon 10,5 ml liuotinta.

Kääntelee injektiopulloa sekä sivusuunnassa että ylösalaisin varovasti vaahtomuodostuksen minimoimiseksi vähintään 30 sekuntia tai kunnes kuiva-aine on kokonaan liennut. **Älä ravista**. Vaikka käyttövalmiin liuoksen pinnalla saattaa olla hieman vaahtoa, jokaisessa belatasepti-injektiopullossa on riittävä ylimäärä, joka kompensoi liuoksen injektioruiskuun vetämisestä aiheutuvan hukan. Yhdestä injektiopullostsa saadaan siis 10 millilitraa belataseptiliuosta, jonka pitoisuus on 25 mg/ml.

Käyttövalmiin liuoksen on oltava kirkasta tai hieman himmeää sekä väritöntä tai vaaleankellertävää. Älä käytä liuosta, jos siinä on läpikuultamattomia hiukkasia tai muita vierashiukkasia tai jos liuos on värjäytynyt. Käyttövalmiin liuoksen siirtämistä heti injektiopullostsa infuusiopussiin tai -pulloon suositellaan.

Ohjeet infuusioliuoksen valmistamista varten

Laimenna käyttövalmiiksi saatetun liuoksen tilavuus 100 ml:aan 9 mg/ml (0,9 %) natriumkloridi-infuusionesteellä tai 50 mg/ml glukoosi-infuusionesteellä. Vedä 9 mg/ml (0,9 %) natriumkloridi-infuusionesteen tai 50 mg/ml glukoosi-infuusionesteen 100 ml:n infuusiopussista tai -pullosta ruiskulla saman verran liuosta kuin mitä tarvitaan käyttövalmiin belataseptiannoksen antamiseen (ml = kokonaisannos [mg] jaettuna 25:llä), ja hävitä poisvetämäsi liuos. 100 ml infuusioliuosta on tavallisesti sopiva määrä useimmille potilaille ja annoksiin, mutta infuusioliuoksen kokonaismäärä voi olla myös 50–250 ml. Lisää nyt hitaasti tarvittava määrä käyttövalmiiksi saatettua belataseptiliuosta injektiopulloista infuusiopussiin tai -pulloon samalla **silikonittomalla kertakäyttöruiskulla**, jolla saatoit kuiva-aineen käyttövalmiiksi. Sekoita infuusiosäiliön sisältö varovasti. Näin saatavan infuusioliuoksen belataseptipitoisuuden tulee olla 2–10 mg/ml.

Injektiopullon mahdollisesti käyttämätön sisältö on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

Anto

Kun liuos saatetaan käyttövalmiiksi ja laimennetaan aseptisesti, NULOJIX-infuusio pitäisi aloittaa heti tai sen on oltava päättynyt 24 tunnin kuluessa kuiva-aineen käyttövalmiiksi saattamisesta. Jos infuusioliuosta ei käytetä heti, sitä voi säilyttää jääkaapissa (2–8 °C) enintään 24 tuntia. Ei saa jäätyä. Infuusioliuosta saa säilyttää 24 tunnin kokonaisajasta enintään 4 tuntia alle 25 °C:ssa. Infuusion on oltava päättynyt 24 tunnin kuluessa kuiva-aineen käyttövalmiiksi saattamisesta. Tarkasta NULOJIX-infuusioliuos ennen antoa silmämääräisesti hiukkasten tai värjäytymisen varalta. Hävitä liuos, jos siinä on hiukkasia tai se on värjäytynyt. Anna koko laimennettu NULOJIX-annos 30 minuutin kuluessa infuusiolaitteella, jossa on steriili, pyrogeeniton ja proteiinia niukasti sitova suodatin (huokoskoko 0,2–1,2 mikrom). Koko annoksen antamisen varmistamiseksi suositellaan laskimolinjan huuhtelua infuusioliuoksella annon jälkeen.

Älä säilytä mahdollisesti käyttämättä jäänyttä infuusioliuosta uudelleenkäyttöä varten.

Käyttämätön valmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG
Uxbridge Business Park
Sanderson Road
Uxbridge UB8 1DH
Iso-Britannia

8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/11/694/001-002

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

17.6.2011

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

9.9.2011

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on saatavilla Euroopan lääkeviraston kotisivuilta <http://www.ema.europa.eu/>.