

**I LISA**  
**RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE**

## 1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Simulect 20 mg süste- või infusioonilahuse pulber ja lahusti

## 2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Üks vial sisaldab 20 mg basiliksimabi\* (*basiliximabum*).

Valmislahuse 1 ml sisaldab 4 mg basiliksimabi.

\* hiire müeloomi rakutüvest rekombinant-DNA-tehnoloogiaga toodetud interleukiin-2 retseptori  $\alpha$ -ahela vastu suunatud rekombinantne närilise/inimese kimäärne monoklonaalne antikeha.

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

## 3. RAVIMVORM

Süste- või infusioonilahuse pulber ja lahusti

Valge pulber

## 4. KLIINILISED ANDMED

### 4.1 Näidustused

Simulect on näidustatud ägeda äratõukereaktsiooni profülaktikaks täiskasvanutel ja lastel (1...17 eluaastat) *de novo* allogeense neerutrantsplaatatsiooni korral (vt lõik 4.2). Simulecti kasutatakse koos tsüklosporiini mikroemulsiooni ja kortikosteroididega immunosupressiooniks patsientidel, kellel reaktiivseid antikehi on vähem kui 80% või lisaks kolmest ravimist koosnevale immunosupressiivse säilitusravi skeemile, mis koosneb tsüklosporiini mikroemulsioonist, kortikosteroididest ja asatiopriinist või mükofenolaatmofetiilist.

### 4.2 Annustamine ja manustamisviis

Simulecti tohib patsiendile määrata organtrantsplaatatsiooni järgse immunosupressiivse ravi kogemustega arst. Simulecti tohib manustada ainult kvalifitseeritud meditsiinitöötajate järelevalve all.

Simulecti **ei tohi** manustada enne, kui on täiesti kindel, et patsiendile siirdatakse organ ja ta hakkab saama immunosupressiivset ravi.

Simulecti kasutatakse ainult koos tsüklosporiini mikroemulsiooni ja kortikosteroididega või lisaks kolmest ravimist koosnevale immunosupressiivse säilitusravi režiimile, mis koosneb tsüklosporiini mikroemulsioonist, kortikosteroididest ja kas asatiopriinist või mükofenolaatmofetiilist.

## Annustamine

### Täiskasvanud

Standardne koguannus on 40 mg, mis manustatakse kahe 20 mg annusena.

Esimene 20 mg annus tuleb manustada 2 tunni jooksul enne transplantatsiooni. Teine 20 mg annus tuleb manustada 4 päeva pärast transplantatsiooni. Teise annuse manustamisega tuleb viivitada, juhul kui tekib tõsine ülitundlikkusreaktsioon Simulectile või operatsioonijärgsed komplikatsioonid, nt siirdatud organi äratõukereaktsioon (vt lõik 4.4).

### Lapsed ja noorukid (1...17 aastased)

Lastele kehakaaluga alla 35 kg on soovitatav koguannus 20 mg, mis manustatakse kahe osana – kaks korda 10 mg. Lastele kehakaaluga 35 kg ja enam on soovitatav koguannus sama mis täiskasvanutel, s.t 40 mg, mis manustatakse kahe osana – kaks korda 20 mg.

Esimene annus tuleb manustada 2 tunni jooksul enne transplantatsiooni. Teine annus tuleb manustada 4 päeva pärast transplantatsiooni. Teise annuse manustamisega tuleb viivitada, juhul kui tekib tõsine ülitundlikkusreaktsioon Simulectile või operatsioonijärgsed komplikatsioonid, nt siirdatud organi äratõukereaktsioon (vt lõik 4.4).

### Eakad patsiendid ( $\geq 65$ -aastased)

Simulecti kasutamise kohta eakatel patsientidel on vähe andmeid, kuid puuduvad tõendid selle kohta, et eakad patsiendid vajaksid noorematest täiskasvanutest erinevaid annuseid.

## Manustamisviis

Lahustatud Simulecti võib manustada kas boolussüstina veeni või intravenoosse infusioonina 20...30 minuti jooksul.

Ravimpreparaadi manustamiskõlblikuks muutmise juhised vt lõik 6.6.

## **4.3 Vastunäidustused**

Ülitundlikkus toimeaine või lõigus 6.1 loetletud mis tahes abiainetes suhtes.

Rasedus ja imetamine (vt lõik 4.6).

## **4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel**

### Jälgitavus

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

Simulecti tohib manustada vaid meditsiinasutuses, kus töötab kvalifitseeritud personal ning mis on varustatud adekvaatsete laboriseadmetega ja vältimatu abi vahenditega, sealhulgas tõsiste ülitundlikkusreaktsioonide raviks kasutatavate preparaatidega.

Immunosupressiivsed raviskeemid erinevate ravimite kombinatsioonidega suurendavad vastuvõtlikkust infektsioonidele, kaasa arvatud oportunistlikud ja surmavad infektsioonid ja sepsis. Risk suureneb koos immunosupressiooni tugevusega.

Simulecti **ei tohi** manustada enne, kui on täiesti kindel, et patsiendile siirdatakse organ ja ta hakkab saama immunosupressiivset ravi.

## Ülitundlikkusreaktsioonid

Tõsiseid ägedaid (tekivad kuni 24 tunni jooksul pärast manustamist) ülitundlikkusreaktsioone on täheldatud nii Simulecti esmakordsel kui ka korduval manustamisel. Nende hulka kuuluvad anafülaktoidset tüüpi reaktsioonid (näiteks lööve, nõgeslööve, sügelus, aevastamine, hingeldamine, hüpotensioon, tahhükardia, düspnoe, bronhospasm, kopsuturse, südamepuudulikkus, hingamispuudulikkus ja kapillaaride lekke sündroom). Tõsise ülitundlikkusreaktsiooni korral tuleb Simulecti kasutamine koheselt lõpetada ning mitte määrata järgnevaid annuseid. Ettevaatus on vajalik ka nende juba varasemalt Simulectiga ravi saanud patsientide korral, kellele määratakse järgnev ravi selle ravimiga. Ülitundlikkusreaktsioonide tekke riski suurenemise kohta patsientide alagrupil on kogunenud tõendeid. Need on patsiendid, kellel Simulecti esialgse manustamise järgselt on kaasnev immunosupressiivne ravi lõpetatud enneaegselt näiteks kas organsiirdamise tühistamise või siirdatud organi kaotuse tõttu. Ägedaid ülitundlikkusreaktsioone on täheldatud Simulecti taaskasutamisel järgnevate organsiirdamiste ajal.

## Kasvajad ja infektsioonid

Kombinatsioonis basiliksimabi sisaldava kui ka ilma selleta immunosupressiivset ravi saavatel transplantatsiooni patsientidel on suurem risk lümfoproliferatiivsete häirete (nt lümfoom) ja oportunistlike infektsioonide (nt tsütomegaloviirus [CMV], BK-viirus) tekkeks. Kliinilistes uuringutes oli sarnane oportunistlike infektsioonide esinemine nii neil immunosupressiivravi saavatel patsientidel, kes kasutasid Simulecti kui ka neil, kes ei kasutanud. Kahe viieaastase kestusega jätku-uuringu koondanalüüsil ei leitud erinevusi nii basiliksimabi sisaldavate kui ka ilma selleta kombinatsioonide kasutamise vahel pahaloomuliste kasvujate ja lümfoproliferatiivsete häirete esinemissageduse osas (vt lõik 4.8).

## Vaktsineerimine

Puuduvad andmed elus- ja inaktiveeritud vaktsiinide mõju kohta või infektsiooni edasikandumise kohta elusvaktsiinidega Simulecti saavatel patsientidel. Sellest hoolimata ei ole elusvaktsiinid immunosupressiooniga patsientidele soovitatavad. Seetõttu tuleks vältida nõrgendatud elusvaktsiinide kasutamist Simulecti ravi saavatel patsientidel. Inaktiveeritud vaktsiine võib immunosupressiooniga patsientidele manustada; siiski võib vastus vaktsiinile sõltuda immunosupressiooni astmest, seetõttu võib Simulecti ravi ajal olla vaktsineerimine vähem tõhus.

## Kasutamine südamesiirdamise korral

Simulecti efektiivsust ja ohutust ägeda äratõukereaktsiooni profülaktikas soliidorgani, va neeru, allotransplantaadiga patsientidel ei ole näidatud. Mitmetes südametransplantaadiga patsientide väikestes kliinilistes uuringutes on tõsistest kardiaalsetest kõrvaltoimetest, nagu südameseiskus (2,2%), kodade laperdus (1,9%) ja südamepekslemine (1,4%), teatatud Simulecti korral sagedamini kui teiste induktsiooniainetega.

## Teadaolevat toimet omavad abiained

Ravim sisaldab vähem kui 1 mmol (23 mg) naatriumi ühes viaalis, see tähendab põhimõtteliselt „naatriumivaba“.

Ravim sisaldab kaaliumi vähem kui 1 mmol (39 mg) ühes viaalis, st põhiliselt „kaaliumi-vaba“.

## 4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

Kuna basiliksimab on immunoglobuliin, ei ole metaboolsed ravimitevahelised koostoimed tõenäolised.

Lisaks tsüklosporiini mikroemulsioonile, steroididele, asatiopriinile ja mükofenolaatmofetiilile on kliinilistes uuringutes samaaegselt Simulectiga manustatud ka teisi organtransplantatsiooni korral rutiinselt kasutatavaid ravimeid, ilma et oleks täheldatud täiendavat kõrvaltoimete esinemissageduse suurenemist. Viimaste hulka on kuulunud süsteemsed viirustevastased preparaadid, antibiootikumid ja seentevastased ravimid, valuvaigistid, antihüpertensiivsed ravimid (beetablokaatorid, kaltsiumikanali blokaatorid) ja diureetikumid.

172-l patsiendil läbi viidud kliinilises uuringus täheldati inimese hiirevastaste antikehade (HAMA) vastust ravile basiliksimabiga, ilma et sellel oleks olnud kliinilise taluvuse aspektist prediktivset väärtust. HAMA vastust täheldati 2/138 patsiendist, kes ei saanud kaasvalt muromonab-CD3 ja 4/34 patsiendist, kes said samaaegselt muromonab-CD3 (OKT3). Basiliksimabi kasutamine ei välista järgnevat ravi hiire antilümfotsütaarse antikehapreparaatidega.

III faasi kliinilistes uuringutes täheldati 14% -l basiliksimabi saavatest patsientidest ja 27% -l patsientidest platseebogrupis esimese 3 kuu vältel peale transplantatsiooni ägeda äratõukereaktsiooni episoodi, mille raviks kasutati antikehasid (OKT 3 või antitümotsütaarne globuliin/antilümfotsütaarne globuliin [ATG/ALG]). Seejuures ei suurenenud kõrvaltoimete või infektsioonide esinemissagedus basiliksimabi saavate patsientide grupis võrrelduna platseebogrupiga.

Kolmes kliinilises uuringus uuriti basiliksimabi kasutamist kombinatsioonis kolmest ravimist koosneva immunosupressiivse ravi skeemiga, kus kasutati kas asatiopriini või mükofenolaatmofetiili. Asatiopriini lisamisel tsüklosporiini mikroemulsioonist ja kortikosteroididest koosnevale raviskeemile vähenes basiliksimabi kogukeha kliirens keskmiselt 22%. Mükofenolaatmofetiili lisamisel tsüklosporiini mikroemulsioonist ja kortikosteroididest koosnevale raviskeemile vähenes basiliksimabi kogukeha kliirens keskmiselt 51%. Basiliksimabi lisamisel kolmest ravimist koosnevale immunosupressiivse ravi skeemile, mis hõlmas kas asatiopriini või mükofenolaatmofetiili, ei suurenenud platseebogrupiga võrreldes kõrvaltoimete või infektsioonide esinemissagedus (vt lõik 4.8).

## 4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine

Simulect on vastunäidustatud raseduse ja rinnaga toitmise ajal (vt lõik 4.3). Basiliksimab võib tulenevalt immunosupressiivsest toimest avaldada kahjulikku mõju raseduse kulule ja rinnaga toidetavale imikule. Fertiilses eas naised peavad ravi ajal ja kuni 16 nädalat pärast ravi lõpetamist kasutama efektiivset rasestumisvastast meetodit.

Puuduvad nii loomkatsete kui ka inimuringute andmed selle kohta, kas basiliksimab eritub rinnapiima või mitte. Kuna Simulect on IgG<sub>1</sub> tüüpi immuunglobuliin, läbib ta suure tõenäosusega platsentaarbarjääri ning eritub ka rinnapiima. Seetõttu ei tohi Simulecti kasutamise ajal last imetada.

## 4.7 Toime reaktsioonikiirusele

Simulect ei mõjuta autojuhtimise ja masinate käsitlemise võimet.

## 4.8 Kõrvaltoimed

Basiliksimabi on neerutrantsplantaatsioonihaigetel uuritud kokku neljas randomiseeritud, topeltpimedas platseebokontrolliga uuringus induktsiooninaena kombinatsioonis järgmistes immunosupressiivse ravi skeemides: tsüklosporiini mikroemulsioon ja kortikosteroidid kahes uuringus (346 ja 380 patsienti), tsüklosporiini mikroemulsioon, asatiopriin ja kortikosteroidid ühes uuringus (340 patsienti) ning tsüklosporiini mikroemulsiooni, mükofenolaatmofetiili ja kortikosteroididega teises uuringus (123 patsienti). Ohutusandmed laste kohta pärinevad ühest neerutrantsplantaatsioonihaigetel läbi viidud avatud farmakokineetilise ja farmakodünaamilise uuringust (41 patsienti).

*Kõrvaltoimete esinemissagedus:* Neljas ülaltoodud platseebokontrolliga uuringus oli kõrvaltoimete profiil 590-l basiliksimabi soovitatavaid annuseid saanud patsiendil võrreldav sellega, mida täheldati 595-l platseebot saanud patsiendil. Raviga seotud kõrvaltoimete üldine esinemissagedus uuringutes ei erinenud märkimisväärselt basiliksimabi saanud patsientide grupis (7,1%...40%) ja platseebogrupis (7,6%...39%).

### Täiskasvanud

Mõlemas grupis (basiliksimab vs platseebo) olid kõige sagedamini täheldatud kõrvaltoimeteks (>20%) nii kahest kui kolmest ravimist koosneva raviskeemi korral kõhukinnisus, kuseteede infektsioonid, valu, iiveldus, perifeersed tursed, hüpertensioon, aneemia, peavalu, hüperkaleemia, hüperkolesteroleemia, operatsioonihavaga seotud tüsistused, kehakaalu suurenemine, vere kreatiniinisalduse tõus, hüpofosfaemia, kõhulahtisus ja ülemiste hingamisteede infektsioonid.

### Lapsed

Mõlemas grupis (<35 kg vs ≥35 kg kaaluvad lapsed) olid kahest ravimist koosneva raviskeemi korral kõige sagedamini täheldatud kõrvaltoimeteks (>20%) kuseteede infektsioonid, hüpertrihhoos, riniit, palavik, hüpertensioon, ülemiste hingamisteede infektsioon, viirusinfektsioon, sepsis ja kõhukinnisus.

*Pahaloomuliste kasvajate esinemissagedus:* Pahaloomuliste kasvajate üldine esinemissagedus uuringutes oli nii basiliksimabi kui ka võrdlusravimite gruppides sarnane. Basiliksimabi grupis täheldati lümfoomi/lümfoproliferatiivset haigust 0,1%-l (1/710) patsientidest võrrelduna 0,3%-ga (2/595) platseebogrupis, kus mõlemad grupid said kombinatsioonravi kahe või kolme immunosupressiivse ravimiga. Muid pahaloomulisi kasvajaid esines 1%-l (7/710) patsientidest basiliksimabi grupis ja 1,2%-l (7/595) patsientidest platseebogrupis. Kahe viieaastase kestusega jätku-uuringu tulemuste summaarsete andmete alusel oli lümfoproliferatiivsete häirete ja kasvajate esinemissagedus nii basiliksimabi kui ka platseebogrupis võrdselt 7%, vastavalt 21/295 patsiendist ja 21/291 patsiendist (vt lõik 4.4).

*Infektsioossete episoodide esinemissagedus:* Viiruslike, bakteriaalsete ja seeninfektsioonide üldine esinemissagedus ning profiil basiliksimabi ja platseebogrupis, nii kahest kui kolmest ravimist koosneva raviskeemi korral olid erinevates gruppides võrreldaval tasemel. Basiliksimabi grupis oli infektsioonide esinemissagedus 75,9% ja platseebogrupis 75,6% ning tõsiseid infektsioone täheldati vastavalt 26,1%-l ja 24,8%-l patsientidest. Tsütomegaloviirusinfektsioonide esinemissagedus oli mõlemas grupis sarnane (14,6% vs 17,3%), seda nii kahest kui ka kolmest ravimist koosneva raviskeemi korral (vt lõik 4.4).

Surmajuhtumite esinemissagedus ja surmapõhjused nii kahest kui kolmest ravimist koosneva raviskeemi korral olid basiliksimabi grupis (2,9%) ja platseebogrupis (2,6%) sarnased. Kõige sagedasemaks surmapõhjuseks mõlemas grupis olid infektsioonid (basiliksimab 1,3% vs platseebo 1,4%). Kahe viieaastase kestusega jätku-uuringu tulemuste summaarsete andmete alusel olid surmajuhtumite esinemissagedus ja surmapõhjused mõlemas uuringugrupis sarnased (basiliksimab 15% vs platseebo 11%), mõlemas grupis olid valdavaks surmapõhjuseks kardiovaskulaarsed häired, näiteks südamepuudulikkus ja müokardiinfarkt (basiliksimab 5% vs platseebo 4%).

## Turuletulekujärgsete kõrvaltoimete kiirteatised

Järgnevad kõrvaltoimed on tuvastatud turuletulekujärgsete kiirteatiste põhjal ja on jaotatud klassidesse organsüsteemide järgi. Kuna need kõrvaltoimed on teatatud vabatahtlikult teadmata suurusega populatsiooni poolt, siis ei ole alati võimalik usaldusväärselt hinnata nende sagedust.

### Immuunsüsteemi häired

Turuletulekujärgselt on kirjeldatud ülitundlikkus/anafülaktoidseid reaktsioone nagu lööve, urtikaaria, sügelus, aevastamine, vilistav hingamine, bronhospasm, õhupuudus, kopsuturse, südamepuudulikkus, hüpotensioon, tahhükardia, hingamispuudulikkus, kapillaaride lekke sündroom (vt lõik 4.4). Tsütokiini vabanemise sündroom.

### Võimalikest kõrvaltoimetest teatamine

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

## **4.9 Üleannustamine**

Kliinilistes uuringutes, kus basiliksimabi manustati inimestele üksikannustes kuni 60 mg ja korduvates annustes kuni 150 mg 24 päeva jooksul, ei ilmnenud mingeid ägedaid kõrvaltoimeid.

Prekliinilise toksikoloogia kohta vt lõik 5.3.

## **5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED**

### **5.1 Farmakodünaamilised omadused**

Farmakoterapeutiline rühm: Interleukiini inhibiitorid, ATC-kood: L04AC02.

#### Toimemehhanism

Basiliksimab on hiire/inimese kimäärne monoklonaalne antikeha (IgG<sub>1K</sub>), mis on suunatud antigeeni poolt indutseeritava T-lümfotsüütidel paikneva interleukiin-2 retseptorite  $\alpha$ -ahela vastu (CD25 antigeen). Basiliksimab seondub kõrge afiinsusega ( $K_D=0,1$  nM) ja spetsiifiliselt CD25 antigeeniga nendel aktiveeritud T-lümfotsüütidel, mis omavad kõrge afiinsusega interleukiin-2-retseptoreid (IL-2R) ja takistab sellega interleukiin-2 seondumist, mis on kriitiliseks signaaliks T-rakkude proliferatsiooniks äratõukereaktsiooni rakulises immuunvastuses. Interleukiin-2-retseptorite täielik ja püsiv blokaad on tagatud niikaua, kui basiliksimabi kontsentratsioon seerumis ületab 0,2  $\mu$ g/ml (tavaliselt 4...6 nädalat peale manustamist). Kui ravimi kontsentratsioon langeb alla selle väärtuse, muutub CD25 antigeeni ekspressioon 1...2 nädala jooksul sarnaseks ravi alguses esinenud väärtusele. Basiliksimab ei põhjusta müelosupressiooni.



### Immunogeensus

339-st basiliksimabiga ravitud neerutrantsplantaatsioonihaikest, kellele määrati anti-idiotüüpseid antikehi, arenes 4 patsiendil (1,2%) anti-idiotüüpse antikeha vastus. 172 patsiendil läbi viidud kliinilises uuringus täheldati inimese hiirevastaste antikehade (HAMA) vastust ravile basiliksimabiga 2/138 patsiendist, kes ei saanud kaasvalt muromonab-CD3 ja 4/34 patsiendist, kes said samaaegselt muromonab-CD3. Olemasolev kliiniline kogemus muromonab-CD3 kasutamise kohta eelnevalt basiliksimabiga ravitud patsientidel lubab väita, et basiliksimabi kasutamine ei välista järgnevat ravi muromonab-CD3 või mõnede teiste hiire antilümfotsütaarse antikehapreparaatidega.

## **5.2 Farmakokineetilised omadused**

### Täiskasvanud

Ühekordse ja mitmekordse annustamisega farmakokineetilised uuringud viidi läbi täiskasvanud neerutrantsplantaatsiooni läbi teinud haigetel. Kumulatiivsed annused olid vahemikus 20...60 mg. Pärast 20 mg basiliksimabi intravenoosset infusiooni 30 minuti jooksul saavutati maksimaalne kontsentratsioon seerumis  $7,1 \pm 5,1$  mg/l. Annuse vahemikus 20...60 mg suurenesid basiliksimabi  $C_{max}$  ja AUC proportsionaalselt annuse suurenemisega. Basiliksimabi jaotusmaht tasakaalukontsentratsiooni staadiumis oli  $8,6 \pm 4,1$  l. Jaotumist erinevatesse kehavedelikesse ja -kudedesse ei ole piisavalt uuritud. *In vitro* uuringud inimkudedel on näidanud, et basiliksimab seondub ainult aktiveeritud lümfotsüütide ja makrofaagidega/monotsüütidega. Basiliksimabi terminaalne poolväärtusaeg oli  $7,2 \pm 3,2$  päeva ja organismi kogukliirens oli  $41 \pm 19$  ml/tunnis.

Täiskasvanud patsientidel ei täheldatud kliiniliselt olulist kehakaalust või soost tulenevat mõju basiliksimabi jaotusruumalale ega kliirensile. Vanus, sugu ja rass ei mõjutanud eliminatsiooni poolväärtusaega.

### Lapsed

Basiliksimabi farmakokineetikat hinnati 39-l *de novo* neerutrantsplantaatsioonihaiigel lapsel. Imikutel ja lastel vanuses 1...11 aastat ( $n=25$ ) oli basiliksimabi jaotusmaht tasakaalukontsentratsiooni staadiumis  $4,8 \pm 2,1$  l, poolväärtusaeg  $9,5 \pm 4,5$  päeva ja kliirens  $17 \pm 6$  ml/h. Võrreldes täiskasvanud neerutrantsplantaatsioonihaigetega olid jaotusmaht ja kliirens umbes 50% võrra väiksemad. Vanus (1...11 aastat), kehakaal (9...37 kg) ja kehapinna ruumala ( $0,44...1,2$  m<sup>2</sup>) ei mõjutanud antud eagrupidis dispositiooni parameetreid kliiniliselt olulisel määral. Noorukitel (12...16 aastased,  $n=14$ ) oli basiliksimabi jaotusmaht tasakaalukontsentratsiooni staadiumis  $7,8 \pm 5,1$  l, poolväärtusaeg  $9,1 \pm 3,9$  päeva ja kliirens  $31 \pm 19$  ml/h. Dispositiooni parameetrid oli noorukitel sarnased täiskasvanud neerutrantsplantaatsioonihaigete omadega. Basiliksimabi seerumikontsentratsiooni ja interleukiin-2 retseptori küllastumuse vahelist seost uuriti 13 noorukil ning see oli sarnane täiskasvanud patsientidega.

## **5.3 Prekliinilised ohutusandmed**

Reesusahvidel ei täheldatud toksilisuse nähte, kui neile manustati veenisiseselt 4 nädala vältel basiliksimabi annuses 5 mg/kg kohta kaks korda nädalas sellele järgneva 8-nädalase ravimivaba perioodiga või 24 mg/kg basiliksimabi nädalas 39 nädala jooksul sellele järgneva 13-nädalase ravimivaba perioodiga. 39-nädalase uuringu jooksul kasutatud suurima annusega saavutatud ekspositsioon vastab rohkem kui 1000 kordsele süsteemsele ekspositsioonile (AUC) patsientidele soovitatava kliinilise annuse kasutamisel koos kaasneva immunosupressiivse raviga.

*Cynomologus* ahvidel ei täheldatud toksilisi nähte emasloomadel ega embrüotoksilist või teratogeenset toimet basiliksimabi manustamisel organogeneesi perioodil annuses 5 mg/kg kohta kaks korda nädalas.

*In vitro* uuringutes ei ole basiliksimabil leitud mutageenset toimet.

## **6. FARMATSEUTILISED ANDMED**

### **6.1 Abiainete loetelu**

#### Pulber

kaaliumdivesinikfosfaat  
veevaba dinaatriumvesinikfosfaat  
naatriumkloriid  
sahharoos  
mannitool (E421)  
glütsiin

#### Lahusti

süstevesi

### **6.2 Sobimatus**

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

### **6.3 Kõlblikkusaeg**

Pulber: 3 aastat

Valmislahus on keemiliselt ja füüsikaliselt stabiilne 24 tundi temperatuuril 2 °C...8 °C või toatemperatuuril 4 tundi (vt lõik 6.6).

### **6.4 Säilitamise eritingimused**

Hoida ja transportida külmas (2 °C...8 °C).

### **6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu**

#### Simulecti pulber

Värvitu I-tüüpi klaasviaal, fluorvaiguga kaetud butüülkummist hall kork, mis on kinnitatud alumiiniumist kattega, sinine polüpropüleenist äratõmmatav kork, mis sisaldab 20 mg basiliksimabi süste- või infusioonilahuse pulbrit.

#### Lahusti

Värvitu I-tüüpi klaasampull, mis sisaldab 5 ml süstevett.

Simulect on saadaval ka viaalidena, mis sisaldavad 10 mg basiliksimabi

## **6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks ja käsitlemiseks**

### Lahuse valmistamine

Infusiooni- või süstelahuse valmistamiseks tuleb Simulecti pulbrit sisaldavale viaalile aseptika nõudeid järgides lisada 5 ml süstevett pakendis olevast ampullist. Pulbri lahustamiseks tuleb viaali kergelt loksutada, vältides vahu teket. Värvitu, selge või kergelt opalestseeruv valmislahus on soovitatav ära kasutada kohe. Valmislahust peab enne manustamist visuaalselt kontrollima tahkete osakeste suhtes. Võõrkehade esinemisel mitte kasutada. Valmislahus on keemiliselt ja füüsiliselt stabiilne 24 tundi temperatuuril 2 °C...8 °C või 4 tundi toatemperatuuril. Mikrobioloogia seisukohalt tuleb valmis lahust kasutada kohe. Kui ei kasutata kohe, siis vastutab kasutaja säilitusaja ja säilitustingimuste jälgimise eest.

Kui valmis lahust ei kasutata ära 24 tunni jooksul, tuleb see hävitada.

Valmislahus on isotooniline ning selle võib manustada boolussüstina või infusioonina pärast lahendamist 0,9% naatriumkloriidilahuse või 50 mg/ml (5%) glükoosilahusega 50 ml-ni või suurema lahjenduseni.

Kuna puuduvad andmed Simulecti sobimatuses teiste intravenoosselt manustatavate ravimitega, ei tohi Simulecti segada teiste ravimitega ning seda tuleb alati manustada eraldi infusioonisüsteemist.

Simulecti manustamisel võib kasutada kõiki enamlevinud infusioonisüsteeme.

Kasutamata ravimpreparaat või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.

## **7. MÜÜGILOA HOIDJA**

Novartis Europharm Limited  
Vista Building  
Elm Park, Merrion Road  
Dublin 4  
Iirimaa

## **8. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)**

EU/1/98/084/001

## **9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV**

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 9. oktoober 1998  
Müügiloa viimase uuendamise kuupäev: 9. oktoober 2008

## **10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV**

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

## 1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Simulect 10 mg süste- või infusioonilahuse pulber ja lahusti

## 2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Üks vial sisaldab 10 mg basiliksimabi\* (*basiliximabum*).

Valmislahuse 1 ml sisaldab 4 mg basiliksimabi.

\* hiire müeloomi rakutüvest rekombinant-DNA-tehnoloogiaga toodetud interleukiin-2 retseptori  $\alpha$ -ahela vastu suunatud rekombinantne närlise/inimese kimäärne monoklonaalne antikeha.

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

## 3. RAVIMVORM

Süste- või infusioonilahuse pulber ja lahusti

Valge pulber.

## 4. KLIINILISED ANDMED

### 4.1 Näidustused

Simulect on näidustatud ägeda äratõukereaktsiooni profülaktikaks täiskasvanutel ja lastel (1-17 eluaastat) *de novo* allogeense neerutransplantatsiooni korral (vt lõik 4.2). Simulecti kasutatakse koos tsüklosporiini mikroemulsiooni ja kortikosteroididega immunosupressiooniks patsientidel, kellel reaktiivseid antikehi on vähem kui 80% või lisaks kolmest ravimist koosnevale immunosupressiivse säilitusravi skeemile, mis koosneb tsüklosporiini mikroemulsioonist, kortikosteroididest ja asatiopriinist või mükofenolaatmofetiilist.

### 4.2 Annustamine ja manustamisviis

Simulecti tohib patsiendile määrata vaid organtransplantatsiooni järgse immunosupressiivse ravi kogemustega arst. Simulecti tohib manustada üksnes kvalifitseeritud meditsiinitöötajate järelevalve all.

Simulecti **ei tohi** manustada enne, kui on täiesti kindel, et patsiendile siirdatakse organ ja ta hakkab saama immunosupressiivset ravi.

Simulecti kasutatakse ainult koos tsüklosporiini mikroemulsiooni ja kortikosteroididega või lisaks kolmest ravimist koosnevale immunosupressiivse säilitusravi režiimile, mis koosneb tsüklosporiini mikroemulsioonist, kortikosteroididest ja asatiopriinist või mükofenolaatmofetiilist.

## Annustamine

### Lapsed ja noorukid (1...17 aastased)

Lastele kehakaaluga alla 35 kg on soovitatav koguannus 20 mg, mis manustatakse kahe osana – kaks korda 10 mg. Lastel kehakaaluga 35 kg ja enam on soovitatav koguannus sama mis täiskasvanutel, s.t 40 mg, mis manustatakse kahe osana – kaks korda 20 mg.

Esimene annus tuleb manustada 2 tunni jooksul enne transplantatsiooni. Teine annus tuleb manustada 4 päeva pärast transplantatsiooni. Teise annuse manustamisega tuleb viivitada, juhul kui tekib tõsine ülitundlikkusreaktsioon Simulectile või operatsioonijärgsed komplikatsioonid, nt siirdatud organi äratõukereaktsioon (vt lõik 4.4).

### Täiskasvanud

Standardne koguannus on 40 mg, mis manustatakse kahe osana – kaks korda 20 mg.

Esimene 20 mg annus tuleb manustada 2 tunni jooksul enne transplantatsiooni. Teine 20 mg annus tuleb manustada 4 päeva pärast transplantatsiooni. Teise annuse manustamisega tuleb viivitada, juhul kui tekib tõsine ülitundlikkusreaktsioon Simulectile või operatsioonijärgsed komplikatsioonid, nt siirdatud organi äratõukereaktsioon (vt lõik 4.4).

### Eakad patsiendid ( $\geq 65$ -aastased)

Simulecti kasutamise kohta eakatel patsientidel on vähe andmeid, kuid puuduvad tõendid selle kohta, et eakad patsiendid vajaksid noorematest täiskasvanutest erinevaid annuseid.

## Manustamisviis

Lahustatud Simulecti võib manustada kas boolussüstina või intravenoosse infusioonina 20...30 minuti jooksul veeni.

Ravimpreparaadi manustamiskõlblikuks muutmise juhised vt lõik 6.6.

## **4.3 Vastunäidustused**

Ülitundlikkus toimeaine või lõigus 6.1 loetletud mis tahes abiainete suhtes.

Rasedus ja imetamine (vt lõik 4.6).

## **4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel**

### Jälgitavus

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

Simulecti tohib manustada vaid meditsiinasutuses, kus töötab kvalifitseeritud personal ning mis on varustatud adekvaatsete laboriseadmetega ja vältimatu abi vahenditega, sealhulgas tõsiste ülitundlikkusreaktsioonide raviks kasutatavate preparaatidega.

Immunosupressiivsed raviskeemid erinevate ravimite kombinatsioonidega suurendavad vastuvõtlikkust infektsioonidele, kaasa arvatud oportunistlikud ja surmavad infektsioonid ja sepsis. Risk suureneb koos immunosupressiooni tugevusega.

Simulecti **ei tohi** manustada enne, kui on täiesti kindel, et patsiendile siirdatakse organ ja ta hakkab saama immunosupressiivset ravi.

## Ülitundlikkusreaktsioonid

Tõsiseid ägedaid (tekivad kuni 24 tunni jooksul pärast manustamist) ülitundlikkusreaktsioone on täheldatud nii Simulecti esmakordsel kui ka korduval manustamisel. Nende hulka kuuluvad anafülaktoidset tüüpi reaktsioonid (näiteks lööve, nõgeslööve, sügelus, aevastamine, hingeldamine, hüpotensioon, tahhükardia, düspnoe, bronhospasm, kopsuturse, südamepuudulikkus, hingamispuudulikkus ja kapillaaride lekke sündroom). Tõsise ülitundlikkusreaktsiooni korral tuleb Simulecti kasutamine koheselt lõpetada ning mitte määrata järgnevaid annuseid. Ettevaatus on vajalik ka nende juba varasemalt Simulectiga ravi saanud patsientide korral, kellele määratakse järgnev ravi selle ravimiga. Ülitundlikkusreaktsioonide tekke riski suurenemise kohta patsientide alagrupil on kogunenud tõendeid. Need on patsiendid, kellel Simulecti esialgse manustamise järgselt on kaasnev immunosupressiivne ravi lõpetatud enneaegselt näiteks kas organsiirdamise tühistamise või siirdatud organi kaotuse tõttu. Ägedaid ülitundlikkusreaktsioone on täheldatud Simulecti taaskasutamisel järgnevate organsiirdamiste ajal.

## Kasvajad ja infektsioonid

Kombinatsioonis basiliksimabi sisaldava kui ka ilma selleta immunosupressiivset ravi saavatel transplantatsiooni patsientidel on suurem risk lümfoproliferatiivsete häirete (nt lümfoom) ja oportunistlike infektsioonide (nt tsütomegaloviirus [CMV], BK-viirus) tekkeks. Kliinilistes uuringutes oli sarnane oportunistlike infektsioonide esinemine nii neil immunosupressiivravi saavatel patsientidel, kes kasutasid Simulecti kui ka neil, kes ei kasutanud. Kahe viieaastase kestusega jätku-uuringu koondanalüüsil ei leitud erinevusi nii basiliksimabi sisaldavate kui ka ilma selleta kombinatsioonide kasutamise vahel pahaloomuliste kasvujate ja lümfoproliferatiivsete häirete esinemissageduse osas (vt lõik 4.8).

## Vaktsineerimine

Puuduvad andmed elus- ja inaktiveeritud vaktsiinide mõju kohta või infektsiooni edasikandumise kohta elusvaktsiinidega Simulecti saavatel patsientidel. Sellest hoolimata ei ole elusvaktsiinid immunosupressiooniga patsientidele soovitatavad. Seetõttu tuleks vältida nõrgendatud elusvaktsiinide kasutamist Simulecti ravi saavatel patsientidel. Inaktiveeritud vaktsiine võib immunosupressiooniga patsientidele manustada; siiski võib vastus vaktsiinile sõltuda immunosupressiooni astmest, seetõttu võib Simulecti ravi ajal olla vaktsineerimine vähem tõhus.

## Kasutamine südamesiirdamise korral

Simulecti efektiivsust ja ohutust ägeda äratõukereaktsiooni profülaktikas soliidorgani, va neeru, allotransplantaadiga patsientidel ei ole näidatud. Mitmetes südametransplantaadiga patsientide väikestes kliinilistes uuringutes on tõsistest kardiaalsetest kõrvaltoimetest, nagu südameseiskus (2,2%), kodade laperdus (1,9%) ja südamepekslemine (1,4%), teatatud Simulecti korral sagedamini kui teiste induktsiooniainetega.

## Teadaolevat toimet omavad abiained

Ravim sisaldab vähem kui 1 mmol (23 mg) naatriumi ühes viaalis, see tähendab põhimõtteliselt „naatriumivaba“.

Ravim sisaldab kaaliumi vähem kui 1 mmol (39 mg) ühes viaalis, st põhiliselt „kaaliumi-vaba“.

## 4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

Kuna basiliksimab on immunoglobuliin, ei ole metaboolsed ravimitevahelised koostoimed tõenäolised.

Lisaks tsüklosporiini mikroemulsioonile, steroididele, asatiopriinile ja mükofenolaatmofetiilile on kliinilistes uuringutes samaaegselt Simulectiga manustatud ka teisi organtransplantatsiooni korral rutiinselt kasutatavaid ravimeid, ilma et oleks täheldatud täiendavat kõrvaltoimete esinemissageduse suurenemist. Viimaste hulka on kuulunud süsteemsed viirustevastased preparaadid, antibiootikumid ja seentevastased ravimid, valuvaigistid, antihüpertensiivsed ravimid (beetablokaatorid, kaltsiumikanali blokaatorid) ja diureetikumid.

172-l patsiendil läbi viidud kliinilises uuringus täheldati inimese hiirevastaste antikehade (HAMA) vastust ravile basiliksimabiga, ilma et sellel oleks olnud kliinilise taluvuse aspektist prediktiivset väärtust. HAMA vastust täheldati 2/138 patsiendist, kes ei saanud kaasvalt muromonab-CD3 ja 4/34 patsiendist, kes said samaaegselt muromonab-CD3 (OKT3). Basiliksimabi kasutamine ei välista järgnevat ravi hiire antilümfotsütaarse antikehapreparaatidega.

III faasi kliinilistes uuringutes täheldati 14% -l basiliksimabi saavatest patsientidest ja 27% -l patsientidest platseebogrupis esimese 3 kuu vältel peale transplantatsiooni ägeda äratõukereaktsiooni episoodi, mille raviks kasutati antikehasid (OKT 3 või antitümotsütaarne globuliin/antilümfotsütaarne globuliin [ATG/ALG]). Seejuures ei suurenenud kõrvaltoimete või infektsioonide esinemissagedus basiliksimabi saavate patsientide grupis võrrelduna platseebogrupiga.

Kolmes kliinilises uuringus uuriti basiliksimabi kasutamist kombinatsioonis kolmest ravimist koosneva immunosupressiivse ravi skeemiga, kus kasutati kas asatiopriini või mükofenolaatmofetiili. Asatiopriini lisamisel tsüklosporiini mikroemulsioonist ja kortikosteroididest koosnevale raviskeemile vähenes basiliksimabi kogukeha kliirens keskmiselt 22%. Mükofenolaatmofetiili lisamisel tsüklosporiini mikroemulsioonist ja kortikosteroididest koosnevale raviskeemile vähenes basiliksimabi kogukeha kliirens keskmiselt 51%. Basiliksimabi lisamisel kolmest ravimist koosnevale immunosupressiivse ravi skeemile, mis hõlmas kas asatiopriini või mükofenolaatmofetiili, ei suurenenud platseebogrupiga võrreldes kõrvaltoimete või infektsioonide esinemissagedus (vt lõik 4.8).

## 4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine

Simulect on vastunäidustatud raseduse ja rinnaga toitmise ajal (vt lõik 4.3). Basiliksimab võib tulenevalt immunosupressiivsest toimest avaldada kahjulikku mõju raseduse kulule ja rinnaga toidetavale imikule. Fertiilses eas naised peavad ravi ajal ja kuni 16 nädalat pärast ravi lõpetamist kasutama efektiivset rasestumisvastast meetodit.

Puuduvad nii loomkatsete kui ka inimuuringute andmed selle kohta, kas basiliksimab eritub rinnapiima või mitte. Kuna Simulect on IgG<sub>1</sub> tüüpi immuunglobuliin, läbib ta suure tõenäosusega platsentaarbarjääri ning eritub ka rinnapiima. Seetõttu ei tohi Simulecti kasutamise ajal last imetada.

## 4.7 Toime reaktsioonikiirusele

Simulect ei mõjuta autojuhtimise ja masinate käsitlemise võimet.

## 4.8 Kõrvaltoimed

Basiliksimabi on neerutrantsplantaatsioonihaigetel uuritud kokku neljas randomiseeritud, topeltpimedas platseebokontrolliga uuringus induktsiooninaena kombinatsioonis järgmistes immunosupressiivse ravi skeemides: tsüklosporiini mikroemulsioon ja kortikosteroidid kahes uuringus (346 ja 380 patsienti), tsüklosporiini mikroemulsioon, asatiopriin ja kortikosteroidid ühes uuringus (340 patsienti) ning tsüklosporiini mikroemulsiooni, mükofenolaatmofetiili ja kortikosteroididega teises uuringus (123 patsienti). Ohutusandmed laste kohta pärinevad ühest neerutrantsplantaatsioonihaigetel läbi viidud avatud farmakokineetilise ja farmakodünaamilise uuringust (41 patsienti).

*Kõrvaltoimete esinemissagedus:* Neljas ülaltoodud platseebokontrolliga uuringus oli kõrvaltoimete profiil 590-l basiliksimabi soovitatavaid annuseid saanud patsiendil võrreldav sellega, mida täheldati 595-l platseebot saanud patsiendil. Raviga seotud kõrvaltoimete üldine esinemissagedus uuringutes ei erinenud märkimisväärselt basiliksimabi saanud patsientide grupis (7,1%...40%) ja platseebogrupis (7,6%...39%).

### Täiskasvanud

Mõlemas grupis (basiliksimab vs platseebo) olid kõige sagedamini täheldatud kõrvaltoimeteks (>20%) nii kahest kui kolmest ravimist koosneva raviskeemi korral kõhukinnisus, kuseteede infektsioonid, valu, iiveldus, perifeersed tursed, hüpertensioon, aneemia, peavalu, hüperkaleemia, hüperkolesteroleemia, operatsioonihavaga seotud tüsistused, kehakaalu suurenemine, vere kreatiniinisalduse tõus, hüpofosfaemia, kõhulahtisus ja ülemiste hingamisteede infektsioonid.

### Lapsed

Mõlemas grupis (<35 kg vs ≥35 kg kaaluvad lapsed) olid kahest ravimist koosneva raviskeemi korral kõige sagedamini täheldatud kõrvaltoimeteks (>20%) kuseteede infektsioonid, hüpertrihhoos, riniit, palavik, hüpertensioon, ülemiste hingamisteede infektsioon, viirusinfektsioon, sepsis ja kõhukinnisus.

*Pahaloomuliste kasvaja esinemissagedus:* Pahaloomuliste kasvaja üldine esinemissagedus uuringutes oli nii basiliksimabi kui ka võrdlusravimite gruppides sarnane. Basiliksimabi grupis täheldati lümfoomi/lümfoproliferatiivset haigust 0,1%-l (1/710) patsientidest võrrelduna 0,3%-ga (2/595) platseebogrupis, kus mõlemad grupid said kombinatsioonravi kahe või kolme immunosupressiivse ravimiga. Muid pahaloomulisi kasvajaid esines 1%-l (7/710) patsientidest basiliksimabi grupis ja 1,2%-l (7/595) patsientidest platseebogrupis. Kahe viieaastase kestusega jätku-uuringu tulemuste summaarsete andmete alusel oli lümfoproliferatiivsete häirete ja kasvaja esinemissagedus nii basiliksimabi kui ka platseebogrupis võrdselt 7%, vastavalt 21/295 patsiendist ja 21/291 patsiendist (vt lõik 4.4).

*Infektsioossete episoodide esinemissagedus:* Viiruslike, bakteriaalsete ja seeninfektsioonide üldine esinemissagedus ning profiil basiliksimabi ja platseebogrupis, nii kahest kui kolmest ravimist koosneva raviskeemi korral olid erinevates gruppides võrreldaval tasemel. Basiliksimabi grupis oli infektsioonide esinemissagedus 75,9% ja platseebogrupis 75,6% ning tõsiseid infektsioone täheldati vastavalt 26,1%-l ja 24,8%-l patsientidest. Tsütomegaloviirusinfektsioonide esinemissagedus oli mõlemas grupis sarnane (14,6% vs 17,3%), seda nii kahest kui ka kolmest ravimist koosneva raviskeemi korral (vt lõik 4.4).

Surmajuhtumite esinemissagedus ja surmapõhjused nii kahest kui kolmest ravimist koosneva raviskeemi korral olid basiliksimabi grupis (2,9%) ja platseebogrupis (2,6%) sarnased. Kõige sagedasemaks surmapõhjuseks mõlemas grupis olid infektsioonid (basiliksimab 1,3% vs platseebo 1,4%). Kahe viieaastase kestusega jätku-uuringu tulemuste summaarsete andmete alusel olid surmajuhtumite esinemissagedus ja surmapõhjused mõlemas uuringugrupis sarnased (basiliksimab 15% vs platseebo 11%), mõlemas grupis olid valdavaks surmapõhjuseks kardiovaskulaarsed häired, näiteks südamepuudulikkus ja müokardiinfarkt (basiliksimab 5% vs platseebo 4%).

## Turuletulekujärgsete kõrvaltoimete kiirteatised

Järgnevad kõrvaltoimed on tuvastatud turuletulekujärgsete kiirteatiste põhjal ja on jaotatud klassidesse organsüsteemide järgi. Kuna need kõrvaltoimed on teatatud vabatahtlikult teadmata suurusega populatsiooni poolt, siis ei ole alati võimalik usaldusväärset hinnata nende sagedust.

### Immuunsüsteemi häired

Turuletulekujärgselt on kirjeldatud ülitundlikkus/anafülaktoideid reaktsioone nagu lööve, urtikaaria, sügelus, aevastamine, vilistav hingamine, bronhospasm, õhupuudus, kopsuturse, südamepuudulikkus, hüpotensioon, tahhükardia, hingamispuudulikkus, kapillaaride lekke sündroom (vt lõik 4.4). Tsütokiini vabanemise sündroom.

### Võimalikest kõrvaltoimetest teatamine

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

## **4.9 Üleannustamine**

Kliinilistes uuringutes, kus basiliksimabi manustati inimestele üksikannustes kuni 60 mg ja korduvates annustes kuni 150 mg 24 päeva jooksul, ei ilmnenud mingeid ägedaid kõrvaltoimeid.

Prekliinilise toksikoloogia kohta vt lõik 5.3.

## **5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED**

### **5.1 Farmakodünaamilised omadused**

Farmakoterapeutiline rühm: Interleukiini inhibiitorid, ATC-kood: L04AC02.

#### Toimemehhanism

Basiliksimab on hiire/inimese kimäärne monoklonaalne antikeha (IgG<sub>1K</sub>), mis on suunatud antigeeni poolt indutseeritava T-lümfotsüütidel paikneva interleukiin-2 retseptorite  $\alpha$ -ahela vastu (CD25 antigeen). Basiliksimab seondub kõrge afiinsusega ( $K_D=0,1$  nM) ja spetsiifiliselt CD25 antigeeniga nendel aktiveeritud T-lümfotsüütidel, mis omavad kõrge afiinsusega interleukiin-2-retseptoreid (IL-2R) ja takistab sellega interleukiin-2 seondumist, mis on kriitiliseks signaaliks T-rakkude proliferatsiooniks äratõukereaktsiooni rakulises immuunvastuses. Interleukiin-2-retseptorite täielik ja püsiv blokaad on tagatud niikaua, kui basiliksimabi kontsentratsioon seerumis ületab 0,2  $\mu$ g/ml (tavaliselt 4...6 nädalat peale manustamist). Kui ravimi kontsentratsioon langeb alla selle väärtuse, muutub CD25 antigeeni ekspressioon 1...2 nädala jooksul sarnaseks ravi alguses esinenud väärtusele. Basiliksimab ei põhjusta müelosupressiooni.

## Kliiniline efektiivsus ja ohutus

Basiliksimabi efektiivsus siirdatud organi äratõukereaktsiooni profülaktikaks *de novo* neerutrantsplantaatsiooni korral on tõestatud topeltpimedates platseebokontrolliga uuringutes. Kahe olulise 12-kuud kestnud mitme keskusega uuringu, milles basiliksimabi võrreldi platseeboga (kokku 722 patsienti), tulemused näitasid ägeda äratõukereaktsiooni esinemissageduse olulist vähenemist basiliksimabi kasutamisel koos tsüklosporiini mikroemulsiooni ja kortikosteroididega nii 6 kuud (31% vs 45%,  $p < 0,001$ ) kui ka 12 kuud (33% vs 48%,  $p < 0,001$ ) pärast transplantaatsiooni. Siirdatud organite püsijäämise osas ei täheldatud basiliksimabi ja platseebogrupi vahel 6 kuud ja 12 kuud pärast transplantaatsiooni olulist erinevust (12 kuu möödudes oli transplantaat funktsioneerimise lõpetanud 32 patsiendil [9%] basiliksimabi grupis ja 37 patsiendil [10%] platseebogrupis. Samas oli ägedate äratõukereaktsiooni episoodide esinemissagedus basiliksimabi ja kolmest ravimist koosnevat immunosupressiivset ravi saanud patsientidel oluliselt madalam.

Kahe mitmekesuselise topeltpimedate uuringu, milles basiliksimabi võrreldi platseeboga (kokku 463 patsienti), tulemused näitavad, et basiliksimab vähendab 6 kuu vältel pärast transplantaatsiooni olulisel määral ägedate äratõukeepisoodide esinemissagedust, kui seda kasutada koos tsüklosporiini mikroemulsiooni, kortikosteroidide ja asatiopriini (21% vs 35%) või mükofenolaatmofetiiliga (15% vs 27%). 6 kuud pärast transplantaatsiooni oli siirdatud organ funktsioneerimise lõpetanud 6% -l patsientidest basiliksimabi ja 10% -l patsientidest platseebogrupis. Kõrvaltoimete profiil oli mõlemas grupis sarnane.

Kahe viieaastase kestusega avatud jätku-uuringu (mis hõlmasid kokku 586 patsienti) tulemuste summaarsest analüüsist selgus, et siirdatud organite püsijäämise ja patsientide elulemuse kombineeritud näitaja ei erinenud basiliksimabi ja platseebogrupi vahel olulisel määral. Samuti selgus jätku-uuringutest, et patsientide seas, kellel täheldati ägedat äratõukeepisoodi esimese aasta vältel pärast transplantaatsiooni, esines 5-aastase jälgimisperioodi vältel rohkem siirdatud organite funktsioneerimise katkemisi ja surmajuhtumeid kui patsientidel, kellel esimese transplantaatsiooni järgse aasta vältel ägedat äratõukeepisoodi ei täheldatud. Basiliksimab ei avaldanud mõju nende sündmuste esinemissagedusele.

### Lapsed

Basiliksimabi efektiivsust ja ohutust hinnati kahes pediaatrilises uuringus.

Basiliksimabi kasutati koos tsüklosporiini mikroemulsiooni ja steroididega platseebokontrollita uuringus 41 *de novo* neerutrantsplantaatsioonihaigel lapsel. 6 kuu vältel pärast transplantaatsiooni täheldati ägedat äratõukereaktsiooni 14,6% -l patsientidest ning 12 kuud pärast transplantaatsiooni 24,3% -l patsientidest. Uuringus täheldatud kõrvaltoimete profiil oli sarnane üldise kliinilise kogemusega neerutrantsplantaatsioonihaigetel lastel ning täiskasvanud patsientidel platseebokontrolliga uuringutes täheldatud kõrvaltoimete profiilile.

12-kuuline randomiseeritud platsebo-kontrollitud topeltpime mitmekesuselise uuring uuris basiliksimabi kombinatsioonis tsüklosporiini mikroemulsiooni, mükofenolaatmofetiili ja steroididega neeru allosiiriku saanud lapselapsidel. Uuringu peamine eesmärk oli näidata selle kombinatsiooni efektiivsust ägeda äratõukereaktsiooni profülaktikaks, võrreldes ravi tsüklosporiini mikroemulsiooni, mükofenolaatmofetiili ja steroididega. 202-st patsiendist 104 randomiseeriti saama basiliksimabi ja 98 platseebot. Efektiivsuse esmane tulemusnäitaja, aeg esimese biopsia abil tõestatud ägeda äratõuke (BTÄÄ) episoodini või ravi ebaõnnestumiseni, mida määratleti siiriku kaotuse, surma või eeldatava äratõukena esimese 6 kuu jooksul pärast siirdamist, esines 16,7% -l basiliksimabiga ravi saanud patsientidest ja 21,7% -l platseebot saanud patsientidest. Kui efektiivsuse esmasesse tulemusnäitajasse kaasati ka piiripealsed äratõuked, olid määrad vastavalt 26% ja 23,9%, mis ei näita statistiliselt olulist erinevust basiliksimabiga ravitud ja platseebot saanud rühma vahel (HR: 1,04, 90% CI: [0,64; 1,68]). BTÄÄ määr oli 9,4% basiliksimabi rühmas ja 17,4% platsebo rühmas (HR: 0,50, 90% CI: [0,25; 0,99]). Piiripealsete äratõugete kaasamisel olid määrad vastavalt 20,8% ja 19,6% (HR: 1,01, 90% CI: [0,59; 1,72]). Üldine ohutusprofiil oli mõlemas rühmas sarnane. Kõrvaltoimete esinemissagedus ja muster olid kahe ravirühma vahel võrreldavad ning vastasid ravirežiimide ja põhihaiguste alusel oodatule.

### Immunogeensus

339-st basiliksimabiga ravitud neerutrantsplantatsioonihaikest, kellele määrati anti-idiotüüpseid antikehi, arenes 4 patsiendil (1,2%) anti-idiotüüpse antikeha vastus. 172 patsiendil läbi viidud kliinilises uuringus täheldati inimese hiirevastaste antikehade (HAMA) vastust ravile basiliksimabiga 2/138 patsiendist, kes ei saanud kaasvalt muromonab-CD3 ja 4/34 patsiendist, kes said samaaegselt muromonab-CD3. Olemasolev kliiniline kogemus muromonab-CD3 kasutamise kohta eelnevalt basiliksimabiga ravitud patsientidel lubab väita, et basiliksimabi kasutamine ei välista järgnevat ravi muromonab-CD3 või mõnede teiste hiire antilümfotsütaarse antikehapreparaatidega.

## **5.2 Farmakokineetilised omadused**

### Täiskasvanud

Ühekordse ja mitmekordse annustamisega farmakokineetilised uuringud viidi läbi täiskasvanud neerutrantsplantatsiooni läbi teinud haigetel. Kumulatiivsed annused olid vahemikus 20...60 mg. Pärast 20 mg basiliksimabi intravenoosset infusiooni 30 minuti jooksul saavutati maksimaalne kontsentratsioon seerumis  $7,1 \pm 5,1$  mg/l. Annuse vahemikus 20...60 mg suurenesid basiliksimabi  $C_{max}$  ja AUC proportsionaalselt annuse suurenemisega. Basiliksimabi jaotusmaht tasakaalukontsentratsiooni staadiumis oli  $8,6 \pm 4,1$  l. Jaotumist erinevatesse kehavedelikesse ja -kudedesse ei ole piisavalt uuritud. *In vitro* uuringud inimkudedel on näidanud, et basiliksimab seondub ainult aktiveeritud lümfotsüütide ja makrofaagidega/monotsüütidega. Basiliksimabi terminaalne poolväärtusaeg oli  $7,2 \pm 3,2$  päeva ja organismi kogukliirens oli  $41 \pm 19$  ml/tunnis.

Täiskasvanud patsientidel ei täheldatud kliiniliselt olulist kehakaalust või soost tulenevat mõju basiliksimabi jaotusruumalale ega kliirensile. Vanus, sugu ja rass ei mõjutanud eliminatsiooni poolväärtusaega.

### Lapsed

Basiliksimabi farmakokineetikat hinnati 39-l *de novo* neerutrantsplantatsioonihaiigel lapsel. Imikutel ja lastel vanuses 1...11 aastat ( $n=25$ ) oli basiliksimabi jaotusmaht tasakaalukontsentratsiooni staadiumis  $4,8 \pm 2,1$  l, poolväärtusaeg  $9,5 \pm 4,5$  päeva ja kliirens  $17 \pm 6$  ml/h. Võrreldes täiskasvanud neerutrantsplantatsioonihaigetega olid jaotusmaht ja kliirens umbes 50% võrra väiksemad. Vanus (1...11 aastat), kehakaal (9...37 kg) ja kehapinna ruumala ( $0,44...1,2$  m<sup>2</sup>) ei mõjutanud antud eagrupidis dispositiooni parameetreid kliiniliselt olulisel määral. Noorukitel (12...16 aastased,  $n=14$ ) oli basiliksimabi jaotusmaht tasakaalukontsentratsiooni staadiumis  $7,8 \pm 5,1$  l, poolväärtusaeg  $9,1 \pm 3,9$  päeva ja kliirens  $31 \pm 19$  ml/h. Dispositiooni parameetrid oli noorukitel sarnased täiskasvanud neerutrantsplantatsioonihaigete omadega. Basiliksimabi seerumikontsentratsiooni ja interleukiin-2 retseptori küllastumuse vahelist seost uuriti 13 noorukil ning see oli sarnane täiskasvanud patsientidega.

## **5.3 Prekliinilised ohutusandmed**

Reesusahvidel ei täheldatud toksilisuse nähte, kui neile manustati veenisiseselt 4 nädala vältel basiliksimabi annuses 5 mg/kg kohta kaks korda nädalas sellele järgneva 8-nädalase ravimivaba perioodiga või 24 mg/kg basiliksimabi nädalas 39 nädala jooksul sellele järgneva 13-nädalase ravimivaba perioodiga. 39-nädalase uuringu jooksul kasutatud suurima annusega saavutatud ekspositsioon vastab rohkem kui 1000 kordsele süsteemsele ekspositsioonile (AUC) patsientidele soovitatava kliinilise annuse kasutamisel koos kaasneva immunosupressiivse raviga.

*Cynomologus* ahvidel ei täheldatud toksilisi nähte emasloomadel ega embrüotoksilist või teratogeenset toimet basiliksimabi manustamisel organogeneesi perioodil annuses 5 mg/kg kohta kaks korda nädalas.

*In vitro* uuringutes ei ole basiliksimabil leitud mutageenset toimet.

## **6. FARMATSEUTILISED ANDMED**

### **6.1 Abiainete loetelu**

#### Pulber

kaaliumdivesinikfosfaat  
veevaba dinaatriumvesinikfosfaat  
naatriumkloriid  
sahharoos  
mannitool (E421)  
glütsiin

#### Lahusti

süstevesi

### **6.2 Sobimatus**

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

### **6.3 Kõlblikkusaeg**

Pulber: 3 aastat

Valmislahus on keemiliselt ja füüsikaliselt stabiilne 24 tundi temperatuuril 2 °C...8 °C või toatemperatuuril 4 tundi (vt lõik 6.6).

### **6.4 Säilitamise eritingimused**

Hoida ja transportida külmas (2 °C...8 °C).

### **6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu**

#### Simulecti pulber

Värvitu I-tüüpi klaasviaal, fluorvaiguga kaetud butüülkummist hall kork, mis on kinnitatud alumiiniumist kattega, sinine polüpropüleenist äratõmmatav kork, mis sisaldab 10 mg basiliksimabi süste- või infusioonilahuse pulbrit.

#### Lahusti

Värvitu I-tüüpi klaasampull, mis sisaldab 5 ml süstevett.

Simulect on saadaval ka viaalidena, mis sisaldavad 20 mg basiliksimabi.

## **6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks ja käsitlemiseks**

### Lahuse valmistamine

Infusiooni- või süstelahuse valmistamiseks tuleb pakendis olevast 5 ml ampullist võtta 2,5 ml süstevett ja lisada see 2,5 ml süstevett aseptika nõudeid järgides Simulecti pulbrit sisaldavale viaalile. Pulbri lahustamiseks tuleb viaali kergelt loksutada, vältides vahu teket. Värvitu, selge või kergelt opalestseeruv valmislahus on soovitatav ära kasutada koheselt. Valmislahust peab enne manustamist visuaalselt kontrollima tahkete osakeste suhtes. Võõrkehade esinemisel mitte kasutada. Valmislahus on keemiliselt ja füüsikaliselt stabiilne 24 tundi temperatuuril 2 °C...8 °C või 4 tundi toatemperatuuril. Mikrobioloogia seisukohalt tuleb valmis lahus kasutada koheselt. Kui ei kasutata koheselt, siis vastutab kasutaja säilitusaja ja säilitustingimuste jälgimise eest.

Kui valmis lahust ei kasutata ära 24 tunni jooksul, tuleb see hävitada.

Valmislahus on isotooniline ning selle võib manustada boolussüstina või infusioonina pärast lahendamist 0,9% naatriumkloriidilahuse või 50 mg/ml (5)% glükoosilahusega 25 ml-ni või suurema lahjenduseni.

Kuna puuduvad andmed Simulecti sobimatuses teiste intravenoosselt manustatavate ravimitega, ei tohi Simulecti segada teiste ravimitega ning seda tuleb alati manustada eraldi infusioonisüsteemist.

Simulecti manustamisel võib kasutada kõiki enamlevinud infusioonisüsteeme.

Kasutamata ravimpreparaat või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.

## **7. MÜÜGILOA HOIDJA**

Novartis Europharm Limited  
Vista Building  
Elm Park, Merrion Road  
Dublin 4  
Iirimaa

## **8. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)**

EU/1/98/084/002

## **9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV**

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 9. oktoober 1998  
Müügiloa viimase uuendamise kuupäev: 9. oktoober 2008

## **10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV**

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

## **II LISA**

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

## **A. BIOLOOGILISE TOIMEAINE TOOTJA JA RAVIMIPARTII KASUTAMISEKS VABASTAMISE EEST VASTUTAV TOOTJA**

### Bioloogilise toimeaine tootja nimi ja aadress

Novartis Pharma S.A.S.  
Centre de Biotechnologie  
8 rue de l'Industrie  
68330 Huningue  
Prantsusmaa

### Ravimipartii kasutamiseks vabastamise eest vastutava tootja nimi ja aadress

Novartis Farmacéutica S.A.  
Gran Via de les Corts Catalanes, 764  
08013 Barcelona  
Hispaania

Novartis Pharma GmbH  
Roonstrasse 25  
90429 Nürnberg  
Saksamaa

Ravimi trükitud pakendi infolehel peab olema vastava ravimipartii kasutamiseks vabastamise eest vastutava tootja nimi ja aadress.

## **B. HANKE- JA KASUTUSTINGIMUSED VÕI PIIRANGUD**

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

## **C. MÜÜGILOA MUUD TINGIMUSED JA NÕUDED**

- **Perioodilised ohutusaruanded**

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

## **D. RAVIMPREPARAADI OHUTU JA EFEKTIIVSE KASUTAMISE TINGIMUSED JA PIIRANGUD**

- **Riskijuhtimiskava**

Ei kohaldata.

**III LISA**  
**PAKENDI MÄRGISTUS JA INFOLEHT**

## **A. PAKENDI MÄRGISTUS**

## VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

### 1 VIAALI JA 1 AMPULLI SISALDAV KOKKUVOLDITAV KARP

#### 1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Simulect 20 mg süste- või infusioonilahuse pulber ja lahusti  
*basiliximabum*

#### 2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

1 viaal sisaldab 20 mg basiliximabi.

#### 3. ABIAINED

Abiained: kaaliumdivesinikfosfaat, veevaba dinaatriumvesinikfosfaat, naatriumkloriid, sahharoos, mannitool (E421), glütsiin.  
Ampull viaali sisu lahustamiseks sisaldab 5 ml süstevett.

#### 4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

Süste- või infusioonilahuse pulber ja lahusti

1 viaal 20 mg pulbriga  
1 ampull 5 ml lahustiga

#### 5. MANUSTAMISVIIS JA –TEE(D)

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.  
Intravenoosne

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

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

#### 7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

#### 8. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

Kasutada kohe pärast lahustamist (keemiliselt ja füüsikaliselt stabiilne 2 °C...8 °C juures 24 tundi või toatemperatuuril 4 tundi).

**9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED**

Hoida külmkapis.

**10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST  
TEKKINUD JÄÄTME-MATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE****11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS**

Novartis Europharm Limited  
Vista Building  
Elm Park, Merrion Road  
Dublin 4  
Iirimaa

**12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)**

EU/1/98/084/001

**13. PARTII NUMBER**

Lot

**14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED****15. KASUTUSJUHEND**

Avage siit.

**16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)**

Põhjendus Braille' mitte lisamiseks.

**17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötкод**

Lisatud on 2D-vöötкод, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit.

**18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED**

PC  
SN  
NN

**MINIMAALSED ANDMED, MIS PEAVAD OLEMA VÄIKESEL VAHETUL  
SISEPAKENDIL**

**VIAALI ETIKETT**

**1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS JA MANUSTAMISTEE(D)**

Simulect 20 mg süste-/infusioonilahuse pulber  
*basiliximabum*  
Intravenoosne

**2. MANUSTAMISVIIS**

**3. KÕLBLIKKUSAEG**

EXP

**4. PARTII NUMBER**

Lot

**5. PAKENDI SISU KAALU, MAHU VÕI ÜHIKUTE JÄRGI**

**6. MUU**

Hoida külmkapis.

**MINIMAALSED ANDMED, MIS PEAVAD OLEMA VÄIKESEL VAHETUL  
SISEPAKENDIL**

**AMPULLI ETIKETT**

**1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS JA MANUSTAMISTEE(D)**

Simulect lahusti  
Süstevesi

**2. MANUSTAMISVIIS**

Vt pakendi infoleht.

**3. KÕLBLIKKUSAEG**

EXP

**4. PARTII NUMBER**

Lot

**5. PAKENDI SISU KAALU, MAHU VÕI ÜHIKUTE JÄRGI**

5 ml

**6. MUU**

## VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

### 1 VIAALI JA 1 AMPULLI SISALDAV KOKKUVOLDITAV KARP

#### 1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Simulect 10 mg süste- või infusioonilahuse pulber ja lahusti  
*basiliximabum*

#### 2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

1 viaal sisaldab 10 mg basiliximabi.

#### 3. ABIAINED

Abiained: kaaliumdivesinikfosfaat, veevaba dinaatriumvesinikfosfaat, naatriumkloriid, sahharoos, mannitool (E421), glütsiin.  
Ampull viaali sisu lahustamiseks sisaldab 5 ml süstevett.

#### 4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

Süste- või infusioonilahuse pulber ja lahusti

1 viaal 10 mg pulbriga  
1 ampull 5 ml lahustiga

#### 5. MANUSTAMISVIIS JA –TEE(D)

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.  
Intravenoosne

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

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

#### 7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

#### 8. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

Kasutada kohe pärast lahustamist (keemiliselt ja füüsikaliselt stabiilne 2 °C...8 °C juures 24 tundi või toatemperatuuril 4 tundi).

**9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED**

Hoida külmkapis.

**10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST  
TEKKINUD JÄÄTME-MATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE**

**11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS**

Novartis Europharm Limited  
Vista Building  
Elm Park, Merrion Road  
Dublin 4  
Iirimaa

**12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)**

EU/1/98/084/002

**13. PARTII NUMBER**

Lot

**14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED**

**15. KASUTUSJUHEND**

Avage siit.

**16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)**

Põhjendus Braille' mitte lisamiseks.

**17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötкод**

Lisatud on 2D-vöötкод, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit.

**18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED**

PC  
SN  
NN

**MINIMAALSED ANDMED, MIS PEAVAD OLEMA VÄIKESEL VAHETUL  
SISEPAKENDIL**

**VIAALI ETIKETT**

**1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS JA MANUSTAMISTEE(D)**

Simulect 10 mg süste-/infusioonilahuse pulber  
*basiliximabum*  
Intravenoosne

**2. MANUSTAMISVIIS**

**3. KÕLBLIKKUSAEG**

EXP

**4. PARTII NUMBER**

Lot

**5. PAKENDI SISU KAALU, MAHU VÕI ÜHIKUTE JÄRGI**

**6. MUU**

Hoida külmkapis.

**MINIMAALSED NÕUDED, MIS PEAVAD OLEMA VÄIKESEL VAHETUL SISEPAKENDIL  
AMPULLI ETIKETT**

**1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS JA MANUSTAMISTEE(D)**

Simulect lahusti  
Süstevesi

**2. MANUSTAMISVIIS**

Vt pakendi infolehest.

**3. KÕLBLIKKUSAEG**

EXP

**4. PARTII NUMBER**

Lot

**5. PAKENDI SISU KAALU, MAHU VÕI ÜHIKUTE JÄRGI**

5 ml

**6. MUU**

## **B. PAKENDI INFOLEHT**

## **Pakendi infoleht: teave kasutajale**

### **Simulect 20 mg süste- või infusioonilahuse pulber ja lahusti** basiliximab (*basiliximabum*)

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

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

#### **Infolehe sisukord**

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

#### **1. Mis ravim on Simulect ja milleks seda kasutatakse**

Simulect kuulub ravimite gruppi, mida nimetatakse immunosupressantideks. Simulecti manustatakse haiglas täiskasvanutele, noorukitele ja lastele neerusiirdamisel. Immunosupressandid vähendavad organismi vastureaktsiooni kõige „võõra“ suhtes – sealhulgas ka siirdatud organi suhtes. Meie immuunsüsteem peab siirdatud organit võõrkehaks ning üritab seda ära tõugata. Simulect pärsib immuunsüsteemi teatud rakke, mis siirdatud organit ründavad.

Haiglas manustatakse teile Simulecti kaks korda. Need annused manustatakse enne ja pärast siirdamist. Simulect vähendab 4...6 nädala vältel pärast siirdamist organismi äratõukereaktsiooni uue organi suhtes, mil äratõukereaktsioon on kõige tõenäolisem. Lisaks Simulectile manustatakse teile haiglas veel teisi ravimeid, mis siirdatud neeru äratõukereaktsiooni eest kaitsevad (näiteks tsüklosporiin ja kortikosteroidid) ka pärast haiglast lahkumist.

#### **2. Mida on vaja teada enne Simulecti kasutamist**

Järgige täpselt oma arsti ettekirjutusi. Kui te milleski kahtlete, siis pidage nõu oma arsti, meditsiiniõe või apteekriga.

#### **Simulecti ei tohi teile manustada**

- kui olete basiliximabi või lõigus 6 „Mida Simulect sisaldab“ loetletud Simulecti mis tahes koostisosade suhtes allergiline (ülitundlik). Informeerige oma arsti, kui kahtlustate, et teil on varasemalt esinenud mõne eelpool nimetatud aine suhtes ülitundlikkusreaktsioon.
- kui te olete rase või toidate last rinnaga.

#### **Hoiatused ja ettevaatusabinõud**

Enne, kui teile manustatakse Simulecti, pidage nõu oma arsti, meditsiiniõe või apteekriga

- kui varasem organsiirdamine on ebaõnnestunud lühikese aja jooksul pärast siirdamist või
- kui teid on varasemalt küll organsiirdamise operatsiooniks ette valmistatud, kuid siirdamist pole teostatud.

Neil juhtudel võidi teile manustada Simulecti. Teie arst täpsustab seda ja arutab teiega läbi korduva ravi võimaluse Simulectiga.

Kui teil on vaja vaktsineerimist, küsige enne nõu oma arstilt.

### **Muud ravimid ja Simulect**

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

### **Eakad patsiendid (üle 65-aastased)**

Eakatele patsientidele võib Simulecti manustada, kuid olemasolevad andmed on piiratud. Enne ravi alustamist Simulectiga võib arst seda teiega arutada.

### **Lapsed ja noorukid (1...17 aastased)**

Lastele ja noorukitele võib Simulecti manustada. Lastel kehakaaluga alla 35 kg kasutatakse väiksemat annust kui täiskasvanutel.

### **Rasedus ja imetamine**

Väga oluline on enne organisiirdamist informeerida oma arsti, kui olete rase või kahtlustate, et võite olla rase. Rasedatele ei tohi Simulecti manustada. Rasedusest hoidumiseks peate kasutama kohaseid rasestumisvastaseid vahendeid ravi ajal ning jätkake nende kasutamist 4 kuud pärast viimast Simulecti manustamist. Informeerige kohe oma arsti, kui vaatamata rasestumisvastaste vahendite kasutamisele rasedute ravi ajal Simulectiga.

Informeerige ka oma arsti, kui toidate last rinnaga. Simulect võib last kahjustada. Ravi ajal Simulectiga ja 4 kuud pärast viimase annuse manustamist ei tohi last rinnaga toita.

Enne ravimi kasutamist raseduse ja rinnaga toitmise ajal pidage nõu oma arsti, meditsiiniõe või apteekriga.

### **Autojuhtimine ja masinatega töötamine**

Puuduvad andmed, et Simulect mõjutaks autojuhtimise või masinatega töötamise võimet.

### **Simulect sisaldab naatriumi ja kaaliumi**

Ravim sisaldab vähem kui 1 mmol (23 mg) naatriumi ühes viaalis, see tähendab põhimõtteliselt „naatriumivaba“.

Ravim sisaldab kaaliumi vähem kui 1 mmol (39 mg) ühes viaalis, st põhiliselt „kaaliumi-vaba“.

## **3. Kuidas Simulecti manustatakse**

Simulecti manustatakse ainult juhul, kui teile siirdatakse uus neer. Haiglas manustatakse teile Simulecti kahel korral 20...30 minutit vältava aeglase veenisise tilkinfusioonina või ühekordse veenisüstena.

Kui teil tekib tõsine ülitundlikkusreaktsioon Simulectile või operatsioonijärgsed komplikatsioonid, nt siirdatud organi äratõukereaktsioon, siis tuleks teise annuse manustamisest loobuda.

Esimene annus manustatakse teile vahetult enne transplantatsiooni ja teine annus 4 päeva peale transplantatsiooni.

### **Tavaline annus täiskasvanutel**

Tilkinfusiooni või süstega manustatav tavaline annus täiskasvanutel on 20 mg.

### **Tavaline annus lastel ja noorukitel (1...17 aastased)**

- lastele ja noorukitele kehakaaluga üle 35 kg manustatakse iga tilkinfusiooni või süstega 20 mg Simulecti.
- lastele ja noorukitele kehakaaluga alla 35 kg manustatakse iga tilkinfusiooni või süstega 10 mg Simulecti.

### **Kui teile manustatakse Simulecti rohkem kui ette nähtud**

Simulecti üleannustamine ei kutsu tõenäoliselt esile kohe tähtsatavaid nähte ega sümptomeid, kuid see võib pikaks ajaks nõrgestada teie immuunsüsteemi. Teie arst jälgib hoolikalt kõiki Simulecti toimeid immuunsüsteemile ja vajadusel määrab vastava ravi.

## **4. Võimalikud kõrvaltoimed**

Nagu kõik ravimid, võib ka see ravim põhjustada kõrvaltoimeid, kuigi kõigil neid ei teki.

**Informeerige viivitamatult oma arsti või meditsiiniõde**, kui te ravi ajal Simulectiga või 8 nädala vältel pärast viimast annust **täheldate mõnda ootamatut haigusnähtu või sümptomit**, seda isegi juhul, kui te arvate, et need pole ravimiga seotud.

Simulectiga ravitud patsientidel on esinenud tõsiseid ägedaid allergilisi reaktsioone. Informeerige kohe oma arsti või meditsiiniõde, kui te märkate järgmisi allergianähte: lööve, nahasügelus või nõgeslööve, näo, keele või muude kehaosade turse, südamepekslemine, peapööritus, pearinglus, õhupuudus, aevastamine, vilisev hingamine või hingamisraskus, tõsiselt vähenenud urineerimine või palavik ja griptalised sümptomid.

Täiskasvanutel on kõige sagedamini täheldatud kõrvaltoimeteks kõhukinnisus, iiveldus, kõhulahtisus, kehakaalu suurenemine, peavalu, valu, käte, sääрте ja labajalgade tursed, kõrge vererõhk, aneemia, muutused vereanalüüsides (kaaliumi, kolesterooli, fosfori ja kreatiniini sisalduse muutused), operatsioonihaavaga seotud tüsistused ja erinevad infektsioonid.

Lastel on kõige sagedamini täheldatud kõrvaltoimeteks kõhukinnisus, liigne karvakasv, vesine nohu või ninakinnisus, palavik, kõrge vererõhk ja erinevad infektsioonid.

### **Kõrvaltoimetest teatamine**

Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõega. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Kõrvaltoimetest võite ka ise teatada riikliku teavitussüsteemi (vt V lisa) kaudu. Teatades aitate saada rohkem infot ravimi ohutusest.

## **5. Kuidas Simulecti säilitada**

Hoidke seda ravimit laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

Ärge kasutage seda ravimit pärast kõlblikkusaega, mis on märgitud karbil ja sildil pärast „EXP“.

Kõlblikkusaeg viitab selle kuu viimasele päevale.

Hoida külmkapis (2 °C...8 °C).

## 6. Pakendi sisu ja muu teave

### Mida Simulect sisaldab

- Toimeaine on basiliksimab. Üks viaal sisaldab 20 mg basiliksimabi.
- Teised koostisosad on kaaliumdivesinikfosfaat, veevaba dinaatriumvesinikfosfaat, naatriumkloriid, sahharoos, mannitool (E421), glütsiin.

### Kuidas Simulect välja näeb ja pakendi sisu

Simulecti turustatakse valge pulbrina värvitus klaasviaalis, mis sisaldab 20 mg basiliksimabi. Lisaks sellele on pakendis veel värvitu klaasampull 5 ml steriilse süsteveega. Seda lahustit kasutatakse pulbri lahustamiseks enne manustamist.

Simulect on saadaval ka 10 mg basiliksimabi sisaldavates klaasviaalides.

### Müügiloo hoidja

Novartis Europharm Limited  
Vista Building  
Elm Park, Merrion Road  
Dublin 4  
Iirimaa

### Tootja

Novartis Farmacéutica S.A.  
Gran Via de les Corts Catalanes, 764  
08013 Barcelona  
Hispaania

Novartis Pharma GmbH  
Roonstrasse 25  
90429 Nürnberg  
Saksamaa

Lisaküsimuste tekkimisel selle ravimi kohta pöörduge palun müügiloo hoidja kohaliku esindaja poole:

#### **België/Belgique/Belgien**

Novartis Pharma N.V.  
Tél/Tel: +32 2 246 16 11

#### **България**

Novartis Bulgaria EOOD  
Тел.: +359 2 489 98 28

#### **Česká republika**

Novartis s.r.o.  
Tel: +420 225 775 111

#### **Danmark**

Novartis Healthcare A/S  
Tlf: +45 39 16 84 00

#### **Deutschland**

Novartis Pharma GmbH  
Tel: +49 911 273 0

#### **Lietuva**

SIA Novartis Baltics Lietuvos filialas  
Tel: +370 5 269 16 50

#### **Luxembourg/Luxemburg**

Novartis Pharma N.V.  
Tel: +32 2 246 16 11

#### **Magyarország**

Novartis Hungária Kft.  
Tel.: +36 1 457 65 00

#### **Malta**

Novartis Pharma Services Inc.  
Tel: +356 2122 2872

#### **Nederland**

Novartis Pharma B.V.  
Tel: +31 88 04 52 111

**Eesti**

SIA Novartis Baltics Eesti filiaal  
Tel: +372 66 30 810

**Ελλάδα**

Novartis (Hellas) A.E.B.E.  
Τηλ: +30 210 281 17 12

**España**

Novartis Farmacéutica, S.A.  
Tel: +34 93 306 42 00

**France**

Novartis Pharma S.A.S.  
Tél: +33 1 55 47 66 00

**Hrvatska**

Novartis Hrvatska d.o.o.  
Tel. +385 1 6274 220

**Ireland**

Novartis Ireland Limited  
Tel: +353 1 260 12 55

**Ísland**

Vistor hf.  
Sími: +354 535 7000

**Italia**

Novartis Farma S.p.A.  
Tel: +39 02 96 54 1

**Κύπρος**

Novartis Pharma Services Inc.  
Τηλ: +357 22 690 690

**Latvija**

SIA Novartis Baltics  
Tel: +371 67 887 070

**Norge**

Novartis Norge AS  
Tlf: +47 23 05 20 00

**Österreich**

Novartis Pharma GmbH  
Tel: +43 1 86 6570

**Polska**

Novartis Poland Sp. z o.o.  
Tel.: +48 22 375 4888

**Portugal**

Novartis Farma - Produtos Farmacêuticos, S.A.  
Tel: +351 21 000 8600

**România**

Novartis Pharma Services Romania SRL  
Tel: +40 21 31299 01

**Slovenija**

Novartis Pharma Services Inc.  
Tel: +386 1 300 75 50

**Slovenská republika**

Novartis Slovakia s.r.o.  
Tel: +421 2 5542 5439

**Suomi/Finland**

Novartis Finland Oy  
Puh/Tel: +358 (0)10 6133 200

**Sverige**

Novartis Sverige AB  
Tel: +46 8 732 32 00

**United Kingdom (Northern Ireland)**

Novartis Ireland Limited  
Tel: +44 1276 698370

**Infoleht on viimati uuendatud**

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

## JUHISED LAHUSE VALMISTAMISEKS JA MANUSTAMISEKS

**Järgmine teave on ainult tervishoiutöötajatele:**

**Simulecti tohib manustada üksnes juhul, kui on täiesti kindel, et patsiendile siirdatakse organ ja ta hakkab saama immunosupressiivset ravi.**

Infusiooni- või süstelahuse valmistamiseks tuleb Simulecti pulbrit sisaldavale viaalile aseptika reegleid jälgides lisada 5 ml süstevett pakendis olevast ampullist. Pulbri lahustamiseks tuleb viaali kergelt loksutada, vältides vahu tekkimist. Saadud värvitu ja selge või kergelt küütleval lahusele tuleks kasutada koheselt. Valmistatud lahust peab enne manustamist visuaalselt kontrollima tahkete osakeste suhtes. Võõrkehade esinemisel mitte kasutada. Valmistatud lahuse on keemiliselt ja füüsiliselt stabiilne 24 tundi temperatuuril 2 °C...8 °C või 4 tundi toatemperatuuril. Selle aja jooksul kasutamata jäänud lahuse tuleb hävitada. Mikrobioloogia seisukohalt tuleb valmis lahuse kasutada koheselt. Kui ei kasutata koheselt, siis vastutab kasutaja säilitusaja ja säilitustingimuste jälgimise eest.

Lahustatud Simulecti võib manustada kas intravenoosse infusioonina 20...30 minuti jooksul või boolussüstina veeni. Valmistatud lahuse on isotooniline. Infusiooniks tuleb valmistatud lahuse lahjendada 0,9% naatriumkloriidilahuse või 50 mg/ml (5%) glükoosilahusega 50 ml-ni või suurema lahjenduseni. Esimene annus tuleb manustada 2 tunni jooksul enne transplantatsiooni ja teine annus 4 päeva pärast transplantatsiooni. **Teist annust ei tohi manustada, kui tekib tõsine ülitundlikkusreaktsioon Simulectile või siirdatud organ lõpetab funktsioneerimise.**

Kuna puuduvad andmed Simulecti sobivusest teiste intravenoosselt manustatavate ainetega, ei tohi Simulecti teiste ravimite ega ainetega segada ning selle manustamiseks tuleb kasutada eraldi infusioonisüsteemi.

Kontrollitud on sobivus järgmiste infusioonikomplektidega:

### **Infusioonikott**

- Baxter minibag NaCl 0,9%

### **Infusioonikomplektid**

- Luer Lock™, H. Noolens
- Sterile vented i.v. set, Abbott
- Infusion set, Codan
- Infusomat™, Braun
- Infusionsgerät R 87 plus, Ohmeda
- Lifecare 5000™ Plumset Microdrip, Abbott
- Vented basic set, Baxter
- Flashball device, Baxter
- Vented primary administration set, Imed

Pärast pakendile märgitud kõlblikkusaja lõppu mitte kasutada.

Hoida külmkapis (2 °C...8 °C).

Kasutamata ravimpreparaat või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.

## **Pakendi infoleht: teave kasutajale**

### **Simulect 10 mg süste- või infusioonilahuse pulber ja lahusti** basiliximab (*basiliximabum*)

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

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

#### **Infolehe sisukord**

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

#### **1. Mis ravim on Simulect ja milleks seda kasutatakse**

Simulect kuulub ravimite gruppi, mida nimetatakse immunosuppressantideks. Simulecti manustatakse haiglas täiskasvanutele, noorukitele ja lastele neerusiirdamisel. Immunosuppressandid vähendavad organismi vastureaktsiooni kõige „võõra“ suhtes – sealhulgas ka siirdatud organi suhtes. Meie immuunsüsteem peab siirdatud organit võõrkehaks ning üritab seda ära tõugata. Simulect pärsib immuunsüsteemi teatud rakke, mis siirdatud organit ründavad.

Haiglas manustatakse teile Simulecti kaks korda. Need annused manustatakse enne ja pärast siirdamist. Simulect vähendab 4...6 nädala vältel pärast siirdamist organismi äratõukereaktsiooni uue organi suhtes, mil äratõukereaktsioon on kõige tõenäolisem. Lisaks Simulectile manustatakse teile haiglas veel teisi ravimeid, mis siirdatud neeru äratõukereaktsiooni eest kaitsevad (näiteks tsüklosporiin ja kortikosteroidid) ka pärast haiglast lahkumist.

#### **2. Mida on vaja teada enne Simulecti kasutamist**

Järgige täpselt oma arsti ettekirjutusi. Kui te milleski kahtlete, siis pidage nõu oma arsti, meditsiiniõe või apteekriga.

#### **Simulecti ei tohi teile manustada**

- kui te olete basiliximabi või lõigus 6 „Mida Simulect sisaldab“ loetletud Simulecti mis tahes koostisosade suhtes allergiline (ülitundlik). Informeerige oma arsti, kui kahtlustate, et teil on varasemalt esinenud mõne eelpool nimetatud aine suhtes ülitundlikkusreaktsioon.
- kui te olete rase või toidate last rinnaga.

#### **Hoiatused ja ettevaatusabinõud**

Enne, kui teile manustatakse Simulecti, pidage nõu oma arsti, meditsiiniõe või apteekriga

- kui varasem organsiirdamine on ebaõnnestunud lühikese aja jooksul pärast siirdamist või
- kui teid on varasemalt küll organsiirdamise operatsiooniks ette valmistatud, kuid siirdamist pole teostatud.

Neil juhtudel võidi teile manustada Simulecti. Teie arst täpsustab seda ja arutab teiega läbi korduva ravi võimaluse Simulectiga.

Kui teil on vaja vaktsineerimist, küsige enne nõu oma arstilt.

### **Muud ravimid ja Simulect**

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

### **Eakad patsiendid (üle 65-aastased)**

Eakatele patsientidele võib Simulecti manustada, kuid olemasolevad andmed on piiratud. Enne ravi alustamist Simulectiga võib arst seda teiega arutada.

### **Lapsed ja noorukid (1...17 aastased)**

Lastele ja noorukitele võib Simulecti manustada. Lastel kehakaaluga alla 35 kg kasutatakse väiksemat annust kui täiskasvanutel.

### **Rasedus ja imetamine**

Väga oluline on enne organisiirdamist informeerida oma arsti, kui olete rase või kahtlustate, et võite olla rase. Rasedatele ei tohi Simulecti manustada. Rasedusest hoidumiseks peate kasutama kohaseid rasestumisvastaseid vahendeid ravi ajal ning jätkake nende kasutamist 4 kuud pärast viimast Simulecti manustamist. Informeerige kohe oma arsti, kui vaatamata rasestumisvastaste vahendite kasutamisele rasedute ravi ajal Simulectiga.

Informeerige ka oma arsti, kui toidate last rinnaga. Simulect võib last kahjustada. Ravi ajal Simulectiga ja 4 kuud pärast viimase annuse manustamist ei tohi last rinnaga toita.

Enne ravimi kasutamist raseduse ja rinnaga toitmise ajal pidage nõu oma arsti, meditsiiniõe või apteekriga.

### **Autojuhtimine ja masinatega töötamine**

Puuduvad andmed, et Simulect mõjutaks autojuhtimise või masinatega töötamise võimet.

### **Simulect sisaldab naatriumi ja kaaliumi**

Ravim sisaldab vähem kui 1 mmol (23 mg) naatriumi ühes viaalis, see tähendab põhimõtteliselt „naatriumivaba“.

Ravim sisaldab kaaliumi vähem kui 1 mmol (39 mg) ühes viaalis, st põhiliselt „kaaliumi-vaba“.

## **3. Kuidas Simulecti manustatakse**

Simulecti manustatakse ainult juhul, kui teile siirdatakse uus neer. Haiglas manustatakse teile Simulecti kahel korral 20...30 minutit vältava aeglase veenisise tilkinfusioonina või ühekordse veenisüstena.

Kui teil tekib tõsine ülitundlikkusreaktsioon Simulectile või operatsioonijärgsed komplikatsioonid, nt siirdatud organi äratõukereaktsioon, siis tuleks teise annuse manustamisest loobuda.

Esimene annus manustatakse teile vahetult enne transplantatsiooni ja teine annus 4 päeva peale transplantatsiooni.

### **Tavaline annus lastel ja noorukitel (1...17 aastased)**

- lastele ja noorukitele kehakaaluga alla 35 kg manustatakse iga tilkinfusiooni või süstega 10 mg Simulecti.
- lastele ja noorukitele kehakaaluga üle 35 kg manustatakse iga tilkinfusiooni või süstega 20 mg Simulecti.

### **Tavaline annus täiskasvanutel**

Tilkinfusiooni või süstega manustatav tavaline annus täiskasvanutel on 20 mg.

### **Kui teile manustatakse Simulecti rohkem kui ette nähtud**

Simulecti üleannustamine ei kutsu tõenäoliselt esile kohe täheldatavaid nähte ega sümptomeid, kuid see võib pikaks ajaks nõrgestada teie immuunsüsteemi. Teie arst jälgib hoolikalt kõiki Simulecti toimeid immuunsüsteemile ja vajadusel määrab vastava ravi.

## **4. Võimalikud kõrvaltoimed**

Nagu kõik ravimid, võib ka see ravim põhjustada kõrvaltoimeid, kuigi kõigil neid ei teki.

**Informeerige viivitamatult oma arsti või meditsiiniõde**, kui te ravi ajal Simulectiga või 8 nädala vältel pärast viimast annust **täheldate mõnda ootamatut haigusnähtu või sümptomit**, seda isegi juhul, kui te arvate, et need pole ravimiga seotud.

Simulectiga ravitud patsientidel on esinenud tõsiseid ägedaid allergilisi reaktsioone. Informeerige kohe oma arsti või meditsiiniõde, kui te märkate järgmisi allergianähte: lööve, nahasügelus või nõgeslööve, näo, keele või muude kehaosade turse, südamepekslemine, peapööritus, pearinglus, õhupuudus, aevastamine, vilisev hingamine või hingamisraskus, tõsiselt vähenenud urineerimine või palavik ja griptäolised sümptomid.

Lastel on kõige sagedamini täheldatud kõrvaltoimeteks kõhukinnisus, liigne karvakasv, vesine nohu või ninakinnisus, palavik, kõrge vererõhk ja erinevad infektsioonid.

Täiskasvanutel on kõige sagedamini täheldatud kõrvaltoimeteks kõhukinnisus, iiveldus, kõhulahtisus, kehakaalu suurenemine, peavalu, valu, käte, säärted ja labajalgade tursed, kõrge vererõhk, aneemia, muutused vereanalüüsid (kaaliumi, kolesterooli, fosfori ja kreatiniini sisalduse muutused), operatsioonihaavaga seotud tüsistused ja erinevad infektsioonid.

### **Kõrvaltoimetest teatamine**

Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõdega. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Kõrvaltoimetest võite ka ise teatada riikliku teavitussüsteemi (vt V lisa) kaudu. Teatades aitate saada rohkem infot ravimi ohutusest.

## **5. Kuidas Simulecti säilitada**

Hoidke seda ravimit laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

Ärge kasutage seda ravimit pärast kõlblikkusaega, mis on märgitud karbil ja sildil pärast „EXP“. Kõlblikkusaeg viitab selle kuu viimasele päevale.

Hoida külmkapis (2 °C...8 °C).

## 6. Pakendi sisu ja muu teave

### Mida Simulect sisaldab

- Toimeaine on basiliksimab. Üks viaal sisaldab 10 mg basiliksimabi.
- Teised koostisosad on kaaliumdivesinikfosfaat, veevaba dinaatriumvesinikfosfaat, naatriumkloriid, sahharoos, mannitool (E421), glütsiin.

### Kuidas Simulect välja näeb ja pakendi sisu

Simulecti turustatakse valge pulbrina värvitus klaasviaalis, mis sisaldab 10 mg basiliksimabi. Lisaks sellele on pakendis veel värvitu klaasampull 5 ml steriilse süsteveega. 2,5 ml süsteveest kasutatakse pulbri lahustamiseks enne manustamist.

Simulect on saadaval ka 20 mg basiliksimabi sisaldavates klaasviaalides.

### Müügiloa hoidja

Novartis Europharm Limited  
Vista Building  
Elm Park, Merrion Road  
Dublin 4  
Iirimaa

### Tootja

Novartis Farmacéutica S.A.  
Gran Via de les Corts Catalanes, 764  
08013 Barcelona  
Hispaania

Novartis Pharma GmbH  
Roonstrasse 25  
90429 Nürnberg  
Saksamaa

Lisaküsimuste tekkimisel selle ravimi kohta pöörduge palun müügiloa hoidja kohaliku esindaja poole:

#### **België/Belgique/Belgien**

Novartis Pharma N.V.  
Tél/Tel: +32 2 246 16 11

#### **България**

Novartis Bulgaria EOOD  
Тел.: +359 2 489 98 28

#### **Česká republika**

Novartis s.r.o.  
Tel: +420 225 775 111

#### **Danmark**

Novartis Healthcare A/S  
Tlf: +45 39 16 84 00

#### **Deutschland**

Novartis Pharma GmbH  
Tel: +49 911 273 0

#### **Lietuva**

SIA Novartis Baltics Lietuvos filialas  
Tel: +370 5 269 16 50

#### **Luxembourg/Luxemburg**

Novartis Pharma N.V.  
Tel: +32 2 246 16 11

#### **Magyarország**

Novartis Hungária Kft.  
Tel.: +36 1 457 65 00

#### **Malta**

Novartis Pharma Services Inc.  
Tel: +356 2122 2872

#### **Nederland**

Novartis Pharma B.V.  
Tel: +31 88 04 52 111

**Eesti**

SIA Novartis Baltics Eesti filiaal  
Tel: +372 66 30 810

**Ελλάδα**

Novartis (Hellas) A.E.B.E.  
Τηλ: +30 210 281 17 12

**España**

Novartis Farmacéutica, S.A.  
Tel: +34 93 306 42 00

**France**

Novartis Pharma S.A.S.  
Tél: +33 1 55 47 66 00

**Hrvatska**

Novartis Hrvatska d.o.o.  
Tel. +385 1 6274 220

**Ireland**

Novartis Ireland Limited  
Tel: +353 1 260 12 55

**Ísland**

Vistor hf.  
Sími: +354 535 7000

**Italia**

Novartis Farma S.p.A.  
Tel: +39 02 96 54 1

**Κύπρος**

Novartis Pharma Services Inc.  
Τηλ: +357 22 690 690

**Latvija**

SIA Novartis Baltics  
Tel: +371 67 887 070

**Norge**

Novartis Norge AS  
Tlf: +47 23 05 20 00

**Österreich**

Novartis Pharma GmbH  
Tel: +43 1 86 6570

**Polska**

Novartis Poland Sp. z o.o.  
Tel.: +48 22 375 4888

**Portugal**

Novartis Farma - Produtos Farmacêuticos, S.A.  
Tel: +351 21 000 8600

**România**

Novartis Pharma Services Romania SRL  
Tel: +40 21 31299 01

**Slovenija**

Novartis Pharma Services Inc.  
Tel: +386 1 300 75 50

**Slovenská republika**

Novartis Slovakia s.r.o.  
Tel: +421 2 5542 5439

**Suomi/Finland**

Novartis Finland Oy  
Puh/Tel: +358 (0)10 6133 200

**Sverige**

Novartis Sverige AB  
Tel: +46 8 732 32 00

**United Kingdom (Northern Ireland)**

Novartis Ireland Limited  
Tel: +44 1276 698370

**Infoleht on viimati uuendatud**

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

## JUHISED LAHUSE VALMISTAMISEKS JA MANUSTAMISEKS

**Järgmine teave on ainult tervishoiutöötajatele:**

**Simulect 10 mg tohib manustada üksnes juhul, kui on täiesti kindel, et patsiendile siirdatakse organ ja ta hakkab saama immunosupressiivset ravi.**

Infusiooni- või süstelahuse valmistamiseks tuleb pakendis olevast 5 ml ampullist võtta aseptiliselt 2,5 ml süstevett ja lisada see 2,5 ml süstevett aseptika reegleid jälgides Simulecti pulbrit sisaldavale viaalile. Pulbri lahustamiseks tuleb viaali kergelt loksutada, vältides vahu tekkimist. Saadud värvitu ja selge või kergelt küütleval lahus tuleks kasutada koheselt. Valmislahust peab enne manustamist visuaalselt kontrollima tahkete osakeste suhtes. Võõrkehade esinemisel mitte kasutada. Valmislahus on keemiliselt ja füüsikaliselt stabiilne 24 tundi temperatuuril 2 °C...8 °C 4 tundi toatemperatuuril. Selle aja jooksul kasutamata jäänud lahust tuleb hävitada. Mikrobioloogia seisukohalt tuleb valmis lahus kasutada koheselt. Kui ei kasutata koheselt, siis vastutab kasutaja säilitusaja ja säilitustingimuste jälgimise eest.

Lahustatud Simulecti võib manustada kas intravenoosse infusioonina 20...30 minuti jooksul või boolussüstina veeni. Valmislahus on isotooniline. Infusiooniks tuleb valmislahus lahjendada 0,9% naatriumkloriidilahuse või 50 mg/ml (5%) glükoosilahusega 25 ml-ni või suurema lahjenduseni. Esimene annus tuleb manustada 2 tunni jooksul enne transplantatsiooni ja teine annus 4 päeva pärast transplantatsiooni. **Teist annust ei tohi manustada, kui tekib tõsine ülitundlikkusreaktsioon Simulectile või siirdatud organ lõpetab funktsioneerimise.**

Kuna puuduvad andmed Simulecti sobivusest teiste intravenoosselt manustatavate ainetega, ei tohi Simulecti teiste ravimite ega ainetega segada ning selle manustamiseks tuleb kasutada eraldi infusioonisüsteemi.

Kontrollitud on sobivus järgmiste infusioonikomplektidega:

### **Infusioonikott**

- Baxter minibag NaCl 0,9%

### **Infusioonikomplektid**

- Luer Lock™, H. Noolens
- Sterile vented i.v. set, Abbott
- Infusion set, Codan
- Infusomat™, Braun
- Infusionsgerät R 87 plus, Ohmeda
- Lifecare 5000™ Plumset Microdrip, Abbott
- Vented basic set, Baxter
- Flashball device, Baxter
- Vented primary administration set, Imed

Pärast pakendile märgitud kõlblikkusaja lõppu mitte kasutada.

Hoida külmkapis (2 °C...8 °C).

Kasutamata ravimpreparaat või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.